

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lutathera 370 MBq/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml разтвор съдържа 370 MBq лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид (lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide) към датата и часа на калибриране.

Общото количество радиоактивност на едnodозов флакон е 7 400 MBq към датата и часа на инфузията. Като се има предвид фиксираната обемна активност 370 MBq/ml към датата и часа на калибриране, обемът на разтвора се коригира между 20,5 ml и 25,0 ml, за да се осигури необходимото количество радиоактивност към датата и часа на инфузията.

Лутецият (^{177}Lu) има полуживот 6,647 дни. Лутецият (^{177}Lu) се разпада чрез β^- емисия до стабилен хафний (^{177}Hf), с максимална енергия на преобладаващите β^- (79,3%) частици 0,497 MeV. Средната бета енергия е приблизително 0,13 MeV. Излъчва се също ниска гама енергия, например при 113 keV (6,2%) и 208 keV (11%).

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml разтвор съдържа 0,14 mmol (3,2 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, безцветен до леко жълтеникав разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Lutathera е показан за лечението на неподлежащи на резекция или метастатични, прогресивни, добре диференцирани (G1 и G2), положителни за соматостатинов рецептор, гастро-ентеро-панкреатични невроендокринни тумори (GEP-NETs) при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Lutathera трябва да се прилага само от лица, упълномощени да боравят с радиофармацевтични продукти, в предназначени за целта клинични условия (вижте точка 6.6) и след оценка на пациента от квалифициран лекар.

Преди да се започне лечение с Lutathera, чрез образна диагностика (сцинтиграфия или позитронно емисионна томография [ПЕТ]) трябва да се потвърди свръхекспресията на соматостатиновите рецептори в туморната тъкан, като ъптейкът в тумора трябва да бъде поне толкова висок, колкото е нормалният ъптейк в черния дроб (скор за ъптейк в тумора ≥ 2).

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната схема на лечение с Lutathera при възрастни се състои от 4 инфузии по 7 400 MBq. Препоръчителният интервал между всяко приложение е 8 седмици, като той може да бъде удължен до 16 седмици в случай на токсичност, налагаща корекция на дозата (DMT) (вж. Таблица 5).

С цел защита на бъбреците, аминокиселинен разтвор трябва да се приложи интравенозно в продължение на 4 часа. Инфузията на аминокиселинния разтвор трябва да започне 30 минути преди инфузията на Lutathera.

Аминокиселинен разтвор

Аминокиселинният разтвор може да се приготви екстемпорално в съответствие с добрите практики за приготвяне на стерилни лекарствени продукти на болницата и съгласно състава, посочен в Таблица 1.

Таблица 1. Състав на стандартния аминокиселинен разтвор

Съединение	Количество
Лизин	25 g
Аргинин	25 g
Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор	1 l

Като алтернатива може да се използват някои предлагани на пазара аминокиселинни разтвори, ако съответстват на спецификацията, описана в Таблица 2.

Таблица 2. Спецификация на предлагани на пазара аминокиселинни разтвори

Характеристика	Спецификация
Съдържание на лизин	Между 18 и 24 g
Съдържание на аргинин	Между 18 и 24 g
Обем	1,5 l до 2,2 l
Осмоларитет	< 1050 mOsmol

Като се има предвид голямото количество аминокиселини и значителният обем от разтворите, предлагани на пазара, който може да е необходим, за да се покрият спецификациите по-горе, екстемпорално приготвеният разтвор се счита за лекарствен продукт на избор, поради това че за инфузията е необходим по-малък общ обем и поради неговия по-нисък осмоларитет.

Проследяване на лечението

Преди всяко приложение и по време на лечението се изисква извършването на биологични изследвания за повторна оценка на състоянието на пациента и адаптиране на терапевтичния протокол, ако е необходимо (доза, интервал между инфузиите, брой на инфузиите).

Като минимум преди всяка инфузия са необходими следните лабораторни изследвания:

- Чернодробна функция (аланин аминотрансфераза [ALAT], аспартат аминотрансфераза [ASAT], албумин, билирубин)
- Бъбречна функция (креатинин и креатининов клирънс)
- Хематология (хемоглобин [Hb], брой на левкоцитите, брой на тромбоцитите)

Тези изследвания трябва да се извършват поне веднъж в рамките на 2 до 4 седмици преди приложението и малко преди приложението. Също така се препоръчва тези изследвания да се извършват на всеки 4 седмици за период от поне 3 месеца след последната инфузия на Lutathera и на всеки 6 месеца след това, за да може да се установят възможни късни нежелани реакции (вж. точка 4.8). Може да се наложи дозирането да се коригира на базата на резултатите от изследванията.

Коригиране на дозата

В някои случаи може да се наложи временно спиране на лечението с Lutathera, коригиране на дозата след първото приложение или дори прекратяване на лечението (вж. Таблица 3 - Таблица 5 и Фигура 1).

Таблица 3. Критерии за окончателно прекратяване на лечението с Lutathera

Прекратете приложенията на Lutathera при пациенти, които са получили или при които съществува риск за някое от следните състояния по време на лечението:
Тежка сърдечна недостатъчност (дефинирана като клас III или IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA))
Бременност
Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на този лекарствен продукт
Когато специфични нежелани реакции на този лекарствен продукт персистират или се проявят отново, като късна хематоксичност клас 3-4 (G3-G4) (вж. Таблица 5).

Таблица 4. Критерии за временно спиране на лечението с Lutathera

Временно спрете лечението с Lutathera при следните условия:	
Критерий	Действие
Възникване на интеркурентно заболяване (например инфекция на пикочните пътища), което според лекаря би могло да повиши рисковете, свързани с приложението на Lutathera	Временно спрете лечението до отшумяване или стабилизиране. Лечението може да бъде подновено след отшумяване или стабилизиране.
Голяма оперативна намеса	Изчакайте 12 седмици след датата на оперативната намеса преди да започнете приложение на Lutathera.
Сериозни или някои специфични нежелани реакции на Lutathera	Вижте Таблица 5.

Таблица 5. Инструкции за корекция на дозата

Коригирайте дозата на Lutathera при следните тежки нежелани реакции:	
Тежки нежелани реакции Критерии за токсичност, налагаща корекция на дозата (DMT)	Действие
Тромбоцитопения степен 2 или по-висока (СТСАЕ)**	1. Временно спрете лечението. 2. Наблюдавайте биологичните параметри на всеки 2 седмици и приложете съответно лечение, ако е необходимо; в случай на бъбречна недостатъчност се препоръчва добро хидратиране, ако не е противопоказно по други причини. а. Ако наблюдаваната токсичност продължи по-дълго от 16 седмици след последната инфузия, лечението с Lutathera трябва да бъде окончателно преустановено. б. Ако наблюдаваната токсичност отшуми в рамките на 16 седмици след последната инфузия, възможно е лечението с Lutathera да продължи чрез
Всякаква хематологична токсичност степен 3 или по-висока (СТСАЕ)***, с изключение на лимфопения	
Бъбречна токсичност, дефинирана като изчислен креатининов клирънс < 40 ml/min или повишение с 40% в сравнение с изходното ниво на серумния креатинин с понижение над 40% в сравнение с изходното ниво на креатининовия клирънс	
Чернодробна токсичност, дефинирана по един от следните начини: • Билирубинемия > 3 пъти горната граница на нормата • или хипоалбуминемия < 30 g/l с	

понижено протромбиново съотношение < 70%	инфузия на половин доза (3 700 MBq)*. 3. Ако половината доза се понася добре (т.е. без повторна поява на DMT), следващото оставащо приложение(я) на лечението трябва да продължи с пълната доза (т.е. 7 400 MBq), но при повторна поява на DMT след лечението с половин доза, лечението с Lutathera трябва да бъде окончателно преустановено.
Всякаква друга токсичност степен 3 или 4 по СТСАЕ**, възможно свързана с Lutathera	

* Съпътстващата инфузия на аминокиселини се прилага винаги с пълната доза (вж. точка 4.4).

** СТСАЕ: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute (Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт)

Фигура 1. Схема на инструкции за корекции на дозата



Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Клиничният опит не идентифицира разлики в отговорите между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Въпреки това, тъй като е описан повишен риск от поява на хемотоксичност при пациенти в старческа възраст (на възраст ≥ 70 години), препоръчва се внимателно проследяване, позволяващо бърза корекция на дозата (DMT) в тази популация.

Бъбречно увреждане

Необходима е внимателна преценка на активността, която да бъде приложена, тъй като е възможно повишена радиационна експозиция при тези пациенти. Фармакокинетичният профил на лутециевия (^{177}Lu) оксодотреотид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) не е проучен и поради това при тези пациенти е противопоказно лечение с Lutathera (вж. точка 4.3). Тъй като за този лекарствен продукт се знае, че се екскретира в значителна степен чрез бъбреците, пациентите с леко до умерено нарушена бъбречна функция трябва да бъдат проследявани по-често по време на лечението.

За допълнителна информация относно лечението на пациенти с бъбречни увреждания вижте Таблица 5 в точка 4.2 и точка 4.4.

Чернодробно увреждане

Необходима е внимателна преценка на активността, която ще бъде приложена при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като е възможно повишена радиационна експозиция при тези пациенти. Фармакокинетичният профил на лутециевия (^{177}Lu) оксодотреотид при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е проучен и поради това не се препоръчва лечение с Lutathera при тези пациенти.

За допълнителна информация относно лечението на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане вижте Таблица 5 и точка 4.4.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Lutathera при педиатричната популация за показанието лечение на GEP-NETs (с изключение на невробластом, невроганглиобластом, феохромоцитом).

Начин на приложение

Lutathera е предназначен за интравенозно приложение. Представява готов за употреба радиофармацевтичен лекарствен продукт само за еднократно приложение.

Lutathera трябва да се прилага чрез бавна интравенозна инфузия за период от приблизително 30 минути, едновременно с аминокиселинен разтвор, прилаган чрез контралатерална интравенозна инфузия. Този лекарствен продукт не трябва да се инжектира като болус.

Трябва да се направи премедикация с антиеметици чрез инжектиране 30 минути преди началото на инфузията на аминокиселинния разтвор.

Препоръчителният инфузионен метод за приложение на Lutathera е гравитационно вливане. По време на приложението трябва да бъдат взети препоръчителните предпазни мерки (вж. точка 6.6).

Lutathera трябва да се прилага директно от оригиналния контейнер на лекарствения продукт. Флаконът не трябва да се отваря или разтворът да се прехвърля в друг контейнер. По време на приложението трябва да се използват само материали за еднократна употреба.

Лекарственият продукт трябва да се прилага чрез интравенозен катетър, поставен във вената единствено и само за неговата инфузия.

Изисквания

Съхранение на флакона

- или в контейнер, изработен от полиметил метакрилат (PMMA), прозрачен контейнер за радиационна защита, който позволява директна визуална инспекция на флакона,
- или в оловния контейнер, в който се доставя Lutathera.

