

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lutathera 370 MBq/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Radioaktivitātes kopējais apjoms vienas devas flakonā ir 7 400 MBq uz infūzijas dienu un laiku. Ņemot vērā 370 MBq/ml fiksēto volumetrisko aktivitāti kalibrēšanas dienā un laikā, šķidruma tilpums flakonā ir diapazonā no 20,5 līdz 25,0 ml, lai nodrošinātu nepieciešamo radioaktivitātes apjomu infūzijas dienā un laikā.

Fizikālās īpašības

Lutēcija-177 pussabrukšanas periods ir 6,647 dienas. Lutēcijs-177 sabrūk β^- emisijas rezultātā līdz stabilam hafnijam-177, ar visbiežāk emitēto β^- (79,3%), kura maksimālā enerģija ir 0,498 MeV. Vidējā bēta enerģija ir aptuveni 0,13 MeV. Tiek izstarota arī zema līmeņa gamma enerģija, piemēram, 113 keV (6,2%) un 208 keV (11%).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Svarīgi drošuma norādījumi

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

Pacienta identifikācija

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

Devas

Pieaugušajiem

Ieteicamais ārstēšanas režīms ar Lutathera pieaugušajiem ietver 4 infūzijas pa 7 400 MBq katrā. Ieteicamais intervāls starp ievadīšanas reizēm ir 8 nedēļas (± 1 nedēļa).

Informācija par devu pielāgošanu, lai ārstētu smagas vai nepanesamas nevēlamās zāļu blakusparādības, ir sniegta attiecīgajā sadaļā zemāk.

Aminoskābju šķīdums

Lai nodrošinātu nieru aizsardzību, intravenozi ir jāievada L-lizīnu un L-arginīnu saturošs aminoskābju šķīdums 4 stundu laikā (skatīt sastāvu 1. un 2. tabulā). Aminoskābju šķīduma infūzija ir jāuzsāk 30 minūtes pirms Lutathera infūzijas sākuma. Vēlamā metode ir aminoskābju šķīduma un Lutathera infūzija caur atsevišķu venozo pieeju katrā pacienta rokā. Tomēr, ja divas intravenozas līnijas nav iespējamās sliktas venozās piekļuves vai institucionālās/klīniskās izvēles dēļ, aminoskābju šķīdumu un Lutathera var ievadīt caur vienu un to pašu līniju caur trīscēļu vārstu, ņemot vērā plūsmas ātrumu un venozās piekļuves uzturēšanu. Aminoskābju šķīduma devu nedrīkst samazināt pat tad, ja tiek ievadīta samazināta Lutathera deva.

Aminoskābju šķīdums, kas satur tikai L-lizīnu un L-arginīnu 1. tabulā norādītajos daudzumos, tiek uzskatīts par izvēles zālēm tā nelielā kopējā infūzijas tilpuma un zemās osmolalitātes dēļ.

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

1. tabula Uz vietas gatavota (ekstemporāla) aminoskābju šķīduma sastāvs

Savienojums	Daudzums
L-lizīna HCl	25 g*
L-arginīna HCl	25 g**
Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām vai ūdens injekcijām	1 l
* ekvivalents 20,0 g L-lizīna ** ekvivalents 20,7 g L-arginīna	

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

2. tabula Tirdzniecībā pieejamo aminoskābju šķīdumu specifikācija

Apraksts	Specifikācija
L-lizīna HCl	No 18 līdz 25 g*
L-arginīna HCl	No 18 līdz 25 g**
Tilpums	1 - 2 l
Osmolalitāte	< 1 200 mOsmol/kg
* ekvivalents 14,4-20 g L-lizīna ** ekvivalents 14,9-20,7 g L-arginīna	

Terapijas kontrole

Pirms katras ievadīšanas, kā arī ārstēšanas laikā ar Lutathera jāveic laboratoriskie izmeklējumi, lai novērtētu pacienta stāvokli un pēc nepieciešamības pielāgotu terapijas protokolu (devu, intervālu starp infūzijām, infūziju skaitu) (skatīt 3. tabulu).

Pirms katras infūzijas veic vismaz šādas laboratoriskas analīzes:

- hematoloģija (hemoglobīns [Hb], leikocītu skaits ar leikocitāro formulu, trombocītu skaits);
- nieru funkcija (seruma kreatinīns un kreatinīna klīrenss, izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu);
- aknu funkcija (alanīna aminotransferāze [ALT], aspartāta aminotransferāze [AST], seruma albumīns, starptautiskā normalizētā attiecība (*international normalised ratio*, INR) un bilirubīns).

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

Devu modificēšana

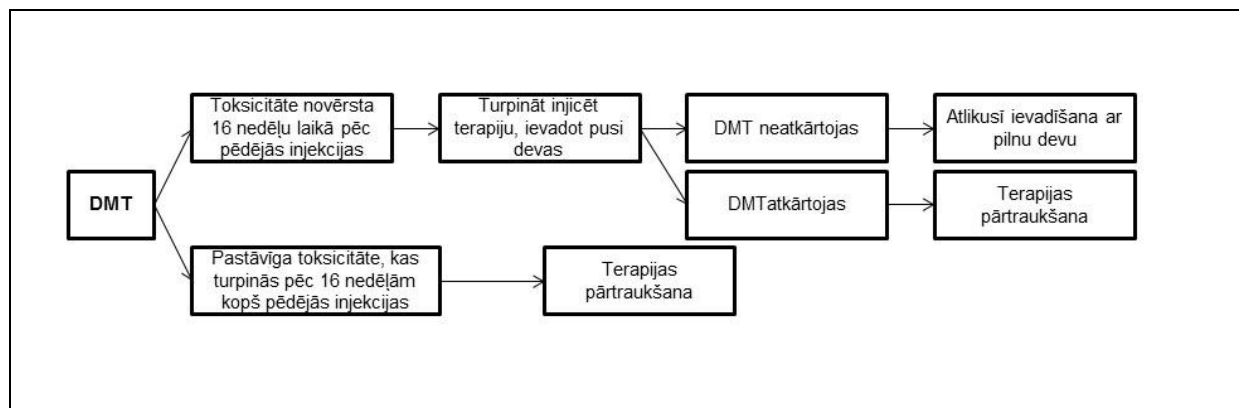
Smagu vai nepanesamu nevēlamo zāļu blakusparādību ārstēšanai var būt nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana uz laiku (zāļu ievadīšanas intervāla pagarināšana no 8 nedēļām līdz 16 nedēļām), devas samazināšana vai Lutathera terapijas pilnīga pārtraukšana (skatīt 3. tabulu un 1. attēlu).

3. tabula Ieteicamās Lutathera devas modifikācijas nevēlamo zāļu blakusparādību gadījumā

Nevēlamā zāļu blakusparādība	Nevēlamās zāļu blakusparādības smaguma pakāpe	Devas modifikācija
Trombocitopēnija	Konstatējot pirmo reizi: 2. pakāpe (trombocīti $<75 - 50 \times 10^9/l$) 3. pakāpe (trombocīti $<50 - 25 \times 10^9/l$) 4. pakāpe (trombocīti $<25 \times 10^9/l$)	Atlieciet devas ievadīšanu līdz pilnīgai vai daļējai novēršanai (0. - 1. pakāpe). Pacientiem ar pilnīgu vai daļēju novēršanu atsāciet Lutathera 3 700 MBq (100 mCi) devā. Ja samazinātā deva neizraisa 2., 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju, kā nākamo ievadiet Lutathera 7 400 MBq (200 mCi) devu. Pilnīgi pārtrauciet Lutathera lietošanu 2. vai augstākas pakāpes trombocitopēnijas gadījumā, kuras gadījumā nepieciešamais intervāls starp devām pārsniedz 16 nedēļas.
	Atkārtota 3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtrauciet Lutathera lietošanu.
Anēmija un neitropēnija	Konstatējot anēmiju pirmo reizi: 3. pakāpe (Hb $<8,0$ g/dl); indicēta transfūzija	Atlieciet devas ievadīšanu līdz pilnīgai vai daļējai novēršanai (0., 1. vai 2. pakāpe).
	4. pakāpe (dzīvībai bīstamas sekas)	Pacientiem ar pilnīgu vai daļēju novēršanu atsāciet Lutathera 3 700 MBq (100 mCi) devā. Ja samazinātā deva neizraisa 3. vai 4. pakāpes anēmiju vai neitropēniju, kā nākamo ievadiet Lutathera 7 400 MBq (200 mCi) devu.
	Konstatējot neitropēniju pirmo reizi: 3. pakāpe (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits [ANS] $<1,0 - 0,5 \times 10^9/l$) 4. pakāpe (ANS $<0,5 \times 10^9/l$)	Pilnīgi pārtrauciet Lutathera lietošanu 3. vai augstākas pakāpes anēmijas vai neitropēnijas gadījumā, kuras gadījumā nepieciešamais intervāls starp devām pārsniedz 16 nedēļas.
	Atkārtota 3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtrauciet Lutathera lietošanu.

Nieru toksicitāte	Konstatējot pirmo reizi: <ul style="list-style-type: none"> • kreatinīna klīrensu zem 40 ml/min; aprēķinātu pēc <i>Cockcroft-Gault formulas</i> ar aktuālo ķermeņa masu; vai • seruma kreatinīna līmeņa pieaugumu par 40%, salīdzinot ar sākumstāvokli, vai • kreatinīna klīrensa samazināšanos par 40%, salīdzinot ar sākumstāvokli; aprēķinātu pēc <i>Cockcroft-Gault formulas</i> ar aktuālo ķermeņa masu 	Atlieciet devas ievadīšanu līdz simptomu izzušanai, vai līdz sākumstāvokļa vērtībām. Pacientiem ar izzudušiem simptomiem vai vērtību atgriešanos sākumstāvoklī, atsāciet Lutathera 3 700 MBq (100 mCi) devā. Ja samazinātā deva neizraisa nieru toksicitāti, kā nākamo ievadiet Lutathera 7 400 MBq (200 mCi) devu. Pilnīgi pārtrauciet Lutathera lietošanu nieru toksicitātes gadījumā, kuras gadījumā nepieciešamais intervāls starp devām pārsniedz 16 nedēļas.
	Atkārtota nieru toksicitāte.	Pilnīgi pārtrauciet Lutathera lietošanu.
Hepatotoksicitāte	Konstatējot pirmo reizi: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinēmiju >3 reizes augstāku par normas augšējo robežvērtību (3. vai 4. pakāpe), vai • Albuminēmiju <30 g/l ar INR >1,5. 	Atlieciet devas ievadīšanu līdz simptomu izzušanai, vai līdz sākumstāvokļa vērtībām. Pacientiem ar izzudušiem simptomiem vai vērtību atgriešanos sākumstāvoklī, atsāciet Lutathera 3 700 MBq (100 mCi) devā. Ja samazinātā deva neizraisa hepatotoksicitāti, kā nākamo ievadiet Lutathera 7 400 MBq (200 mCi) devu. Pilnīgi pārtrauciet Lutathera lietošanu hepatotoksicitātes gadījumā, kuras gadījumā nepieciešamais intervāls starp devām pārsniedz 16 nedēļas.
	Atkārtota hepatotoksicitāte	Pilnīgi pārtrauciet Lutathera lietošanu.
Jebkura cita CTCAE* 3. vai 4. pakāpes nevēlama blakusparādība ¹	Konstatējot pirmo reizi 3. vai 4. pakāpi	Atlieciet devas ievadīšanu līdz pilnīgai vai daļējai novēršanai (0. - 2. pakāpe). Pacientiem ar pilnīgu vai daļēju novēršanu, atsāciet Lutathera 3 700 MBq (100 mCi) devā. Ja samazinātā deva neizraisa 3. vai 4. pakāpes toksicitāti, kā nākamo ievadiet Lutathera 7 400 MBq (200 mCi) devu. Pilnīgi pārtrauciet Lutathera lietošanu 3. vai augstākas pakāpes nevēlamu blakusparādību gadījumā, kuras gadījumā nepieciešamais intervāls starp devām pārsniedz 16 nedēļas.
	Atkārtota 3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtrauciet Lutathera lietošanu.
¹ Devas pielāgošana nav nepieciešama 3. vai 4. pakāpes hematoloģiskas toksicitātes gadījumā tikai limfopēnijas dēļ. *CTCAE: Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), Nacionālais Vēža institūts (<i>National Cancer Institute</i>)		

1. attēls Norādījumu pārskats devu modificēšanai



DMT: devu modificējoša toksicitāte

Citi gadījumi, kad jāapsver Lutathera lietošanas pārtraukšana uz laiku, ir akūta slimība (piemēram, urīnceļu infekcija), kas, pēc ārsta uzskatiem, varētu palielināt ar Lutathera ievadīšanu saistītos riskus un kas būtu jānovērš vai jāstabilizē pirms ārstēšanas atsākšanas; vai lielas ķirurģiskas operācijas, kuru gadījumā ārstēšana jāpārtrauc uz 12 nedēļām pēc operācijas veikšanas datuma.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Nav nepieciešama devas pielāgošana 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, jo klīniskās pieredzes laikā nav noteiktas atšķirības reakcijā uz ārstniecības līdzekli starp gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem. Tomēr, tā kā gados vecākiem pacientiem (≥ 70 gadiem) ir paaugstināts hematotoksicitātes risks, šajā populācijā iesaka nodrošināt rūpīgu novērošanu, lai veiktu ātru devas pielāgošanu (DMT).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešams rūpīgi apsvērt ievadāmo zāļu iedarbību, jo iespējama palielināta starojuma iedarbība. Lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīda farmakokinētikas profils un drošums pacientiem ar esošiem smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min, aprēķinot pēc *Cockcroft-Gault* formulas) vai terminālu nieru slimību nav pētīts. Ārstēšana ar Lutathera pacientiem ar nieru mazspēju, ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ārstēšana ar Lutathera pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna klīrenss ir <40 ml/min (aprēķinot pēc *Cockcroft-Gault* formulas), nav ieteicama. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuru sākotnējais kreatinīna klīrenss ir ≥ 40 ml/min, devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr, tā kā ir zināms, ka šīs zāles ievērojamā apjomā izvadās caur nierēm, ārstēšanas laikā biežāk jākontrolē nieru funkcija, jo šiem pacientiem ir palielināts toksicitātes risks. Sīkāku informāciju par pacientu ar nieru toksicitāti ārstēšanu skatiet 3. tabulā 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nepieciešams rūpīgi apsvērt ievadāmo zāļu iedarbību, jo iespējama palielināta starojuma iedarbība. Lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīda farmakokinētikas profils un drošums pacientiem ar esošiem smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīts (kopējais bilirubīns >3 reizes lielāks par normas augšējo robežu, neatkarīgi no AST līmeņa). Pacienti ar esošiem aknu darbības traucējumiem, kuriem kopējais bilirubīns >3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu vai albuminēmiju <30 g/l un INR $>1,5$ ar Lutathera jāārstē tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas. Pacientiem ar sākotnējiem viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama.

