

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lutathera 370 MBq/mL otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL otopine sadržava 370 MBq lutecijeva (^{177}Lu) oksodotreotida na datum i vrijeme kalibracije.

Ukupna količina radioaktivnosti po jednodoznoj bočici iznosi 7400 MBq na datum i vrijeme infuzije. S obzirom na fiksnu volumetrijsku aktivnost od 370 MBq/mL na datum i vrijeme kalibracije, volumen otopine prilagođava se između 20,5 mL i 25,0 mL radi pružanja potrebne količine radioaktivnosti na datum i vrijeme infuzije.

Lutecij (^{177}Lu) ima poluvijek od 6647 dana. Lutecij (^{177}Lu) se raspada β^- emisijom u stabilni hafnij (^{177}Hf), pri čemu najviše β^- čestica (79,3%) ima maksimalnu energiju 0,497 MeV. Prosječna beta energija iznosi otprilike 0,13 MeV. Također dolazi do emisije niske gama energije, na primjer 113 keV (6,2%) i 208 keV (11%).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaki mL otopine sadržava 0,14 mmol (3,2 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lutathera je indicirana za liječenje neresektabilnih ili metastatskih, progresivnih, dobro diferenciranih (G1 i G2), gastroenteropankreatičnih neuroendokrinih tumora pozitivnih na somatostatinske receptore (GEP-NETs) u odraslih bolesnika.

4.2. Doziranje i način primjene

Lutatheru smiju primjenjivati samo osobe ovlaštene za rukovanje radiofarmaceuticima u namjenskom kliničkom okruženju (vidjeti dio 6.6) te nakon što kvalificirani liječnik pregleda bolesnika.

Prije započinjanja liječenja Lutatherom oslikavanje somatostatinskih receptora (scintigrafijom ili pozitronskom emisijskom tomografijom [PET]) mora potvrditi prekomjernu ekspresiju tih receptora u tumorskom tkivu s unosom u tumor koji je najmanje jednak normalnom unosu u jetru (rezultat unosa u tumor ≥ 2).

Doziranje

Odrasli

Preporučeni režim liječenja Lutatherom u odraslih sastoji se od 4 infuzije, gdje je aktivnost svake 7400 MBq. Preporučeni interval između svake primjene je 8 tjedana koji se može produžiti do 16 tjedana u slučaju toksičnosti koja modificira dozu (DMT) (vidi Tablicu 5).

U svrhu zaštite bubrega mora se primijeniti otopinu aminokiselina intravenski tijekom 4 sata. Infuziju otopine aminokiselina potrebno je započeti 30 minuta prije početka infuzije Lutathere.

Otopina aminokiselina

Otopina aminokiselina može se pripremiti kao magistralni pripravak, u skladu s dobrom praksom za pripremu sterilnih lijekova u bolnici i prema sastavu navedenom u Tablici 1.

Tablica 1. Sastav standardne otopine aminokiselina

Sastojak	Količina
Lizin	25 g
Arginin	25 g
Otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju	1 L

Umjesto toga mogu se upotrijebiti neke komercijalno dostupne otopine aminokiselina ako su u skladu sa specifikacijom opisanom u Tablici 2.

Tablica 2. Specifikacija komercijalno dostupnih otopina aminokiselina

Karakteristika	Specifikacija
Sadržaj lizina	Između 18 i 24 g
Sadržaj arginina	Između 18 i 24 g
Volumen	1,5 L do 2,2 L
Osmolarnost	< 1050 mOsmol

Uzimajući u obzir visoku količinu aminokiselina i značajni volumen koji može biti nužan pri uporabi komercijalno dostupnih otopina radi zadovoljavanja prethodno navedenih specifikacija, magistralni pripravak otopine prvi je izbor zbog manjeg ukupnog volumena za infuziju i manje osmolarnosti.

Praćenje liječenja

Prije svake primjene i za vrijeme liječenja potrebno je provesti biološka ispitivanja kako bi se ponovno procijenilo stanje bolesnika i prilagodio terapijski protokol, ako je to potrebno (doza, interval između infuzija, broj infuzija).

Minimalno potrebni laboratorijski testovi prije svake infuzije jesu:

- Funkcija jetre (alanin aminotransferaza [ALT], aspartat aminotransferaza [AST], albumin, bilirubin)
- Funkcija bubrega (kreatinin i klirens kreatinina)
- Hematologija (hemoglobin [Hb], broj leukocita, broj trombocita)

Ti se testovi trebaju izvoditi barem jednom unutar 2 do 4 tjedna prije primjene lijeka i neposredno prije primjene. Također se preporučuje obavljanje tih testova svaka 4 tjedna tijekom najmanje 3 mjeseca nakon posljednje infuzije Lutathere i zatim nakon svakih 6 mjeseci kako bi se mogle otkriti moguće zakašnjele nuspojave (vidjeti dio 4.8.). Možda će biti potrebna prilagodba doze na temelju rezultata testova.

Prilagodba doze

U nekim okolnostima možda će biti potrebno privremeno prekinuti liječenje Lutatherom, prilagoditi dozu nakon prve primjene ili čak prekinuti liječenje (vidjeti Tablicu 3 – Tablicu 5 i Sliku 1).

Tablica 3. Kriteriji za trajni prekid liječenja Lutatherom

Prekinite primjenu Lutathere u bolesnika koji su tijekom liječenja imali ili su izloženi riziku od bilo kojeg od sljedećih stanja:
Teško zatajenje srca (definirano kao stupanj III ili IV prema klasifikaciji udruge New York Heart Association (NYHA))
Trudnoća
Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar ovog lijeka
Kada su specifične nuspojave na ovaj lijek ustrajne ili se ponovno javljaju, kao što je npr. odgođena hematotoksičnost stupnja 3-4 (G3-G4) (vidjeti Tablicu 5).

Tabela 4. Kriteriji za privremeni prekid liječenja Lutatherom

Privremeno prekinite liječenje Lutatherom u sljedećim situacijama:	
Kriterij	Radnja
Pojava interkurentne bolesti (npr. infekcije mokraćnog sustava) koja bi prema liječniku mogla povećati rizike povezane s primjenom Lutathere.	Privremeno prekinite liječenje dok se problem ne riješi ili se stanje stabilizira. Liječenje se može nastaviti kada se problem riješi ili se stanje stabilizira.
Veliki kirurški zahvat.	Pričekajte 12 tjedana od datuma kirurškog zahvata s primjenom lijeka Lutathera.
Značajne ili neke specifične nuspojave na lijek Lutathera.	Vidjeti Tablicu 5.

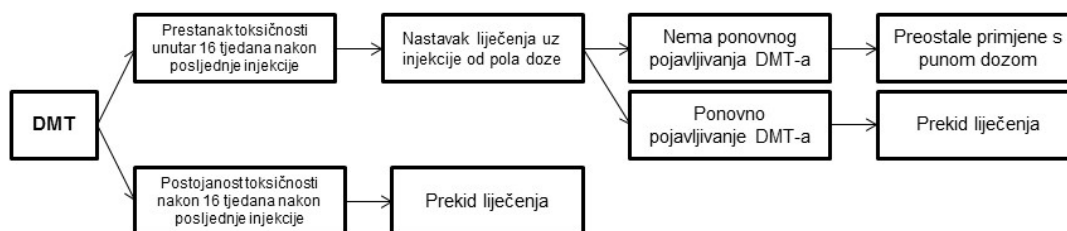
Tablica 5. Upute za prilagodbu doze

Prilagodite doziranje lijeka Lutathera pri sljedećim teškim nuspojavama:	
Teške nuspojave Kriteriji toksičnosti koja modificira dozu (engl. <i>dose modifying toxicity</i> - DMT)	Radnja
Trombocitopenija stupnja 2. ili višeg stupnja (CTCAE) **.	<ol style="list-style-type: none"> Privremeno prekinite liječenje. Pratite biološke parametre svaka 2 tjedna i liječite po potrebi; u slučaju zatajenja bubrega preporučuje se dobra hidracija ako nije kontraindicirana. <ol style="list-style-type: none"> <u>Ako se zabilježena toksičnost nastavi</u> nakon 16 tjedana nakon posljednje infuzije, liječenje lijekom Lutathera mora se trajno obustaviti. <u>Ako se promatrana toksičnost razriješi</u> unutar 16 tjedana nakon posljednje infuzije, moguće je nastaviti liječenje lijekom Lutathera tako da se primjenjuje infuzija pola doze (3700 MBq)*. Ako se pola doze dobro podnosi (tj. nema ponovnog pojavljivanja DMT-a), sljedeće preostale primjene potrebno je nastaviti punom dozom (tj. 7400 MBq); ali ako se DMT ponovi nakon primjene pola doze, liječenje lijekom Lutathera mora se trajno obustaviti.
Svaka hematološka toksičnost stupnja 3 ili višeg stupnja (CTCAE)**, osim limfopenije.	
Renalna toksičnost definirana kao procijenjeni klirens kreatinina < 40 mL/min ili porast vrijednosti kreatinina u serumu za 40 % u usporedbi s početnom razinom s padom vrijednosti klirensa kreatinina za više od 40 % u usporedbi s početnom vrijednosti.	
Toksičnost za jetru definirana kao: <ul style="list-style-type: none"> Bilirubinemija > 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, Ili hipoalbuminemija < 30 g/L uz smanjeni protrombinski omjer < 70 %. 	
Bilo koja druga toksičnosti CTCAE** stupnja 3. ili 4. eventualno povezana s lijekom Lutathera.	

* Istovremena infuzija aminokiselina uvijek se primjenjuje u punoj dozi (vidjeti dio 4.4.).

** CTCAE (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, National Cancer Institute): Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak

Slika 1. Shema uputa za prilagodbu doze



Posebne populacije

Starije osobe

Kliničko iskustvo nije pokazalo razlike u odgovoru na liječenje između starijih i mlađih bolesnika. Međutim, budući da je povišen rizik od pojave hematotoksičnosti opisan u starijih bolesnika (≥ 70 godina), poželjno je pomno praćenje bolesnika koje će omogućiti brzu prilagodbu doze (DMT) u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je pažljivo procijeniti količinu aktivnosti koju se namjerava primijeniti jer je moguća povećana izloženost zračenju kod tih bolesnika. Farmakokinetički profil lutecijeva (^{177}Lu) oksodotreotida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) nije ispitan, stoga je liječenje Lutatherom kod takvih bolesnika kontraindicirano (vidjeti dio 4.3). Budući da je poznato da se ovaj lijek u velikoj mjeri izlučuje putem bubrega, bolesnike s blago ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega potrebno je češće pratiti tijekom liječenja.

Dodatne pojedinosti o liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega potražite u Tablici 5 dijelu 4.2. i dijelu 4.4.

Oštećenje funkcije jetre

Potrebno je pažljivo procijeniti količinu aktivnosti koju se namjerava primijeniti bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre jer je moguća povećana izloženost zračenju kod tih bolesnika. Farmakokinetički profil lutecijeva (^{177}Lu) oksodotreotida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije proučavan, pa se ne preporučuje liječenje Lutatherom kod tih bolesnika.

Dodatne pojedinosti o liječenju bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom jetre potražite u Tablici 5 i dijelu 4.4.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Lutathera u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji liječenja GEP-NET-ova (isključujući neuroblastom, neuroanglioblastom, feokromocitom).

Način primjene

Lutathera je namijenjena za intravensku primjenu. To je radiofarmaceutik spreman za primjenu, namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

Lutathera se mora davati sporom intravenskom infuzijom tijekom približno 30 minuta, istodobno s otopinom aminokiselina koja se primjenjuje putem kontralateralne intravenske infuzije. Ovaj lijek ne smije se ubrizgavati kao bolus.

Premedikaciju antiemetičima potrebno je injicirati 30 minuta prije početka infuzije otopine aminokiselina.

Preporučena metoda infuzije za primjenu lijeka Lutathera je gravitacijska metoda. Tijekom primjene treba poduzeti preporučene mjere opreza (vidjeti dio 6.6.).

Lijek Lutathera primjenjuje se infuzijom izravno iz originalnog spremnika. Bočica se ne smije otvoriti niti se otopina smije prebaciti u drugi spremnik. Tijekom primjene potrebno je koristiti samo materijal za jednokratnu upotrebu.

Lijek se primjenjuje infuzijom putem intravenskog katetera koji se postavlja u venu isključivo za tu infuziju.

Zahtjevi

Čuvanje bočice

- Ili u spremniku od polimetil metakrilata (PMMA), prozirnog spremniku sa zaštitom od radioaktivnosti koji omogućuje izravno vizualno pregledavanje bočice,
- ili u olovnom spremniku u kojem se Lutathera dostavlja.