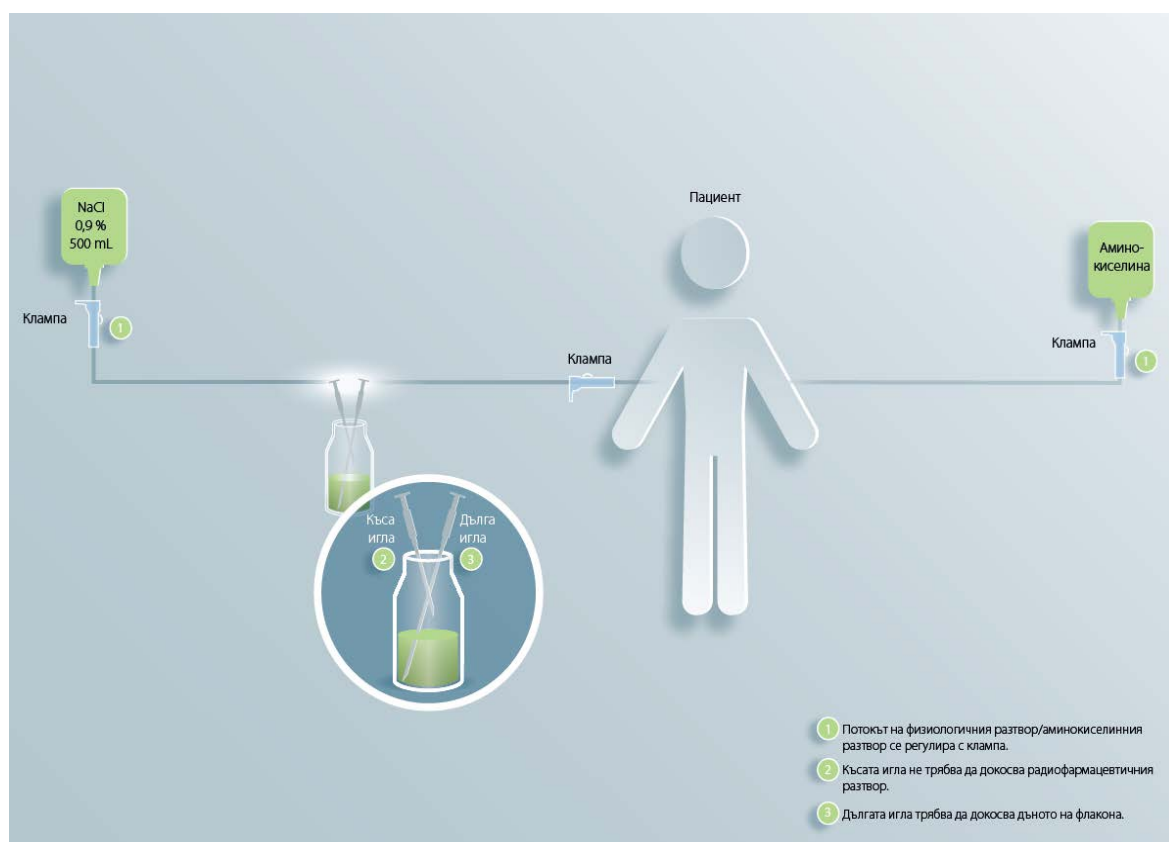
Помещение и оборудване за приготвяне:

- Помещение, в което се извършва приложението:
 - Подът и обзавеждането трябва да бъдат покрити с хартиени кърпи, за да се избегне случайна контаминация
- Лекарствени продукти, които да се прилагат:
 - един флакон Lutathera
 - един сак с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (500 ml)
 - сак(ове) с аминокиселинен разтвор
 - антиеметици
- Консумативи и оборудване за грижи:
 - две (2) стойки за инфузия
 - една (1) дълга игла (90 – 100 mm)
 - една (1) къса игла
 - два (2) набора за интравенозна инфузия с гравитационно вливане, с клампа за регулиране или спиране на потока (един за Lutathera, един за приложението на аминокиселинния разтвор)
 - два (2) периферни интравенозни пластмасови катетъра
 - една (1) стерилна система с клампа за регулиране или спиране на потока
 - Щипци (за боравене с флакона Lutathera)
 - Калибрирана система за измерване на радиоактивност и гайгеров брояч за проследяване на радиоактивността на Lutathera

Процедура за свързване на флакона с Lutathera със системата (вж. Фигура 2):

- Системата трябва предварително да се напълни с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и след това да се свърже с венозния катетър, който преди това е бил поставен в ръката на пациента.
- Наборът за инфузия трябва да се свърже със сака с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и предварително да се напълни чрез отваряне на кламтата.
- Късата игла трябва да се въведе във флакона с Lutathera, така че да не докосва радиофармацевтичния разтвор. Това ще изравни налягането и така ще се понижи рискът от изтичане.
- Късата игла трябва след това да се свърже с предварително напълнения набор за инфузия.
- Дългата игла трябва да се свърже с предварително напълнената система и след това да се въведе във флакона с Lutathera, така че да докосва дъното на флакона. Това ще позволи пълно изтегляне на радиофармацевтичния разтвор.
- Потокът на радиофармацевтичния разтвор трябва да се регулира с клампите.

Фигура 2. Метод на гравитационно вливане - схема на свързване на системата



Процедура за приложение (метод на гравитационно вливане)

По време на инфузията потокът на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор увеличава налягането във флакона с Lutathera, като улеснява движението на потока на Lutathera в катетъра, поставен в периферната вена на пациента.

Препоръчва се внимателно проследяване на жизнените показатели по време на инфузията.

1. Трябва да се поставят два интравенозни пластмасови катетъра в периферните вени на пациента, по една във всяка ръка.
2. Катетрите трябва да се свържат с наборите за инфузия (един за Lutathera, един за аминокиселинния разтвор).
3. Трябва да се направи премедикация с антиеметици 30 минути преди началото на инфузията на аминокиселинния разтвор.
4. Приложението на аминокиселинния разтвор трябва да започне 30 минути преди инфузията на Lutathera, със скорост на инфузията от 250 до 550 ml/час (в зависимост от

- вида на разтвора). Аминокиселинният разтвор трябва да се приложи за период от 4 часа. Не се препоръчват скорости, по-ниски от 320 ml/час за разтвори, предлагани на пазара. В случай на тежко гадене или повръщане по време на инфузията на аминокиселинния разтвор, може да бъде приложен антиеметик от различен фармакологичен клас.
5. Радиоактивността във флакона с Lutathera трябва да се измери непосредствено преди инфузията чрез използване на калибрирана система за измерване на радиоактивност.
 6. Инфузията на Lutathera трябва да започне 30 минути след началото на инфузията на аминокиселинния разтвор, със скорост на инфузията приблизително 400 ml/час (тази скорост на инфузията е референтната скорост и може да бъде коригирана в зависимост от венозния статус на пациента). Lutathera трябва да се приложи в период от 20 до 30 минути. Трябва да се поддържа постоянно налягане във флакона по време на цялата инфузия.
Приложението на Lutathera трябва да започне с отваряне първо на системата, свързана с периферната вена на пациента и след това отваряне на набора за инфузия, свързан със сака с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Височината на стойката трябва да се коригира, за да се компенсира всяко повишаване или понижаване на налягането във флакона. Трябва да се избягва променяне на положението на ръката на пациента, ако е възможно (прекомерна флексия и екстензия, които могат да доведат до компресия на вената).
 7. Потокът на Lutathera от флакона към пациента трябва да се наблюдава по време на цялата инфузия. Скоро след началото на инфузията трябва да се измери радиоактивното излъчване над гръдния кош на пациента чрез използването на гайгеров брояч, за да се потвърди наличието на Lutathera в кръвния поток. Последващи проверки на радиоактивното излъчване трябва да се правят приблизително на всеки 5 минути на нивото на гръдния кош на пациента и на флакона. По време на инфузията радиоактивното излъчване от гръдния кош на пациента трябва постоянно да се увеличава, а това от флакона с Lutathera трябва да намалява.
 8. За да се осигури прилагането на цялото количество, флаконът с Lutathera трябва да се държи под постоянно налягане. Нивото на разтвора във флакона трябва да остане постоянно по време на цялата инфузия.
Визуалната проверка на нивото на разтвора трябва да се повтаря по време на приложението чрез директен визуален контрол (когато се използва РММА контейнер) или чрез използването на щипци за боравене с флакона, когато се използва оловният контейнер за доставка.
 9. Инфузията трябва да се спре след като радиоактивното излъчване от флакона остане постоянно за няколко минути (или по време на две последователни измервания). Това е единственият параметър за определяне на завършването на процедурата. Обемът натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, необходим за завършване на инфузията може да варира.
 10. Общата приложена активност е равна на активността във флакона преди инфузията минус активността, оставаща във флакона след инфузията. Измерванията трябва да се извършват чрез калибрирана система.

Следващата таблица обобщава процедурите, които се изискват по време на курса на лечение с Lutathera чрез използване на метода на гравитационно вливане:

Таблица 6. Процедура за приложение на антиеметик, аминокиселинен разтвор и Lutathera

Прилагани средства	Час на започване (min)	Скорост на инфузията (ml/час)	Продължителност
Антиеметик	0	-	болус

Прилагани средства	Час на започване (min)	Скорост на инфузията (ml/час)	Продължителност
Аминокиселинен разтвор, приготвен или екстемпоре (1 l), или предлаган на пазара (1,5 l до 2,2 l)	30	250 – 550 (не < 320 ml/час за предлагани на пазара разтвори)	4 часа
Lutathera с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор	60	400	20 до 30 минути

За указания относно лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

За подготовката на пациента вижте точка 4.4.

За препоръки в случай на екстравазация вижте точка 4.4.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Установена или подозирана бременност или когато не е била изключена бременност (вж. точка 4.6).
- Бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс < 30 ml/min

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с рискови фактори

Пациент, при който се наблюдават някои от състоянията по-долу, е по-предразположен да развие нежелани реакции. Поради това се препоръчва тези пациенти да се наблюдават по-често по време на лечението. Моля, вижте Таблица 5 в случай на токсичност, налагаща корекция на дозата.

- Морфологични аномалии на бъбреците или пикочните пътища;
- Инконтиненция на урина;
- Леко до умерено хронично бъбречно заболяване с креатининов клирънс ≥ 50 ml/min;
- Предишно лечение с химиотерапия;
- Хематологична токсичност, по-голяма или равна на степен 2 (СТСАЕ) преди лечението, с изключение на лимфопения;
- Метастаза на костите;
- Предишни онкологични метаболитни радионуклидни терапии със съединения на ^{131}I или някаква друга терапия, използваща открити радиоактивни източници;
- Анамнеза за други злокачествени тумори, освен ако за пациента се счита, че е в ремисия за поне 5 години.

Като се имат предвид механизъмът на действие и профилът на поносимост на Lutathera (вж. точка 4.8), не се препоръчва да се започва лечение в следните случаи:

- Предишна външна лъчева терапия, засягаща повече от 25% от костния мозък;
- Тежка сърдечна недостатъчност, дефинирана като клас III или IV по класификацията на NYHA;
- Бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс < 50 ml/min;
- Нарушена хематологична функция или с хемоглобин < 4,9 mmol/l (8 g/dl), тромбоцити < 75 G/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$), или с левкоцити < 2 G/l ($2000/\text{mm}^3$) (с изключение на лимфопения);
- Чернодробно увреждане или с обща билирубинемия > 3 пъти горната граница на нормата, или с албуминемия < 30 g/l и протромбиново съотношение, намалено < 70%;

- Пациенти с отрицателни за соматостатинов рецептор или смесени лезии на вътрешните органи (скор за ъптейк в тумора < 2) съгласно образна диагностика на соматостатиновите рецептори.

Независимо от това, ако лекарят реши да започне лечението, трябва да бъде предоставена ясна информация на пациента относно рисковете, свързани с приложението на Lutathera.

Дозировката може да бъде коригирана в съответствие със състоянието на пациента по преценка на лекаря.

Индивидуална обосновка на съотношението полза/риск

За всеки пациент излагането на радиация трябва да е обосновано от вероятната полза.