Sīkāku informāciju par to, kā ārstēt pacientus ar hepatotoksicitāti, skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.4. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija

Lutathera nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā GEP-NET (izņemot neuroblastomu, neirogānglioblastomu un feohromocitomu) gadījumā.

Lietošanas veids

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

Lietošanas norādījumi

Ieteicamās devas ievadīšanai var izmantot gravitācijas metodi, peristaltisko sūkņa metodi vai šļirces sūkņa metodi. Ārstējošie veselības aprūpes speciālisti var izmantot citas metodes, ko uzskata par piemērotām un drošām, jo īpaši, ja nepieciešama devas samazināšana.

Izmantojot gravitācijas metodi vai peristaltiskā sūkņa metodi, Lutathera jāievada tieši no oriģinālā iepakojuma. Lietojot samazinātu Lutathera devu pēc devas pielāgošanas nevēlamu blakusparādību gadījumā, jāizmanto peristaltiskā sūkņa metode vai šļirces sūkņa metode (skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā). Izmantojot gravitācijas metodi, lai ievadītu samazinātu Lutathera devu, var rasties nepareizs Lutathera tilpums, ja deva pirms ievadīšanas netiek pielāgota. Neatkarīgi no izmantotās ievadīšanas metodes jāapsver radiācijas drošības pasākumi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Tabulā zemāk apkopota visa Lutathera ievadīšanas procedūra:

4. tabula Procedūra pretvemšanas, aminoskābju šķīduma un Lutathera ievadīšanai

Ievadītās aktīvās vielas	Sākuma laiks (min.)	Infūzijas ātrums (ml/h)	Ilgums
Pretvemšanas līdzeklis	Vismaz 30 minūtes pirms aminoskābju šķīduma ievadīšanas	Saskaņā ar zāļu izrakstīšanas informāciju	Saskaņā ar zāļu izrakstīšanas informāciju
Aminoskābju šķīdums, sagatavots uz vietas ekstemporāli (1 l) vai tirgū pieejamais (no 1 līdz 2 l)	0	250-500 atkarībā no tilpuma	4 stundas
Lutathera ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām	30	Līdz 400	30 ± 10 minūtes

Ieteikumus par sagatavošanas metodi un intravenozas ievadīšanas metodēm lietošanai skatīt 12. apakšpunktā.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Individuāla pacienta ieguvuma-riska pamatojums

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

Ņemot vērā Lutathera darbības mehānismu un panesamības profilu (skatīt 4.8. apakšpunktu), nav ieteicams sākt ārstēšanu ar Lutathera pacientiem ar somatostatīna receptoru negatīviem vai jauktiem viscerāliem bojājumiem pēc somatostatīna receptoru attēlveidošanas datiem.

Mielosupresija

Nevēlamo hematoloģisko blakusparādību iespējamības dēļ jākontrolē asins aina sākumstāvoklī, pirms katras Lutathera devas terapijas laikā, un līdz iespējamās toksicitātes novēršanai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar pavājinātu kaulu smadzeņu funkciju un pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši ķīmijterapiju vai eksternālu staru terapiju (iesaiņot vairāk nekā 25% kaulu smadzeņu), Lutathera ārstēšanas laikā var būt lielāks hematoloģiskās toksicitātes risks. Ārstēšana nav ieteicama pacientiem ar smagiem hematoloģiskās funkcijas traucējumiem sākumstāvoklī un terapijas laikā (piemēram, Hb <4,9 mmol/l vai 8 g/dl, trombocīti <75 x 10⁹/l vai leikocīti <2 x 10⁹/l), ja vien tas nav saistīts tikai ar limfopēniju.

Mielodisplastiskais sindroms un akūta leukēmija

Novēlots mielodisplastiskais sindroms (MDS) un akūta leukēmija (AL) ir novērota pēc ārstēšanas ar Lutathera (skatīt 4.8. apakšpunktu) un rodas apmēram 29 mēnešus (9–45) MDS gadījumā un 55 mēnešus (32–125) pēc pirmās Lutathera infūzijas AL gadījumā. Ar šo terapiju saistīto sekundāro mieloīdo neoplazmu (t-MN) etioloģija nav skaidra. Tādi faktori kā, piemēram, vecums >70 gadiem, nieru darbības traucējumi, sākumstāvokļa citopēnijas, vairākas iepriekšējas terapijas anamnēzē, ķīmijterapijas līdzekļu (jo īpaši alkilējošu vielu) iedarbība anamnēzē, kā arī staru terapija anamnēzē, uzskatāmi par potenciāliem MDS/AL riska un/vai veicinošiem faktoriem.

Nieru toksicitāte

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

Aminoskābju šķīduma ievadīšanas laikā un vairākas stundas pēc ievadīšanas pacientiem jāiesaka uzturēt hidratāciju un bieži urinēt pirms Lutathera ievadīšanas, tās ievadīšanas dienā un nākamajā dienā (piemēram, 1 glāze ūdens katru stundu).

Nieru darbība, nosakot to pēc kreatinīna serumā un aprēķinot kreatinīna klirensu pēc *Cockcroft-Gault* formulas, jānovērtē attiecībā pret sākumstāvokli vismaz pirmā gada laikā pēc ārstēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sākumstāvoklī vai nieru vai urīnceļu patoloģijām var būt paaugstināts toksicitātes risks paaugstinātas radioaktivitātes iedarbības dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar kreatinīna klirensu <50 ml/min jāņem vērā aminoskābju šķīduma izraisīts paaugstināts pārejošas hiperkaliēmijas risks (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” par vienlaikus ievadāmo nefroprotektīvo aminoskābju šķīdumu).

Hepatotoksicitāte

Tā kā daudziem pacientiem, kam ir nozīmēta Lutathera terapija, ir metastāzes aknās, pacientus ar izmainītu sākumstāvokļa aknu darbību parasti novēro. Pacientiem ar metastāzēm aknās vai jau esošiem smagiem aknu darbības traucējumiem starojuma iedarbības ietekmē var būt paaugstināts hepatotoksicitātes risks. Tāpēc ārstēšanas laikā ieteicams novērot ALT, AST, bilirubīnu, seruma albumīnu un INR (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par paaugstinātas jutības reakciju gadījumiem (tostarp atsevišķiem angioedēmas gadījumiem) pacientiem, kuri ārstēti ar Lutathera (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nopietnu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā notiekošā Lutathera infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Tūlītējai lietošanai jābūt pieejamām atbilstošām zālēm un iekārtām šādu reakciju ārstēšanai.

Slikta dūša un vemšana

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

Somatostatīna analogu vienlaicīga lietošana

Somatostatīns un tā analogi konkurējoši saistās ar somatostatīna receptoriem un var traucēt Lutathera iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Neiroendokrīno hormonu krīzes

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

Audzēja sabrukšanas sindroms

Pēc terapijas ar lutēciju-177 saturošām zālēm ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir nieru mazspēja un augsta audzēja slodze, var būt paaugstināts risks, un viņi jāārstē ievērojot lielāku piesardzību. Ārstēšanas sākumā un tās laikā jānovērtē nieru darbība un elektrolītu līdzsvars.

Noteikumi aizsardzībai pret radioaktīvo starojumu

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

Pēc Lutathera ievadīšanas pacientiem jāiesaka saglabāt hidratāciju un bieži urinēt pirms Lutathera ievadīšanas, tās ievadīšanas dienā un nākamajā dienā (piemēram, 1 glāze ūdens katru stundu), lai atvieglotu izvadišanu. Turklāt viņiem jāiesaka arī izkārņīties katru dienu un, ja nepieciešams, lietot caurejas līdzekli. No urīna un fēcēm jāatbrīvojas atbilstoši valsts tiesību aktiem.

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

Pirms izrakstīšanas pacientam jāizskaidro nepieciešamie noteikumi, kas nodrošinās aizsardzību pret radioaktīvo starojumu, saskarei ar citiem tās pašas māsaiņniecības locekļiem un plašāku sabiedrību, kā arī vispārējie piesardzības pasākumi, kas pacientam jāievēro ikdienas aktivitātēs pēc ārstēšanas (kā minēts nākamajā rindkopā un lietošanas pamācībā), lai samazinātu radiācijas ietekmi uz citiem.

Pēc katras ievadīšanas var ņemt vērā šādus vispārīgus ieteikumus, kā arī valsts, vietējās un institucionālās procedūras un noteikumus:

- 7 dienas jāierobežo cieša saskare (tuvāk par 1 metru) ar citiem cilvēkiem.
- Bērniem un/vai grūtniecēm cieša saskare (tuvāk par 1 metru) jāierobežo līdz mazāk nekā 15 minūtēm dienā 7 dienas.
- Pacienti 7 dienas jāguļ atsevišķā guļamistabā no citiem cilvēkiem.
- Pacienti 15 dienas jāguļ atsevišķā guļamistabā no bērniem un/vai grūtniecēm.

Ieteicamie pasākumi ekstravazācijas gadījumā

Valkāt vienreiz lietojamus ūdensizturīgus cimdus. Zāļu infūzija nekavējoties jāpārtrauc, un ievadīšanas ierīce (katetrs u.c.) jāizņem. Jāinformē ārsts radiologs un radiologijas farmaceits.

Visi ievadīšanas ierīču materiāli jā saglabā, lai izmērītu reziduālo radioaktivitāti un faktiski ievadīto radioaktivitāti un noteiktu absorbēto devu. Ekstravazācijas zona jāatzīmē ar nenomazgājamu zīmuli, un, ja iespējams, jāuzņem tās fotoattēls. Ieteicams reģistrēt ekstravazācijas laiku un aprēķināto ekstravazācijas tilpumu.

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

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

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

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

Pacienti ar urīna nesaturēšanu

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

Pacienti ar metastāzēm smadzenēs

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

Sekundāras ļaundabīgas neoplazmas

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

Citi pacienti ar riska faktoriem

Pacientiem, kam ir kāds no tālāk uzskaitītajiem stāvokļiem, ir lielāka tendence attīstīties blakusparādībām. Tāpēc šos pacientus ārstēšanas laikā rekomendē novērot biežāk. Devas modificējošas toksicitātes gadījumā, lūdzu, skatiet 3. tabulu.

- metastāzes kaulos;
- iepriekšējas onkoloģiskās radiometaboliskās terapijas ar ^{131}I savienojumiem vai jebkuras citas terapijas, kurās izmantoti neizolēti radioaktīvā starojuma avoti;
- citi ļaundabīgie audzēji anamnēzē, izņemot, ja pacientam vismaz 5 gadus ir remisija.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pacientēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās Lutathera devas lietošanas lietot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacientiem vīriešiem ar reproduktīvā potenciāla partnerēm jāiesaka ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Lutathera devas lietošanas lietot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Īpaši brīdinājumi un piesardzība attiecībā uz vienlaikus ievadāmo nefroprotektīvu aminoskābju šķīdumu

Hiperkaliēmija

Pacientiem, kuri saņem arginīnu un lizīnu, var būt pārejoša kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, kas parasti normalizējas 24 stundu laikā pēc aminoskābju šķīduma infūzijas sākuma. Pacientiem ar samazinātu kreatinīna klīrensu var būt paaugstināts pārejošas hiperkaliēmijas risks (skatīt "Nieru toksicitāte" 4.4. apakšpunktā).

Pirms katras aminoskābju šķīdumu ievades jākontrolē kālija līmenis serumā. Hiperkaliēmijas gadījumā jāprecizē, vai pacientam nav bijusi hiperkaliēmija anamnēzē, un kādas ir vienlaikus lietotās zāles. Pirms infūzijas uzsākšanas hiperkaliēmija atbilstoši jākorģē.

Iepriekš esošas klīniski nozīmīgas hiperkaliēmijas gadījumā ar otru analīžu kontroli pirms aminoskābju šķīduma infūzijas jāapstiprina, ka hiperkaliēmija ir sekmīgi koriģēta. Rūpīgi jānovēro, vai pacientam neattīstās hiperkaliēmijas pazīmes un simptomi, piem., aizdusa, vājums, tirpšana, sāpes krūtīs un sirdsdarbības traucējumi (vadīšanas traucējumi un sirds aritmijas). Pirms pacienta izrakstīšanas jāveic elektrokardiogramma (EKG).

Neatkarīgi no sākotnējā kālija līmeņa serumā infūzijas laikā jākontrolē vitālie rādītāji. Pacientiem jāiesaka saglabāt hidratāciju un bieži urinēt pirms Lutathera ievadīšanas, tās ievadīšanas dienā un nākamajā dienā (piemēram, 1 glāze ūdens katru stundu), lai veicinātu kālija izvadīšanu.

Ja aminoskābju šķīduma infūzijas laikā parādās hiperkaliēmijas simptomi, nepieciešama atbilstoša korekcija. Smagas simptomātiskas hiperkaliēmijas gadījumā jāapsver aminoskābju šķīduma infūzijas pārtraukšana, ņemot vērā nefroprotektīvas iedarbības un akūtas hiperkaliēmijas ieguvuma/riska attiecību.