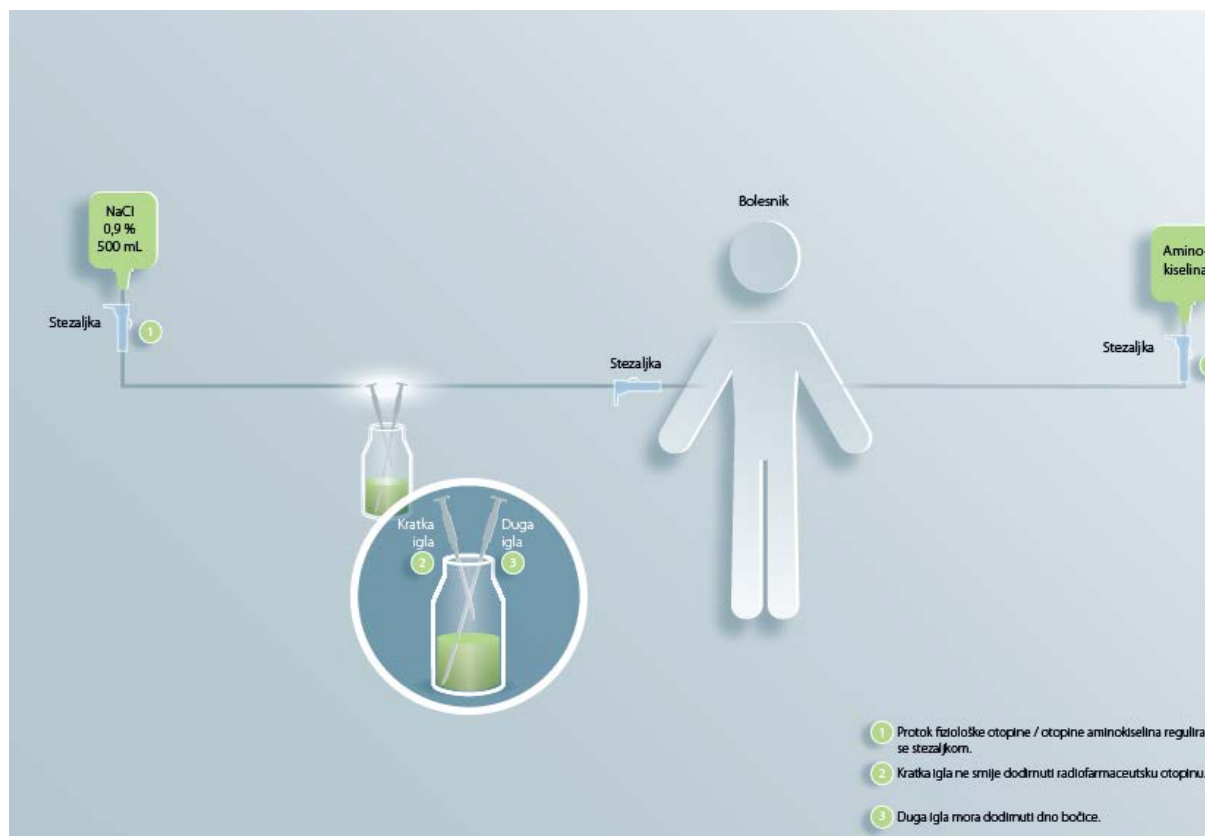
Priprema prostorije i opreme:

- Prostorija za primjenu:
 - Pod i namještaj trebaju biti prekriveni staničevinom kako bi se izbjegla slučajna kontaminacija
- Lijekovi za primjenu:
 - Jedna bočica lijeka Lutathera
 - Jedna vrećica otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju (500 mL)
 - Vrećica/e s otopinom aminokiselina
 - Antiemetici
- Pomagala i oprema za njegu:
 - Dva (2) stalka za infuziju
 - Jedna (1) dugačka igla (90 – 100 mm)
 - Jedna (1) kratka igla
 - Dva (2) kompleta za gravitacijsku intravensku infuziju sa stezaljkom za regulaciju ili zaustavljanje protoka (jedan za primjenu Lutathera, jedan za primjenu otopine aminokiselina)
 - Dva (2) periferna intravenska plastična katetera
 - Jedna (1) sterilna cijev sa stezaljkom za reguliranje ili zaustavljanje protoka
 - Hvataljka (za rukovanje bočicom lijeka Lutathera)
 - Kalibrirani sustav za mjerenje radioaktivnosti i Geigerov brojač za praćenje radioaktivnosti lijeka Lutathera

Postupak spajanja bočice lijeka Lutathera na cijev (vidjeti Sliku 2):

- Cijev je potrebno prethodno napuniti otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju i zatim spojiti na venski kateter koji je prethodno umetnut u bolesnikovu ruku.
- Komplet za infuziju trebao bi biti povezan s vrećicom otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju i prethodno napunjen otvaranjem stezaljke.
- U bočicu s lijekom Lutathera potrebno je umetnuti kratku iglu tako da ne dodiruje radiofarmaceutsku otopinu. Time će se uravnotežiti tlak čime se smanjuje svaki rizik od curenja.
- Kratku iglu potom je potrebno spojiti na prethodno napunjeni komplet za infuziju.
- Dugu iglu potrebno je spojiti na prethodno napunjenu cijev, a zatim umetnuti u bočicu s lijekom Lutathera tako da dotakne dno bočice. To će omogućiti potpunu ekstrakciju radiofarmaceutske otopine.
- Protok radiofarmaceutske otopine potrebno je regulirati uz pomoć stezaljki.

Slika 2. Gravitacijska metoda infuzije - shema povezivanja cijevi



Postupak primjene (gravitacijska metoda)

Tijekom infuzije protok otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju povećava tlak u bočici s lijekom Lutathera, što olakšava dotok lijeka Lutathera u kateter koji je umetnut u perifernu venu bolesnika.

Preporuča se pažljivo praćenje vitalnih znakova tijekom infuzije.

1. U periferne vene bolesnika potrebno je umetnuti dva intravenska plastična katetera, po jedan na svaku ruku.
2. Kateteri bi trebali biti povezani s kompletima za infuziju (jednim za lijek Lutathera, drugim za otopinu aminokiselina).
3. Premedikaciju antiemeticima potrebno je primijeniti 30 minuta prije početka infuzije otopine aminokiselina.
4. Primjenu otopine aminokiselina potrebno je započeti 30 minuta prije infuzije lijeka Lutathera, s brzinom infuzije od 250 do 550 mL/h (ovisno o vrsti otopine). Otopina aminokiselina primjenjuje se tijekom razdoblja od 4 sata. Brzine manje od 320 mL/h ne preporučuju se pri primjeni komercijalnih otopina. U slučaju jake mučnine ili povraćanja tijekom infuzije otopine aminokiselina može se primijeniti antiemetik iz druge farmakološke grupe.
5. Radioaktivnost u bočici s lijekom Lutathera potrebno je izmjeriti neposredno prije infuzije pomoću kalibriranog sustava za mjerenje radioaktivnosti.
6. Infuziju lijeka Lutathera potrebno je započeti 30 minuta nakon početka infuzije otopine aminokiselina, s brzinom infuzije od približno 400 mL/h (ova brzina infuzije je referentna brzina i može se prilagoditi ovisno o statusu vena bolesnika). Lijek Lutathera primjenjuje se tijekom razdoblja od 20 do 30 minuta. Potrebno je održavati stalni tlak u bočici tijekom cijele infuzije.

Primjena lijeka Lutathera započinje prvo otvaranjem cijevi povezane s bolesnikovom perifernom venom, a zatim otvaranjem kompleta za infuziju koji je spojen na vrećicu s otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju. Visinu stalka potrebno je prilagoditi da se nadoknadi svako povećanje ili smanjenje tlaka unutar bočice. Ako je moguće, potrebno je

- izbjeći pomicanje bolesnikove ruke (ekstremno savijanje ili pružanje ruke može dovesti do kompresije vena).
7. Protok lijeka Lutathera od bočice do bolesnika potrebno je pratiti tijekom cijele infuzije. Ubrzo nakon početka infuzije potrebno je mjeriti emisiju radioaktivnosti u području bolesnikovog prsnog koša pomoću Geigerovog brojača radi potvrde prisutnost lijeka Lutathera u krvotoku. Naknadne provjere emisije radioaktivnosti obavljaju se približno svakih 5 minuta u području prsnog koša bolesnika i kod bočice. Tijekom infuzije emisija radioaktivnosti iz bolesnikovog prsnog koša trebala bi se jednolično povećavati, dok bi se ona iz bočice s lijekom Lutathera trebala smanjivati.
 8. Kako bi se osigurala potpuna primjena, bočicu s lijekom Lutathera potrebno je držati pod stalnim tlakom. Razina otopine u bočici trebala bi ostati stalna tijekom cijele infuzije. Vizualne preglede razina otopine potrebno je ponavljati tijekom primjene direktnom vizualnom kontrolom (kada se upotrebljava PMMA spremnik) ili upotrebom hvataljke za držanje bočice kada se upotrebljava olovni spremnik za transport.
 9. Infuziju je potrebno zaustaviti kada emisija radioaktivnosti iz bočice postane stabilna nekoliko minuta (ili tijekom dva uzastopna mjerenja). To je jedini parametar za utvrđivanje završetka postupka. Volumen otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju koji je potreban za dovršetak infuzije može varirati.
 10. Ukupna primijenjena aktivnost jednaka je aktivnosti u bočici prije infuzije umanjene za aktivnost koja ostane u bočici nakon infuzije. Mjerenja treba provesti s pomoću kalibriranog sustava.

Sljedeća tablica navodi potrebne postupke tijekom liječenja lijekom Lutathera primjenom gravitacijske metode:

Tablica 6. Postupak primjene antiemetika, otopine aminokiselina i lijeka Lutathera

Primijenjeni agensi	Vrijeme početka (min)	Brzina infuzije (mL/h)	Vrijeme trajanja
Antiemetik	0	-	bolus
Otopina aminokiselina, ili pripravljena <i>ex tempore</i> (1 L) ili komercijalna (1,5 L do 2,2 L)	30	250 – 550 (ne < 320 mL/h za komercijalne otopine)	4 sata
Lutathera s otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju	60	400	20 do 30 minuta

Za upute o lijeku prije primjene vidjeti dio 12.

Za upute o pripremi bolesnika vidjeti dio 4.4.

Za preporuke u slučaju ekstravazacije vidjeti dio 4.4.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Potvrđena ili suspektna trudnoća ili kada trudnoća nije isključena (vidjeti dio 4.6).
- Zatajenje bubrega s klirensom kreatinina < 30 mL/min

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s rizičnim čimbenicima

Bolesnik koji ima bilo koje od dolje navedenih stanja skloniji je nuspojavama. Stoga se preporučuje češće praćenje tih bolesnika tijekom liječenja. Vidjeti Tablicu 5 u slučaju toksičnosti koja modificira dozu.

- Morfološke abnormalnosti bubrega ili mokraćnog sustava;

- Urinarna inkontinencija;
- Blaga do umjerena kronična bolest bubrega s klirensom kreatinina ≥ 50 mL/min;
- Prethodna kemoterapija;
- Hematološka toksičnost veća ili jednaka stupnju 2 (CTCAE) prije liječenja, osim limfopenije;
- Koštane metastaze;
- Prethodne onkološke radiometaboličke terapije sa spojevima ^{131}I ili bilo koja druga terapija koja upotrebljava neoklopljene radioaktivne izvore;
- Drugi zloćudni tumori u povijesti bolesti, osim ako se smatra da je bolesnik u remisiji najmanje 5 godina.

S obzirom na mehanizam djelovanja i profil podnošenja lijeka Lutathera (vidjeti dio 4.8.), ne preporučuje se započeti liječenje u sljedećim slučajevima:

- Prethodna radioterapija vanjskim snopom koja uključuje više od 25 % koštane srži;
- Teško zatajenje srca definirano kao klasa III ili IV prema NYHA klasifikaciji;
- Zatajenje bubrega s klirensom kreatinina < 50 mL/min;
- Narušena hematološka funkcija s ili Hb $< 4,9$ mmol/L (8 g/dL), trombocitima < 75 G/L ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) ili leukocitima < 2 G/L ($2000/\text{mm}^3$) (osim limfopenije);
- Oštećenje funkcije jetre s ili ukupnom bilirubinemijom koja je > 3 puta veća od gornje granice normalne vrijednosti ili albuminemijom < 30 g/L uz protrombinski omjer smanjen na < 70 %;
- Bolesnici s visceralnim lezijama negativnim ili istovremeno negativnim i pozitivnim na somatostatinske receptore (rezultat unosa u tumor < 2) prema oslikavanju somatostatinskih receptora.

Ipak, ako liječnik odluči započeti liječenje, bolesniku je potrebno dati jasne informacije o rizicima povezanim s primjenom lijeka Lutathera. Doziranje se može prilagoditi bolesnikovom stanju prema odluci liječnika.