Приложената радиоактивност във всеки случай трябва да бъде толкова ниска, колкото е разумно постижимо за получаването на желаня терапевтичен ефект.

Защита на бъбреците и увреждане на бъбреците

Тъй като лутециевият (^{177}Lu) оксодотреотид се отделя почти изцяло чрез бъбреците, задължително е едновременно да се прилага и аминокиселинен разтвор, съдържащ аминокиселините L-лизин и L-аргинин. Аминокиселинният разтвор ще помогне да се намали реабсорбцията на лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид през проксималните тубули, което води до значително намаляване на радиационната доза за бъбрека (вж. точка 4.2). Когато препоръчителната съпътстваща инфузия на аминокиселини се достави в продължение на период от 4 часа, се съобщава за средно намаляване на радиационната експозиция на бъбрека с около 47%.

Не се препоръчва да се намалява количеството на аминокиселинния разтвор в случай на корекция на дозата на Lutathera.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да изпразват пикочния си мехур колкото е възможно по-често по време на приложението на аминокиселини и през часовете след приложението.

Бъбречната функция, определена от серумния креатинин и изчисления креатининов клирънс, трябва да се оценява при изходното ниво, по време на лечението и поне за първата година след това (вижте точка 4.2).

За информация относно употребата при пациенти с бъбречно увреждане вижте точка 4.2.

Чернодробно увреждане

Тъй като много пациенти, насочени за терапия с Lutathera, имат чернодробна метастаза, може често да се наблюдават пациенти с променена чернодробна функция на изходно ниво. Поради това се препоръчва да се проследяват стойностите на ALAT, ASAT, билирубин и албумин в серума по време на лечението (вижте точка 4.2).

За информация относно употребата при пациенти с чернодробно увреждане вижте точка 4.2.

Гадене и повръщане

За да се избегнат свързани с лечението гадене и повръщане, трябва да се инжектира интравенозен болус с антиеметичен лекарствен продукт 30 минути преди началото на инфузията на аминокиселинен разтвор (вж. точка 4.2).

Едновременна употреба на аналози на соматостатин

Може да е необходима едновременна употреба на "студени" соматостатинови аналози за контрол на симптомите на заболяването. Трябва да се избягва приложение на соматостатинови аналози с дълготрайно действие в рамките на 30 дни преди приложение на Lutathera. Ако е необходимо, пациентите може да бъдат лекувани със соматостатинови аналози с краткотрайно действие по време на периода от 4 седмици, предхождащ приложението на Lutathera, до 24 часа преди приложението на Lutathera.

Нарушения на функцията на костния мозък и/или кръвната картина

Поради потенциала за възникване на нежелани ефекти, кръвната картина трябва да бъде наблюдавана на изходно ниво и по време на лечението, и до отшумяване на всяка потенциална токсичност (вижте точка 4.2).

Миелодиспластичен синдром и остра левкемия

Наблюдавани са миелодиспластичен синдром (МДС) с късно начало и остра левкемия (ОЛ) след лечение с Lutathera (вж. точка 4.8), с поява 28 месеца (9 – 41) за МДС и 55 месеца (32 - 125) за ОЛ след края на лечението. Етиологията на тези свързани с терапията вторични миелоидни неоплазми (t-MNs) е неясна. Предполага се, че фактори като възраст > 70 години, нарушена бъбречна функция, цитопении на изходно ниво, брой на предишните терапии, предишна експозиция на химиотерапевтични средства (особено алкилиращи средства) и предишна лъчетерапия са потенциални рискове и/или прогнозни фактори за МДС/ОЛ.

Хормонални кризи

Може да възникнат кризи поради прекомерно освобождаване на хормони или биоактивни вещества след лечение с Lutathera и поради това е необходимо да се обмисли наблюдение на пациентите чрез хоспитализация за през нощта (например при пациенти със слаб фармакологичен контрол на симптомите). В случай на хормонални кризи препоръчаните лечения са: интравенозни високи дози соматостатинови аналози, интравенозни течности, кортикостероиди и корекция на електролитните нарушения при пациенти с диария и/или повръщане.

Правила за радиационна защита

Lutathera трябва винаги да се прилага през интравенозен катетър, поставен единствено и само за неговата инфузия.

Правилното разположение на катетъра трябва да се проверява преди и по време на инфузията.

Пациентът, лекуван с Lutathera, трябва да бъде държан настрана от други хора по време на приложението и до достигане на лимитите за радиационни излъчвания, посочени в съответните закони, обикновено в рамките на 4-5 часа след приложението на лекарствения продукт. Лекарят специалист по нуклеарна медицина трябва да определи кога пациентът може да напусне контролираната зона на болницата, т.е. кога експозицията на радиация на трети лица не надвишава нормативните прагове.

Пациентът трябва да бъде посъветван да уринира колкото е възможно повече след приложението на Lutathera. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат значителни количества вода (1 чаша на всеки час) в деня на инфузията и в деня след това, за да се улесни отделянето. Пациентът трябва също да бъде посъветван да изпразва червата си всеки ден и да използва слабители средства, ако е необходимо. Урината и изпражненията трябва да се изхвърлят съгласно националните разпоредби.

При условие, че кожата на пациента не е контаминирана, като например от изтичане от системата за инфузия или поради инконтиненция на урина, не се очаква контаминация на кожата или повърнатите материи. Въпреки това се препоръчва когато се извършват грижи или прегледи с медицински устройства или други инструменти, които влизат в контакт с кожата (например електрокардиограма (ЕКГ)), да се спазват основни предпазни мерки като носене на ръкавици, поставяне на материала/електрода преди началото на инфузията на радиофармацевтика, подмяна на материала/електрода след измерването и евентуално проследяване за радиоактивност на оборудване след употреба.

Преди пациентът да бъде освободен, лекарят специалист по нуклеарна медицина трябва да разясни необходимите правила за радиационна защита, които трябва да се спазват при взаимодействие с членове на семейството и трети лица, и общите предпазни мерки, които пациентът трябва да спазва по време на ежедневните си дейности след лечението (както са дадени в следващия параграф и листовката), за да се сведе до минимум експозицията на радиация на други хора.

Близкият контакт с други хора трябва да се ограничи по време на периода от 7 дни след приложението на Lutathera, а за деца и бременни жени, той трябва да се ограничи до по-малко от 15 минути на ден, като се съблюдава дистанция от поне 1 метър. Пациентите трябва да спят в отделна спалня за периода от 7 дни, който трябва да се удължи до 15 дни в случай на бременна партньорка или деца.

Препоръчителни мерки в случай на екстравазация

Трябва да се носят водонепроницаеми ръкавици за еднократна употреба. Инфузията на лекарствения продукт трябва да се спре незабавно и устройството за приложение (катетър, и т. н.) да се отстрани. Трябва да се информират лекарят специалист по нуклеарна медицина и радиофармацевтът.

Трябва да се запазят всички материали на устройството, за да се измери остатъчната радиоактивност и активността, която действително е била приложена, и накрая трябва да се установи абсорбираната доза. Областта на екстравазация трябва да се огради с неизтриваем маркер и, ако е възможно, трябва да се направи снимка. Препоръчва се също да се запише времето на екстравазация и изчисления обем на екстравазация.

За продължаване на инфузията на Lutathera е задължително да се използва нов катетър, при възможност поставен в контралатерален венозен достъп.

Не може да се прилага никакъв допълнителен лекарствен продукт на същото място, където е възникнала екстравазацията.

За да се ускори дисперсията на лекарствения продукт и да се предотврати неговия застой в тъканите, се препоръчва да се увеличи потокът чрез повдигане на засегнатата ръка. В зависимост от случая, трябва да се помисли за аспириране на течността от екстравазацията, промиване чрез инжектиране на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или поставяне на топъл компрес или електрическа възглавница на мястото на инфузията за ускоряване на вазодилацията.

Симптомите, особено възпаление и/или болка, трябва да се лекуват. В зависимост от ситуацията, лекарят специалист по нуклеарна медицина трябва да информира пациента за рисковете, свързани с поражение при екстравазация, и да даде съвети за потенциално лечение и необходимите изисквания за проследяване. Областта на екстравазация трябва да се наблюдава, докато пациентът бъде изписан от болницата. В зависимост от това колко е сериозно събитие, то трябва да бъде съобщено като нежелана реакция.

Пациенти с инконтиненция на урина

По време на първите 2 дни след приложението на този лекарствен продукт трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с инконтиненция на урина, за да се избегне разпространението на радиоактивна контаминация. Това включва боравенето с всякакви материали, потенциално замърсени с урина.

Пациенти с метастази в мозъка

Няма данни за ефикасността при пациенти с известни метастази в мозъка и поради това трябва да бъде оценено индивидуалното съотношение полза/риск при тези пациенти.

Вторични злокачествени неоплазми

Излагането на йонизираща радиация е свързано с индукция на ракови заболявания и потенциал за развиване на наследствени дефекти. Радиационната доза в резултат на терапевтичната експозиция може да доведе до по-висока честота на ракови заболявания и мутации. Във всички случаи е необходимо да се потвърди, че рисковете от излагането на радиация са по-малко от тези от самото заболяване.

Специални предупреждения

Този лекарствен продукт съдържа до 3,5 mmol (81,1 mg) натрий на доза. Това трябва да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

За предпазните мерки по отношение на риска за околната среда вижте точка 6.6.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Соматостатинът и неговите аналози се свързват конкурентно със соматостатиновите рецептори. Поради това трябва да се избягва приложение на соматостатинови аналози с дълготрайно

действие в рамките на 30 дни преди приложение на този лекарствен продукт. Ако е необходимо, пациентите може да бъдат лекувани със соматостатинови аналози с краткотрайно действие по време на периода от 4 седмици до 24 часа преди приложението на Lutathera.

Има данни, че кортикостероидите може да предизвикат намаляване на SSTR2 рецепторите. Поради това, като предпазна мярка трябва да се избягва повторното приложение на високи дози глюкокортикостероиди по време на лечението с Lutathera. Пациентите с анамнеза за дългосрочно използване на глюкокортикостероиди трябва да бъдат внимателно оценени за достатъчна експресия на соматостатинови рецептори. Не е известно дали има взаимодействие с глюкокортикостероидите, използвани периодично за предотвратяване на гадене и повръщане по време на приложението на Lutathera. Поради това глюкокортикостероидите трябва да се избягват като превантивно антиеметично лечение. В случаите, при които приложените предишни лечения за гадене и повръщане са недостатъчни, може да се използва единична доза кортикостероид, при условие, че не се дава преди започване на инфузията на Lutathera или до един час след нейния край.

Липсата на инхибиция или значителна индукция на човешките CYP450 ензими, липсата на специфично взаимодействие с Р-гликопротеина (ефлуksen транспортер), както и с транспортерите OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 и BCRP в предклиничните проучвания подсказват, че има малка вероятност Lutathera да причини значителни други взаимодействия от типа лекарство-лекарство.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Когато е необходимо приложение на радиофармацевтични продукти при жени с детероден потенциал, е важно да се определи дали жената е бременна, или не. Всяка жена с пропуснат месечен цикъл следва да се приема за бременна, докато не бъде доказаното противното. При всяко съмнение относно потенциална бременност (ако жената е с пропуснат месечен цикъл, ако цикълът е много нередовен и др.), на пациентката трябва да се предложат алтернативни техники, при които не се използва йонизиращо лъчение (ако има такива). Преди употреба на Lutathera, трябва да се изключи бременност чрез използване на адекватен/валидиран тест.