Sirds mazspēja

Sakarā ar iespējamām klīniskām komplikācijām, kas saistītas ar tilpuma pārslodzi, pacientiem ar smagu sirds mazspēju, kas NYHA (Ņujorkas Sirds asociācija (*New York Heart Association*)) klasifikācijā definēta kā III vai IV klase, arginīns un lizīns jālieto ar piesardzību. Pacientiem ar smagu sirds mazspēju, kas NYHA klasifikācijā definēta kā III vai IV klase, ārstēšanu var uzsākt tikai pēc rūpīga ieguvuma un riska novērtējuma, ņemot vērā aminoskābju šķīduma tilpumu un osmolalitāti.

Metabolā acidoze

Metabolā acidoze ir novērota gadījumos, kad kompleksi aminoskābju šķīdumi tiek ievadīti pilnas parenterālas barošanas (PPB) ietvaros. Skābju-bāzes līdzsvara izmaiņas maina ekstracelulārā-intracelulārā kālija līdzsvaru, un acidozes attīstība var būt saistīta ar strauju kālija līmeņa paaugstināšanos plazmā.

Īpaši brīdinājumi

Nātrija saturs

Šīs zāles satur līdz 3,5 mmol (81,1 mg) nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 4% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Piesardzības pasākumus attiecībā uz apkārtējo vidi skatiet 6.6. apakšpunktā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Somatostatīna analogi

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

Glikokortikoidi

Ir zināmi pierādījumi, ka glikokortikoidi var inducēt 2 apakštipa somatostatīna receptoru (SST2) ekspresijas nomākumu. Tāpēc piesardzības nolūkā Lutathera terapijas laikā jāizvairās atkārtoti ievadīt lielas glikokortikoīdu devas. Pacientiem ar glikokortikoīdu terapiju anamnēzē rūpīgi jāizvērtē somatostatīna receptoru ekspresijas pietiekamība. Nav zināms, vai vai periodiska glikokortikoīdu lietošana sliktas dūšas un vemšanas novēršanai Lutathera lietošanas laikā varētu inducēt SST2 ekspresijas nomākumu. Piesardzības nolūkā jāizvairās lietot glikokortikoidus kā profilaktiskus pretvemšanas līdzekļus. Gadījumos, kad iepriekšējā ārstēšana pret sliktu dūšu un vemšanu pirms aminoskābju šķīduma infūzijas nav pietiekama, var lietot vienu glikokortikoīdu devu, nodrošinot, ka tā netiek ievadīta pirms Lutathera infūzijas uzsākšanas vai vienas stundas laikā pēc tās beigām.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

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

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ja Lutathera tiek lietots grūtniecei, tas var nodarīt kaitējumu auglim

Pacientēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās Lutathera devas lietošanas lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Pacienti vīriešiem ar reproduktīvā potenciāla partnerēm jāiesaka ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Lutathera devas lietošanas lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Ar lutēcija (^{177}Lu) oksodotreofīdu nav veikti dzīvnieku reproduktīvās funkcijas pētījumi.

Veicot grūtniecēm procedūras ar radionuklīdiem, starojuma devu saņem arī auglis. Ar jonizējošo starojumu saistīto risku dēļ Lutathera ir kontraindicēts, ja tiek konstatēta grūtniecība vai ir aizdomas par grūtniecību, vai ja grūtniecība nav tikusi izslēgta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Grūtnieces jāinformē par risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lutēcija (^{177}Lu) oksodotreofīds izdalās ar mātes pienu. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam saistībā ar jonizējošo starojumu. Saņemot ārstēšanu ar šīm zālēm, ir jāizvairās no barošanas ar krūti. Ja nepieciešams veikt ārstēšanu ar Lutathera, kad tiek veikta barošana ar krūti, bērns jānošķir no krūts.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

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

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

NETTER-1 galīgās analīzes laikā pēc mediānā novērošanas ilguma 76 mēnešu garumā katrā pētījuma grupā drošuma profils saglabājās saskaņā ar iepriekš ziņoto.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 5. tabulā atbilstoši to biežumam un MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (*MedDRA System Organ Class (SOC)*). Nevēlamo blakusparādību biežums ir izteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

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

Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi		Elektrokardiogramma ar pagarinātu QT intervālu	Priekškambaru mirgošana Sirdsklauves Miokarda infarkts Stenokardija Kardiogēnais šoks	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija ⁷ Pietvīkums Karstuma viļņi Hipotensija	Vazodilatācija Aukstas ekstremitātes Bālums Ortostatiskā hipotensija Flebīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa	Orofaringeālās sāpes Pleiras efūzija Pastiprināta krēpu veidošanās Žņaudzoša sajūta	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana	Vēdera uzpūšanās Caureja Sāpes vēderā Aizcietējums Sāpes vēdera augšdaļā Dispepsija Gastrīts	Sausa mute Meteorisms Ascīts Sāpes kuņģa-zarnu traktā Stomatīts Hematohēzija Diskomforta sajūta vēderā Zarnu nosprostošanās Kolīts Akūts pankreatīts Rektāla hemorāģija Melēna Sāpes vēdera lejasdaļā Hematemēze Hemorāģisks ascīts Ileuss	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		Hiperbilirubinēmija ⁹	Pazemināts aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis Hepatocelulārs bojājums Holestāze Stāze aknās Aknu mazspēja	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alopēcija	Izsitumi Sausa āda Sejas tūska Hiperhidroze Generalizēts prurīts	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Skeleta-muskuļu sāpes ⁸ Muskuļu spazmas		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Akūts nieru bojājums Hematūrija Nieru mazspēja Proteīnūrija	Leikocītūrija Urīna nesaturēšana Samazināts glomerulu filtrācijas ātrums Nieru sistēmas traucējumi Akūta pre-renāla mazspēja Nieru darbības traucējumi	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ¹	Reakcija injekcijas vietā ¹¹ Perifērā tūska Sāpes ievadīšanas vietā Drebuļi Gripai līdzīga slimība	Sabiezējums injekcijas vietā Diskomforta sajūta krūtīs Sāpes krūtīs Drudzis Vājums Sāpes Nāve Neparasta sajūta	

Izmeklējumi		Paaugstināts kreatīna līmenis asinīs Paaugstināts GGT* Paaugstināts ALT** Paaugstināts AST*** Paaugstināts ALP**** asinīs	Pazemināts kālija līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Paaugstināts glikolizētā hemoglobīna līmenis Pazemināts hematokrīta līmenis Proteīns urīnā Samazināta ķermeņa masa Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs Kateholamīnu koncentrācija asinīs Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis asinīs	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Atslēgas kaula lūzums	
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas		Asins pārliešana	Vēdera dobuma drenāža Dialīze Gastrostomas caurulītes ievietošana Stenta ievietošana Abscesa drenāža Kaulu smadzeņu parauga paņemšana Polipektomija	
Sociālie apstākļi			Fiziska invaliditāte	

¹ Iekļauj astēniju un nogurumu

² Iekļauj trombocitopēniju un trombocītu skaita samazināšanos

³ Iekļauj limfopēniju un limfocītu skaita samazināšanos

⁴ Iekļauj anēmiju un hemoglobīna līmeņa pazemināšanos

⁵ Iekļauj leukopēniju un leukocītu skaita samazināšanos

⁶ Iekļauj neitropēniju un neitrofilu skaita samazināšanos

⁷ Iekļauj hipertensiju un hipertensīvo krīzi

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

⁹ Iekļauj paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs un hiperbilirubinēmiju

¹⁰ Iekļauj galvassāpes un migrēnu

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

* Gamma glutamiltransferāze

** Alanīna aminotransferāze

*** Aspartāta aminotransferāze

**** Sārmainā fosfatāze

Atlasīto nevēlamo blakusparādību raksturojums

Mielosupresija

Pārsvārā viegla/vidēji smaga kaulu smadzeņu toksicitāte (mielo-/hematotoksicitāte) izpaužas kā asins šūnu skaita atgriezeniska/pārejoša samazināšanās, kas ietekmē visas izcelsmes līnijas (jebkuras kombinācijas citopēnija, t.i., pancitopēnija, bicitopēnija, izolēta monocitopēnija – anēmija, neitropēnija, limfocitopēnija un trombocitopēnija). Par spīti ievērojamam selektīvo B-šūnu skaita samazinājumam, pēc peptīdu receptoru radionukleīdu terapiju (PRRT) infekciju slimību izraisīto komplikāciju skaits nepalielinās. Pēc Lutathera terapijas saņemti ziņojumi par neatgriezeniskām hematoloģiskām patoloģijām, t.i., pirmsvēža un ļaundabīgiem jaunveidojumiem asinīs (t.i., attiecīgi par mielodisplastisko sindromu un akūtu mieloīdo leukēmiju).

NETTER-1 pētījumā trombocītu zemākā skaita sasniegšana bija 5,1 mēnesis pēc pirmās devas. No 59 pacientiem, kuriem attīstījās trombocitopēnija, 68% trombocītu skaits atjaunojās līdz sākotnējam vai normālam līmenim. Laika mediāna līdz trombocītu atjaunošanās brīdim bija 2 mēneši. Piecpadsmit no deviņpadsmit pacientiem, kuriem trombocītu atjaunošanās nebija dokumentēta, trombocītu skaits bija zem zemākā līmeņa.

Nieru toksicitāte

Lutēcija (¹⁷⁷Lu) oksodotreofīds tiek izvadīts caur nierēm.

Glomerulu filtrācijas funkcijas progresējošā ilgtermiņa pasliktināšanās, kas demonstrēta klīniskajos pētījumos, apstiprina, ka ar Lutathera saistītā nefropātija ir hroniska nieru slimība, kas attīstās mēnešu vai gadu laikā pēc iedarbības. Pirms ārstēšanas ar Lutathera pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju iesaka veikt individuālu ieguvuma un risku novērtējumu. Papildu informāciju skatīt 4.2. apakšpunktā (3. tabula un apakšsadaļa “Nieru toksicitāte”) un 4.4. apakšpunktā. Lutathera lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar nieru mazspēju un kreatinīna klīrensu <30 ml/min (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Neiroendokrīno hormonu krīzes

Hormonu krīzes, kas saistītas ar bioaktīvo vielu izdalīšanos (iespējams, neiroendokrīnā audzēja šūnu līzes rezultātā), ir novērotas reti un tiek novērstas pēc terapijas ar piemērotām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana ar Lutathera ir maz ticama, jo šīs zāles tiek piegādātas kā vienas devas un lietošanai gatavs produkts, kas satur noteiktu radioaktīvās vielas daudzumu, un to ievada personas, kuras ir pilnvarotas rīkoties ar radiofarmaceutiskajiem preparātiem pēc tam, kad pacientu ir novērtējis kvalificēts ārsts. Pārdozēšanas gadījumā sagaidāma nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanās, kas saistīta ar radiotoksicitāti.

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

Ik nedēļu nākamo 10 nedēļu periodā jāveic šādi laboratoriskie izmeklējumi:

- hematoloģiskā kontrole: leukocītu skaits ar diferencētu skaitu, trombocīti un hemoglobīns,
- asins bioķīmiskās analīzes: kreatinīns serumā un glikēmija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Lutēcija (¹⁷⁷Lu) oksodotreotīdam ir augsta piesaiste 2. apakštipa somatostatīna receptoriem (SSTR2). Tas piesaistās ļaundabīgām šūnām ar pārmērīgu SSTR2 ekspresiju.

Lutēcija-177 ir β⁻ izstarojošs radionuklīds ar maksimālo penetrācijas diapazonu audos 2,2 mm (vidējais penetrācijas diapazons 0,67 mm), izraisot mērķēto audzēja šūnu bojāeju ar ierobežotu ietekmi uz blakus esošajām normālajām šūnām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Peptīds oksodotreotīds lietotajā koncentrācija (aptuveni 10 µg/ml, skaitot brīvo un radioaktīvi marķēto formu kopā) nerada klīniski nozīmīgu farmakodinamisku iedarbību.

Klīniskā efektivitāte un drošums

NETTER-1

NETTER-1 III fāzes pētījums bija daudzcentru, stratificēts, atklātais, randomizētais, ar salīdzinātāju kontrolētais, paralēlo grupu pētījums, kurā ārstēšanu ar Lutathera (4 devas pa 7 400 MBq, viena deva reizi 8 nedēļās [\pm 1 nedēļa]), ievadot kopā ar aminoskābju šķīdumu un sniedzot vislabāko atbalstošo aprūpi (ilgstošas darbības [LAR – *long acting release*] oktreotīdu 30 mg pēc katras Lutathera devas lietošanas un ik pēc 4 nedēļām pēc Lutathera terapijas pabeigšanas simptomu kontrolei, ko aizvieto ar īsas darbības oktreotīdu 4 nedēļu periodā pirms Lutathera ievadīšanas), salīdzināja augstas devas oktreotīdu LAR (60 mg reizi 4 nedēļās), ārstējot pacientus ar neoperējamiem, progresējošiem, somatostatīna pozitīviem, viduszarnu karcinoīdiem audzējiem. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez progresēšanas (PFS – *progression-free survival*), ko izvērtēja pēc reakcijas izvērtēšanas kritērijiem blīviem audzējiem (RECIST v1.1), pamatojoties uz maskētu neatkarīgas komisijas novērtējumu. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra objektīvo atbildes reakcijas biežumu (ORR – *objective response rate*), kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*), laiku līdz audzēja progresēšanai (TTP – *time to tumour progression*), zāļu drošumu un panesamību un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti (HRQoL – *health-related quality of life*).

Primārās analīzes laikā, 229 pacienti bija randomizēti Lutathera (n=116) vai augstas devas oktreotīda LAR (n=113) grupā. Ārstēšanas grupas bija labi izlīdzinātas demogrāfisko rādītāju, kā arī pacientu un sākotnējās slimības īpašību ziņā, un kopējā populācijā mediānais vecums bija 64 gadi, un 82,1% bija baltās rases pārstāvji.