Procjena omjera koristi i rizika kod pojedinog bolesnika

Za svakog bolesnika izloženost zračenju mora biti opravdana vjerojatnom koristi. Primijenjena aktivnost mora u svakom slučaju biti najniža moguća aktivnost koja će osigurati potrebni terapijski učinak.

Zaštita bubrega i oštećenje funkcije bubrega

Budući da se lutecijev (^{177}Lu) oksodotreotid gotovo isključivo eliminira kroz bubrežni sustav, obvezno je istodobno primjenjivati otopinu aminokiselina koja sadržava aminokiseline L-lizin i L-arginin. Otopina aminokiselina smanjit će reapsorpciju lutecijeva (^{177}Lu) oksodotreotida kroz proksimalne kanaliće, što rezultira značajnim smanjenjem doze zračenja bubrega (vidjeti dio 4.2). Kada se preporučena istodobna infuzija aminokiselina primjenjuje tijekom 4 sata, zabilježeno je prosječno smanjenje izloženosti bubrega zračenju od oko 47 %.

Ne preporučuje se smanjivanje količine otopine aminokiselina u slučaju prilagodbe doze lijeka Lutathera.

Bolesnike je potrebno poticati da isprazne mjehur što je češće moguće tijekom primjene aminokiselina i tijekom prvih nekoliko sati nakon primjene.

Funkcija bubrega utvrđena serumskim kreatininom i izračunatim klirensom kreatinina mora se procijeniti na početku, tijekom liječenja i barem tijekom prve godine nakon liječenja (vidjeti dio 4.2). Informacije o uporabi u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega potražite u dijelu 4.2.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da mnogi bolesnici koji su upućeni na terapiju lijekom Lutathera imaju jetrene metastaze, nije neuobičajeno da bolesnici imaju izmijenjenu početnu funkciju jetre. Stoga je preporučljivo pratiti serumski ALT, AST, bilirubin i albumin tijekom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Informacije o uporabi u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potražite u dijelu 4.2.

Mučnina i povraćanje

Kako bi se izbjegli mučnina i povraćanje povezani s liječenjem, potrebno je primijeniti intravenski bolus antiemetičkog lijeka 30 minuta prije početka infuzije otopine aminokiselina (vidjeti dio 4.2).

Istovremena uporaba somatostatinskih analoga

Možda će biti potrebna istovremena uporaba „hladnih“ (neradioaktivnih) somatostatinskih analoga radi kontrole simptoma bolesti. Primjenu somatostatinskih analoga s dugotrajnim djelovanjem potrebno je izbjegavati unutar 30 dana prije primjene lijeka Lutathera. Ako je potrebno, bolesnike je moguće liječiti somatostatinskim analogima kratkog djelovanja tijekom 4 tjedna prije primjene lijeka Lutathera, sve do 24 sata prije primjene lijeka Lutathera.

Funkcija koštane srži i/ili poremećaji krvne slike

Zbog potencijalnih nuspojava, krvnu sliku nužno je kontrolirati na početku liječenja i tijekom liječenja i do izlječenja bilo kakve toksičnosti (vidjeti dio 4.2).

Mijelodisplastični sindrom i akutna leukemija

Nakon liječenja lijekom Lutathera zabilježeni su mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna leukemija (AL) kasnog nastupa (vidjeti dio 4.8.), koji su se javili oko 28 mjeseci (9 - 41) za MDS i 55 mjeseci (32 - 125) za AL nakon završetka liječenja. Etiologija ovih sekundarnih mijeloidnih neoplazmi povezanih s liječenjem nije jasna. Kao potencijalni rizici i/ili prediktivni čimbenici za MDS/AL navode se dob > 70 godina, oštećenje funkcije bubrega, citopenija na početku terapije, prethodni broj terapija, prethodna izloženost kemoterapijskim sredstvima (posebno alkilirajućim sredstvima) i prethodna radioterapija.

Hormonske krize

Krizne situacije koje su posljedica pretjeranog oslobađanja hormona ili bioaktivnih tvari mogu se pojaviti nakon liječenja lijekom Lutathera, pa je u nekim slučajevima potrebno razmotriti j hospitalizaciju bolesnika preko noći (npr. kod bolesnika s lošom farmakološkom kontrolom simptoma). U slučaju hormonskih kriza, preporučene terapije su: intravenski somatostatinski analozi visokih doza, intravenske tekućine, kortikosteroidi i korekcija poremećaja elektrolita u bolesnika s proljevom i/ili povraćanjem.

Sindrom lize tumora

Nakon terapije lijekovima koji sadrže lutecij (^{177}Lu) prijavljen je sindrom lize tumora. Bolesnici s anamnezom bubrežne insuficijencije i velikim tumorskim opterećenjem mogu imati veći rizik te ih je potrebno liječiti uz pojačan oprez. Na početku i tijekom liječenja potrebno je procijeniti funkciju bubrega i ravnotežu elektrolita.

Pravila zaštite od zračenja

Lijek Lutathera primjenjuje se uvijek putem intravenskog katetera postavljenog isključivo za njegovu infuziju. Odgovarajući položaj katetera potrebno je provjeriti prije i tijekom infuzije.

Bolesnika koji je liječen lijekom Lutathera potrebno je odvojiti od drugih osoba tijekom primjene lijeka i do postizanja graničnih vrijednosti emisije zračenja propisanih važećim zakonima, obično unutar 4-5 sati nakon primjene lijeka. Liječnik specijalist nuklearne medicine određuje i kada bolesnik može napustiti bolničku izolaciju, tj. kada izloženost zračenju trećih osoba ne prelazi propisane granice.

Bolesnika je potrebno poticati na što češće mokrenje nakon primjene lijeka Lutathera. Bolesnike je potrebno uputiti da piju znatne količine vode (1 čašu svakih sat vremena) na dan primjene infuzije i dan nakon toga kako bi se olakšala eliminacija lijeka. Bolesnika je potrebno poticati na svakodnevno pražnjenje crijeva i uporabu laksativa ako je to potrebno. Urin i feces potrebno je odlagati u skladu s državnim propisima.

Sve dok koža bolesnika nije kontaminirana, na primjer kao posljedica curenja infuzijskog sustava ili zbog urinarne inkontinencije, na koži i u povraćenoj masi ne očekuje se kontaminacija zračenjem. Međutim, preporučuje se da se tijekom provođenja uobičajene njege ili pregleda medicinskim uređajima ili drugim instrumentima koji dolaze u doticaj s kožom (npr. elektrokardiogram (EKG)) obrati pozornost na osnovne mjere zaštite poput nošenja rukavica, postavljanja materijala/elektrode prije početka infuzije radiofarmaceutika, mijenjanje materijala/elektrode nakon mjerenja i na kraju praćenje radioaktivnosti opreme nakon uporabe.

Prije otpuštanja bolesnika, liječnik specijalist nuklearne medicine treba objasniti nužna pravila za zaštitu od zračenja pri interakciji s članovima obitelji i trećim osobama, te opće mjere opreza koje bolesnik mora slijediti tijekom svakodnevnih aktivnosti nakon terapije (kako je navedeno u sljedećem odlomku i uputi o lijeku) kako bi se smanjila izloženost zračenju drugih osoba.

Bliski kontakt s drugim ljudima trebao bi biti ograničen tijekom 7 dana nakon primjene lijeka Lutathera, a za djecu i trudnice trebao bi biti ograničen na manje od 15 minuta svaki dan, uz zadržavanje udaljenosti od najmanje 1 metar. Bolesnici bi trebali spavati u odvojenoj spavaćoj sobi 7 dana, što bi trebalo produljiti na 15 dana u slučaju trudnih partnerica ili djece.

Preporučene mjere u slučaju ekstravazacije

Potrebno je nositi jednokratne vodootporne rukavice. Infuziju lijeka mora se odmah prekinuti i ukloniti uređaj za primjenu (kateter, itd.). Potrebno je obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine i radiofarmaceuta.

Sve dijelove uređaja za primjenu potrebno je zadržati kako bi se izmjerila preostala radioaktivnost i aktivnost koja se stvarno primijenila te na kraju utvrdila apsorbirana doza. Područje ekstravazacije potrebno je označiti neizbrisivom olovkom, a ako je moguće, to područje i fotografirati. Također se preporučuje zabilježiti vrijeme ekstravazacije i procijenjeni ekstravazirani volumen.

Za nastavak infuzije lijeka Lutathera, obavezno se mora upotrijebiti novi kateter koji se po mogućnosti postavlja na mjesto kontralateralnog venskog pristupa.

Ne može se primijeniti nikakav dodatni lijek na istu stranu gdje je došlo do ekstravazacije.

Kako bi se ubrzala disperzija lijeka i spriječilo njegovo stagniranje u tkivu, preporuča se povećati protok krvi podizanjem zahvaćene ruke. Ovisno o slučaju, potrebno je razmotriti aspiraciju ekstravazirane tekućine, ispiranje s injekcijom otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije ili primjenu toplog obloga ili grijaćeg obloga na mjesto infuzije radi ubrzanja vazodilatacije.

Potrebno je liječiti simptome, osobito upalu i/ili bol. Ovisno o situaciji, liječnik specijalist nuklearne medicine treba obavijestiti bolesnika o rizicima povezanim s ekstravazacijskom ozljedom i dati savjete o mogućem liječenju i potrebnim kontrolnim pregledima. Područje ekstravazacije mora se kontrolirati dok se bolesnika ne otpusti iz bolnice. Ovisno o ozbiljnosti, taj događaj potrebno je prijaviti kao nuspojavu.

Bolesnici s urinarnom inkontinencijom

Tijekom prvih 2 dana nakon primjene ovog lijeka potrebno je poduzeti posebne mjere opreza kod bolesnika s urinarnom inkontinencijom kako bi se izbjeglo širenje radioaktivne kontaminacije. To uključuje rukovanje bilo kojim materijalom za koje postoji mogućnost da su kontaminirani mokraćom.

Bolesnici s metastazama na mozgu

Za bolesnike s poznatim metastazama u mozgu nema podataka o djelotvornosti, pa se kod tih bolesnika mora individualno procijeniti omjer koristi i rizika.

Sekundarne maligne neoplazme

Izloženost ionizirajućem zračenju povezana je s nastankom raka i potencijalom za razvoj nasljednih defekata. Doza zračenja koja proizlazi iz terapijske izloženosti može rezultirati višom incidencijom raka i mutacija. U svakom slučaju potrebno je osigurati da su rizici od izloženosti zračenju manji od same bolesti.

Posebna upozorenja

Ovaj lijek sadržava do 3,5 mmol (81,1 mg) natrija po dozi. To je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

Za mjere opreza s obzirom na opasnosti za okoliš vidjeti dio 6.6.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Somatostatin i njegovi analozi kompetitivno se vežu na receptore somatostatina. Stoga je primjenu somatostatinskih analoga s dugotrajnim djelovanjem potrebno izbjegavati unutar 30 dana prije primjene ovog lijeka. Ako je potrebno, bolesnike je moguće liječiti somatostatinskim analogima kratkog djelovanja tijekom 4 tjedna do 24 sata prije primjene lijeka Lutathera.

Postoje određeni dokazi da kortikosteroidi mogu izazvati smanjenje ekspresije SST2 receptora. Stoga je, kao mjera opreza, potrebno izbjegavati ponovnu primjenu visokih doza glukokortikosteroida tijekom terapije lijekom Lutathera. Bolesnike s poviješću kronične uporabe glukokortikosteroida potrebno je pažljivo procijeniti s obzirom na dovoljnu ekspresiju somatostatinskih receptora. Nije poznato postoje li interakcije između glukokortikosteroida koji se povremeno koriste za prevenciju mučnine i povraćanja tijekom primjene lijeka Lutathera. Stoga je glukokortikosteroide potrebno izbjegavati kao preventivnu i antiemetičku terapiju. U slučaju da su prethodno primijenjene terapije protiv mučnine i povraćanja nedostatne, može se koristiti pojedinačna doza kortikosteroida, sve dok se ne daje prije početka ili unutar sat vremena po završetku infuzije lijeka Lutathera.

Odsutnost inhibicije ili značajne indukcije ljudskih CYP450 enzima, odsutnost specifične interakcije s P-glikoproteinom (efluksni transporter) kao i s OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 i BCRP transporterima u pretkliničkim ispitivanjima upućuju na malu vjerojatnost za značajne interakcije lijeka Lutathera s drugim lijekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Kada se planira primjena radiofarmaceutika u žena reproduktivne dobi, važno je isključiti moguću trudnoću. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica mora se pretpostaviti da je trudna dok se ne dokaže suprotno. Ako postoji sumnja na trudnoću (ako je u žene izostala mjesečnica, ako je mjesečnica vrlo neredovita, itd.), bolesnici je potrebno ponuditi druge metode koje ne uključuju primjenu ionizirajućeg zračenja (ako su dostupne). Prije primjene lijeka Lutathera potrebno je isključiti mogućnost trudnoće korištenjem odgovarajućeg/validiranog testa.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Tijekom liječenja lijekom Lutathera i najmanje sljedećih 6 mjeseci po završetku liječenja moraju se poduzeti odgovarajuće mjere radi izbjegavanja trudnoće; to se odnosi na bolesnike oba spola.