Контрацепция при мъже и жени

По време на лечението с Lutathera и за поне следващите 6 месеца след края на лечението трябва да бъдат взети съответните мерки да се избегне бременност; това се отнася за пациентите и от двата пола.

Бременност

Не са извършвани проучвания за ефекта на лутециевия (^{177}Lu) оксодотреотид върху репродуктивната функция при животни.

При процедури с радионуклиди при бременни жени фетусът също получава доза радиация. Използването на Lutathera е противопоказно при установена или подозирана бременност или когато бременността не е била изключена, поради риска, свързана с йонизиращата радиация (вижте точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали лутециевият (^{177}Lu) оксодотреотид се отделя в кърмата.

Не може да се изключи риск за кърмачето, свързан с йонизиращата радиация.

Трябва да се избягва кърмене при лечение с този лекарствен продукт. Ако по време на кърмене е необходимо лечение с Lutathera, необходимо е кърмачето да бъде отбито.

Фертилитет

Не са извършвани проучвания при животни за установяване на ефектите на лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид върху фертилитета и при двата пола. Йонизиращата радиация на лутециевия (^{177}Lu) оксодотреотид може потенциално да има временни токсични ефекти върху женските и мъжките полови жлези. Препоръчва се генетична консултация, ако пациентът желае да има

деца след лечението. При пациентите като вариант може да се обсъди криопрезервация на сперма или яйцеклетки преди лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Lutathera не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това общото състояние на пациента и възможните нежелани реакции към лечението трябва да се вземат предвид преди шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Цялостният профил на безопасност на Lutathera се базира на сборни данни от пациенти от клинични изпитвания (холандски пациенти в NETTER-1 фаза III и Erasmus фаза I/II) и от програми с милосърдна цел.

Най-често срещаните нежелани реакции при пациенти, получаващи Lutathera са гадене и повръщане, които възникват в началото на инфузията при съответно 58,9% и 45,5% от пациентите. Причинно-следствената връзка при гаденето/повръщането е неясна поради еметичния ефект на съпътстващата инфузия на аминокиселини, прилагана за защита на бъбреците.

Поради токсичността на Lutathera за костния мозък, най-очакваните нежелани реакции са свързани с хематологична токсичност: тромбоцитопения (25%), лимфопения (22,3%), анемия (13,4%), панцитопения (10,2%).

Други много често съобщавани нежелани реакции включват умора (27,7%) и понижен апетит (13,4%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 7 според честотата и системно-органните класове (СОК) по MedDRA. Честотите са категоризирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 7. Честота на нежеланите реакции, съобщавани от клинични изпитвания и от постмаркетингово наблюдение

Системо-органен клас по MedDRA (SOC)	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации			Конюнктивит Инфекция на дихателните пътища Цистит Пневмония Херпес зостер Херпес зостер офталмикус Грип Стафилококова инфекция Стрептококова бактеремия
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)		Рефрактерна цитопения с мултилинейна дисплазия (миелодиспластичен синдром)	Остра миелоидна левкемия Остра левкемия Хронична миеломоноцитна левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения ² Лимфопения ³ Анемия ⁴ Панцитопения	Левкопения ⁵ Неутропения ⁶	Рефрактерна цитопения с еднолинейна дисплазия Нефрогенна анемия Костномозъчна недостатъчност Тромбоцитопенична пурпура

Системо-органен клас по MedDRA (SOC)	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система		Вторичен хипотиреозидизъм	Хипотиреозидизъм Захарен диабет Карциноидна криза Хиперпаратиреозидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Хипергликемия Дехидратация Хипомагниезия Хипонатремия	Хипогликемия Хипернатремия) Хипофосфатемия Синдром на туморен лизис Хиперкалциемия Хипокалциемия Хипоалбуминемия Метаболитна ацидоза
Психични нарушения		Нарушения на съня	Безпокойство Халюцинации Дезориентация
Нарушения на нервната система		Замаяност Дисгеузия Главоболие ¹⁰ Летаргия Синкоп	Формикация Чернодробна енцефалопатия Парестезии Паросмия Сомнолентност Компресия на гръбначния мозък
Нарушения на очите			Нарушения на очите
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго
Сърдечни нарушения		Електрокардиографски удължен QT интервал	Предсърдно мъждене Палпитации Инфаркт на миокарда Стенокардия Кардиогенен шок
Съдови нарушения		Хипертония ⁷ Зачервяване на лицето Горещи вълни Хипотония	Вазодилатация Студени крайници Бледност Ортостатична хипотония Флебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Задух	Орофарингеална болка Плеврална ефузия Повишено отделяне на храчки Задавяне
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане	Раздуване на корема Диария Болка в корема Запек Болка в горната част на корема Диспепсия Гастрит	Сухота в устата Флатуленция Асцит Стомашно-чревна болка Стоматит Хематохезия Стомашно разстройство Обструкция на чревния тракт Колит Остър панкреатит Ректално кървене Мелена Болка в долната част на корема Хематемеза Хеморагичен асцит Илеус
Хепатобилиарни нарушения		Хипербилирубинемия ⁹	Понижено ниво на панкреатичните ензими Хепатоцелуларно увреждане Холестаза Чернодробна конгестия Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алопеция	Обрив Суха кожа Подуване на лицето

Системо-органен клас по MedDRA (SOC)	Много чести	Чести	Нечести
			Хиперхидроза Генерализиран сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна болка ⁸ Мускулни спазми	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Остро бъбречно увреждане Хематурия Бъбречна недостатъчност Протеинурия	Левкоцитурия Инконтиненция на урина Понижен индекс на гломерулна филтрация Нарушение на бъбреците Остра предбъбречна недостатъчност Бъбречно увреждане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ¹	Реакция на мястото на инжектиране ¹¹ Периферен едем Болка на мястото на приложение Студени тръпки Грипоподобно заболяване	Индурация на мястото на инжектиране Дискомфорт в гърдите Болка в гърдите Пирексия Неразположение Болка Смъртни случаи Необичайно усещане
Изследвания		Повишено ниво на креатинин в кръвта Повишено ниво на GGT* Повишено ниво на ALAT** Повишено ниво на ASAT** Повишено ниво на ALP*** в кръвта	Понижено ниво на калий в кръвта Повишено ниво на урея в кръвта Повишено ниво на гликозилиран хемоглобин Понижено ниво на хематокрит Протеин в урината Понижено телесно тегло Повишено ниво на креатин фосфокиназа в кръвта Повишено ниво на лактат дехидрогеназа в кръвта Катехоламини в кръвта Повишено ниво на с-реактивен протеин
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Фрактура на ключицата
Хирургически и медицински интервенции		Трансфузия	Дренаж на коремната кухина Диализа Поставяне на стомашно-чревна сонда Поставяне на стент Дренаж на абсцес Извличане на костен мозък Полипектомия
Социални предпоставки			Физическа инвалидност

¹ Включва астения и умора

² Включва тромбоцитопения и понижен брой на тромбоцитите

³ Включва лимфопения и понижен брой на лимфоцитите

⁴ Включва анемия и понижено ниво на хемоглобин

⁵ Включва левкопения и понижен брой на левкоцитите

⁵ Включва неутропения и понижен брой на неутрофилите

⁷ Включва хипертония и хипертонична криза

⁸ Включва артралгия, болка в крайниците, болка в гърба, болка в костите, болка в хълбоците, мускулно скелетна болка в гърдите и болка във врата

⁹ Включва повишено ниво на билирубин в кръвта и хипербилирубинемия

¹⁰ Включва главоболие и мигрена

¹¹ Включва реакция на мястото на инжектиране, свръхчувствителност на мястото на инжектиране, индурация на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране

* Повишено ниво на гама-глутамилтрансфераза

** Аланин аминотрансфераза

*** Аспарат аминотрансфераза

**** Алкална фосфатаза

Описание на избрани нежелани реакции

Токсичност по отношение на костния мозък

Токсичността по отношение на костния мозък (миело-/хематотоксичност) се проявява с обратими/временни понижения на броя на кръвните клетки, засягащи всички линии (цитопении във всякакви комбинации, т.е. панцитопения, бицитопении, изолирани моноцитопении – анемия, неутропения, лимфоцитопения и тромбоцитопения). Независимо от наблюдавано значително селективно изчерпване на В-клетките, не възниква повишаване на честотата на инфекциозни усложнения след пептиднорецепторна радионуклидна терапия (PRRT – peptide receptor radionuclide therapy).

Съобщава се за случаи на необратима хематологична патология, т.е. премалигнени и злокачествени кръвни неоплазми (т.е. съответно миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия) след лечение с Lutathera.

Нефротоксичност

Лутециевият (^{177}Lu) оксодотреотид се екскретира чрез бъбреците.

Дългосрочната тенденция за прогресивно влошаване на функцията на гломерулна филтрация в клиничните проучвания доказва, че свързаната с Lutathera нефропатия е хронично бъбречно заболяване, което се развива прогресивно месеци или години след експозицията. Препоръчва се извършването на индивидуална оценка на съотношението полза/риск преди лечение с Lutathera при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, за повече информация вижте точка 4.2 (Таблица 3) и точка 4.4. Употребата на Lutathera е противопоказна при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Хормонални кризи

Рядко са наблюдавани хормонални кризи, свързани с освобождаването на биоактивни вещества (вероятно поради разрушаването на невроендокринните туморни клетки), които са отшумели след съответното медицинско лечение (точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозирането с Lutathera е малко вероятно, тъй като този лекарствен продукт се доставя като единична доза и готов за употреба продукт, съдържащ предварително определено количество радиоактивност. В случай на предозиране се очаква увеличаване на честотата на нежеланите реакции, свързани с радиотоксичността.

В случай на предозиране с радиация от Lutathera, абсорбираната от пациента доза трябва да се намали, където е възможно, посредством увеличаване на елиминирането на радионуклида от организма чрез често уриниране или чрез принудителна диуреза и често изпразване на пикочния мехур по време на първите 48 часа след инфузията. Полезно е да се определи ефективната доза, която е приложена.

Следната проверка трябва да се извършва всяка седмица през следващите 10 седмици:

- Хематологично проследяване: левкоцити, тромбоцити и хемоглобин
- Проследяване на кръвната биохимия: серумен креатинин и глюкоза в кръвта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други терапевтични радиофармацевтици, АТС код: V10XX04

Механизъм на действие

Лутециевият (^{177}Lu) оксодотреотид има висок афинитет към подтип 2 соматостатинови рецептори (sst2). Той се свързва към злокачествени клетки, които са със свръхекспресия на sst2. Лутеций-177 (^{177}Lu) е β^- излъчващ радионуклид с максимален обсег на проникване в тъкан от 2,2 mm (среден обсег на проникване от 0,67 mm), което е достатъчно, за да унищожи целевите туморни клетки при ограничен ефект върху околните нормални клетки.

Фармакодинамични ефекти

При използваната концентрация (около 10 $\mu\text{g/ml}$ общо, както за свободните, така и за радиоизотопно маркираните форми), пептидният оксодотреотид не оказва клинично значим фармакодинамичен ефект.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучването NETTER-1 фаза III е многоцентрово, стратифицирано, открито, рандомизирано, контролирано със сравнително лекарство, паралелно-групово проучване, сравняващо лечение с Lutathera (4 дози по 7 400 MBq на всеки 8 седмици), прилагано едновременно с аминокиселинен разтвор плюс най-добрите поддържащи грижи (BSC; октреотид с удължено освобождаване, с дълготрайно действие [LAR], 30 mg на всеки 4 седмици за контрол на симптомите, заменен с октреотид с краткотрайно действие в интервала от 4 седмици преди приложението на Lutathera), спрямо лечение с висока доза октреотид LAR (60 mg на всеки 4 седмици), при пациенти с неподлежащи на оперативна намеса, прогресивни, положителни за соматостатинови рецептори, midgut (*частта от стомашно-чревния тракт, кръвоснабдена от arteria mesenterica superior*) карциноидни тумори. Първичната крайна точка на проучването беше преживяемост без прогресия (PFS), оценено по критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST 1.1), на базата на независима радиологична оценка. Вторичните крайни точки включваха степен на обективен отговор (ORR), обща преживяемост (OS), време до прогресия на тумора (TTP), безопасност и поносимост на лекарствения продукт и качество на живот (QoL).