Primārās PFS statistiskās analīzes laikā (noslēguma datums 2015. gada 24. jūlijs) centrāli apstiprinātu slimības progresēšanas vai nāves gadījumu skaits bija 21 Lutathera grupā un 70 gadījumi augstas devas oktreotīda LAR grupā (6. tabula). Starp ārstēšanas grupām PFS bija ar nozīmīgu atšķirību ($p < 0,0001$). Mediānā PFS Lutathera grupā noslēguma datumā nebija sasniegta, turpretī mediānā PFS augstas devas oktreotīda LAR grupā tā bija 8,5 mēneši. Riska koeficients (RK) Lutathera grupā salīdzinot ar augstas devas oktreotīda LAR grupu bija 0,18 (95% TI: 0,11; 0,29), norādot uz 82% riska samazinājumu pacientiem piedzīvot slimības progresēšanu vai nāvi par labu Lutathera grupai.

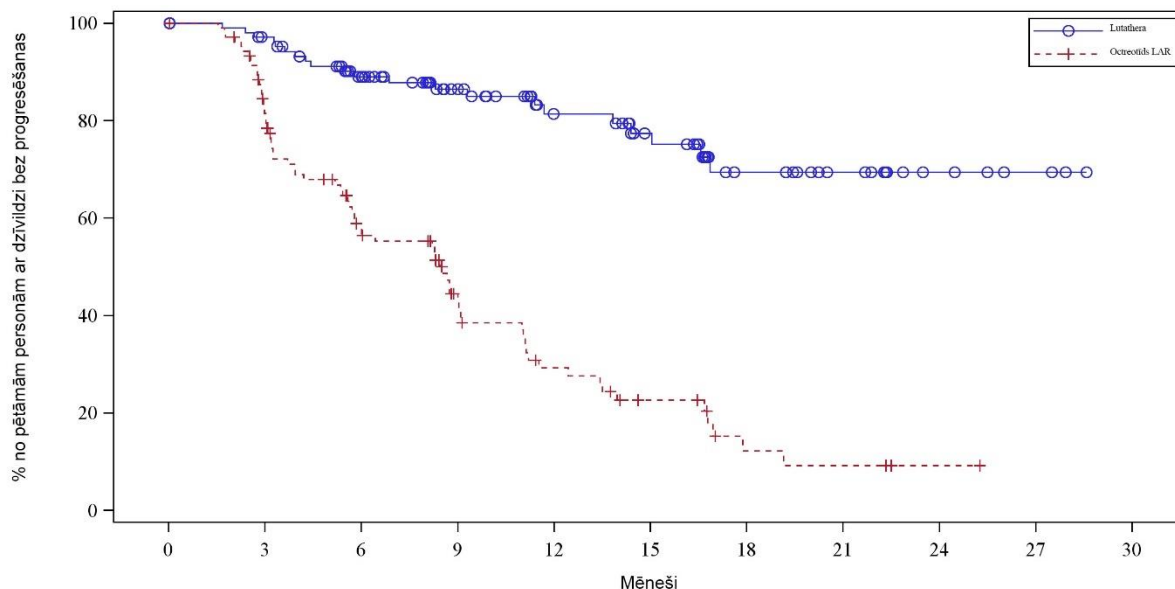
6. tabula NETTER-1 III. fāzes pētījumā pacientiem ar progresējošu viduszarnu karcinoido audzēju novērotais PFS – noslēguma datums 2015. gada 24. jūlijs (pilna analīzes kopa ([FAS]– *full analysis set*), N=229)

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

N: pacientu skaits, TI: ticamības intervāls.

PFS Kaplāna-Meijera grafiks pilnai analīzes kopai (FAS) noslēguma datumā 2015. gada 24. jūlijā ir parādīts 2. attēlā.

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



Post-hoc statistiskās analīzes noslēguma datumā (noslēguma datums 2016. gada 30. jūnijs) ieskaitot divus papildu randomizētus pacientus (N=231), centrāli apstiprinātie slimības progresēšanas vai nāves gadījumi bija 30 notikumi Lutathera grupā un 78 notikumi augstas devas oktreotīda LAR grupā (7. tabula). PFS atšķirība starp ārstēšanas grupām bija nozīmīga ($p < 0,0001$). Mediānā PFS Lutathera grupā bija 28,4 mēneši, un mediānā PFS augstas devas oktreotīda LAR grupā bija 8,5 mēneši. Riska koeficients Lutathera grupā salīdzinot ar augstas devas oktreotīda LAR grupu bija 0,21 (95% TI: 0,14; 0,33), norādot uz 79% riska samazinājuma pacientiem piedzīvot slimības progresēšanu vai nāvi par labu Lutathera grupai.

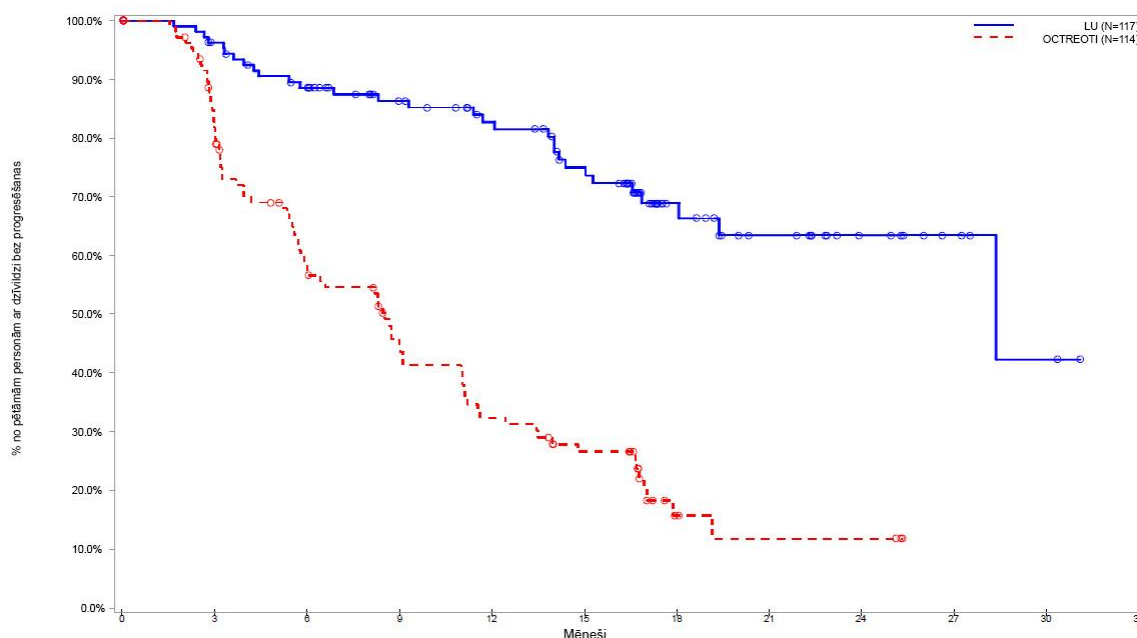
7. tabula NETTER-1 III fāzes pētījumā pacientiem ar progresējošu viduszarnu karcinīdo audzēju novērotais PFS - noslēguma datums 2016. gada 30 jūnijs (FAS, N=231)

	Terapija	
	Lutathera un oktreotīds LAR	Augstas devas oktreotīds LAR
N	117	114
Pacienti ar notikumiem	30	78
Cenzētie pacienti	87	36
Mediānā, mēneši (95% TI)	28,4 (28,4; nav noteikts)	8,5 (5,8; 11,0)
Log-rank testa p-vērtība	<0,0001	
Riska koeficients (95% TI)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: pacientu skaits, TI: ticamības intervāls.

PFS Kaplāna-Meijera grafiks FAS noslēguma datumā 2016. gada 30. jūnijā ir attēlots 3. attēlā.

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

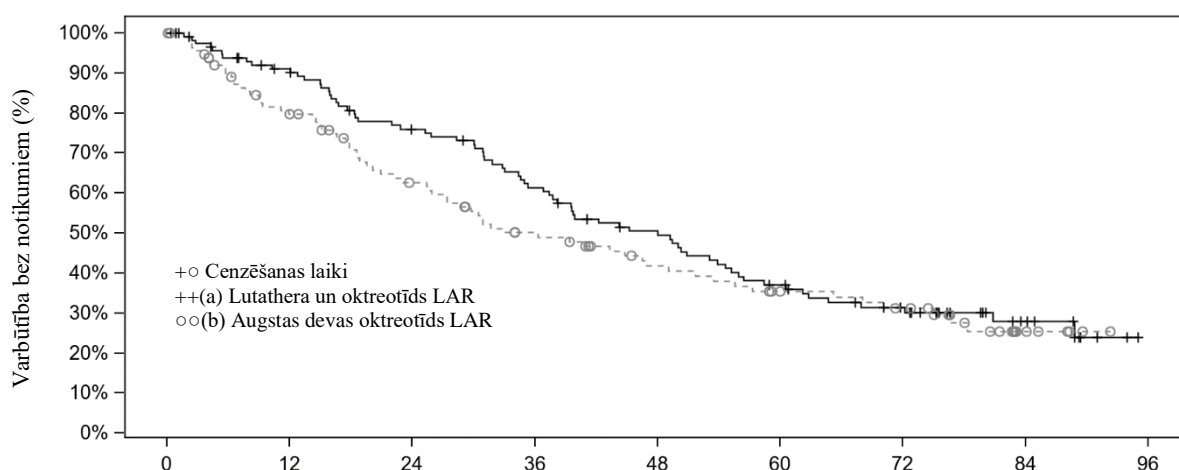


Kopējās dzīvildzes (OS – *overall survival*) starposma analīzes laikā (datu apkopošanas beigu datums 2015. gada 24. jūlijs) bija 17 nāves gadījumi Lutathera grupā un 31 nāves gadījums augstas devas oktreotīda LAR grupā, kā rezultātā riska koeficients (HR – *hazard ratio*) bija 0,459 (HR 99,9915%, TI: 0,140; 1,506) par labu Lutathera grupai. Mediānā OS Lutathera grupā datu apkopošanas beigu datumā nebija sasniegta, bet augstas devas oktreotīda LAR grupā tā bija 27,4 mēneši. Starposma OS rezultāti nesasniedza statistisku nozīmīgumu. Atjauninājums, kas tika veikts gadu vēlāk (datu apkopošanas beigu datums 2016. gada 30. jūnijs), ietverot divus papildu randomizētus pacientus (N=231), uzrādīja līdzīgu tendenci ar 28 nāves gadījumiem Lutathera grupā un 43 nāves gadījumiem augstas devas oktreotīda LAR grupā, kā rezultātā HR bija 0,536 par labu Lutathera grupai. Mediānā OS Lutathera grupā datu apkopošanas beigu datumā joprojām nebija sasniegta, savukārt augstas devas oktreotīda LAR grupā tā bija 27,4 mēneši.

Galīgās OS analīzes laikā, kas notika 5 gadus pēc pēdējā randomizētā pacienta (N=231, datu apkopošanas beigu datums 2021. gada 18. janvāris), mediānais novērošanas ilgums bija 76 mēneši katrā pētījuma grupā. Lutathera grupā bija 73 nāves gadījumi (62,4%), un 69 nāves gadījumi bija augstas devas oktreotīda LAR grupā (60,5%), iegūstot HR 0,84 (95% TI: 0,60; 1,17; nestratificēts Log-Rank tests $p=0,3039$, divpusējs) par labu Lutathera grupai. Mediānā OS pagarinājās par klīniski nozīmīgiem 11,7 mēnešiem pacientiem, kuri bija randomizēti Lutathera grupā, salīdzinot ar pacientiem, kuri bija randomizēti augstas devas oktreotīda LAR grupā, ar mediāno OS 48,0 mēneši (95% TI: 37,4; 55,2) un 36,3 mēneši (95% TI: attiecīgi 25,9; 51,7). Galīgie OS rezultāti nesasniedza statistisku nozīmīgumu. Augstas devas oktreotīda LAR grupā 22,8% pacientu saņēma sekojošu radioligandu terapiju (tostarp lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīdu) 24 mēnešu laikā pēc randomizācijas, un 36% pacientu saņēma sekojošu radioligandu terapiju līdz galīgajam OS noslēguma datumam, kas kopā ar citiem faktoriem varēja ietekmēt OS šajā pacientu apakšgrupā.

OS Kaplāna-Meijera grafiks FAS noslēguma datumā 2021. gada 18. janvārī ir attēlots 4. attēlā.

4. attēls OS Kaplāna-Meijera līknes par pacientiem ar progresējošu viduszarnu karcinoido audzēju - noslēguma datums 2021. gada 18. janvāris (NETTER-1 III fāzes pētījums; FAS, N=231)



Riska subjektu skaits	Laiks pēc randomizēšanas (mēneši)								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
(a)	117	98	79	63	48	35	25	10	0
(b)	114	84	61	45	33	25	21	6	0

OS galīgās analīzes laikā, neproporcionālu risku klātbūtnē, tika veikta papildu jutības analīze (Ierobežotais vidējais izdzīvošanas laiks – *Restricted mean survival time (RMST)*), lai turpmāk novērtētu ārstēšanas efektu. 60 mēnešus pēc randomizācijas vidējais OS ieguvums bija par 5,1 mēnesi (95% TI: -0,5; 10,7) garāks Lutathera grupā, salīdzinot ar augstas devas oktreotīda LAR grupu.

8. tabula OS pēc ierobežotā vidējā izdzīvošanas laika (RMST), kas novērots NETTER-1 III fāzes pētījumā, pacientiem ar progresējošu viduszarnu karcinoido audzēju (FAS, N=231)

		Lutathera un oktreotīds LAR N=117	Augstas devas oktreotīds LAR N=114
24 mēneši	Nāves gadījumi, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95% TI)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Starpība (95% TI)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 mēneši	Nāves gadījumi, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95% TI)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Starpība (95% TI)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 mēneši	Nāves gadījumi, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95% TI)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Starpība (95% TI)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 mēneši	Nāves gadījumi, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95% TI)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Starpība (95% TI)	5,1 (-0,5; 10,7)	

Ar veselību saistīta dzīves kvalitāte (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) tika novērtēta, izmantojot Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) izstrādāto dzīves kvalitātes anketu (EORTC QLQ-C30) (nepatentēts instruments) un tās neuroendokrīno audzēju moduli (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Rezultāti norāda uz vispārējās ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos līdz 84. nedēļai pacientiem, kuri tika ārstēti Lutathera grupā, salīdzinot ar pacientiem augstas devas oktreotīda LAR grupā.