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne funkcije na životinjama s lutecijevim (^{177}Lu) oksodotreatidom. Postupci koji uključuju primjenu radionuklida provedeni na trudnicama uzrokuju i ozračivanje fetusa. Uporaba lijeka Lutathera je kontraindicirana tijekom potvrđene trudnoće ili sumnje na trudnoću ili kada trudnoća nije isključena, zbog rizika vezanih uz ionizirajuće zračenje (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lutecijev (^{177}Lu) oksodotreatid u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče povezan s ionizirajućim zračenjem. Potrebno je izbjegavati dojenje tijekom terapije ovim lijekom. Ako je potrebno liječenje lijekom Lutathera tijekom dojenja, mora se prestati dojiti.

Plodnost

Nisu provedena nikakva ispitivanja na životinjama radi utvrđivanja učinaka lutecijeva (^{177}Lu) oksodotreatida na plodnost bilo kojeg spola. Ionizirajuće zračenje lutecijeva (^{177}Lu) oksodotreatida može potencijalno imati privremene toksične učinke na ženske i muške gonade. Preporučuje se genetsko savjetovanje ako bolesnik želi imati djecu nakon liječenja. Prije liječenja se može raspraviti o zamrzavanju sperme ili jajnih stanica kao mogućnosti za bolesnike.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lutathera ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, opće stanje bolesnika i moguće nuspojave liječenja moraju se uzeti u obzir prije vožnje ili uporabe strojeva.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil lijeka Lutathera temelji se na prikupljenim podacima bolesnika iz kliničkih ispitivanja (ispitivanje faze III NETTER-1 i ispitivanje faze I/II Erasmus, nizozemski bolesnici) i iz programa milosrdnog davanja lijeka („compassionate use“).

Najčešće nuspojave kod bolesnika koji su primali lijek Lutathera bili su mučnina i povraćanje koji su se pojavili na početku infuzije u 58,9 %, odnosno 45,5 % bolesnika. Uzrok mučnine/povraćanja može se pripisati i emetičkom učinkom istodobne infuzije aminokiselina koja se primjenjuje za renalnu zaštitu.

Zbog toksičnog učinka lijeka Lutathera na koštanu srž, najvjerojatnije nuspojave bile su povezane s hematološkom toksičnošću: trombocitopenija (25 %), limfopenija (22,3 %), anemija (13,4 %), pancitopenija (10,2 %).

Ostale vrlo česte nuspojave uključuju umor (27,7 %) i smanjeni apetit (13,4 %).

Tablica s popisom nuspojava

Nuspojave su navedene u Tablici 7 u skladu s učestalošću i MedDRA klasifikacijom organskih sustava (SOC). Učestalosti su kategorizirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nije poznato (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).

Tablica 7. Učestalost nuspojava koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije			Konjunktivitis Infekcija dišnog sustava Cistitis Upala pluća Herpes zoster Oftalmički herpes zoster Gripa Stafilokokne infekcije Streptokokna bakterijemija
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Refraktorna citopenija s displazijom više krvotvornih loza (mijelodisplastični sindrom)	Akutna mijeloidna leukemija Akutna leukemija Kronična mijelomonocitna leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija ² Limfopenija ³ Anemija ⁴ Pancitopenija	Leukopenija ⁵ Neutropenija ⁶	Refraktorna citopenija s displazijom jedne krvotvorne loze Nefrogena anemija Zatajenje koštane srži Trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost
Endokrini poremećaji		Sekundarna hipotireoza	Hipotireoza Dijabetes melitus Karcinoidna kriza Hiperparatiroidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjeni apetit	Hiperglikemija Dehidracija Hipomagnezija	Hipoglikemija Hipernatremija Hipofosfatemija

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Vrlo često	Često	Manje često
		Hiponatremija	Sindrom lize tumora Hiperkalcemija Hipokalcemija Hipoalbuminemija Metabolička acidoza
Psijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Anksioznost Halucinacije Dezorijentacija
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica Disgeuzija Glavobolja ¹⁰ Letargija Sinkopa	Formikacija Hepatička encefalopatija Parestezija Parosmija Somnolencija Kompresija leđne moždine
Poremećaji oka			Poremećaji oka
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica
Srčani poremećaji		Produžen QT interval na elektrokardiogramu	Fibrilacija atrijska Palpitacije Infarkt miokarda Angina pectoris Kardiogeni šok
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija ⁷ Naleti crvenila Valunzi Hipotenzija	Vazodilatacija Periferna hladnoća Bljedilo Ortostatska hipotenzija Flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		Dispneja	Orofaringealna bol Pleuralni izljev Povećanje količine sputuma Osjećaj gušenja
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje	Abdominalna distenzija Proljev Bol u abdomenu Zatvor Bol u gornjem dijelu abdomena Dispepsija Gastritis	Suha usta Flatulencija Ascites Gastrointestinalna bol Stomatitis Hematohezijska Nelagoda u abdomenu Intestinalna opstrukcija Kolitis Akutni pankreatitis Rektalno krvarenje Melena Bol u donjem dijelu abdomena Hematemiza Hemoragični ascites Ileus
Poremećaji jetre i žuči		Hiperbilirubinemija ⁹	Snižena razina enzima gušterače Hepatoćelularno oštećenje Kolestaza Kongestija jetre Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alopecija	Osip Suha koža Oticanje lica Hiperhidroza Generalizirani pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u mišićima i kostima ⁸ Spazam mišića	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Akutna ozljeda bubrega Hematurija Zatajenje bubrega Proteinurija	Leukociturija Urinarna inkontinencija Smanjena brzina glomerularne filtracije Poremećaj bubrega Akutno prerenalno zatajenje

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Vrlo često	Često	Manje često
			Oštećenje funkcije bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor ¹	Reakcija na mjestu injekcije ¹¹ Periferni edem Bol na mjestu primjene Zimica Bolest slična gripi	Masa na mjestu injekcije Nelagoda u prsištu Bol u prsištu Pireksija Malaksalost Bol Smrt Abnormalni osjećaj
Pretrage		Povišen kreatinin u krvi Povišen GGT* Povišen ALT** Povišen AST*** Povišen ALP**** u krvi	Snižen kalij u krvi Povišena urea u krvi Povišen glikirani hemoglobin Snižen hematokrit Proteini u urinu Smanjenje tjelesne težine Povišena kreatin fosfokinaza u krvi Povišena laktat dehidrogenaza u krvi Katekolamini u krvi Povišeni C-reaktivni protein
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Prijelom ključne kosti
Operativni i medicinski postupci		Transfuzija	Drenaža abdominalne šupljine Dijaliza Umetanje gastrointestinalne cijevi Postavljanje stenta Drenaža apscesa Prikupljanje koštane srži Polipektomija
Socijalne okolnosti			Tjelesna invalidnost

¹ Uključuje asteniju i umor

² Uključuje trombocitopeniju i snižen broj trombocita

³ Uključuje limfopeniju i snižen broj limfocita

⁴ Uključuje anemiju i snižen hemoglobin

⁵ Uključuje leukopeniju i snižen broj bijelih krvnih stanica

⁶ Uključuje neutropeniju i snižen broj neutrofila

⁷ Uključuje hipertenziju i hipertenzivnu krizu

⁸ Uključuje artralgiiju, bol u ekstremitetu, bol u leđima, bol u kostima, bol u slabinama, bol u mišićima i kostima, bol u prsištu te bol u vratu

⁹ Uključuje povišeni bilirubin u krvi i hiperbilirubinemiju

¹⁰ Uključuje glavobolju i migrenu

¹¹ Uključuje reakciju na mjestu injekcije, preosjetljivost na mjestu injekcije, induraciju na mjestu injekcije, oticanje mjesta injekcije

* Povišena gama-glutamiltransferaza

** Alanin aminotransferaza

*** Aspartat aminotransferaza

**** Alkalna fosfataza

Opis odabranih nuspojava

Toksičnost za koštanu srž

Toksičnost za koštanu srž (mijelo-/hematoksičnost) očituje se s reverzibilnim/prolaznim smanjenjem broja krvnih stanica koje obuhvaća sve krvne loze (citopenije u svim kombinacijama, tj. pancitopenija, bicitopenija, izolirana monocitopenija - anemija, neutropenija, limfocitopenija i trombocitopenija). Unatoč zabilježenom značajnom selektivnom smanjenju broja B-stanica, nakon radionuklidne terapije usmjerene na peptidne receptore (PRRT, engl. *peptide receptor radionuclide therapy*) ne dolazi do povećanje stopa komplikacija povezanih s infekcijama.

Slučajevi ireverzibilnih hematoloških patologija, tj. premaligne i maligne neoplazme krvi (tj. mijelodisplastični sindrom odnosno akutna mijeloidna leukemija), zabilježeni su nakon liječenja lijekom Lutathera.

Nefrotoksičnost

Lutecijev (^{177}Lu) oksodotreotid izlučuje se putem bubrega.

Dugotrajni trend progresivnog pogoršanja funkcije glomerularne filtracije u kliničkim studijama potvrđuje da je nefropatija povezana s lijekom Lutathera kronična bolest bubrega koja se progresivno razvija tijekom više mjeseci ili godina nakon izlaganja lijeku. Prije liječenja Lutatherom u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se individualna procjena omjera korist/rizik, za dodatne detalje vidjeti dio 4.2. (Tablica 3) i dio 4.4. Uporaba lijeka Lutathera je kontraindicirana kod bolesnika s teškim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).

Hormonske krize

Rijetko su zabilježene hormonske krize povezane s otpuštanjem bioaktivnih tvari (vjerojatno zbog lize neuroendokrinih tumorskih stanica) i one se rješavaju odgovarajućim medicinskim liječenjem (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Predoziranje lijekom Lutathera nije vjerojatno jer se taj lijek isporučuje kao lijek u „jednokratnoj dozi” i „spreman za uporabu” koji sadržava unaprijed određenu količinu radioaktivnosti. U slučaju predoziranja očekuje se povećanje učestalosti nuspojava povezanih s radiotoksičnošću.

U slučaju primjene prevelike doze zračenja lijekom Lutathera, dozu koju je bolesnik apsorbirao potrebno je smanjiti, kad je to moguće, ubrzavanjem eliminacije radionuklida iz tijela čestim mokrenjem ili prisilnom diurezom i čestim pražnjenjem mokraćnog mjehura tijekom prvih 48 sati nakon infuzije. Korisno je procijeniti efektivnu dozu koja je primijenjena.

Sljedeće provjere potrebno je provoditi svaki tjedan, tijekom sljedećih 10 tjedana:

- Hematološke kontrole: leukociti, trombociti i hemoglobin
- Praćenje biokemijskih parametara krvi: serumski kreatinin i glikemija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali terapijski radiofarmaceutici, ATK oznaka: V10XX04

Mehanizam djelovanja

Lutecijev (^{177}Lu) oksodotreotid ima visok afinitet za somatostatinske receptore podtipa 2 (sst2). Veže se na zloćudne stanice koje imaju prekomjernu ekspresiju sst2 receptora.

Lutecij-177 (^{177}Lu) je radionuklid s β^- emisijom s maksimalnim rasponom penetracije u tkivu od 2,2 mm (srednji raspon penetracije od 0,67 mm) što je dostatno za ubijanje ciljanih tumorskih stanica s ograničenim učinkom na susjedne zdrave stanice.

Farmakodinamički učinci

Kod korištene koncentracije (ukupno oko 10 $\mu\text{g/mL}$, i za slobodni i za radioaktivno obilježeni oblik), peptid oksodotreotid nema nikakav klinički relevantan farmakodinamički učinak.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje faze III NETTER-1 bilo je multicentrično, stratificirano, otvoreno, randomizirano ispitivanje, kontrolirano usporednim lijekom, i s paralelnim skupinama koje je uspoređivalo liječenje lijekom Lutathera (4 doze od 7400 MBq svakih 8 tjedana) istodobno primijenjenom uz otopinu

aminokiselina i uz najbolju potpurnu skrb (oktreotid dugotrajnog oslobađanja [LAR, engl. *long acting release*] 30 mg svaka 4 tjedna za kontrolu simptoma, zamijenjen oktreotidom kratkotrajnog djelovanja u intervalu od 4 tjedna prije primjene lijeka Lutathera) s oktreotidom LAR visoke doze (60 mg svaka 4 tjedna) u bolesnika s inoperabilnim, progresivnim, karcinoidnim tumorima srednjeg crijeva (engl. *midgut*) koji su pozitivni na somatostatinske receptore. Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS), što se procjenjivalo kriterijima procjene odgovora u čvrstim tumorima (RECIST 1.1), na temelju neovisne radiološke procjene. Mjere sekundarnog ishoda obuhvaćale su stopu objektivnog odgovora (ORR), ukupno preživljenje (OS), vrijeme do progresije tumora (TTP), sigurnost i podnošljivost lijeka i kvalitetu života (QoL).