Двеста тридесет и един (231) пациенти бяха рандомизирани да получават или Lutathera (n=117), или октреотид LAR (n=114). Демографските показатели, както и характеристиките на пациентите и на заболяването са добре балансирани между групите, като в общата популация средната възраст беше 64 години, а 82,1% са от европейската раса.

Към датата на последния PFS статистически анализ по протокол (дата на заключване на данните 24 юли 2015 г.), броят на централно потвърдена прогресия на заболяването или смъртни случаи беше 21 събития в рамото на лечение с Lutathera и 70 събития в рамото на лечение с октреотид LAR (Таблица 8). PFS се различава значително ($p < 0,0001$) между двете групи на лечение. Медианата на PFS за Lutathera не беше достигната към момента на анализа, докато тази за октреотид LAR беше 8,5 месеца. Коефициентът на риск за Lutathera беше 0,18 (95% CI: 0,11 - 0,29), което показва 82% намаляване на риска от прогресия или смърт при пациент на лечение с Lutathera в сравнение с октреотид LAR.

Таблица 8. Наблюдавана PFS в проучването NETTER-1 фаза III при пациенти с прогресивен midgut карциноиден тумор – дата на заключване на данните 24 юли 2015 г. (цялата анализирана популация (FAS), N=229)

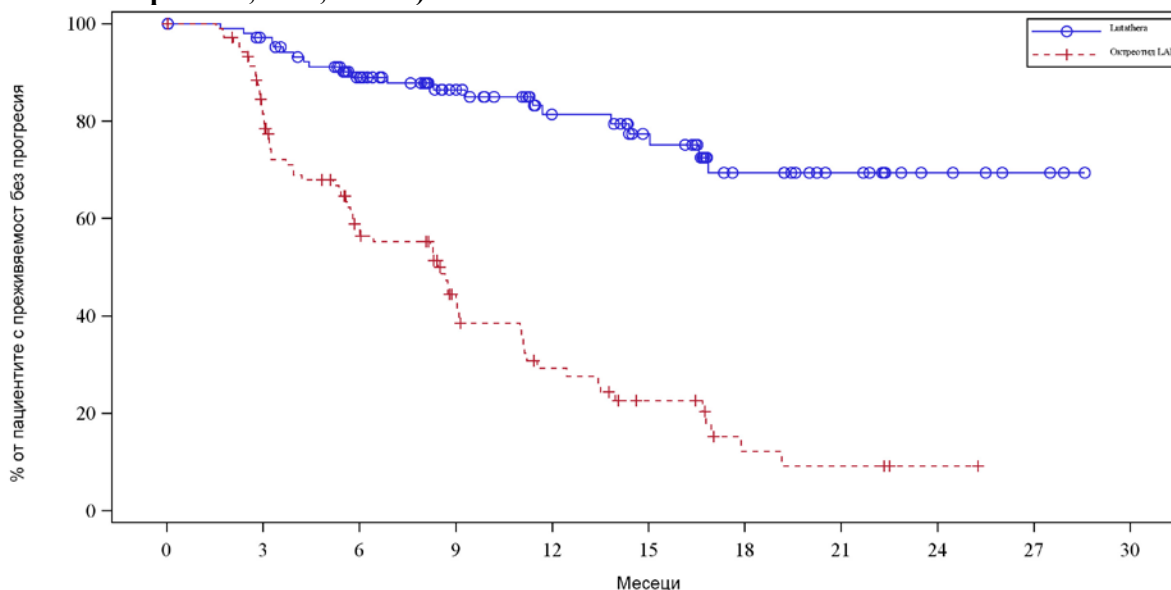
	Лечение	
	Lutathera	Октреотид LAR
N	116	113
Пациенти със събития	21	70
Пациенти, при които		

данните са цензурирани	95	43
Медиана на месеците (95%-CI)	Не е достигната	8,5 (5,8 ; 9,1)
p-стойност на Log-rank тест	<0,0001	
Коефициент на риск (95%-CI)	0,177 (0,108 ; 0,289)	

N: брой пациенти, CI: доверителен интервал.

Криви на Каплан-Майер за PFS за пълния набор от резултати от анализа (FAS) към последната дата 24 юли 2015 г. е дадена в Фигура 3.

Фигура 3. Криви за PFS по Kaplan-Meier за пациентите с прогресивен midgut карциноиден тумор – дата на заключване на данните 24 юли 2015 г. (Проучване NETTER-1 фаза III; FAS, N=229)



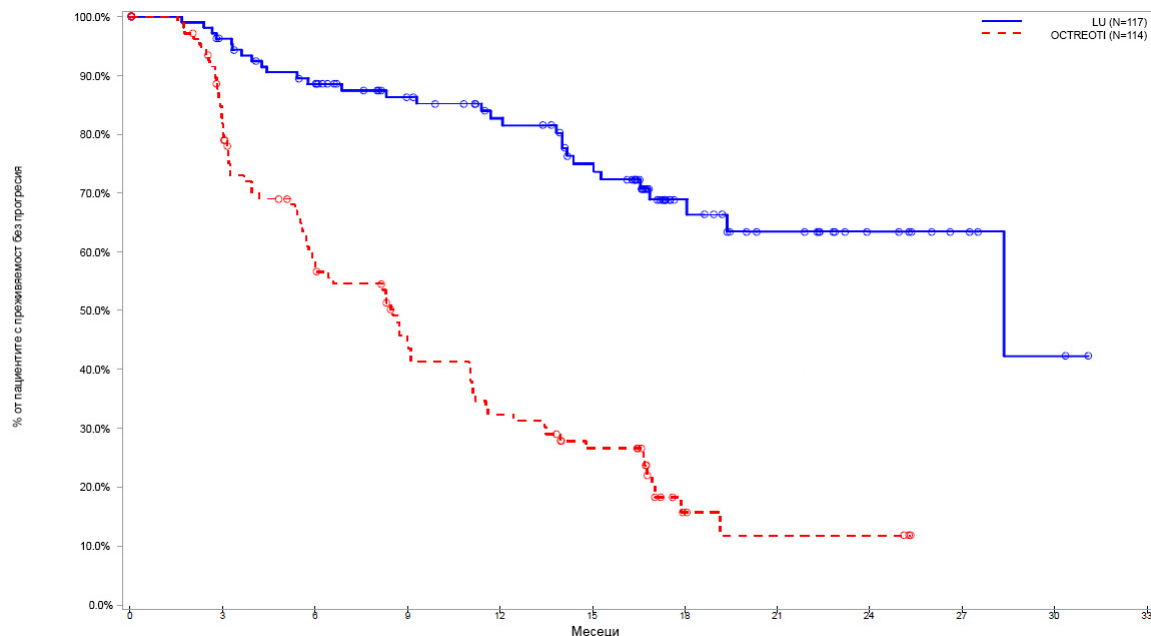
Към последната дата на статистически *post-hoc* анализ (30 юни 2016 г.), броят на централно потвърдена прогресия на заболяването или смъртни случаи беше 30 събития в рамото на лечение с Lutathera и 78 събития в рамото на лечение с октреотид LAR (Таблица 9). PFS се различаваше значително ($p < 0,0001$) между групите на лечение. Медианата на PFS за Lutathera беше 28,4 месеца, докато тази за октреотид LAR беше 8,5 месеца. Коефициентът на риск за Lutathera беше 0,21 (95% CI: 0,14 – 0,33), което показва 79% редуциране на риска от прогресия или смърт при пациент на лечение с Lutathera в сравнение с октреотид LAR.

Таблица 9. PFS, наблюдавано в проучването NETTER 1 фаза III при пациенти с прогресивен midgut карциноиден тумор -- дата на заключване на данните 30 юни 2016 г. (пълен набор резултати от анализа (FAS), N=231)

	Лечение	
	Lutathera	Октреотид LAR
N	117	114
Пациенти със събития	30	78
Пациенти, извадени от данните за анализ	87	36
Медиана на месеците (95%-CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-стойност на Лог тест за подреждане	<0,0001	
Коефициент на риск (95%-CI)	0,214 (0,139 ; 0,331)	

Криви на Kaplan-Meier за PFS за пълния набор от резултати от анализа (FAS) към последната дата 30 юни 2015 г. е дадена на Фигура 4.

Фигура 4 Криви за PFS по Kaplan-Meier за пациентите с прогресивен midgut карциноиден тумор — дата на заключване на данните 30 юни 2016 г. (Проучване NETTER 1 фаза III; FAS, N=231)



По отношение на общата преживяемост (OS) към момента на междинния анализ (24 юли 2015 г.) имаше 17 смъртни случая в рамото на лечение с Lutathera и 31 в рамото на лечение с октреотид LAR 60 mg, а коефициентът на риск беше 0,459 в полза на Lutathera, но не достигна нивото на значимост за междинния анализ (HR 99.9915% CI: 0,140, 1,506). Медианата на OS беше 27,4 месеца в рамото с октреотид LAR, а в рамото с Lutathera не беше достигната. Актуализация, проведена около една година по-късно (30 юни 2016 г.) показва подобна тенденция с 28 смъртни случая в рамото с Lutathera и 43 в рамото с октреотид LAR 60 mg, съотношение на риска (HR) 0,536 и медиана на OS 27,4 месеца в рамото с октреотид LAR и все още недостигната в рамото с Lutathera. Окончателният анализ на OS се предвижда да бъде извършен след 158 смъртни случая кумулативно.

Качеството на живот, свързано със здравето (HRQOL), се оценява с използване на въпросника за качество на живот на Европейската организация за изследване и лечение на рака (EORTC QLQ-C30) (генеричен инструмент) и неговия модул за невроендокринни тумори (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Резултатите посочват подобрение на цялостното общо качество на живот, свързано със здравето, до седмица 84 за пациенти на лечение с Lutathera в сравнение с пациенти в групата на октреотид LAR.

Проучването Erasmus фаза I/II беше едноцентрово, с едно рамо, открито проучване за оценка на ефикасността на Lutathera (7 400 MBq приложен 4 пъти на всеки 8 седмици), приложен едновременно с аминокиселинен разтвор при пациенти с тумори, положителни за соматостатинови рецептори. Средната възраст на пациентите, включени в проучването, беше 58,4 години. Повечето пациенти бяха холандци (811), а останалите (403) бяха жители на различни европейски и неевропейски държави. Основният анализ беше извършен при 811 холандски пациенти с различни видове положителни за соматостатинови рецептори тумори. Стойностите за ORR (включително пълен отговор (CR) и частичен отговор (PR) съгласно критериите на RECIST) и продължителността на отговора (DoR) за FAS на популацията

холандски пациенти с гастро-ентеро-панкреатични (GEP) и бронхиални NETs (360 пациенти), както и за всеки туморен тип са представени в Таблица 10.