ERASMUS

Erasmus I/II fāzes pētījums bija viena centra vienas grupas atklātais pētījums, kurā izvērtēja Lutathera (4 devas pa 7 400 MBq, viena deva reizi 8 nedēļās), ievadot vienlaicīgi ar aminoskābju šķīdumu pacientiem ar somatostatīna receptoru pozitīviem audzējiem. Pētījumā iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 59 gadi. Lielākā daļa pacientu bija holandieši (811) un pārējie (403) bija dažādas Eiropas un citu valstu izcelsmes. Galvenā analīze iekļāva 811 holandiešu pacientus ar dažādiem somatostatīna receptoru pozitīviem neuroendokrīno audzēju (NET - *neuroendocrine tumour*) veidiem. ORR (ieskaitot pilnībā reaģējušos [PR] un daļēji reaģējušos [DR] saskaņā ar RECIST kritērijiem) un atbildes reakcijas ilgums (ARI) FAS holandiešu populācijai ar gastroenteropankreatisko (GEP) un bronhu NET (360 pacienti), kā arī pēc audzēju veida ir parādīti 9. tabulā.

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

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

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

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

Kopējā vidējā PFS un OS holandiešu FAS populācijā ar GEP un bronhu NET, kā arī pēc audzēju tipa ir parādīti 10. tabulā.

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

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

PFS = dzīvildze bez progresēšanas; OS = kopējā dzīvildze; ND = nav noteikts (*not detected*); NR = nav sasniegts (*not reached*)

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

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

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījuma rezultātus Lutathera visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās GEP-NET (izņemot neuroblastomas, neuroanglioblastomas un feohromocitomas) ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Lutēcija-177 transhelācija no lutēcija (^{175}Lu) oksodotreotīda seruma proteīnos nav novērota.

Vielas asimilācija orgānos

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

Biotransformācija

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

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

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

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

Eliminācija

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

Gados vecāki pacienti

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

In vitro mijiedarbības potenciāla novērtēšana

Metaboliskā un ar transportvielām saistītā mijiedarbība

Cilvēka CYP450 enzīmu inhibīcijas vai nozīmīgas indukcijas trūkums un specifiskas mijiedarbības trūkums ar P-glikoproteīnu (*efflux* transportieri) vai OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 un BCRP transportvielām pirmsklīniskajos pētījumos liecina, ka Lutathera ir maza varbūtība izraisīt nozīmīgu metabolisma vai transportvielas mediētu mijiedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģijas pētījumi ar žurkām ir demonstrējuši, ka viena intravenoza injekcija līdz 4550 MBq/kg lielai dozai tika labi panesta un nāves gadījumi netika novēroti. Pārbaudot auksto savienojumu (radioneaktīvo lutēcija (^{175}Lu) oksodotreotīdu) vienas intravenozas injekcijas veidā ar devām līdz 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (žurkām) un 3 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (suņiem), abas sugas labi panesa auksto savienojumu (radioneaktīvā lutēcija (^{175}Lu) oksodotreotīda) un nāves gadījumi netika novēroti. Netika novērota toksicitāte pēc 4 atkārtotām aukstā savienojuma devām, reizi 2 nedēļās, ievadot 1 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ žurkām un 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ suņiem. Šīs zāles nav paredzētas regulārai vai nepārtrauktai ievadīšanai.

Mutagenitātes un ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

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

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 12. punktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

72 stundas kopš kalibrācijas datuma un laika.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasaldēt.

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

Radiofarmaceutisko preparātu uzglabāšanai jāatbilst valsts noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzidrs, bezkrāsains I klases stikla flakons, noslēgts ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Katrs flakons satur šķīdumu diapazonā no 20,5 ml līdz 25,0 ml, kas atbilst 7 400 MBq aktivitātes infūzijas dienā un laikā.

Flakons ir ievietots svina aizsargkonteinerā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai.

Vispārēji brīdinājumi

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

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

Instrukcijas par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas skatiet 12. punktā.

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

Ievadīšanas procedūras ir jāveic tā, lai pēc iespējas samazinātu zāļu piesārņošanas un operatoru apstarošanas risku. Obligāti jālieto atbilstoši aizsarglīdzekļi.

Strādājot ar šīm zālēm, jāvalkā ūdensnecaurlaidīgi cimdi un jāpielieto piemērotas aseptiskas metodes.

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

Šis preparāts visdrīzāk radīs relatīvi augstu radiācijas dozu lielākajai daļai pacientu. 7 400 MBq ievadīšana var radīt ievērojamu apdraudējumu videi.

Atkarībā no ievadītās radioaktivitātes daudzuma tas var būt nozīmīgi ārstēšanu saņēmušo pacientu citām vienā mājāsaimniecībā dzīvojošām personām vai plašākai sabiedrībai, tāpēc ir jāievēro noteikumi, kas aizsargā no radioaktīvā starojuma (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai izvairītos no piesārņojuma, ir jāievēro piemēroti piesardzības pasākumi atbilstoši valsts noteikumiem attiecībā uz radioaktivitāti, ko izvada pacienti.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1226/001

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 26. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 8. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11. DOZIMETRIJA

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

- Kritiskais orgāns ir kaulu smadzenes. Tomēr ar ieteikto Lutathera kumulatīvo devu 29 600 MBq (4 ievadīšanas pa 7 400 MBq) Erasmus I/II fāzes un NETTER-1 III fāzes pētījumos nav novērota saistība starp hematoloģisko toksicitāti un kopējo ievadīto vai kaulu smadzenēs absorbēto devu.
- Nieres nav kritiskais orgāns, ja vienlaicīgi tiek veikta aminoskābju šķīduma infūzija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vispārīgi NETTER-1 III fāzes dozimetrijas apakšpētījumā un Erasmus I/II fāzes pētījumā veiktās dozimetrijas analīzes ir saskanīgas un norāda, ka Lutathera devu režīms (4 ievadīšanas pa 7 400 MBq) ir drošs.

11. tabula Noteiktā absorbētā deva lutēcija (¹⁷⁷Lu) oksodotreotīdam NETTER-1 III fāzes pētījumā (Olinda mērījumi)

Orgāns	Orgānā absorbētā deva attiecībā pret ievadīto aktivitātes vienību (mGy/MBq) (n = 20)	
	Vidējais	SN
Virsnieres	0,037	0,016
Smadzenes	0,027	0,016
Krūtis	0,027	0,015
Žultspūšļa sieniņa	0,042	0,019
Resnās zarnas apakšējās daļas sieniņa	0,029	0,016
Tievās zarnas	0,031	0,015
Kuņģa sieniņa	0,032	0,015
Resnās zarnas augšējās daļas sieniņa	0,032	0,015
Sirds sieniņa	0,032	0,015
Nieres	0,654	0,295
Aknas*	0,299	0,226
Plaušas	0,031	0,015
Muskuļi	0,029	0,015
Olnīcas***	0,031	0,013
Aizkuņģa dziedzeris	0,038	0,016
Sarkanās kaulu smadzenes	0,035	0,029
Osteogēnās šūnas	0,151	0,268
Āda	0,027	0,015
Liesa	0,846	0,804
Sēklinieki**	0,026	0,018
Aizkrūtes dziedzeris	0,028	0,015
Vairogdziedzeris	0,027	0,016
Urīnpūšļa sieniņa	0,437	0,176
Dzemde***	0,032	0,013
Viss organisms	0,052	0,027

*n=18 (divi pacienti tika izslēgti, jo aknās absorbēto devu ietekmēja metastāžu uzņemta deva aknās)

**n=11 (tikai pacientiem vīriešiem)

***n=9 (tikai pacientiem sievietēm)

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

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Sagatavošanas instrukcijas

- Ievadot Lutathera šķīdumu, izmantojiet aseptisku tehniku un radiācijas ekranēšanu. Strādājot ar flakonu, izmantojiet knaibles, lai līdz minimumam samazinātu starojuma iedarbību.
- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet zāles zem ekranētā ekrāna, vai tajās nav daļiņu un krāsas maiņas. Izmetiet flakonu, ja tajā ir sīkas daļiņas un/vai krāsas izmaiņas.
- Pārbaudiet, vai pakai nav bojājumu, un izmantojiet kalibrētu radioaktivitātes mērīšanas sistēmu, lai noteiktu, vai tajā nav radioaktīvā piesārņojuma. Nelietojiet zāles, ja flakons vai svina trauks ir bojāts.
- Neinjicējiet Lutathera šķīdumu tieši nevienā citā intravenozā šķīdumā.
- Pirms un pēc katras Lutathera ievadīšanas apstipriniet pacientam piegādāto Lutathera radioaktivitātes daudzumu ar kalibrētu radioaktivitātes mērīšanas sistēmu, lai pārlicinātos, ka faktiskais ievadītais radioaktivitātes daudzums ir vienāds ar plānoto daudzumu.
- Neievadiet Lutathera intravenozas bolus injekcijas veidā.
- Drīz pēc infūzijas sākuma kontrolējiet pacienta radioaktivitātes emisiju, izmantojot kalibrētu radioaktivitātes mērīšanas sistēmu, lai nodrošinātu, ka deva tiek ievadīta. Infūzijas laikā pacienta radioaktivitātes emisijai pastāvīgi jāpalielinās, bet Lutathera flakona radioaktivitātei jāsamazinās.
- Infūzijas laikā ieteicams rūpīgi kontrolēt pacienta dzīvībai svarīgās pazīmes.

Intravenozas ievadīšanas metodes

Norādījumi par gravitācijas metodi (izmantojot skavu vai infūzijas sūkni)

1. Ievietojiet 2,5 cm, 20 izmēra adatu (īsu adatu) Lutathera flakonā un caur katetru savienojiet ar 500 ml 0,9% sterila nātrija hlorīda šķīduma (izmanto Lutathera šķīduma transportēšanai infūzijas laikā). Pārlicinieties, ka īsā adata nepieskaras Lutathera šķīdumam flakonā, un nepievienojiet šo īso adatu tieši pacientam. Neļaujiet nātrija hlorīda šķīdumam ieplūst Lutathera flakonā pirms Lutathera infūzijas uzsākšanas un neinjicējiet Lutathera šķīdumu tieši nātrija hlorīda šķīdumā.
2. Ieduriet Lutathera flakonā otru 9 cm, 18 izmēra adatu (garu adatu), nodrošinot, ka šī garā adata pieskaras Lutathera flakona apakšai visas infūzijas laikā. Pievienojiet garo adatu pacientam ar intravenozu katetru, kas iepriekš uzpildīts ar 0,9% sterilu nātrija hlorīda šķīdumu un ko lieto Lutathera infūzijai pacientam.
3. Izmantojiet skavu vai infūzijas sūkni, lai regulētu nātrija hlorīda šķīduma plūsmu caur īso adatu Lutathera flakonā. Nātrija hlorīda šķīdums, kas caur īso adatu iekļūst flakonā, aiznesīs Lutathera šķīdumu no flakona pacientam caur intravenozu katetru, kas savienots ar garo adatu, kopumā 30 ± 10 minūšu laikā ar infūzijas ātrumu līdz 400 ml/h. Infūzija jāsāk ar mazāku ātrumu <100 ml/h pirmajās 5 līdz 10 minūtēs un pēc tam jāpalielina atkarībā no pacienta vēnu stāvokļa. Visas infūzijas laikā jāuztur nemainīgs spiediens flakonā.
4. Infūzijas laikā pārlicinieties, ka šķīduma līmenis Lutathera flakonā paliek nemainīgs, veicot atkārtotu tiešu vizuālu kontroli, ja tiek izmantots caurspīdīgs ekranēts kontainers, vai izmantojot knaibles, lai rīkotos ar flakonu, kad tiek izmantots svina pārvadāšanas kontainers.
5. Uzraugiet Lutathera plūsmu no flakona līdz pacientam visas infūzijas laikā.
6. Atvienojiet flakonu no garās adatas līnijas un piestipriniet nātrija hlorīda šķīduma līniju, kad radioaktivitātes līmenis ir stabils vismaz piecas minūtes.
7. Pēc infūzijas ievadiet pacientam intravenozi 25 ml 0,9% sterila nātrija hlorīda šķīduma caur intravenozo katetru.