Dvjesto trideset i jedan (231) bolesnik randomiziran je za primanje ili lijeka Lutathera (n=117) ili oktreotida LAR (n=114). Demografski podaci kao i obilježja bolesnika i bolesti bili su vrlo uravnoteženi između skupina sa medijanom dobi od 64 godine i 82,1% bolesnika bijele rase u općoj populaciji.

U vrijeme konačne statističke analize PFS-a po protokolu (datum prestanka prikupljanja podataka 24. srpnja 2015.), broj centralno potvrđenih progresija bolesti ili smrti bio je 21 događaj u skupini za lijek Lutathera i 70 događaja u skupini za oktreotid LAR (Tablica 8). PFS se značajno razlikovao ($p < 0,0001$) između liječenih skupina. Medijan PFS-a za lijek Lutathera nije postignut u vrijeme analize, dok je za oktreotid LAR iznosio 8,5 mjeseci. Omjer hazarda za lijek Lutathera iznosio je 0,18 (95 % CI: 0,11 - 0,29), što ukazuje na 82 %-tno smanjenje rizika da bolesnik doživi progresiju ili umre tijekom primjene lijeka Lutathera u usporedbi s oktreotidom LAR.

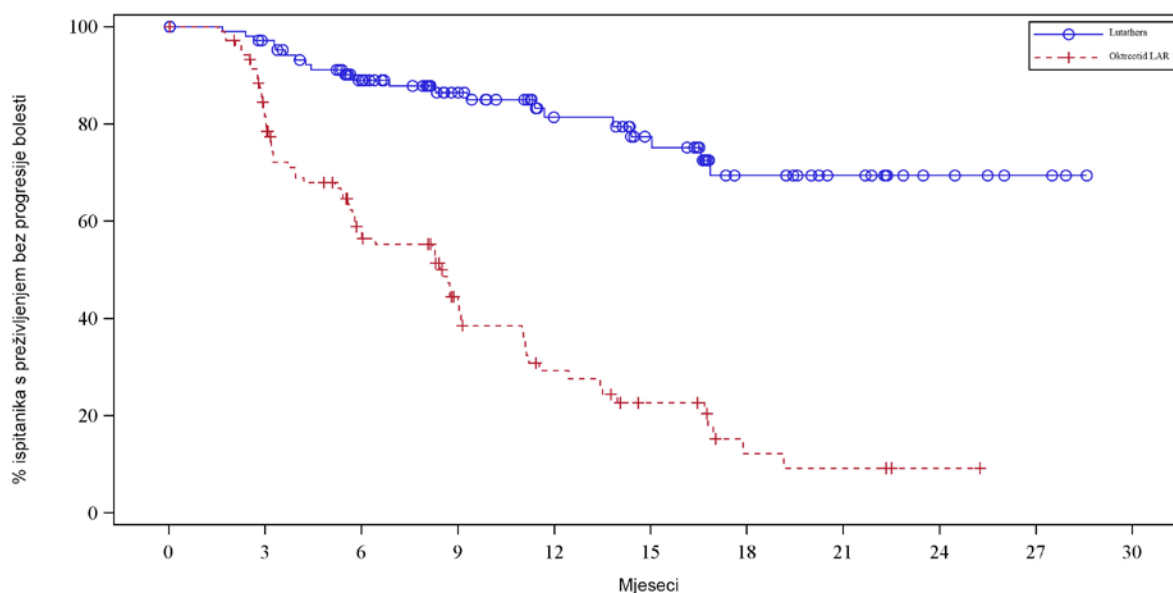
Tablica 8. PFS opažen u ispitivanju faze III NETTER-1 u bolesnika s progresivnim karcinoidnim tumorom srednjeg crijeva - datum prestanka prikupljanja podataka 24. srpnja 2015. (potpuni skup podataka za analizu, N=229)

	Liječenje	
	Lutathera	Oktreotid LAR
N	116	113
Bolesnici s događajima	21	70
Cenzurirani bolesnici	95	43
Medijan mjeseci (95%-CI)	Nije postignuto	8,5 (5,8 ; 9,1)
p-vrijednost log-rang testa	$< 0,0001$	
Omjer hazarda (95%-CI)	0,177 (0,108 ; 0,289)	

N: broj bolesnika, CI: interval pouzdanosti.

Kaplan-Meier grafikon za PFS za potpuni skup podataka za analizu (FAS, engl. *full analysis set*) na datum prestanka prikupljanja podataka 24. srpnja 2015. prikazan je na Slici 3.

Slika 3. Kaplan Meierove krivulje za PFS u bolesnika s progresivnim karcinoidnim tumorom srednjeg crijeva - datum prestanka prikupljanja podataka 24. srpnja 2015 (Ispitivanje faze III NETTER-1;FAS, N=229)



Na datum prestanka prikupljanja podataka za post-hoc statističku analizu (30. lipnja 2016) broj centralno potvrđenih progresija bolesti ili smrti bio je 30 događaja u skupini s lijekom Lutathera te 78 događaja u skupini koja je primala oktreotid LAR (Tablica 9). PFS se značajno razlikovao ($p < 0,0001$) između liječenih skupina. Medijan PFS-a za lijek Lutathera iznosio je 28,4 mjeseci, dok je za oktreotid LAR iznosio 8,5 mjeseci. Omjer hazarda za lijek Lutathera iznosio je 0,21 (95 % CI: 0,14 - 0,33), što ukazuje na 79 %-tno smanjenje rizika da bolesnik doživi progresiju ili umre tijekom primjene lijeka Lutathera u usporedbi s oktreotidom LAR.

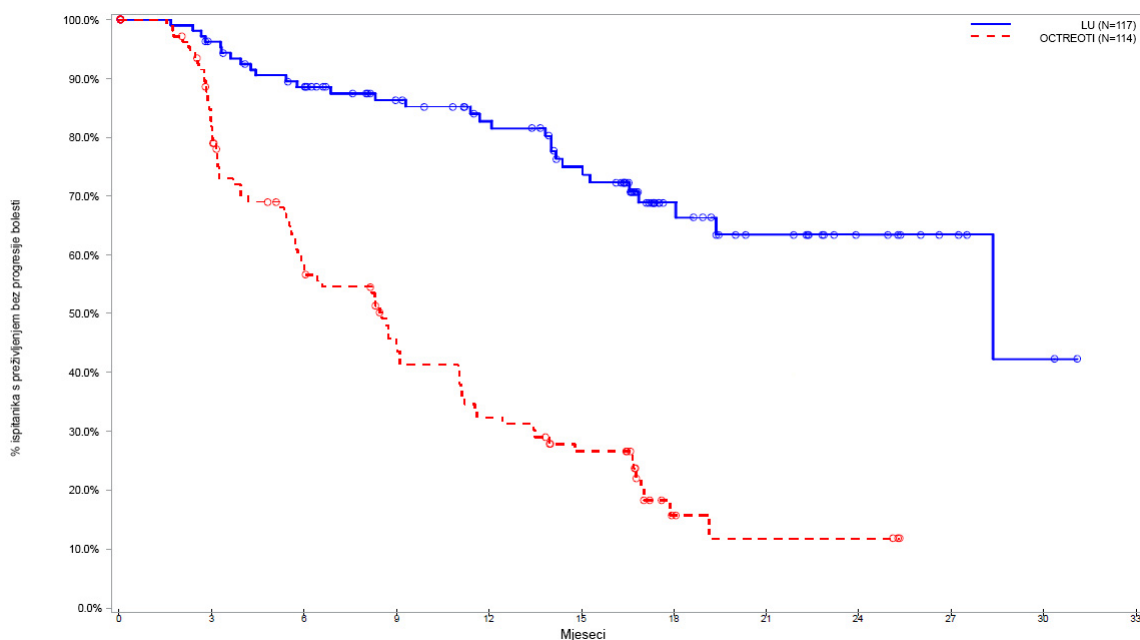
Tablica 9. PFS zabilježen u ispitivanju faze III NETTER-1 u bolesnika s progresivnim karcinoidnim tumorom srednjeg crijeva – datum prestanka prikupljanja podataka 30. lipnja 2016. (potpuni skup podataka za analizu (FAS), N=231)

	Liječenje	
	Lutathera	Octreotide LAR
N	117	114
Bolesnici s događajima	30	78
Cenzurirani bolesnici	87	36
Medijan mjeseci (95%-CI)	28,4 (28,4; nije procjenjivo)	8,5 (5,8; 11,0)
p-vrijednost log-rang testa	<0,0001	
Omjer hazarda (95%-CI)	0,214 (0,139 ; 0,331)	

N: broj bolesnika, CI: interval pouzdanosti.

Kaplan Meier grafikon za PFS za potpuni skup podataka za analizu (FAS) na datum prestanka prikupljanja podataka 30. lipnja 2016. prikazan je na Slici 4.

Slika 4. Kaplan Meierove krivulje za PFS u bolesnika s progresivnim karcinoidnim tumorom srednjeg crijeva - datum prestanka prikupljanja podataka 30. lipnja 2016 (ispitivanje faze III NETTER-1; FAS, N=231)



S obzirom na ukupno preživljenje OS (engl. *overall survival*), u vrijeme interim analize (24. srpnja 2015.), bilo je 17 smrti u skupini s lijekom Lutathera i 31 u skupini s oktretidom LAR 60 mg, a omjer hazarda bio je 0,459 u korist lijeka Lutathera, ali nije dostigao razinu značajnosti za interim analizu (HR 99,9915% CI: 0,140, 1,506). Medijan OS iznosio je 27,4 mjeseca u skupini s oktretidom LAR i nije postignut u skupini s lijekom Lutathera. Ažuriranje provedeno otprilike godinu dana poslije (30. lipnja 2016.) pokazalo je sličan trend s 28 smrti u skupini s lijekom Lutathera i 43 u skupini s oktretidom LAR 60 mg, HR od 0,536 i medijan OS od 27,4 mjeseci u skupini s oktretidom LAR i još uvijek nije postignut u skupini s lijekom Lutathera. Konačna analiza ukupnog preživljenja je predviđena nakon kumulativno 158 smrti.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life - HRQOL*) bila je ocijenjena pomoću upitnika o kvaliteti života Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC QLQ-C30) (generički instrument) i njegovog modula za neuroendokrine tumore (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Rezultati ukazuju na poboljšanje ukupne kvalitete života povezane sa zdravljem do 84. tjedna u bolesnika liječenih lijekom Lutathera u odnosu na bolesnike liječene oktretidom LAR.