Таблица 10. Най-добър отговор, ORR и DoR, наблюдавани в проучването Erasmus фаза I/II при холандски пациенти с GEP и бронхиални NETs – (FAS, N=360)

Тип на тумора	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (месеци)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95%CI	Медиана	95%CI	
Всички*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Бронхиални	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Панкреатични	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Foregut** (1)	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Midgut (2)	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Hindgut (3)	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

CR = Пълен отговор; PR = Частичен отговор; SD = Стабилно заболяване; ORR = Обективен отговор (CR+PR); DoR = Продължителност на отговора

* Включва Foregut, Midgut и Hindgut; **Foregut NETs с изключение на бронхиални и панкреатични

(1) Foregut - частта от стомашно-чревния тракт, кръвоснабдена от *truncus coeliacus*

(2) Midgut - частта от стомашно-чревния тракт, кръвоснабдена от *arteria mesenterica superior*

(3) Hindgut - частта от стомашно-чревния тракт, кръвоснабдена от *arteria mesenterica inferior*

Общо медианата на PFS и OS за FAS на популацията холандски пациенти с GEP и бронхиални NETs (360 пациенти), както и за всеки туморен тип са представени в Таблица 11.

Таблица 11. PFS и OS, наблюдавани в проучването Erasmus фаза I/II при холандски пациенти с GEP и бронхиални NET – (FAS, N=360)

	N	PFS Време (месеци)			OS Време (месеци)		
		Медиана	95%CI		Медиана	95%CI	
Всички*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Бронхиални	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Панкреатични	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Foregut** (1)	12	43,9	10,9		21,3		
Midgut (2)	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Hindgut (3)	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = Преживяемост без прогресия; OS = Цялостна преживяемост

* Включва Foregut, Midgut и Hindgut; **Foregut NETs с изключение на бронхиални и панкреатични

(1) Foregut - частта от стомашно-чревния тракт, кръвоснабдена от *truncus coeliacus*

(2) Midgut - частта от стомашно-чревния тракт, кръвоснабдена от *arteria mesenterica superior*

(3) Hindgut - частта от стомашно-чревния тракт, кръвоснабдена от *arteria mesenterica inferior*

В проучването Erasmus фаза I/II 188 пациенти (52%) получиха, а 172 (48%) не получиха съпътстващо лечение с октреотид LAR по време на лечението с Lutathera. Не беше наблюдавана статистически значима разлика в PFS между подгрупите от пациенти, които не получиха октреотид LAR (25,4 месеца [95% CI 22,8-30,6]) спрямо подгрупата, които получиха съпътстващо лечение с октреотид LAR (30,9 месеца [95% CI 25,6-34,8]) (p= 0,747).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lutathera във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на GEP-NETs (с изключение на невробластом, невроганглиобластом, феохромоцитом). Вижте точка 4.2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лекарственият продукт се прилага интравенозно като се постига незабавна и пълна бионаличност.

Ъптейк в органите

4 часа след приложение профильт на разпределение на лутециевия (^{177}Lu) оксодотреотид показва бърз ъптейк в бъбреците, туморните лезии, черния дроб и слезката, а при някои пациенти в хипофизната и щитовидната жлеза. Едновременното приложение на аминокиселинен разтвор понижава ъптейка в бъбреците като подобрява елиминирането на радиоактивността (вж. точка 4.4). Проучванията за биоразпределението показват, че лутециевият (^{177}Lu) оксодотреотид се очисти бързо от кръвта.

Анализ, извършен с човешка плазма за определяне на степента на свързване с плазмените протеини на нерадиоактивно съединение (лутециев (^{175}Lu) оксодотреотид) показва, че около 50% от съединението се свързва с плазмените протеини.

Не се наблюдава транс-хелатообразуване на лутеция от лутециевия (^{175}Lu) оксодотреотид със серумните протеини.

Биотрансформация

Съществуват данни от анализ на проби от урина от 20 пациенти, включени в дозиметричното, фармакокинетично и ЕКГ подпроучване NETTER-1 фаза III, че лутециевият (^{177}Lu) оксодотреотид се метаболизира в ниска степен и се екскретира основно като непроменено съединение чрез бъбреците.

Анализите с високоефективна течна хроматография (HPLC), извършени върху проби от урина, събрани до 48 часа след инфузията, показват близка до 100% радиохимична чистота на лутециевия (^{177}Lu) оксодотреотид в повечето от анализирани проби (като най-ниската стойност на радиохимична чистота е по-голяма от 92%), което показва, че съединението се елиминира в урината основно като непроменено съединение.

Тези данни потвърждават предишните наблюдения в проучването Erasmus фаза I/II, в което HPLC анализът на проби от урина, събрани 1 час след приложение на лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид от един пациент, получил 1,85 MBq лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид, показва, че в основната си част (91%) той се екскретира непроменен.

Тези резултати са подкрепени от *in vitro* данни за метаболизма в човешки хепатоцити, в които не е наблюдавано метаболитно разграждане на лутециевия (^{175}Lu) оксодотреотид.

Елиминиране

На базата на събраните данни по време на проучванията Erasmus фаза I/II и NETTER-1 фаза III, лутециевият (^{177}Lu) оксодотреотид основно се елиминира чрез бъбречна екскреция: около 60% от лекарствения продукт се елиминира в урината в рамките на 24 часа и около 65% в рамките на 48 часа след приложение.

Старческа възраст

Фармакокинетичният профил при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) не е установен. Липсват данни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания при плъхове доказват, че единична интравенозна инжекция до 4 550 MBq/kg се понася добре и не се наблюдават смъртни случаи. При изследване на "студеното" съединение (нерадиоактивен лутециев (^{175}Lu) оксодотреотид) като единична интравенозна инжекция при плъхове и кучета при дози до 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (плъхове) и 3 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (кучета), съединението се понася добре и от двата вида и не се наблюдават смъртни случаи. Не се наблюдава токсичност при четири повторни приложения, едно на всеки 2 седмици, на 1 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ "студено" съединение при плъхове и 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ при кучета. Този лекарствен продукт не е предназначен за редовно или продължително приложение.

Не са провеждани проучвания за мутагенност и дългосрочни проучвания за канцерогенност.

Неклиничните данни относно "студеното съединение" (нерадиоактивен лутециев (^{175}Lu) оксодотреотид) не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Оцетна киселина
Натриев ацетат
Гентизинова киселина
Аскорбинова киселина
Диетилентриаминпентаоцетна киселина
Натриев хлорид
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 4.2.

6.3 Срок на годност

72 часа от датата и часа на калибриране

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от йонизираща радиация (оловен екран).

Съхранението на радиофармацевтиците трябва да се осъществява съгласно националните разпоредби относно радиоактивните материали.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен, безцветен флакон от стъкло тип I, запушен с бромобутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка.

Всеки флакон съдържа обем, вариращ от 20,5 до 25,0 ml разтвор, съответстващ на активност от 7 400 MBq към датата и часа на инфузия.

Флаконът е поставен в оловен контейнер за защитно екраниране.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

Общо предупреждение

Радиофармацевтиците трябва да се получават, използват и прилагат само от оторизирани лица, в предназначени за целта клинични условия. Тяхното получаване, съхранение, използване, прехвърляне и изхвърляне са предмет на съответните наредби и/или лицензиране от компетентна официална организация.

Радиофармацевтиците трябва да се приготвят по начин, който отговаря на изискванията за радиационна безопасност и за фармацевтично качество. Трябва да се вземат подходящи асептични предпазни мерки.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

Ако в даден момент от приготвянето на лекарствения продукт целостта на контейнера и флакона бъде нарушена, той не трябва да се използва.

Процедурите за прилагане трябва да се провеждат така, че да се намали рискът от контаминация на лекарствения продукт и от облъчване на операторите. Адекватното екраниране е задължително.

Необходимо е да се носят водонепроницаеми ръкавици и да се използват подходящи асептични техники при боравене с лекарствения продукт.

Приложението на радиофармацевтиците създава рискове за други хора от външно облъчване или контаминация от разливане на урина, повръщане и др. Поради това трябва да се вземат предпазни мерки за защита от радиацията съгласно националните разпоредби.

Количествата повърхностна радиация и кумулираната доза зависят от много фактори. Измерванията на мястото и по време на работа са критично важни и трябва да се извършват за по-прецизно и насочващо определяне на общата радиационна доза за персонала. Препоръчва се медицинският персонал да ограничава времето на близък контакт с пациентите, инжектирани с Lutathera. Препоръчва се използването на телевизионни системи за наблюдение на пациентите. Предвид полуживота на ^{177}Lu , специално се препоръчва да се избягва вътрешна контаминация. Необходимо е да се използват висококачествени (латексови/нитрилни) предпазни ръкавици, за да се избегне пряк контакт с радиофармацевтика (флакон/спринцовка). За да се сведе до минимум излагането на радиация, винаги използвайте принципите за време, разстояние и защита (намаляване на боравенето с флакона и използване на материала, който вече е предоставен от производителя).

Този препарат е вероятно да доведе до относително висока радиационна доза при повечето пациенти. Приложението на 7 400 MBq може да доведе до значителен риск за околната среда. Това може да засегне членовете на семейството на хората, подложени на лечението, или обществеността, в зависимост от нивото на приложената активност, и поради това трябва да бъдат следвани правилата за радиационна защита (точка 4.4). Трябва да се предприемат съответните предпазни мерки съгласно националните разпоредби относно активността, елиминирана от пациентите, за да се избегне контаминация.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1226/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 септември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Следните заключения относно лечението с Lutathera се определят от дозиметричните оценки на радиацията, извършени в клиничните проучвания:

- Критичният орган е костният мозък, но въпреки това при препоръчителната кумулативна доза Lutathera от 29 600 MBq (4 приложения по 7 400 MBq) не се наблюдава корелация между хемтологичната токсичност и общата приложена радиоактивност или дозата, абсорбирана от костния мозък, нито в проучването Erasmus фаза I/II, нито в проучването NETTER-1 фаза III.
- Бъбрекът не е критичен орган, ако едновременно се прилага инфузия на подходящ аминокиселинен разтвор.

Като цяло резултатите от дозиметричния анализ, извършен в дозиметричното подпроучване NETTER-1 фаза III и в проучването Erasmus фаза I/II, са сходни и показват, че схемата на прилагане на Lutathera (4 приложения от 7400 MBq) е безопасна.

Таблица 12. Изчислени стойности на абсорбираната доза лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид от проучването NETTER-1 фаза III (резултат от Olinda)

Орган	Доза, абсорбирана от органа (mGy/MBq) (n = 20)	
	Средна стойност	SD
Надбъбречни жлези	0,04	0,02
Мозък	0,03	0,02
Гърди	0,03	0,01
Стена на жлъчния мехур	0,04	0,02
Стена на долните отдели на дебелото черво	0,03	0,02
Тънки черва	0,03	0,02
Стомашна стена	0,03	0,02
Стена на горните отдели на дебелото черво	0,03	0,02
Стена на сърцето	0,03	0,02
Бъбреци	0,65	0,29
Черен дроб	0,49	0,62
Бели дробове	0,03	0,01
Мускули	0,03	0,02
Яйчници**	0,03	0,01
Панкреас	0,04	0,02
Червен костен мозък	0,03	0,03
Остеогенни клетки	0,15	0,27
Кожа	0,03	0,01
Слезка	0,85	0,80

Орган	Доза, абсорбирана от органа (mGy/MBq) (n = 20)	
	Средна стойност	SD
Тестиси*	0,03	0,02
Тимус	0,03	0,02
Щитовидна жлеза	0,03	0,02
Стена на пикочния мехур	0,45	0,18
Матка**	0,03	0,01
Цяло тяло	0,05	0,03

*n=11 (само пациенти от мъжки пол)

**n=9 (само пациенти от женски пол)

Радиационната доза в конкретни органи, които може да не са целевия орган на терапията, може да бъде повлияна значително от патофизиологичните промени, индуцирани от процеса на заболяването. Това трябва да бъде взето предвид при използване на следващата информация.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Контрол на качеството

Разтворът трябва да се инспектира визуално за промяна и контаминация преди употреба и трябва да се използват само разтвори, които са бистри и без видими частици. Визуалната проверка на разтвора трябва да се извършва с предпазен екран за радиационна защита. Флаконът не трябва да се отваря.