Norādījumi par peristaltiskā sūkņa metodi

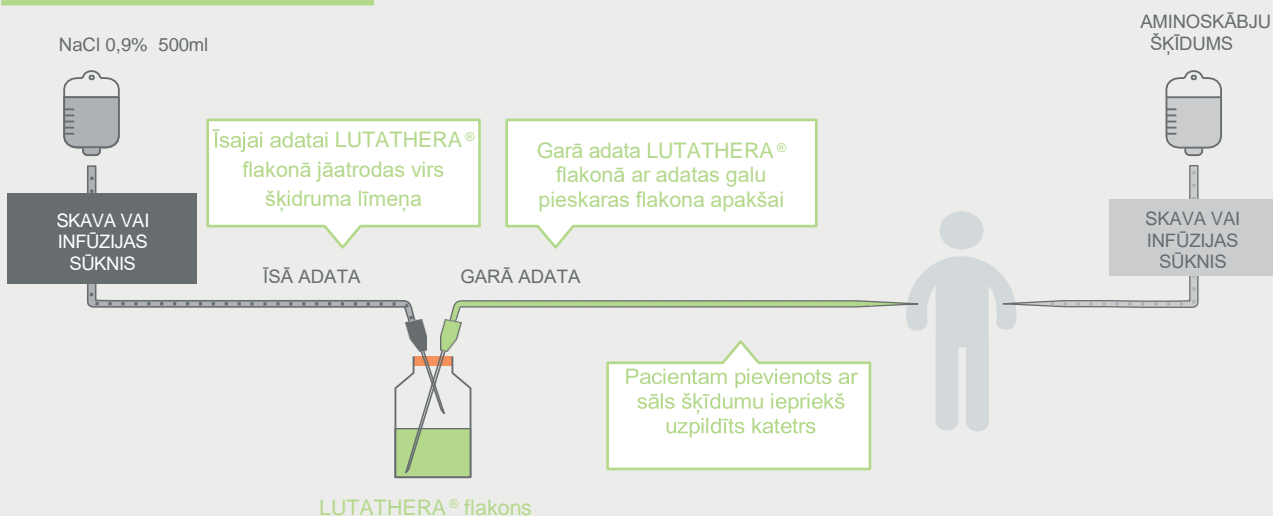
1. Ievietojiet 2,5 cm, 20 izmēra adatu ar filtru (īsu ventilācijas adatu) Lutathera flakonā. Pārliecinieties, ka īsā adata nepieskaras Lutathera šķīdumam flakonā, un nepievienojiet īso adatu tieši pacientam vai peristaltiskajam sūknim.
2. Ievietojiet Lutathera flakonā otru 9 cm, 18 izmēra adatu (garu adatu), nodrošinot, ka garā adata pieskaras Lutathera flakona apakšai visas infūzijas laikā. Pievienojiet garo adatu un 0,9% sterilu nātrija hlorīda šķīdumu 3 virzienu krāna vārstam, izmantojot piemērotu cauruli.
3. Pievienojiet 3 virzienu krāna vārsta izeju caurulēm, kas uzstādītas peristaltiskā sūkņa ieejas pusē, ievērojot sūkņa ražotāja norādījumus.
4. Novietojiet līniju, atverot 3 virzienu krāna vārstu un sūknējot Lutathera šķīdumu caur cauruli, līdz tas sasniedz vārsta izeju.
5. Uzpildiet intravenozo katetru, kas tiks savienots ar pacientu, atverot 3 virzienu krāna vārstu uz 0,9% sterilo nātrija hlorīda šķīdumu un sūknējot 0,9% sterilo nātrija hlorīda šķīdumu, līdz tas iziet no katetra caurules gala.
6. Pievienojiet sagatavoto intravenozo katetru pacientam un iestatiet 3 virzienu krāna vārstu tā, lai Lutathera šķīdums būtu vienā līnijā ar peristaltisko sūkni.
7. Ievadiet atbilstošu tilpumu Lutathera šķīduma 30 ± 10 minūšu laikā, lai nodrošinātu vēlamo radioaktivitāti.
8. Kad ir piegādāta vēlamā Lutathera radioaktivitāte, apturiet peristaltisko sūkni un pēc tam mainiet 3 virzienu krāna vārsta stāvokli tā, lai peristaltiskais sūknis būtu vienā līnijā ar 0,9% sterilo nātrija hlorīda šķīdumu. Restartējiet peristaltisko sūkni un caur intravenozo katetru veiciet pacientam intravenozu skalošanu ar 25 ml 0,9% sterila nātrija hlorīda šķīdumu.

Norādījumi par šļirces sūkņa metodi

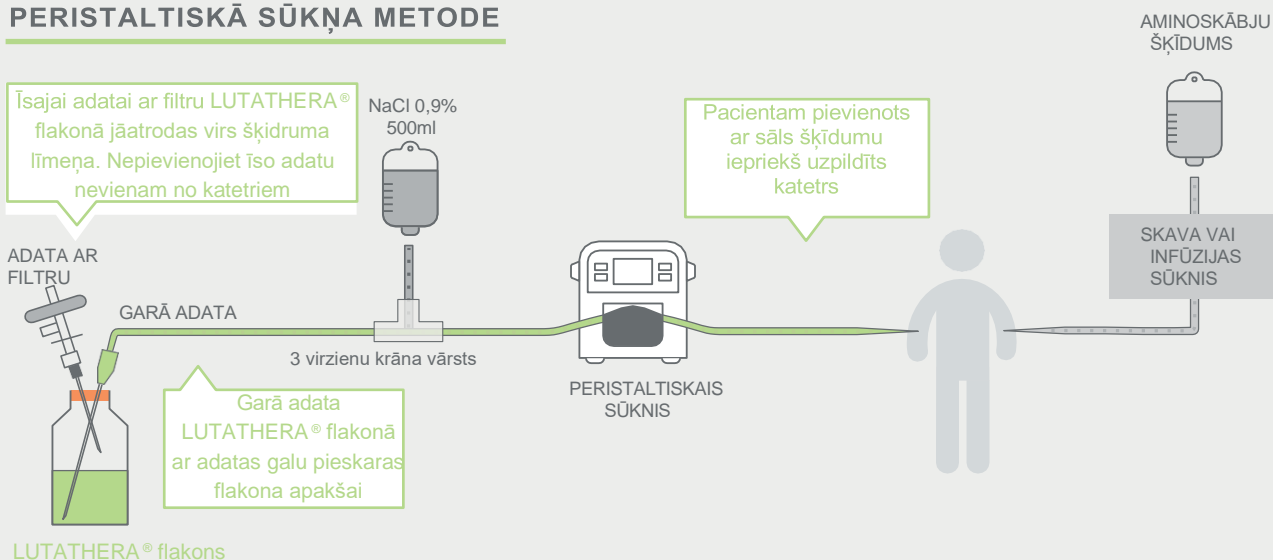
1. Ievelciet atbilstošu Lutathera šķīduma tilpumu, lai nodrošinātu vēlamo radioaktivitāti, izmantojot vienreizējās lietošanas šļirci, kas aprīkota ar šļirces aizsargu, un vienreizējās lietošanas sterilu adatu, kuras izmērs ir 9 cm, 18 izmērs (gara adata). Lai atvieglotu šķīduma ievilkšanu, ir iespējams izmantot 2,5 cm, 20 izmēra adatu ar filtru (īsu ventilācijas adatu), lai samazinātu pretošanos spiedienam pakļautajam flakonam. Pārliecinieties, ka īsā adata nepieskaras Lutathera šķīdumam flakonā.
2. Ievietojiet šļirci ekranētajā sūknī un starp šļirci un intravenozu katetru, kas iepriekš uzpildīts ar 0,9% sterilu nātrija hlorīda šķīdumu un ko lieto Lutathera ievadīšanai pacientam, ievietojiet šļircē 3 virzienu krāna vārstu.
3. Ievadiet atbilstošu daudzumu Lutathera šķīduma 30 ± 10 minūšu laikā, lai nodrošinātu vēlamo radioaktivitāti.
4. Kad ievādīta vēlamā Lutathera radioaktivitāte, apturiet šļirces sūkni un pēc tam mainiet 3 virzienu krāna vārsta stāvokli, lai izskalotu šļirci ar 2 ml 0,9% sterila nātrija hlorīda šķīduma. Restartējiet šļirces sūkni.
5. Pēc šļirces skalošanas pabeigšanas veiciet intravenozu skalošanu ar 25 ml 0,9% sterilu nātrija hlorīda šķīdumu caur intravenozo katetru pacientam.

5. attēls Lietošanas metožu kopsavilkums

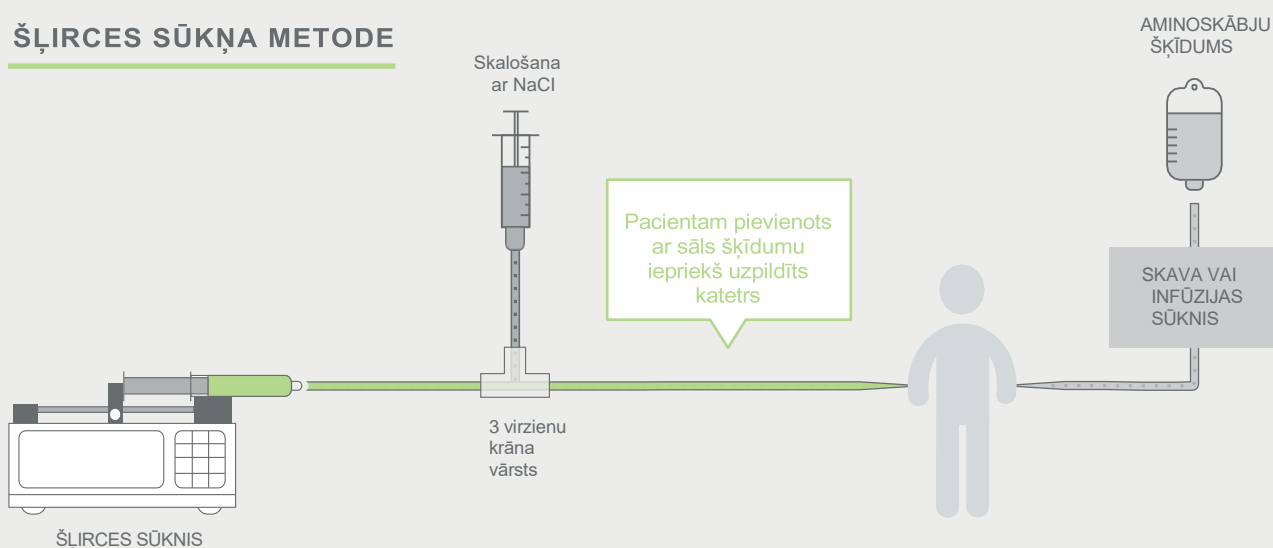
GRAVITĀCIJAS METODE



PERISTALTISKĀ SŪKŅA METODE



ŠĻIRCES SŪKŅA METODE



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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

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

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

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

- lietošanas instrukciju;
- pacienta pamācību.

Pacienta pamācība saturēs šādus galvenos elementus:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SVINA AIZSARGKONTEINERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lutathera 370 MBq/ml šķīdums infūzijām
lutetii (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrija acetāts, gentizīnskābe, askorbīnskābe, pentefīnskābe, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

Flakons nr.: {X}

Tilpums: {Y} ml

Aktivitāte infūzijas laikā: {Z} MBq - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Vienas devas flakons.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

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

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no jonizējošās radiācijas (svina aizsargslānis).

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1226/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lutathera 370 MBq/ml šķīdums infūzijām
lutetii (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Vienas devas flakons.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

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

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA



Ražotājs

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

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lutathera 370 MBq/ml šķīdums infūzijām *lutetii (177Lu) oxodotreotidum*

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Lutathera un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Lutathera

Lutathera satur lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīdu. Šīs zāles ir radiofarmaceutisks līdzeklis, kas paredzēts tikai terapijai.

Kādam nolūkam lieto Lutathera

Lutathera lieto, lai ārstētu pieaugušos ar noteiktiem audzējiem (gastroenteropankreatiskos neiroendokrīnos audzējus), kurus nevar pilnībā izoperēt no Jūsu ķermeņa, ir izplatījušies Jūsu ķermenī (metastātiski) un kas vairs nereaģē uz Jūsu pašreizējo ārstēšanu.

Kā darbojas Lutathera

Lai zāles iedarbotos, uz audzēja šūnu virsmas ir jābūt somatostatīna receptoriem. Lutathera piesaistās šiem receptoriem un ievada radioaktivitāti tieši audzēja šūnās, izraisot to bojāeju.

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

2. Kas Jums jāzina pirms Lutathera lietošanas

Nelietojiet Lutathera šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai arī nav apstiprināts, ka Jums nav grūtniecība;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

Ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums, pastāstiet to savam ārstam, farmaceitam vai citam veselības aprūpes speciālistam pirms vai ārstēšanas laikā ar Lutathera:

- ja Jums ir vai ir bijis vājums, nogurums, elpas trūkums, slikta koncentrēšanās spējas, infekcijas, drudzis, attīstās asiņošana vai zilumu rašanās stiprāk kā parasti, vai ir grūtības apturēt asiņošanu (mielosupresijas pazīmes un simptomi);
- ja Jums pēdējo 5 gadu laikā ir bijis cita veida vēzis, metastāzes kaulos, vai esat iepriekš saņēmis pretvēža ārstēšanu (ķīmijterapiju) vai staru terapiju;
- ja Jums ir vai ir bijušas pietūkušas kājas un potītes, pārāk liela urīna izdāle vai nepietiekams urīna daudzums, nieze vai apgrūtināta elpošana (hroniskas nieru slimības pazīmes un simptomi);
- ja Jums ir vai ir bijusi niezoša dzeltena āda, acu baltumi dzeltenā krāsā, slikta dūša vai vemšana, nogurums, apetītes zudums, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, tumšs vai brūns urīns vai Jums vieglāk nekā parasti veidojas zilumi vai attīstās asiņošana (aknu slimības pazīmes un simptomi);
- ja Jums ir elpas trūkums, vājums, tirpšana, sāpes krūtīs, sirdsklauves vai sirdsdarbības ritma traucējumi (paaugstināta kālija līmeņa asinīs pazīmes un simptomi jeb hiperkaliēmija);
- ja Jums ir elpas trūkums, apgrūtināta elpošana guļus stāvoklī vai pēdu vai kāju pietūkums (sirds mazspējas pazīmes un simptomi);
- ja Jūsu nierēs vai urīnceļi nav pareizi attīstījušies;
- ja Jums ir urīna nesaturēšana.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam, ja pēc Lutathera terapijas uzsākšanas Jums rodas jebkas no turpmāk minētā:

- sejas/rīkles pietūkums un/vai apgrūtināta elpošana (angioedēmas pazīmes un simptomi);
- pietvīkums, caureja, apgrūtināta elpošana ar sēkšanu vai klepu, reibonis, apreibuma sajūta (neiroendokrīno hormonu krīzes pazīmes un simptomi), kas var parādīties pirmo 24 stundu laikā pēc Lutathera ievadīšanas;
- ja jūtaties noguris, jūtat ēstgribas zudumu, jūtat izmaiņas sirdsdarbībā, Jums ir grūtības skaidri domāt (metabolās acidozes pazīmes un simptomi);
- ja Jums ir muskuļu krampji, muskuļu vājums, apjukums vai elpas trūkums (audzēja sabrukšanas sindroma pazīmes un simptomi). Ārstēšana ar Lutathera (lutēcija (¹⁷⁷Lu) oksidotreotīdu) var izraisīt audzēja sabrukšanas sindromu, audzēja šūnu straujās noārdīšanās dēļ. Tas var izraisīt patoloģiskus asins analīžu rezultātus, neregulāru sirdsdarbību, nieru mazspēju vai krampjus nedēļas laikā pēc ārstēšanas. Ārsts likts veikt asins analīzes, lai novērotu šī sindroma rašanos.