Ispitivanje faze I/II Erasmus bilo je monocentrično, otvoreno ispitivanje s jednom skupinom bolesnika kako bi se procijenila djelotvornost lijeka Lutathera (7400 MBq primijenjena 4 puta svakih 8 tjedana) istodobno primijenjenog uz otopinu aminokiselina u bolesnika s tumorima pozitivnim na somatostatinske receptore. Srednja dob bolesnika uključenih u ispitivanje bila je 58,4 godina. Većina bolesnika bili su Nizozemci (811), a ostali (403) su bili stanovnici različitih europskih i ne-europskih zemalja. Glavna analiza provedena je na 811 nizozemskih bolesnika s različitim tipovima tumora pozitivnih na somatostatinske receptore. ORR (uključujući kompletan odgovor (CR) i djelomični odgovor (PR) u skladu s kriterijima RECIST) i trajanje odgovora (DoR) za nizozemsku FAS populaciju s gastroenteropankreatičnim (GEP) i bronhijalnim NET-ovima (360 bolesnika), kao i po vrsti tumora, prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10. Najbolji odgovor, ORR i DoR zabilježeni u ispitivanju faze I/II Erasmus u nizozemskih bolesnika s GEP i bronhijalnim NET-ovima - (FAS, N=360)

Vrsta tumora	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (mjeseci)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95 % CI	Medijan	95 % CI	
Svi*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 % 50 %	16,3	12,2	17,8
Bronhijalni	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 % 62 %	23,9	1,7	30,0
Pankreatični	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 % 69 %	16,3	12,1	21,8

U prednjem crijevu**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
U srednjem crijevu	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
U stražnjem crijevu	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor; SD = stabilna bolest; ORR = objektivni odgovor (CR + PR); DoR = Trajanje odgovora

* Uključuje prednje, srednje i stražnje crijevo; **NET-ovi prednjeg crijeva osim bronhijalnih i pankreatičnih

Ukupni medijan za PFS i OS za FAS nizozemsku populaciju s GEP i bronhijalnim NET-ovima (360 bolesnika), kao i po vrsti tumora, prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11. PFS i OS zabilježeni u ispitivanju faze I/II Erasmus u nizozemskih bolesnika s GEP i bronhijalnim NET-ovima - (FAS, N=360)

		PFS			OS		
		Vrijeme (mjeseci)			Vrijeme (mjeseci)		
		Medijan	95 % CI		Medijan	95 % CI	
Svi*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronhijalni	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pankreatični	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
U prednjem crijevu**	12	43,9	10,9			21,3	
U srednjem crijevu	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
U stražnjem crijevu	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = Preživljenje bez progresije bolesti; OS = Ukupno preživljenje

* Uključuje prednje, srednje i stražnje crijevo; **NET-ovi prednjeg crijeva osim bronhijalnih i pankreatičnih

U ispitivanju faze I/II Erasmus 188 bolesnika (52 %) je primilo, a 172 (48 %) nije primilo istodobno oktreotid LAR tijekom terapije Lutatherom. Nije zabilježena statistički značajna razlika u PFS između podskupine bolesnika koji nisu primali oktreotid LAR (25,4 mjeseci [95% CI 22,8 – 30,6]) u odnosu na podskupinu koja je primila istodobnu terapiju oktreotidom LAR (30,9 mjeseci [95% CI 25,6 – 34,8]) (p=0,747).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lutathera u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju GEP-NET-ova (ne uključujući neuroblastom, neuroganglioblastom, feokromocitom). Vidjeti dio 4.2.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lijek se primjenjuje intravenski i odmah je i u potpunosti bioraspoloživ.

Unos u organe

Četiri sata nakon primjene, uzorak raspodjele lutecijeva (¹⁷⁷Lu) oksodotretida pokazuje brzi unos u bubrege, tumorske lezije, jetru i slezenu te kod nekih bolesnika u hipofizu i štitnjaču. Istodobna primjena otopine aminokiselina smanjuje unos u bubrege, što ubrzava eliminaciju radioaktivnosti (vidjeti dio 4.4). Ispitivanja biodistribucije pokazuju da se lutecijev (¹⁷⁷Lu) oksodotretid brzo uklanja iz krvi.

Analiza provedena s ljudskom plazmom kako bi se odredila količina vezanja neradioaktivnog spoja (lutecijev (¹⁷⁵Lu) oksodotretid) na proteine u plazmi pokazala je da je oko 50 % spoja vezano na proteine plazme.

Nije zabilježeno transkeliranje lutecija iz lutecijeva (¹⁷⁵Lu) oksodotretida u serumske proteine.

Biotransformacija

Postoje dokazi iz analize uzoraka urina 20 bolesnika iz podispitivanja dozimetrije, farmakokinetike i EKG-a u ispitivanju faze III NETTER-1, da se lutecijev (¹⁷⁷Lu) oksodotretid slabo metabolizira i izlučuje uglavnom kao nepromijenjeni spoj bubrežnim putem.

Rezultati analize provedene visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom (HPLC) na uzorcima urina prikupljenima do 48 sati nakon infuzije pokazali su da je radiokemijska čistoća lutecijeva (^{177}Lu) oksodotreotida blizu 100 % u većini analiziranih uzoraka (pri čemu je najniža radiokemijska čistoća veća od 92 %), što ukazuje na to da se spoj eliminira u mokraći uglavnom kao nepromijenjeni spoj. Ovi dokazi potvrđuju ono što je prethodno zabilježeno u ispitivanju faze I/II Erasmus, u kojem je HPLC analiza uzorka urina prikupljenog 1 sat nakon primjene lutecijeva (^{177}Lu) oksodotreotida od jednog bolesnika koji je primio 1,85 MBq lutecijeva (^{177}Lu) oksodotreotida pokazala da je veći dio (91 %) izlučen nepromijenjen.

Te nalaze podupiru podaci o *in vitro* metabolizmu u ljudskim hepatocitima, u kojima nije zabilježena nikakva metabolička razgradnja lutecijeva (^{175}Lu) oksodotreotida.

Eliminacija

Na osnovi podataka prikupljenih tijekom ispitivanja faze I/II Erasmus i ispitivanja faze III NETTER-1, lutecijev (^{177}Lu) oksodotreotid se prvenstveno eliminira renalnim izlučivanjem: oko 60 % lijeka se eliminira mokraćom unutar 24 sata, i oko 65 % unutar 48 sati nakon primjene.

Starije osobe:

Farmakokinetički profil u starijih osoba (≥ 75 godina) nije ustanovljen. Nema dostupnih podataka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja provedena na štakorima pokazala su da se jedna intravenska injekcija do 4550 MBq/kg dobro podnosi i nisu zabilježeni smrtni slučajevi. Kod testiranja „hladnog“ spoja (neradioaktivni lutecijev (^{175}Lu) oksodotreotid) kao jednokratne intravenske injekcije kod štakora i pasa pri dozama do 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (štakori) i 3200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (psi), spoj se dobro podnio u obje vrste i nije zabilježena niti jedna smrt. Nije zabilježena toksičnost s četiri ponovljene primjene, jednom svaka dva tjedna, u dozi od 1250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ „hladnog“ spoja kod štakora i 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kod pasa. Ovaj lijek nije namijenjen za redovitu ili kontinuiranu primjenu.

Ispitivanja mutagenosti i ispitivanja dugoročne kancerogenosti nisu provedena.

Neklinički podaci o „hladnom“ spoju (neradioaktivni lutecijev (^{175}Lu) oksodotreotid) ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Acetatna kiselina
Natrijev acetat
Gentizatna kiselina
Askorbatna kiselina
Pentetatna kiselina
Natrijev klorid
Natrijev hidroksid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 4.2.

6.3. Rok valjanosti

72 sata od datuma i vremena kalibracije.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od ionizirajućeg zračenja (olovni oklop).

Čuvanje radiofarmaceutika treba biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna, bezbojna, staklena bočica tipa I, zatvorena čepom od bromobutilne gume i aluminijskim zatvaračem.

Svaka bočica sadržava volumen koji varira od 20,5 do 25,0 mL otopine koja odgovara aktivnosti od 7400 MBq na datum i vrijeme infuzije.

Bočica je zatvorena unutar zaštitnog olovnog spremnika.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Isključivo za jednokratnu uporabu.

Općenito upozorenje

Radiofarmaceutike moraju preuzimati, koristiti i primjenjivati samo ovlaštene osobe u za to namijenjenim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, uporaba, prijenos i zbrinjavanje podliježu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnih službenih tijela.

Radiofarmaceutici se moraju pripremiti na način koji zadovoljava i zahtjeve sigurnosti pri zračenju i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Treba poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Ako se u bilo koje vrijeme tijekom pripreme ovog lijeka spremnik ili bočica ošteti, lijek se ne smije koristiti.

Postupci primjene moraju se provesti tako da se rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja osoblja svede na najmanju moguću mjeru. Obavezna je uporaba odgovarajuće zaštitne opreme.

Za rukovanje lijekom potrebno je nositi vodonepropusne rukavice i služiti se odgovarajućim aseptičkim tehnikama.

Primjena radiofarmaceutika rizična je za druge osobe jer može doći do vanjskog zračenja ili kontaminacije uslijed prolijevanja mokraće, povraćanja itd. Zato je potrebno poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Stope površinske doze i akumulirana doza ovise o mnogim čimbenicima. Mjerenja na lokaciji i tijekom rada su kritična i trebaju se prakticirati za preciznije i instruktivno određivanje ukupne doze zračenja osoblja. Savjetuje se da medicinsko osoblje ograniči vrijeme bliskog kontakta s bolesnicima koji su primili lijek Lutathera. Preporučuje se korištenje televizijskih monitora za praćenje bolesnika. S obzirom na poluvijek ¹⁷⁷Lu, osobito se preporuča izbjegavanje unutarnje kontaminacije. Potrebno je koristiti zaštitne rukavice visoke kvalitete (lateks/nitril) kako bi se izbjegao izravni kontakt s radiofarmaceutikom (bočicom/štrcaljkom). Za smanjenje izloženosti zračenju uvijek koristite načela vremena, udaljenosti i zaštite (smanjujući manipulaciju bočicom i korištenjem materijala koji je proizvođač isporučio).

Ova će priprema za posljedicu vjerojatno imati relativno visoku dozu zračenja za većinu bolesnika. Primjena 7400 MBq može dovesti do značajne opasnosti za okoliš.

To može biti od važnosti za blisku obitelj pojedinaca koji su podvrgnuti liječenju ili širu javnost, ovisno o razini primijenjene aktivnosti pa je stoga potrebno pridržavati se pravila o zaštiti od zračenja (vidjeti dio 4.4). Treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza u skladu s državnim propisima u svezi s aktivnošću koju eliminiraju bolesnici kako bi se izbjegla bilo kakva kontaminacija.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1226/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. rujan 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMetriJA

Sljedeći zaključci o liječenju lijekom Lutathera utvrđeni su dozimetrijskom analizom provedenom u kliničkim ispitivanjima:

- Kritični organ je koštana srž, međutim, s preporučenom kumulativnom dozom lijeka Lutathera od 29 600 MBq (4 primjene od 7400 MBq) nije primijećena korelacija između hematološke toksičnosti i ukupne primijenjene radioaktivnosti ili apsorbirane doze u koštanoj srži, bilo u ispitivanju faze I/II Erasmus ili ispitivanju faze III NETTER-1.
- Bubrezi nisu kritični organ ako se izvrši istodobna infuzija odgovarajuće otopine aminokiselina.

Ukupno gledajući, rezultati dozimetrijske analize provedene u dozimetrijskom podispitivanju u ispitivanju faze III NETTER-1. i u ispitivanju faze I/II Erasmus su usklađeni i pokazuju da je režim doziranja lijeka Lutathera (4 primjene od 7400 MBq) siguran.

Tablica 12. Procjene apsorbirane doze za lutecijev (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid iz ispitivanja faze III NETTER-1 (rezultat Olinda)

Organ	Apsorbirana doza po organu (mGy/MBq) (n = 20)	
	Srednja vrijednost	SD
Nadbubrežne žlijezde	0,04	0,02
Mozak	0,03	0,02
Dojke	0,03	0,01
Stijenka žučnog mjehura	0,04	0,02
Stijenka donjeg dijela debelog crijeva	0,03	0,02
Tanko crijevo	0,03	0,02
Stijenka želuca	0,03	0,02
Stijenka gornjeg dijela debelog crijeva	0,03	0,02

Organ	Apsorbirana doza po organu (mGy/MBq) (n = 20)	
	Srednja vrijednost	SD
Stijenka srca	0,03	0,02
Bubrezi	0,65	0,29
Jetra	0,49	0,62
Pluća	0,03	0,01
Mišić	0,03	0,02
Jajnici**	0,03	0,01
Gušterača	0,04	0,02
Crvena koštana srž	0,03	0,03
Osteogene stanice	0,15	0,27
Koža	0,03	0,01
Slezena	0,85	0,80
Testisi*	0,03	0,02
Timus	0,03	0,02
Štitna žlijezda	0,03	0,02
Stijenka mokraćnog mjehura	0,45	0,18
Maternica**	0,03	0,01
Cijelo tijelo	0,05	0,03

*n=11 (samo muški bolesnici)

**n=9 (samo ženski bolesnici)

Na dozu zračenja za pojedinačne organe, koji ne moraju biti ciljani organ terapije, mogu značajno utjecati patofiziološke promjene uzrokovane procesom bolesti. To treba uzeti u obzir prilikom korištenja sljedećih informacija.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Kontrole kvalitete

Otopinu je potrebno vizualno pregledati radi otkrivanja oštećenja i kontaminacije prije uporabe, a smiju se upotrebljavati samo bistre otopine bez vidljivih čestica. Vizualni pregled otopine potrebno je izvesti sa zaštitnom maskom radi zaštite od zračenja. Bočicu se ne smije otvarati.

Ako se u bilo koje vrijeme tijekom pripreme lijeka bočica ošteti, lijek se ne smije koristiti.

Količina radioaktivnosti u bočici mora se izmjeriti prije infuzije korištenjem odgovarajućeg sustava kalibracije radioaktivnosti kako bi se potvrdilo da je stvarna količina radioaktivnosti koja će se primijeniti jednaka planiranoj količini u vrijeme infuzije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima (vidjeti dio 6.6).

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Lutathera u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) mora usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući medije komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa s nadležnim nacionalnim tijelom.