Ако в даден момент от приготвянето на лекарствения продукт целостта на флакона бъде нарушена, той не трябва да се използва.

Количеството радиоактивност във флакона трябва да се измери преди инфузията чрез подходяща система за калибриране на радиоактивност, за да се потвърди, че действителното количество радиоактивност, което ще се приложи, е равно на планираното количество в часа на инфузията.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания (вж. точка 6.6).

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Lutathera във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на дистрибуция и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Обучителната програма има за цел повишаване на информираността на пациентите относно риска от радиотоксичност при професионална експозиция и случайна експозиция на пептиднорецепторна радионуклидна терапия и предоставяне на информация относно необходимите предпазни мерки, които те трябва да вземат, за да ограничат ненужна експозиция на себе си и околните.

ПРУ следва да осигури във всяка държава членка, където Lutathera ще се продава, всички пациенти/обгрижващи лица, на които се очаква да се прилага Lutathera, да имат достъп до/да им бъдат предоставени обучителни материали за пациента, съдържащи:

- Листовката
- Ръководство за пациента

Ръководството за пациента следва да съдържа следните основни елементи:

- Кратко въведение в процедурата за лечение и приложение
- Информация за предпазните мерки, които трябва да вземе пациентът преди, по време на и след процедурата по приложението, в болницата и у дома, за да ограничи ненужната експозиция на радиация на себе си и околните.
- Информация, че PRRT може да причини сериозни нежелани реакции по време на или след лечението и че всички нежелани реакции трябва да бъдат съобщавани на лекаря.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КОНТЕЙНЕР С ОЛОВНА ЗАЩИТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lutathera 370 MBq/ml инфузионен разтвор
лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml съдържа 370 MBq лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид към часа на калибриране.
Обемна активност към часа на калибриране: 370 MBq/ml - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев ацетат, гентизинова киселина, аскорбинова киселина, диетилентриаминпента оцетна киселина, натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор, натриев хидроксид, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор
Флакон №: {X}
Обем: {Y} ml
Активност към часа на инфузията: {Z} MBq - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Еднодозов флакон
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД ММ ГГГГ чч:мм UTC}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от йонизираща радиация (оловен екран).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1226/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. ОБЩА КЛАСИФИКАЦИЯ ЗА ДОСТАВКА

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Lutathera 370 MBq/ml инфузионен разтвор
лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Еднодозов флакон

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД ММ ГГГГ чч:мм UTC}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Флакон №: {X}
Обем: {Y} ml
Обемна активност към часа на калибриране: 370 MBq/ml - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}
Активност към часа на инфузията: {Z} MBq - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

6. ДРУГО



Производител

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

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

Италия

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Италия

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Lutathera 370 MBq/ml инфузионен разтвор лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди прилагането на това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, който ще наблюдава процедурата.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lutathera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди употреба на Lutathera
3. Как се използва Lutathera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Lutathera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lutathera и за какво се използва

Lutathera е радиофармацевтично лекарство, използвано за лечение на определени тумори (гастро-ентеро-панкреатични невроендокринни тумори), които не могат да бъдат отстранени напълно чрез оперативна намеса, разпространили са се в организма Ви (те са метастатични) и вече не се влияят от текущото Ви лечение. Туморът трябва да има соматостатинови рецептори на повърхността на клетките, за да може лекарството да бъде ефективно. Lutathera се свързва с тези рецептори и излъчва радиоактивност директно в туморните клетки, причинявайки тяхната смърт.

Употребата на Lutathera е свързана с излагане на известни количества радиоактивност. Вашият лекар специалист по нуклеарна медицина е счел, че клиничната полза, която ще получите от процедурата с радиофармацевтика, превишава риска от радиация.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lutathera

Lutathera не трябва да се използва

- ако сте алергични към лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте бременна
- ако имате сериозно увреждане на бъбреците

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Lutathera, тъй като може да причини:

- вторичен рак на кръвта (миелодиспластичен синдром или остра левкемия), който в редки случаи може да се появи няколко години след като завършите лечението с Lutathera.

Обърнете особено внимание на Lutathera,

- ако имате вроден дефект на бъбреците или пикочните пътища
- ако страдате от инконтиненция на урина
- ако имате леко до умерено хронично бъбречно заболяване
- ако преди това се получавали лечение против раково заболяване (химиотерапия)
- ако имате леки отклонения в резултатите от кръвни изследвания
- ако имате костни метастази
- ако преди това сте получавали някаква терапия с радионуклиди
- ако сте имали някакъв вид раково заболяване в предишните 5 години

Освен ако Вашият лекар не е преценил, че клиничната полза от лечението надвишава възможните рискове, няма да получите това лекарство:

- ако сте получили предишна външна лъчетерапия на повече от 25% от костния мозък
- ако имате сериозно увреждане на сърцето
- ако имате сериозни отклонения в броя на кръвните клетки
- ако имате сериозно увреждане на черния дроб
- ако се окаже, че Вашият тумор няма достатъчно соматостатинови рецептори

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт не е установена при деца и юноши на възраст под 18 години. Говорете с Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, ако сте на възраст под 18 години.

Други лекарства и Lutathera

Информирайте Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете някакви други лекарства, включително соматостатинови аналози, глюкокортикоиди (наричани също кортикостероиди), тъй като те може да попречат на лечението. Ако приемате соматостатинови аналози, от Вас може да бъде поискано да спрете и/или да коригирате лечението си за кратък период от време.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина преди прилагането на това лекарство.

Lutathera е противопоказан при бременни жени. Кърменето трябва да се избягва по време на лечение с този лекарствен продукт. Ако е необходимо лечение с Lutathera по време на кърмене, кърмачето трябва да се отбие.

Трябва да уведомите лекаря специалист по нуклеарна медицина преди прилагането на Lutathera, ако съществува вероятност да сте бременна, ако сте пропуснали месечния си цикъл или ако кърмите.

В случай на съмнение е важно да се консултирате с Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, който ще наблюдава процедурата.

По време на лечението с Lutathera и поне следващите 6 месеца след края на лечението трябва да бъдат взети съответните мерки да се избегне бременност; това се отнася за пациентите и от двата пола.

Фертилитет

Йонизиращата радиация на лекарството може потенциално да понижи Вашия фертилитет. Препоръчва се генетична консултация, ако желаете да имате деца след лечението. Може да Ви бъде предложена криопрезервация на сперма или яйцеклетки преди лечението.

Шофиране и работа с машини

Счита се, че е малко вероятно Lutathera да засегне Вашата способност да шофирате или работите с машини; въпреки това Вашето общо състояние и възможните нежелани реакции към

лечението трябва да бъдат взети предвид при оценка на тази способност преди шофиране или работа с машини.

Lutathera съдържа натрий

Това лекарство съдържа 0,14 mmol (3,2 mg) натрий на милилитър. Това трябва да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как се използва Lutathera

Съществуват строги закони относно употребата, работата и изхвърлянето на радиофармацевтичните продукти. Lutathera ще се използва само в специално контролирани зони. С това лекарство ще работят и ще го прилагат върху Вас само хора, които са обучени да го използват безопасно. Тези лица ще обърнат специално внимание на безопасната употреба на това лекарство и ще Ви уведомяват за своите действия.

Препоръчителната доза е 7 400 MBq (мегабекерел, единицата, която се използва за изразяване на радиоактивност) в еднократна инфузия, която се прилага 4 пъти, по веднъж на всеки 8 седмици.

Прилагане на Lutathera и провеждане на процедурата

Lutathera се прилага директно във вена.

Поради радиацията, излъчвана от това лекарство, по време на процедурата по приложението трябва бъдете изолирани от други пациенти, които не получават същото лечение. Лекарят ще Ви информира кога можете да напуснете контролираната зона или болницата.

В допълнение на приложението на Lutathera ще Ви бъде направена инфузия на аминокиселини, за да бъдат предпазени Вашите бъбреци. Това може да причини гадене и повръщане и за да се намалят тези симптоми също така ще Ви бъде направена инжекция преди началото на лечението.

Времетраене на процедурата

Вашият лекар специалист по нуклеарна медицина ще Ви информира относно обичайното времетраене на процедурата.

Инфузията на лекарството отнема 20 до 30 минути, но цялата процедура по приложението ще отнеме приблизително 5 часа.

Наблюдение на лечението

Лечението с Lutathera може да окаже влияние върху кръвните клетки, черния дроб и бъбреците (вижте точка 4). Поради това Вашият лекар ще изисква от Вас да се подлагате на редовни кръвни изследвания, за да може да се провери Вашата пригодност за това лечение и да се установят потенциалните нежелани реакциинежелани реакции възможно най-скоро. Въз основа на резултатите Вашият лекар може да реши да отложи или спре Вашето лечение с това лекарство, ако е необходимо.

След приложението на Lutathera

От Вас ще се изисква да приемате достатъчно количество вода (1 чаша на всеки час), което е необходимо за уриниране на всеки час в деня на инфузията и на следващия ден, и да се опитате да ходите по голяма нужда всеки ден, за да отстраните лекарството от организма си.

Тъй като това лекарство е радиоактивно, ще трябва да следвате инструкциите, описани по-долу, за да свеждате до минимум на излагането на радиация на други хора.

Като се вземат предвид текущите познания и опит в тази област и физичните и фармацевтичните характеристики на лекарството, се очаква рисковете за здравето на членовете на Вашето семейство и обществеността да са ниски. Въпреки това трябва да спазвате следните правила, за максимална безопасност за другите хора. Тези правила са резултат на

многогодишен опит в използването на радиоактивност в медицината и включват препоръки, направени от международни организации.

Общо правило

Трябва да избягвате близък контакт с хората, които живеят с Вас, и трябва да се опитвате да стоите на разстояние поне един метър от тях за период от 7 дни след като получите Lutathera.

Използване на тоалетни

Тоалетните трябва да се използват в седнало положение, дори за мъжете. Абсолютно необходимо е да се използват тоалетна хартия всеки път. Също така е важно да измивате ръцете си, за да се избегне контаминацията на вратите. Силно се препоръчва да ходите по голяма нужда всеки ден и да използвате слабителни средства, ако е необходимо. Освен това, пийте течности често и се опитвайте да уринирате на всеки час в деня, когато получите лечението и на следващия ден. Следвайте съветите на Вашия лекар за това какво количество течности да изпивате.

Контакт с деца и бременни жени

Силно се препоръчва да се ограничи контактът с деца и бременни жени за период от 7 дни след приложението.

Съпруг/а и хора от семейния кръг

По време на периода от 7 дни след приложението на Lutathera:

- Спете в отделни легла да разстояние от поне 1 метър. Ако Вашата партньорка е бременна, удължете този период на 15 дни.

Кърмене

Кърменето трябва да се преустанови. Ако по време на кърмене е необходимо лечение с Lutathera, необходимо е кърмачето да бъде отбито.