Jūs nesaņemsiet šīs zāles, ja ārsts nebūs izvērtējis, ka klīniskais ieguvums no ārstēšanas atsvēr iespējamos riskus:

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

Pirms Lutathera ievadīšanas Jums:

- jādzer daudz ūdens pirmajās stundās pēc infūzijas, lai urinētu pēc iespējas biežāk.

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Lutathera

Pastāstiet ārstam vai ārstam radiologam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes, jo tie var traucēt Jūsu ārstēšanai. Tas ietver arī noteiktus somatostatīna analogus vai glikokortikoidus (zināmi arī kā kortikosteroīdi). Ja lietojat somatostatīna analogus, Jūs varētu lūgt uz neilgu laiku pārtraukt un/vai pielāgot ārstēšanu.

Jautājiet savam ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts, vai Jūsu zāles ir kādas no iepriekš minētajām zālēm.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

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

Lutathera nedrīkst lietot grūtnieces, jo jonizējošais starojums ir bīstams nedzimušam bērnam. Saņemot ārstēšanu ar šīm zālēm, ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti. Ja laikā, kad barojat bērnu ar krūti, ārstēšana ar Lutathera ir nepieciešama, bērns ir jānošķir no krūts.

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

Ja šaubāties, ir svarīgi konsultēties ārstu radiologu vai citu veselības aprūpes speciālistu, kurš uzraudzīs procedūru.

Pacientēm Lutathera terapijas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Vīriešu dzimuma pacientiem ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists pārbaudīs, vai Jums ir iestājusies grūtniecība, un, ja nepieciešams, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Lutathera veiks grūtniecības testu.

Ja pēc Lutathera terapijas uzsākšanas Jums iestājas grūtniecība vai ja domājat, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam un/vai ārstam radiologam.

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Lutathera satur nātriju

Šīs zāles satur līdz 81,1 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 4% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lieto Lutathera

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

Kāds daudzums Lutathera tiek ievadīts

Ieteiktā deva ir 7 400 MBq (megabekereli, vienības, kurās izsaka radioaktivitātes daudzumu), ko ievada vienas infūzijas veidā ik pēc aptuveni 8 nedēļām, kopā 4 reizes.

Lutathera ievadīšana un procedūras veikšana

Lutathera ievada tieši vēnā.

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

Vēl bez Lutathera ievadīšanas Jūs saņemsiet aminoskābju infūziju, kas Jums tiks dota, lai pasargātu nieres. Tas var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu un tāpēc pirms ievadīšanas sākuma Jūs saņemsiet arī pretvemšanas līdzekļa injekciju, kas palīdzēs šo simptomu samazināt.

Ievadīšanas procedūras ilgums

Jūsu ārsts radiologs vai cits veselības aprūpes speciālists informēs Jūs par parasto procedūras ilgumu. Lutathera infūzija aizņem 30±10 minūtes, taču visa ievadīšanas procedūra aizņems aptuveni 5 stundas. Jūsu ārsts ievadīšanas laikā regulāri uzraudzīs Jūsu stāvokli.

Ārstēšanas novērošana

Ārstēšana ar Lutathera var ietekmēt asins šūnas, aknas un nieres (skatīt 4. punktu). Tāpēc Jūsu ārsts Jūs lūgs veikt regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu piemērotību šīs terapijas saņemšanai un pēc iespējas ātrāk noteiktu jebkuras blakusparādības ārstēšanas laikā. Ja nepieciešams, pirms izrakstīšanas no slimnīcas tiks pārbaudīta arī Jūsu sirds elektriskā aktivitāte (ar izmeklējumu, ko sauc par elektrokardiogrammu vai EKG). Pamatojoties uz šiem rezultātiem, ārsts var izlemt apturēt, mainīt vai pārtraukt ārstēšanu ar šīm zālēm, ja tas būs nepieciešams.

Pēc Lutathera ievadīšanas

Infūzijas dienā un nākamajā dienā pēc tās Jūs lūgs dzert pietiekami daudz ūdens (piemēram, 1 glāzi ūdens reizi stundā), lai Jūs varētu urinēt pēc iespējas biežāk, un mēģiniet izkārņties katru dienu, lai izvadītu zāles no ķermeņa.

Tā kā šīs zāles ir radioaktīvas, Jums būs jāievēro tālāk minētie norādījumi, lai samazinātu radiācijas ietekmi uz citiem cilvēkiem, ja vien ārsts nav norādījis savādāk.

Balstoties uz pašreizējām zināšanām un pieredzi šajā jomā un šo zāļu īpašībām, ir novērtēts, ka veselības riski cilvēkiem, kas dzīvo kopā ar Jums, un plašākai sabiedrībai ir zemi.

Saskarsme ar citiem Jūsu māsaiņniecības locekļiem

Jums ir jāierobežo cieša saskarsme (tuvāk par 1 metru) ar cilvēkiem, ar kuriem Jūs dzīvojat kopā, 7 dienas pēc Lutathera saņemšanas. Jums jāguļ atsevišķā guļamistabā no citiem cilvēkiem 7 dienas pēc Lutathera saņemšanas.

Saskarsme ar bērniem un/vai grūtniecēm

Pēc tam, kad Jums tiks ievadīts Lutathera, ir stingri ieteikts ierobežot ciešu saskarsmi (tuvāk par 1 metru) ar bērniem un/vai grūtniecēm līdz 15 minūtēm dienā 7 dienas. Jums jāguļ atsevišķā guļamistabā no bērniem un/vai grūtniecēm 15 dienas pēc Lutathera saņemšanas.

Tualetes lietošana

Ir stingri ieteikts izkārņties katru dienu, un, ja nepieciešams, jālieto caurejas līdzekļi. Jums arī ir bieži jādzēr un jāmēģina urinēt pēc iespējas biežāk ārstēšanas saņemšanas dienā un nākamajā dienā pēc tās. Ievērojiet ārsta vai cita veselības aprūpes speciālista ieteikumus par to, cik daudz šķidruma Jums jādzēr.

7 dienas pēc ārstēšanas ievērojiet īpašus piesardzības pasākumus, lai izvairītos no piesārņošanas (tie attiecas uz visiem pacientiem neatkarīgi no dzimuma):

- tualete vienmēr ir jālieto sēdus stāvoklī;
- izmantojot tualeti, katru reizi ir obligāti jālieto tualetes papīrs;
- pēc tualetes izmantošanas vienmēr rūpīgi nomazgājiet rokas;
- noskalojiet visas salvetes un/vai tualetes papīru klozetpodā tūlīt pēc lietošanas;
- noskalojiet klozetpodā visas salvetes un citus priekšmetus, kas satur Jūsu ķermeņa vielas, kā asinis, urīnu un izkārnījumus. Priekšmeti, kurus nevar noskalot klozetpodā, piemēram, menstruāciju paketes un pārsēji, ir jāieliek atsevišķā plastmasas atkritumu plastmasas maisā (saskaņā ar ieteikumiem, kas minēti tālāk sadaļā "Ieteikumi par atkritumiem").

Duša un veļas mazgāšana

7 dienas pēc ārstēšanas ievērojiet īpašus piesardzības pasākumus:

- katru dienu nomazgājieties dušā;
- izmazgājiet apakšveļu, pidžamas, palagus un jebkuru apģērbu, kas satur sviedrus, asinis vai urīnu atsevišķi no mājtsaimniecības locekļu veļas, lietojot standarta mazgāšanas ciklu. Nav vajadzīgs lietot balinātāju un papildu skalošanas.

Cilvēki ar ierobežotām pārvietošanās spējām

Cilvēkiem, kas piesaistīti gultai vai kuriem ir ierobežotas pārvietošanās spējas, vēlams saņemt aprūpes sniedzēja palīdzību. Aprūpētājam, sniedzot palīdzību tualetē, 7 dienas pēc zāļu ievadīšanas ir ieteikts valkāt vienreizlietojamus cimdus. Ja tiek lietots īpašs medicīniskais aprīkojums, piemēram, katetri, kolostomas somiņas, pīles, noskalošanas sprausla vai cits aprīkojums, ko varētu piesārņot ar ķermeņa šķidrumiem, tas ir nekavējoties jāiztukšo tualetē un pēc tam jāiztīra. Aprūpētājiem, kuriem jātīra vēmekļi, asinis, urīns vai izkārnījumi, jāvalkā plastmasas cimdi, kas jāizmet atsevišķā plastmasas atkritumu maisā (saskaņā ar ieteikumiem, kas minēti tālāk sadaļā “Atkritumu iznīcināšanas ieteikumi”).

Atkritumu iznīcināšanas ieteikumi

Visi priekšmeti, ko paredzēts izmest, jāsavāc atsevišķā plastmasas atkritumu maisā, ko izmanto tikai šim nolūkam. Glabājiet šos plastmasas atkritumu maisus atsevišķi no pārējiem mājtsaimniecības atkritumiem bērniem un dzīvniekiem nepieejamā vietā.

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

Hospitalizācija un ārkārtas aprūpe

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

Ceļošana

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

Citi piesardzības pasākumi

Ārsts radiologs vai cits veselības aprūpes speciālists informēs Jūs, ja pēc šo zāļu saņemšanas būs nepieciešams ievērot īpašu piesardzību. Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiet ārstam vai ārstam radiologam.

Ja esat saņēmis Lutathera vairāk nekā noteikts

Pārdozēšanas iespēja ir niecīga, jo jūs saņemsiet vienu Lutathera devu, kuru precīzi kontrolēs procedūru uzraugošais ārsts radiologs vai cits veselības aprūpes speciālists. Tomēr pārdozēšanas gadījumā Jūs saņemsiet atbilstošu ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Lutathera lietošanu, lūdzu, jautājiet ārstam radiologam vai citam veselības aprūpes speciālistam, kas uzraudzīs procedūru.

4. Iespējamās blakusparādības

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

Lutathera blakusparādības galvenokārt ir saistītas ar radioaktivitāti.

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

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.**

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10

- asiņošana vai zilumu rašanās stiprāk kā parasti vai grūtības apturēt asiņošanu (iespējamās maza trombocītu skaita pazīmes) (trombocitopēnija),
- infekcijas ar tādām pazīmēm kā drudzis, kakla sāpes vai čūlas mutē (iespējamās maza leikocītu skaita pazīmes) (limfopēnija),
- nogurums, nespēks, bāla āda vai elpas trūkums (iespējamās maza sarkano asins šūnu skaita pazīmes) (anēmija),
- nogurums, vājums, bāla āda, elpas trūkums, asiņošana vai zilumu rašanās stiprāk kā parasti vai grūtības apturēt asiņošanu un infekcijas ar tādām pazīmēm kā drudzis, drebuļi, sāpes kaklā vai čūlas mutē (iespējamās maza asins šūnu skaita pazīmes) (pancitopēnija).

Bieži: var rasties līdz 1 cilvēkam no 10

- kaulu smadzeņu vēzis, kā dēļ veidojas nepareizas uzbūves vai slikti funkcionējošas asins šūnas, ar anēmijas, limfopēnijas, neitropēnijas un/vai trombocitopēnijas pazīmēm un simptomiem (mielodisplastiskais sindroms),
- infekcijas ar tādām pazīmēm kā drudzis, sāpes kaklā vai čūlas mutē (iespējamās maza leikocītu skaita pazīmes) (leikopēnija un neitropēnija),
- svara pieaugums, nogurums, matu izkrišana, muskuļu vājums, aukstuma sajūta (iespējamās pavājinātas vairogdziedzera darbības pazīmes) (sekundāra hipotireoze),
- slāpes, mazs urīna daudzums, svara zudums, sausa sarkana āda, aizkaitināmība (iespējamās atūdeņošanās pazīmes),
- īslaicīgs, pārejošs samaņas zudums, kam seko ātra samaņas atgūšana (ģībonis),
- neregulāra sirdsdarbība (sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas) (elektrokardiogrammā pagarināts QT),
- reibonis, viegls reibonis (iespējama pazemināta asinsspiediena pazīme) (hipotensija),
- urīna izdale retāk nekā parasti vai izteikti samazināta urīna izdale nekā parasti (iespējama nieru darbības traucējumu pazīme) (nieru mazspēja un akūts nieru bojājums).