Edukacijski program teži ka povećanju osviještenosti bolesnika o riziku od radiotoksičnosti putem izloženosti na radnom mjestu te nenamjernoj izloženosti radionuklidnoj terapiji usmjerenoj na peptidne receptore, te davanju informacija u vezi potrebnih mjera opreza koje treba poduzeti kako bi se ograničila nepotrebna izloženost njih samih i osoba u njihovoj blizini.

MAH će osigurati da se u svakoj državi članici u kojoj se lijek Lutathera stavlja na tržište, svi bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će primiti lijek Lutathera imaju pristup / dobiju edukacijske materijale za bolesnike koji sadrže:

- Uputu o lijeku
- Vodič za bolesnike

Vodič za bolesnike će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Kratki uvod o liječenju i postupku primjene lijeka
- Informacije o mjerama opreza koje bolesnik mora poduzeti prije, tijekom i nakon postupka primjene, u bolnici i kod kuće kako bi se ograničila nepotrebna izloženost zračenjima njih samim i osoba u njihovoj pratnji.
- Informacije da PRRT (radionuklidna terapija usmjerena na peptidne receptore) može uzrokovati ozbiljne nuspojave tijekom ili po završetku liječenja i da se svaka nuspojava mora prijaviti liječniku.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

ZAŠTITNI OLOVNI SPREMNIK

1. NAZIV LIJEKA

Lutathera 370 MBq/mL otopina za infuziju
lutecijev (^{177}Lu) oksodotreotid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan mL sadrži 370 MBq lutecijeva (^{177}Lu) oksodotreotida u vrijeme kalibracije.
Volumetrijska aktivnost u vrijeme kalibracije: 370 MBq/mL - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev acetat, gentizatna kiselina, askorbatna kiselina, pentetatna kiselina, otopina natrijeva klorida 9 mg/mL za injekcije, natrijev hidroksid, voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
Bočica br.: {X}
Volumen: {Y} mL
Aktivnost u vrijeme infuzije: {Z} MBq - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jednodozna bočica.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO



8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {DD MM GGGG hh:mm UTC}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od ionizirajućeg zračenja (olovni spremnik).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1226/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lutathera 370 MBq/mL otopina za infuziju
lutecijev (¹⁷⁷Lu) oksodotretoid
Primjena u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Jednodozna bočica.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {DD MM GGGG hh:mm UTC}

4. BROJ SERIJE

Seriya:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Bočica br.: {X}
Volumen: {Y} mL
Volumetrijska aktivnost u vrijeme kalibracije: 370 MBq/mL - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}
Aktivnost u vrijeme infuzije: {Z} MBq - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

6. DRUGO



Proizvođači

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

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

Italija

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italija

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Lutathera 370 MBq/mL otopina za infuziju lutecijev (^{177}Lu) oksodotreotid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lutathera i za što se koristi
2. Što morate znati prije primjene lijeka Lutathera
3. Kako se Lutathera primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako se Lutathera čuva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lutathera i za što se koristi

Lutathera je radiofarmaceutski lijek koji se koristi za liječenje određenih tumora (gastroenteropankreatičnih neuroendokrinih tumora), koji se ne mogu potpuno ukloniti iz Vašeg tijela operacijom, koji su se raširili u Vašem tijelu (metastatski) i ne reagiraju više na Vaše trenutno liječenje. Tumor treba imati receptore somatostatina na površini svojih stanica kako bi lijek bio učinkovit. Lutathera se veže na te receptore i emitira radioaktivnost izravno u tumorske stanice, uzrokujući njihovu smrt.

Uporaba lijeka Lutathera uključuje izloženost određenim dozama radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik specijalist nuklearne medicine smatraju da je klinička korist koju ćete postići u ovom postupku s primjenom radiofarmaceutika veća od rizika izloženosti zračenju.

2. Što morate znati prije primjene lijeka Lutathera

Lutathera se ne smije primijeniti

- ako ste alergični na lutecijev (^{177}Lu) oksodotreotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni
- ako imate teško oštećenje bubrega

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što počnete s primjenom lijeka Lutathera jer ona može uzrokovati:

- sekundarni rak krvi (mijelodisplastični sindrom ili akutnu leukemiju) koji se rijetko može pojaviti nekoliko godina nakon što ste završili liječenje lijekom Lutathera.

Budite posebno oprezni s lijekom Lutathera

- ako Vaši bubrezi ili mokraćni sustav nisu pravilno razvijeni

- ako patite od nemogućnosti kontroliranja mokrenja
- ako patite od blage do umjerene kronične bolesti bubrega
- ako ste prethodno liječeni zbog raka (kemoterapija)
- ako imate blago promijenjen broj krvnih stanica
- ako imate metastaze u kostima
- ako ste prethodno primili terapiju radionuklidima
- ako ste imali drugu vrstu raka unutar zadnjih 5 godina

Liječenje lijekom Lutathera (lutecijev (¹⁷⁷Lu) oksidotreotid) može uzrokovati sindrom lize tumora zbog brzog razaranja tumorskih stanica. Zbog toga može doći do abnormalnih rezultata krvnih pretraga, nepravilnih otkucaja srca, zatajenja bubrega ili napadaja unutar tjedan dana od liječenja. Vaš će liječnik provesti krvne pretrage kako bi pratio pojavu ovog sindroma. Obratite se liječniku ako Vam se jave grčevi u mišićima, slabost mišića, smetenost ili nedostatak zraka.

Ovaj lijek nećete primiti osim ako Vaš liječnik ne smatra da klinička korist liječenja nadilazi moguće rizike:

- ako ste primili prethodnu vanjsku terapiju zračenjem na više od 25% koštane srži
- ako imate ozbiljno oštećenje srca
- ako imate ozbiljno promijenjen broj krvnih stanica
- ako imate ozbiljno oštećenje jetre
- ako se čini da vaš tumor nema dovoljno somatostatinskih receptora

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka još nisu ustanovljene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Razgovarajte sa svojim liječnikom specijalistom nuklearne medicine ako ste mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i Lutathera

Obavijestite svojeg liječnika specijalista nuklearne medicine ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzimati bilo koje druge lijekove, uključujući analoge somatostatina, glukokortikoide (zване također i kortikosteroide) jer oni mogu utjecati na vaše liječenje. Ako uzimate analoge somatostatina, možda ćete ih nakratko morati prestati primjenjivati i/ili prilagoditi liječenje.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, prije uzimanja ovog lijeka posavjetujte se s liječnikom specijalistom nuklearne medicine.

Lutathera je kontraindicirana u trudnica. Dojenje treba izbjegavati tijekom liječenja ovim lijekom. Ako je potrebno liječenje lijekom Lutathera tijekom dojenja, dijete se mora prestati dojiti.

Morate obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine prije primjene lijeka Lutathera ako postoji mogućnost da ste trudni, ako Vam je izostala mjesečnica ili ako dojite.

U slučaju bilo kakve sumnje, važno je savjetovati se s liječnikom specijalistom nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.

Tijekom liječenja lijekom Lutathera i najmanje sljedećih 6 mjeseci po završetku liječenja, nužno je poduzeti odgovarajuće mjere zaštite od trudnoće; to se odnosi na bolesnike oba spola.

Plodnost

Ionizirajuće zračenje lijeka može potencijalno smanjiti Vašu plodnost. Preporučuje se genetsko savjetovanje ako želite imati djecu nakon liječenja. Prije liječenja može Vam se preporučiti zamrzavanje sperme ili jajnih stanica.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će lijek Lutathera utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima; međutim, Vaše opće stanje i moguće nuspojave liječenja moraju se uzeti u obzir kako bi se procijenila takva sposobnost prije vožnje ili uporabe strojeva.

Lutathera sadržava natrij

Ovaj lijek sadržava 0,14 mmol (3,2 mg) natrija po mL. To treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

3. Kako se Lutathera primjenjuje

Postoje strogi zakoni o uporabi, rukovanju i zbrinjavanju radiofarmaceutika. Lijek Lutathera se primjenjuje samo u posebno kontroliranim prostorima. Ovaj lijek primjenjuju i njime rukuju samo osobe obučene i kvalificirane za njegovu sigurnu primjenu. Te će osobe posebno paziti kako bi lijek primijenile na siguran način i govorit će Vam što u pojedinom trenutku rade.

Preporučena doza je 7400 MBq (megabekerel, jedinica koja se koristi za izražavanje radioaktivnosti) u jednoj infuziji koja se daje 4 puta, jednom svakih 8 tjedana.

Primjena lijeka Lutathera i provođenje postupka

Lutathera se primjenjuje izravno u venu.

Zbog zračenja koje se emitira ovim lijekom, tijekom postupka davanja trebali biste biti izolirani od drugih bolesnika koji ne primaju istu terapiju. Liječnik će Vas obavijestiti kada možete napustiti kontrolirano područje ili bolnicu.

Osim primjene lijeka Lutathera, dobit ćete infuziju s aminokiselinama kako bi se zaštitili Vaši bubrezi. To može izazvati mučninu i povraćanje; također ćete primiti injekciju prije početka terapije kako bi se smanjili ti simptomi.

Trajanje postupka

Specijalist nuklearne medicine obavijestit će Vas o uobičajenom trajanju postupka. Infuzija lijeka traje 20 do 30 minuta; ali cjelokupni postupak primjene traje oko 5 sati.

Praćenje liječenja

Liječenje lijekom Lutathera može imati utjecaj na krvne stanice, jetru i bubrege (pogledajte dio 4). Posljedično, Vaš će liječnik tražiti od Vas obavljanje redovitih krvnih pretraga kako bi provjerio ispunjavate li uvjete za liječenje i otkrio eventualne nuspojave što je ranije moguće. Na temelju rezultata, Vaš liječnik može odlučiti odgoditi ili zaustaviti liječenje ovim lijekom, ako je to potrebno.

Nakon primjene lijeka Lutathera

Od Vas će se tražiti da pijete dovoljnu količinu vode (1 čašu svakih sat vremena) što je potrebno kako biste mokrili svakog sata na dan infuzije i dan nakon toga, i pokušajte prazniti crijeva svaki dan kako biste uklonili lijek iz svojeg tijela.

Budući da je ovaj lijek radioaktivan, morat ćete slijediti dolje opisane upute kako biste smanjili izloženost zračenju drugih osoba.

S obzirom na sadašnje znanje i iskustvo na ovom području te fizikalna i farmaceutska svojstva lijeka, procjenjuje se da su zdravstveni rizici za članove Vaše obitelji i širu javnost niski. Međutim, morate se pridržavati sljedećih pravila kako biste maksimalno povećali sigurnost drugih osoba. Ova pravila rezultat su višegodišnjeg iskustva u korištenju radioaktivnosti u medicini, a uključuju i preporuke međunarodnih organizacija.

Opće pravilo

Morate izbjegavati bliski kontakt s ljudima koji žive s Vama i trebali biste pokušati zadržati udaljenost od najmanje jednog metra sljedećih 7 dana nakon što primite lijek Lutathera.

Korištenje zahoda

Na zahodu se mora sjediti, što vrijedi i za muškarce. Neophodno je koristiti toaletni papir svaki put. Također je važno da operete ruke kako biste izbjegli kontaminaciju kvaka. Izrazito se preporuča svakodnevno prazniti crijeva i po potrebi koristiti laksativ. Nadalje, pijte često i pokušajte mokriti

svakih sat vremena na dan kada ste primili lijek i dan nakon toga. Slijedite savjet svog liječnika o količini tekućine za piće.

Kontakt s djecom i trudnicama

Izrazito se preporuča ograničiti kontakt s djecom i trudnicama tijekom 7 dana nakon primjene.

Supružnik i osobe u obiteljskom krugu

Tijekom 7 dana nakon primjene lijeka Lutathera:

- Spavajte u odvojenim krevetima na udaljenosti od najmanje 1 metra. Ako je Vaša partnerica trudna, produljite to vrijeme na 15 dana.

Dojenje

Dojenje se mora prekinuti. Ako je potrebno liječenje lijekom Lutathera tijekom dojenja, dijete je nužno prestati dojiti.

Trudnoća

Ionizirajuće zračenje je opasno za fetus, stoga je trudnoća kontraindicirana. Muškarci i žene reproduktivne dobi moraju se suzdržati od začeca upotrebom djelotvorne metode zaštite od trudnoće tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Ljudi koji trebaju dodatnu pomoć

Poželjno je da nepokretni bolesnici ili bolesnici koji imaju smanjenu pokretljivost dobiju pomoć od pružatelja usluga skrbi. Preporuča se da tijekom pružanja pomoći u kupaonici, davatelj skrbi nosi jednokratne rukavice 7 dana nakon primjene lijeka. U slučaju uporabe posebne medicinske opreme kao što su kateteri, kolostomske vrećice, noćna posuda, mlaznica za vodu ili bilo čega što bi moglo biti kontaminirano Vašim tjelesnim tekućinama, one se moraju odmah isprazniti u zahod i zatim očistiti. Ako Vam itko pomaže očistiti povraćeni sadržaj, krv, urin ili stolicu, ta bi osoba trebala nositi plastične rukavice; rukavice potom treba odložiti u posebnu plastičnu vrećicu (prema preporuci navedenoj u dijelu „Preporuke za otpad” u nastavku).