Бременност

Йонизиращата радиация е опасна за фетуса и затова бременността е противопоказна. Мъжете и жените с детероден потенциал трябва да се въздържат от репродуктивна дейност чрез използването на ефективни методи за контрацепция по време на лечението и за период от 6 месеца след това.

Хора, които се нуждаят от допълнителна помощ

За предпочитане е хората, които са приковани на легло или имат намалена подвижност, да получават помощ от болногледач. Препоръчва се когато се предоставя помощ в банята, болногледачът да носи ръкавици за еднократна употреба за 7 дни след приложението. В случаи, когато се използва специално медицинско оборудване, като катетри, торбички за колостомия, подлога, иригатор или всичко друго, което може да бъде замърсено с телесни течности, това оборудване да се изпразва незабавно в тоалетната и след това да се почиства. Ако някой помага при почистването на повърнато, кръв, урина или изпражнения, той трябва да носи найлонови ръкавици, които след това трябва да се изхвърлят в специална найлонова торбичка за отпадъци (съгласно препоръката, дадена в точка „Препоръки за отпадъци“ по-долу).

Тоалетни чинии и тоалетни аксесоари

Вземете специални предпазни мерки по време на периода от 7 дни след лечението:

- Изхвърлете всичките използвани хартиени кърпи и/или тоалетна хартия в тоалетната чиния незабавно след използване.
- Винаги измивайте ръцете си добре след използване на тоалетната.
- Вземайте душ всеки ден.
- Изхвърляйте в тоалетната чиния всички хартиени кърпи или други неща, които съдържат нещо от Вашето тяло, като кръв, урина и изпражнения. Предметите, които не могат да бъдат изхвърлени в тоалетната чиния, като менструални тампони и превръзки, трябва да бъдат поставени в специални найлонови торбички за отпадъци (съгласно препоръката, дадена в точка „Препоръки за отпадъци“ по-долу).

- Изпирайте Вашето бельо, пижама, чаршафи и всички дрехи, върху които има пот, кръв или урина, отделно от прането на другите членове на Вашето домакинство, като използвате стандартен цикъл на изпиране. Не е необходимо да използвате белина и не са необходими допълнителните изплаквания.

Препоръки за отпадъци

Дръжте специалните найлонови торбички за отпадъци отделно от другите отпадъци и далеч от деца и животни.

Член на персонала на болницата ще Ви информира как и кога да изхвърляте тези торбички за отпадъци. От Вас може да бъде поискано да носите торбичката обратно до болничното заведение, където се лекуват след 70 дни торбичката може да бъде изхвърлена както другите домашни отпадъци.

Постъпване в болница и спешна помощ

Ако поради някаква причина се нуждаете от спешна медицинска помощ или в случай на непланирано постъпване в болница по време на период от 3 месеца след Вашето лечение, трябва да информирате медицинските специалисти за естеството, датата и дозата на Вашето радиоактивно лечение. За улеснение носете със себе си по всяко време епикризата с което са Ви изписали от болницата.

Пътувания

Носете със себе си епикризата, с което са Ви изписали от болницата, при всяко пътуване в периода от поне 3 месеца след лечението

Лекарят специалист по нуклеарна медицина ще Ви уведоми, ако е необходимо да се предприемат някакви други специални предпазни мерки след прилагането на това лекарство. Свържете се с Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, ако имате въпроси.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Lutathera

Предозирането е малко вероятно, защото ще получите само една доза Lutathera, прецизно контролирана от лекаря специалист по нуклеарна медицина, наблюдаващ процедурата по приложението. Независимо от това, в случай на предозиране ще получите подходящо лечение. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, който наблюдава процедурата.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции на Lutathera са свързани главно с радиоактивността.

Най-честата нежелана реакция, наблюдавана при пациентите, лекувани с Lutathera, е ефектът върху костния мозък. Това може да доведе до намаляване на броя на различните видове кръвни клетки, най-важното – на червените кръвни клетки (отговорни за преноса на кислород от белите дробове до различните органи), тромбоцитите (специални клетки, които спомагат за съсирването на кръвта) и други кръвни клетки, като белите кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите). Това се случва при много пациенти и често е временно. Въпреки това, в редки случаи понижаването на броя на кръвните клетки може да бъде продължително и/или постоянно.

В резултат на това, понижаването на броя на различните видове кръвни клетки може да Ви изложи на риск от кървене, умора, задух и инфекции. Ако това Ви се случи, Вашият лекар може да реши да отложи или да преустанови приложението на лечението.

Други нежелани реакции включват: гадене и повръщане (обикновено по време на първите 24 часа) и понижен апетит.

Възможни късни (> първите 24 часа) нежелани реакции на радиацията включват умора.

Освен това, поради унищожаването и разграждането на злокачествените клетки от терапията, има вероятност да получите прекомерно освобождаване на хормони от тези клетки, което увеличава или отключва симптоми, свързани с невроендокринните тумори, като диария, зачервяване на лицето и горещи вълни, нарушен сърдечен ритъм, задух и др. Ако получите такива симптоми, информирайте Вашия лекар незабавно. Той може да поиска от Вас да останете в болницата за наблюдение и лечение, ако е необходимо.

По-долу е дадено обобщение на нежеланите реакции, подредени по честота:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

Гадене, повръщане, умора, нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения), нисък брой на белите кръвни клетки (лимфопения), нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), понижен апетит, понижен брой на всички кръвни клетки (панцитопения)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Нисък брой на белите кръвни клетки (левкопения или неутропения), болки в мускулите, временна частична загуба на коса (алопеция), раздуване на корема (чувство за подутост), диария, замайване, реакция или подуване на мястото на инжектиране, нарушен вкус, болка на мястото на инжектиране, главоболие, високо или ниско кръвно налягане, периферен оток, отклонение в резултат от кръвни изследвания за бъбречната функция (повишен креатинин), болка в корема (обща и в горната област), запек, отклонение в резултат от кръвни изследвания за чернодробна функция, зачервяване на лицето и горещи вълни, повишено ниво на кръвната захар, прималяване, бъбречна недостатъчност (включително остро увреждане), дехидратация, стомашни киселини (диспепсия), кръв в урината, отклонения в резултатите от изследвания на урина (наличие на серумни протеини), понижена функция на щитовидната жлеза, задух, възпаление на стомаха (гастрит), неестествено високи количества на жлъчен пигмент (билирубин) в кръвта (хипербилирубинемия), отклонения в резултатите от кръвни изследвания (хипомагнезиемия и хипонатриемия), грипоподобно заболяване, студени тръпки, рак на костния мозък (миелодиспластичен синдром), кръвопреливане.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Болка, болка в долната част на корема, стомашно-чревна болка, неестествено натрупване на течност в корема, непроходимост на червата (по-специално илеума), орофарингеална болка, възпаление на устата и устните, сухота в устата, нарушено обоняние, нарушена функция на панкреаса, остро възпаление на панкреаса, възпаление на дебелото черво, кръв в изпражненията, черни изпражнения, безпокойство, ускорена и неправилна сърдечна дейност, Палпитации, усещане за дискомфорт в гърдите, конюнктивит, нарушения, свързани с очите, суха кожа, прекомерно и обилно потене, сърбеж по цялото тяло, тромбоцитопенична пурпура, локално подуване и подуване на лицето, мравучкане или изтръпване (усещане за боцкане като с игли, парене, сърбеж или скованост), нарушена функция на мозъка поради чернодробно заболяване, отклонения в резултатите от кръвно изследване (хипернатриемия, хипофосфатемия, хиперкалциемия, хипокалциемия, хипоалбуминемия, понижено ниво на калий, повишено ниво на урея, повишено ниво на гликозилиран хемоглобин, понижено хематокрит, наличие на катеколамини, повишено ниво на С-реактивен протеин, повишено ниво на креатин фосфокиназа, повишено ниво на лактат дехидрогеназа, ниско ниво на кръвна захар, образуване на газове, отклонения в резултатите от изследвания на урината (наличие на левкоцити), повишени нива на паратироидни хормони в кръвта, остро или хронично болестно разрастване и размножаване на левкоцитите, разграждане или унищожаване на клетки (синдром на туморен разпад), треска, обрив, бледност на кожата, студени крайници, нарушения на съня (сънливост), халюцинации, инконтиненция на урина, разширени кръвоносни съдове, вертиго (световъртеж), неразположение, нарушения, свързани с разрушаването на тумора, загуба на телесно тегло, рак на костния мозък (остра миелоидна левкемия), костномозъчна недостатъчност, възпаление на пикочния мехур (цистит), смърт, сърдечен инфаркт, пневмония, необичайно натрупване на течност около белите дробове (плеврална ефузия), повишено образуване на храчки, нарушение на бъбречната или предбъбречна функция, мускулни спазми, карциноидна криза, необичайно усещане, физическа инвалидност, дезориентация, промени в електрокардиограмата (удължен QT интервал),

кардиогенен шок, ортостатична хипотония, флебит, задавяне, повръщане на кръв, нарушен поток на жлъчка от черния дроб към дванадесетопръстника (холестаза), увреждане или застой на черния дроб, болестно висока киселинност на кръвта и други телесни тъкани (метаболична ацидоза), счупване на ключицата, съобщават се единични случаи на хирургични/медицински процедури (премахване на полип, поставяне на стент, поставяне на стомашно-чревна сонда, диализа, дренаж на коремна кухина и дренаж на абсцес).

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Lutathera

Няма да се наложи да съхранявате това лекарство. То се съхранява под контрола на специалиста в подходящи помещения. Съхранението на радиофармацевтиците се осъществява в съответствие с националните разпоредби относно радиоактивните материали.

Следната информация е предназначена само за специалиста.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Lutathera не бива да се използва след изтичане на срока на годност, който е посочен върху етикета след "Годен до".

Да се съхранява при температура под 25 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от радиация.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Lutathera

- Активното вещество е лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид. Един милилитър от инфузионния разтвор съдържа 370 МВq лутециев (^{177}Lu) оксодотреотид към датата и часа на калибриране.
- Другите съставки са: оцетна киселина, натриев ацетат, гентизинова киселина, аскорбинова киселина, диетилентриаминпентаоцетна киселина (ДТРА), натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, вода за инжекции (вижте точка 2 „Lutathera съдържа натрий“).

Как изглежда Lutathera и какво съдържа опаковката

Lutathera е бистър и безцветен инфузионен разтвор, доставян в безцветен стъклен флакон, затворен с гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка.

Всеки флакон съдържа обем, вариращ от 20,5 до 25,0 ml разтвор, съответстващ на активност от 7 400 МВq към датата и часа на инфузия.

Флаконът е поставен в пластмасов, запечатан контейнер с оловна защитен.

Притежател на разрешението за употреба

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630, Saint Genis Pouilly

Франция

Производители

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

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,
LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK**
Advanced Accelerator Applications
Tel/Tél/Тел/Сími: + 33 4 50 99 30 70

IE/UK
Advanced Accelerator Applications UK Limited
Tel: + 44 1761 404 277

CY, EL
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: + 30 22920 63900

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

DE
Advanced Accelerator Applications Germany GmbH
Tel: + 49 228 925 8830

PL
Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.
Tel: + 48 22 572 15 55

DK, EE, FI, NO, SE
SAM Nordic
Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

PT
Advanced Accelerator Applications (Portugal),
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 211 212 018

ES
Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Tel: + 34 97 660 0126

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Пълната версия на КХП на Lutathera е предоставена като отделен документ в опаковката на продукта с цел предоставянето на медицинските специалисти на друга, допълнителна научна и практическа информация относно прилагането и употребата на този радиофармацевтик.

Моля, разгледайте КХП.