Retāk: var rasties līdz 1 cilvēkam no 100

- sāpes kaklā, iesnas, apgrūtināta vai sāpīga elpošana un drudzis (iespējamās elpceļu infekcijas pazīmes),
- klepus, apgrūtināta vai sāpīga elpošana, sēkšana, sāpes krūškurvī elpošanas laikā, drudzis (iespējami apakšējo elpceļu infekcijas simptomi) (pneimonija),
- izsitumi vai sīki ar šķidrumu pildīti pūslīši, kas parādās uz apsārtušas ādas, potenciāli smagas vīrusu infekcijas pazīmes (jostas roze jeb *herpes zoster*),
- vīrusu infekcija acīs (*herpes zoster ophthalmicus*),
- stafilokoku infekcijas,
- baktēriju klātbūtne asinīs (streptokoku bakterēmija),
- pastāvīgs nogurums, biežas vai smagas infekcijas, viegla asiņošana, svāra zudums (iespējami kaulu smadzeņu vēža simptomi) (akūta mieloleikoze, akūta leukēmija un hroniska mielomonocitārā leikoze),
- kaulu smadzeņu vēzis, kā dēļ veidojas nepareizas uzbūves vai slikti funkcionējošas asins šūnas, ar anēmijas pazīmēm un simptomiem (refraktāra citopēnija ar monolīnāru displāziju),
- anēmija, ko izraisa nieru darbības traucējumi (nefrogēna anēmija),
- sāpes kaulos vai kaulu lūzumi, nogurums, biežākas infekcijas, izmaiņas urinācijas biežumā, apjukums, slāpes, slikta dūša vai vemšana, svāra zudums (iespējami kaulu smadzeņu mazspējas simptomi),
- asiņošana un/vai zilumi zemādā (iespējamās samazināta trombocītu skaita pazīmes) (trombocitopēniskā purpura),
- izsitumi, nieze, nātrene, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sēkšana vai klepus, viegls reibonis, apziņas traucējumi, hipotensija ar vieglu vispārēju niezi vai bez tās, ādas apsārtums, sejas/rīkles pietūkums, zilgana lūpu, mēles vai ādas krāsa (smagas alerģiskas reakcijas (paaugstinātas jutības) pazīmes),
- pārmērīgas slāpes, liels urīna daudzums, pastiprināta ēstgriba kopā ar svāra zudumu, nogurums (augsta cukura līmeņa asinīs pazīmes) (cukura diabēts),
- sejas pietūkums, apsārtums un pēkšņs karstuma pieplūdums sejai, ko dažkārt sajauc ar karstuma viļņiem menopauzē, caureju, paātrinātu sirdsdarbību, sēkšanu, pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (iespējamās karcinoīdas krīzes pazīmes),
- slikta dūša, svīšana, nespēks, reibonis, drebuļi, galvassāpes (pazemināta cukura līmeņa asinīs pazīme) (hipoglikēmija),
- ātra un sekla elpošana, apjukums, nogurums, galvassāpes, miegainība, apetītes trūkums, dzelte, paātrināta sirdsdarbība ir iespējamās metabolas acidozes pazīmes, kas attīstās, ja ķermenī rodas pārmērīgs skābes daudzums vai nieres neizvada pietiekamu skābes daudzumu no organisma (metabola acidoze),
- Jūs redzat, jūtas vai dzirdat lietas, kas nav īstas (halucinācijas),
- apziņas traucējumi aknu mazspējas rezultātā (iespējamās aknu encefalopātijas pazīmes),
- spiediens uz muguras smadzeņu nerviem, ko var izraisīt audzējs vai cits bojājums (muguras smadzeņu saspiedums),
- neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru mirdzēšana),
- pēkšņas un spiedošas sāpes krūtīs, vājums, neregulāra sirdsdarbība (iespējami sirdslēkmes simptomi) (miokarda infarkts),
- spiedošas sāpes krūtīs (iespējami sirdsdarbības traucējumu simptomi) (stenokardija),
- sirdsdarbības traucējumu izraisīts kolapss, kura laikā Jūs var būt elpas trūkums, svīšana, sausa mute, Jūs var būt bāls (kardiogēns šoks),
- reibonis, ģībonis, pieceļoties kājās, asinsspiediena pazemināšanās, pieceļoties kājās (ortostatiska hipotensija),
- vēnas pietūkums un apsārtums (flebīta pazīme),
- sāpes krūtīs, klepus, žagošanās, ātra elpošana (šķidruma krāšanās pazīmes starp audu slāni, kas izklāj plaušas un krūšu dobumu) (pleiras izsvīdums),
- vēdera palielināšanās apjomā šķidruma uzkrāšanās dēļ (ascīts),
- aizcietējums, vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā (zarnu nosprostojums),
- caureja, sāpes vēderā, drudzis (iespējamās resnās zarnas iekaisuma pazīmes) (kolīts),

- vemšana, atraugas, sāpes vēdera augšējā un apakšējā daļā, ar sliktu dūšu un vemšanu vai bez tās (iespējamās aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes) (akūts pankreatīts),
- vemšana ar asinīm (hematemēze),
- akūtas sāpes un vēdera palielināšanās apjomā šķidruma uzkrāšanās dēļ (hemorāģisks ascīts),
- sāpes vēderā, vispārēji slikta pašsajūta (ileuss),
- aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa pazemināšanās asinīs (aizkuņģa dziedzera enzīmu pazemināts līmenis),
- dzeltena āda un acis, slikta dūša, apetītes zudums, tumšs urīns (aknu darbības traucējumu pazīmes) (hepatocelulārs bojājums),
- dzeltenas acis vai āda (aknu darbības traucējumu pazīmes) (holestāze),
- asiņu sastrēgums aknās,
- aknu mazspēja,
- akūta prerenāla nieru mazspēja,
- nāve,
- atslēgas kaula lūzums.

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- sejas/rīkles pietūkums un/vai apgrūtināta elpošana (angioedēmas pazīmes un simptomi).

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir uzskaitītas zemāk. Ja šīs blakusparādības izpaužas smagi, pastāstiet par to savam ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10

- apetītes zudums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- nogurums.

Bieži: var rasties līdz 1 cilvēkam no 10

- pārmērīgas slāpes, liels urīna daudzums, pastiprināta ēstgriba ar svārstu zudumu (augsta cukura līmeņa asinīs pazīmes) (hiperglikēmija),
- miega traucējumi,
- reibonis,
- garšas sajūtas traucējumi (disgeizija),
- galvassāpes,
- sajūta, ka jums ir maz enerģijas, nogurums (letarģija),
- galvassāpes, reibonis (paaugstināta asinsspiediena pazīme) (hipertensija),
- pietvīkums un karstuma viļņi,
- elpas trūkums, apgrūtināta elpošana (aizdusa),
- vēdera palielināšanās apjomā, pilnuma sajūta,
- caureja,
- sāpes vēderā,
- aizcietējums,
- sāpes vēdera augšdaļā,
- gremošanas traucējumi, sāpes vai diskomforts vēdera augšējā un vidējā daļā (dispepsija),
- sāpes vēderā, slikta dūša (gastrīts),
- dzeltena āda un acis ir iespējami augsta žults pigmenta (bilirubīna) līmeņa asinīs simptomi,
- matu izkrišana (alopēcija),
- muskuļu, kaulu vai locītavu sāpes,
- muskuļu spazmas,
- asiņu piejaukums urīnā,
- patoloģiski urīna analīzes rezultāti (seruma olbaltumvielu klātbūtne),
- ādas reakcija, piemēram, apsārtums vai pietūkums un sāpes injekcijas vietā,
- pietūkušas rokas, potītes vai kājas (perifēra tūska),

- sāpes injekcijas vietā,
- drebuļi,
- nogurums, drebuļi, sāpes kaklā, locītavu vai muskuļu sāpes (gripai līdzīga slimība).

Retāk: var rasties līdz 1 cilvēkam no 100

- izdalījumi no acs ar niezi, apsārtumu un pietūkumu (konjunktivīta pazīmes),
- sāpīga un bieža urinācija (iespējami urīnpūšļa iekaisuma simptomi) (cistīts),
- gripas simptomi, piemēram, nogurums, drebuļi, iekaisis kakls, locītavu vai muskuļu sāpes (gripa),
- svara pieaugums, nogurums, matu izkrišana, muskuļu vājums, aukstuma sajūta (pavājinātas vairogdziedzera darbības pazīmes) (hipotireoze),
- kaulu un locītavu sāpes, pārmērīga urinācija, sāpes vēderā, vājums, nogurums (hiperparatireoidisms),
- slikta dūša, elpas trūkums, neritmiska sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforts locītavās kopā ar izmainītiem laboratoriskiem rādītājiem - augsts kālija, urīnskābes un fosfora līmenis un zems kalcija līmenis asinīs (mirstošu audzēja šūnu pazīmes) (audzēja sabrukšanas sindroms),
- pārmērīga emocionāla spriedze, satraukums (trauksme),
- dezorientācija,
- sajūta, it kā kukaiņi rāpotu pa ādu (parestēzija),
- sajūta, kas līdzinās adatu dūrieniem (durstoša, dedzinoša, tirpšanas vai nejutīguma sajūta) (parestēzija)
- izmainīta oža (parosmija),
- miegainība (somnia),
- acu slimības,
- reibonis ar griešanas sajūtu (vertigo),
- ātra vai neritmiska sirdsdarbība (sirdsklauves),
- apsārtums un/vai sejas pietūkums asinsvadu paplašināšanās dēļ (vazodilatācija),
- aukstas plaukstas un pēdas,
- bāla āda,
- sāpes kaklā (orofaringeālas sāpes),
- palielināts krēpu daudzums,
- aizrīšanās sajūta,
- sausa mute,
- meteorisms,
- kuņģa-zarnu trakta sāpes,
- čūlas mutē ar smaganu iekaisumu (stomatīts),
- spilgti sarkanas asinis izkārnījumos (hematohezijs),
- diskomforts vēderā,
- asiņošana no taisnās zarnas (rektāla hemorāģija),
- melni izkārnījumi (melēna),
- sāpes vēdera lejasdaļā,
- izsitumi,
- sejas pietūkums,
- pārmērīga svīšana (hiperhidroze),
- vispārējā nieze (ģeneralizēta nieze),
- patoloģiski urīna analīzes rezultāti (leikocītu klātbūtne),
- patvaļīga urīna noplūde (urīna nesaturēšana),
- analīžu rezultāti, kas norāda uz nieru darbības traucējumiem (samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums),
- nieru slimības,
- nieru darbības traucējumi,
- nedabisks ādas sacietējums, pietūkums vai veidojums injekcijas vietā (veidojums injekcijas vietā),

- nogurums, diskomforts krūškurvī, galvassāpes, sirdsklauves (iespējamās sirds slimības pazīmes) (diskomforts krūšu kurvī),
- sāpes krūškurvī,
- drudzis (pireksija),
- vispārēji slikta pašsajūta,
- sāpes,
- neparasta pašsajūta,
- svāra zudums,
- fiziska nevarība.

Ārstēšanas laikā ar Lutathera blakusparādības var būt arī izmainīti asins analīžu rezultāti, kas ārstam var sniegt informāciju par Jūsu orgānu darbību.

Bieži: var rasties līdz 1 cilvēkam no 10

- augsts šādu enzīmu līmenis:
 - gamma glutamiltransferāze, alanīna aminotransferāze, aspartāta aminotransferāze, sārmainā fosfatāze asinīs,
- augsts kreatinīna līmenis asinīs,
- zems magnija un nātrija līmenis asinīs.

Retāk: var rasties līdz 1 cilvēkam no 100

- augsts šādu enzīmu līmenis:
 - kreatīna fosfokināze asinīs, kas var liecināt par muskuļu bojājumu, piemēram, sirds muskuļa bojājumu,
 - laktātdehidrogenāze asinīs, kas sniedz informāciju par noteiktu orgānu veselību,
- zems kālija, fosfora, kalcija un albumīna līmenis asinīs,
- augsts nātrija, kalcija, urīnvielas, glikolizētā hemoglobīna, kateholamīnu un C-reaktīvās olbaltumvielas līmenis asinīs,
- zems sarkano asins šūnu līmenis (samazināts hematokrīts),
- olbaltumvielu klātbūtne urīnā.

Ārstēšanas laikā ar Lutathera Jums var būt arī ķirurģiskas/medicīniskas procedūras

Bieži

- asins pārliešana.

Retāk

- lai izvadītu šķidrums no vēdera dobuma - telpas starp vēdera priekšējo sienu un orgāniem (vēdera dobuma drenāža),
- lai filtrētu Jūsu asinis, lai izvadītu no organisma kaitīgas atkritumu vielas, sāļi un ūdeni (dialīze),
- lai ievietotu stentu,
- lai drenētu abscesu,
- lai ievietotu kuņģa-zarnu trakta zondi,
- lai savāktu cilmes šūnas no kaulu smadzenēm (kaulu smadzeņu aspirācija),
- lai noņemtu polipus resnajā zarnā (polipektomija).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabā Lutathera

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

Turpmāk norādītā informācija ir paredzēta tikai speciālistam:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Lutathera nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no jonizējošās radiācijas (svina aizsargs).

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lutathera satur

- Aktīvā viela ir lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīds. Viens mililitrs šķīduma infūzijām satur 370 MBq lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīda kalibrēšanas dienā un laikā.
- Citas sastāvdaļas ir etiķskābe, nātrijs acetāts, gentizīnskābe, askorbīnskābe, pentetīnskābe, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Lutathera satur nātriju”).

Lutathera ārējais izskats un iepakojums

Lutathera ir dzidrs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums infūzijām, kas piegādāts caurspīdīgā, bezkrāsaina I tipa stikla flakonā, kas noslēgts ar brombutila gumijas aizbāzni un aizvākots ar alumīnija vāciņu.

Katrs flakons satur šķīdumu diapazonā no 20,5 ml līdz 25,0 ml, kas atbilst 7 400 MBq aktivitātes infūzijas dienā un laikā.

Flakons ir iepakots svina aizsargkonteinerā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotāji

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

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

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

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

M.G.P. spol. s r.o.
Tel: +420 602 303 094

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Tel: +49 911 2730

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900

España

Advanced Accelerator Applications Ibérica,
S.L.U.
Tel: +34 97 6600 126

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 1 55 47 63 00

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

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

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z
o.o.
Tel.: +48 22 275 56 47

Portugal

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

România

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

Slovenija

Advanced Accelerator Applications
Francija
Tel: +33 1 55 47 63 00

Slovenská republika

MGP, spol. s r.o.
Tel: +421 254 654 841

Italia

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Tel: +39 0125 561211

Κύπρος

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ

Ελλάδα

Τηλ: +30 22920 63900

Latvija

SAM Nordic

Zviedrija

Tel: +46 8 720 58 22

Suomi/Finland

SAM Nordic

Ruotsi/Sverige

Puh/Tel: +46 8 720 58 22

Sverige

SAM Nordic

Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited

Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

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

Lūdzu, skatiet zāļu aprakstu.