Posuđe i pribor za kupaonicu

Poduzmite posebne mjere opreza tijekom 7 dana nakon liječenja:

- Maramice za brisanje i/ili toaletni papir bacite u zahod odmah nakon uporabe,
- Uvijek dobro operite ruke nakon upotrebe zahoda,
- Tuširajte se svaki dan,
- Sve rupčice ili bilo koje druge predmete koji sadrže bilo što iz Vašeg tijela, kao što su krv, urin i izmet, bacite u zahod. Predmeti koji se ne mogu baciti u zahod, kao što su menstrualni ulošci i zavoji, moraju se odložiti u posebne plastične vrećice (prema preporuci navedenoj u dijelu „Preporuke za otpad” u nastavku).
- Perite svoje donje rublje, pidžamu, plahte i odjeću koja sadržava znoj, krv ili urin odvojeno od rublja drugih članova Vašeg kućanstva, koristeći standardni ciklus pranja. Ne morate koristiti izbjeljivač i ne trebate koristiti dodatna ispiranja.

Preporuke za otpad

Držite posebne plastične vrećice za smeće odvojeno od drugog smeća; držite vrećice dalje od djece i životinja.

Član osoblja bolnice reći će vam kako i kada ćete se riješiti tih vrećica smeća. Može se zatražiti da donesete vrećicu natrag u ustanovu gdje primete lijek ili, nakon 70 dana, vrećicu možete baciti kao ostali kućni otpad.

Hospitalizacija i hitna njega

Ako iz bilo kojeg razloga zatrebate hitnu medicinsku pomoć ili dođe do neplanirane hospitalizacije tijekom 3 mjeseca nakon liječenja, obavijestite pružatelja medicinske skrbi o naravi, datumu i dozi radioaktivnog liječenja. Da biste to olakšali, uvijek nosite sa sobom svoje otpusno pismo.

Putovanja

Uvijek sa sobom imajte otpusno pismo pri svakom putovanju najmanje 3 mjeseca nakon liječenja.

Liječnik specijalist nuklearne medicine obavijest će Vas ako morate poduzeti bilo kakve druge posebne mjere opreza nakon primanja ovog lijeka. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku specijalistu nuklearne medicine.

Ako primite više lijeka Lutathera nego što ste trebali

Predoziranje nije vjerojatno jer ćete primiti samo jednu dozu lijeka Lutathera koju precizno kontrolira liječnik specijalist nuklearne medicine koji nadgleda postupak primjene. Međutim, u slučaju predoziranja bit će Vam pruženo odgovarajuće liječenje.

Imate li kakvih dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se svom liječniku specijalistu nuklearne medicine koji nadgleda postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave lijeka Lutathera uglavnom su povezane s radioaktivnošću.

Najčešća nuspojava kod bolesnika koji su liječeni lijekom Lutathera je utjecaj na koštanu srž. To može dovesti do smanjenja broja različitih vrsta krvnih stanica, što je najvažnije, crvenih krvnih stanica (odgovornih za transport kisika iz pluća u različite organe), trombocita (posebna vrsta stanica koja pomaže kod zgrušavanja krvi) i drugih krvnih stanica kao što su bijele krvne stanice (pomažu u borbi protiv infekcije). To se događa kod mnogih bolesnika i često je privremeno. Međutim, u rijetkim slučajevima smanjenje broja krvnih stanica može biti dugotrajno i/ili trajno.

Kao posljedica toga, smanjenje broja raznih vrsta krvnih stanica može dovesti do rizika od krvarenja, umora, nedostatka zraka i infekcije. Ako Vam se to dogodi, Vaš liječnik može odlučiti odgoditi ili zaustaviti liječenje.

Ostale nuspojave uključuju: mučninu i povraćanje (obično tijekom prva 24 sata) i smanjeni apetit.

Moguće zakašnjele (> prvih 24 sata) nuspojave zračenja uključuju umor.

Pored toga, zbog smrti i raspadanja tumorskih stanica uslijed liječenja, postoji mogućnost da prekomjerno oslobađanje hormona iz ovih stanica pojača ili uzrokuje simptome povezane s neuroendokrinim tumorima kao što su proljev, naleti crvenila i valunzi, poremećaj srčanog ritma, nedostatak zraka itd. Ako doživite takve simptome: odmah obavijestite svojeg liječnika koji može zatražiti da ostanete u bolnici na promatranju i liječenju ako je to potrebno.

Sažetak nuspojave prikazan je redosljedom po učestalosti:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

Mučnina, povraćanje, umor, nizak broj trombocita (trombocitopenija), nizak broj bijelih krvnih stanica (limfopenija), nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), smanjenje apetita, smanjenje broja svih krvnih stanica (pancitopenija)

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija ili neutropenija), bol u mišićima, privremeni djelomični gubitak kose (alopecija), rastezanje trbuha (osjećaj nadutosti), proljev, omaglica, reakcija na mjestu injekcije ili oticanje, promijenjeni osjet okusa, bol na mjestu injekcije, glavobolja, visoki ili niski krvni tlak, oticanje udova, abnormalni rezultati testa bubrežne funkcije (povišeni kreatinin), bolovi u truhu (općenito i u gornjem dijelu), zatvor, abnormalni rezultati testova jetrene funkcije, naleti crvenila i valunzi, povećana razina šećera u krvi, nesvjestica, zatajenje bubrega (uključujući akutnu ozljedu), dehidracija, žgaravica (dispepsija), krv u urinu, abnormalni rezultati testa urina (prisustvo serumskih proteina), smanjenje funkcije štitnjače, nedostatak zraka, upala želuca (gastritis), abnormalno visoke količine žučnog pigmenta (bilirubina) u krvi (hiperbilirubinemija), abnormalni rezultati krvnih pretraga (hipomagnezija i hiponatremija), bolest slična gripi, zimica, rak koštane srži (mijelodisplastični sindrom), transfuzija krvi.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

Bol, bol u donjem dijelu trbuha, nelagoda u trbuhu, bol u želucu i crijevima, abnormalno nakupljanje tekućine u trbuhu, začepljenje crijeva (posebno ileuma), bol u ustima i ždrijelu, upala usta i usnica, suha usta, poremećeni osjet mirisa, abnormalna funkcija gušterače, akutna upala gušterače, upala debelog crijeva, krv u stolici, crna stolica, tjeskoba, brzi i nepravilni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nelagoda u prsnom košu, konjunktivitis, poremećaji oka, suha koža, prekomjerno i obilato znojenje, opći svrbež, trombocitopenična purpura, lokalno oticanje i oticanje lica, mravinjanje ili trnci i bockanje (osjećaj bockanja, peckanja ili trnjenja), poremećaj funkcije mozga uslijed bolesti jetre, abnormalni rezultati krvnih pretraga (hipernatremija, hipofosfatemija, hiperkalcemija, hipokalcemija, hipoalbuminemija, sniženi kalij, povišena ureja, povišeni glikirani hemoglobin, sniženi hematokrit, prisutnost katekolamina, povišen C-reaktivni protein, povišena kreatin fosfokinaza, povišena laktat dehidrogenaza), snižena razina šećera u krvi, vjetrovi, abnormalni rezultati testa urina (prisustvo leukocita), povišene razine paratiroidnog hormona u krvi, akutna ili kronična abnormalna proliferacija leukocita, otapanje ili raspadanje stanica tumora (sindrom lize tumora), vrućica, osip, bljedilo kože, periferna hladnoća, poremećaji spavanja (osjećaj pospanosti), halucinacije, nemogućnost kontroliranja mokrenja, širenje krvnih žila, vrtoglavica, malaksalost, poremećaji povezani s raspadanjem tumora, gubitak težine, rak koštane srži (akutna mijeloidna leukemija), zatajenje koštane srži, upala mokraćnog mjehura (cistitis), smrt, srčani udar, upala pluća, nakupljanje neuobičajene količine tekućine oko pluća (pleuralni izljev), povećanje količine iskašljaja (sputuma), poremećaji renalnih ili prerenalnih funkcija, grčenje mišića, karcinoidna kriza, abnormalni osjećaj, tjelesna invalidnost, dezorijentacija, abnormalni elektrokardiogram (produljenje QT intervala), kardiogeni šok, ortostatska hipotenzija, flebitis, osjećaj gušenja, povraćanje krvi, abnormalni protok žuči od jetre do dvanaesnika (kolestaza), ozljeda ili kongestija jetre, abnormalno visoka kiselost krvi i drugih tjelesnih tkiva (metabolička acidoza), lom ključne kosti, zabilježeni su kirurški/medicinski zahvati u iznimnim slučajevima (polipektomija, postavljanje stenta, umetanje gastrointestinalne cijevi, dijaliza, drenaža abdominalne šupljine i drenaža apscesa).

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, obratite se svojem liječniku specijalistu nuklearne medicine. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu obratite se svojem liječniku. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako se Lutathera čuva

Vi nećete morati čuvati ovaj lijek. Za čuvanje ovog lijeka u za to namijenjenom prostoru odgovoran je specijalist. Čuvanje radiofarmaceutika bit će u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo specijalistima.

Lijek čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Lutathera se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na označavanju iza „Rok valjanosti“.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od zračenja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lutathera sadržava

- Djelatna tvar je lutecijev (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid. Jedan mL otopine za infuziju sadržava 370 MBq lutecijeva (¹⁷⁷Lu) oksodotreotida na datum i vrijeme kalibracije.
- Drugi sastojci su: acetatna kiselina, natrijev acetat, gentizatna kiselina, askorbatna kiselina, dietilen triamin pentaocena kiselina (DTPA), otopina natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju, voda za injekcije (vidjeti dio 2. „Lutathera sadržava natrij”).

Kako Lutathera izgleda i sadržaj pakiranja

Lutathera je bistra i bezbojna otopina za infuziju, isporučena u bezbojnoj staklenoj bočici koja je zatvorena gumenim čepom i zapečaćena aluminijskom kapicom.

Svaka bočica sadržava volumen koji varira od 20,5 do 25,0 mL otopine koja odgovara aktivnosti od 7400 MBq na datum i vrijeme infuzije.

Bočica je zatvorena unutar plastikom zatvorenog, zaštitnog olovnog spremnika.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630, Saint Genis Pouilly

Francuska

Proizvođač

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Španjolska

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Italija

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,
LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK**

Advanced Accelerator Applications

Tel/Tél/Тел/Сími: + 33 4 50 99 30 70

CY, EL

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ

Τηλ: + 30 22920 63900

DE

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH

Tel: + 49 228 925 8830

IE/UK

Advanced Accelerator Applications UK Limited

Tel: + 44 1761 404 277

IT

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Tel: + 39 0125 561211

PL

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.

Tel: + 48 22 572 15 55

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

Ova je uputa zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cijeli sažetak opisa svojstva lijeka Lutathera dostupan je kao zaseban dokument u pakiranju lijeka, s ciljem pružanja zdravstvenim radnicima ostalih dodatnih znanstvenih i praktičnih informacija o primjeni i uporabi ovog radiofarmaceutika.

Pogledajte sažetak opisa svojstva lijeka.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za lutecijev (^{177}Lu) oksodotreotid, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Na temelju kumulativnog pregleda svih slučajeva sindroma lize tumora, nositelj odobrenja je identificirao jedan slučaj koji opisuje bolesnika s anamnezom karcinoidnog tumora srednjeg dijela probavnog trakta s peritonealnim i mezenteričkim metastazama, dehidracijom uzrokovanom subileusom te slabim peroralnim unosom hrane tijekom više mjeseci. Pacijent je primio nepoznatu dozu lijeka Lutathera na nepoznati datum. Nakon 10 dana od primjene lijeka Lutathera, bolesnik je hospitaliziran zbog akutne ozljede bubrega. Kao uzrok prethodno navedene akutne ozljede bubrega prijavljen je sindrom lize tumora. Liječenje je uključivalo pet doza razburikaze (kako je prijavljeno) te je prijavljeno kao potpuni oporavak. PRAC smatra da je u dijelu 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka potrebno dodati upozorenje o sindromu lize tumora, u skladu sa SmPC-ijevima drugih lijekova s radioligandom ^{177}Lu . Uputu o lijeku treba ažurirati sukladno tome.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za lutecijev (^{177}Lu) oksodotreotid, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) lutecijev (^{177}Lu) oksodotreotid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.