

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lutathera 370 MBq/mL otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL otopine sadrži 370 MBq lutecijeva [¹⁷⁷Lu] 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 u bočici nalazi se u rasponu između 20,5 i 25,0 mL radi pružanja potrebne količine radioaktivnosti na datum i vrijeme infuzije.

Fizikalna svojstva

Lutecij-177 ima poluvijek od 6647 dana. Lutecij-177 se raspada β^- emisijom u stabilni hafnij-177, pri čemu najviše β^- čestica (79,3%) ima maksimalnu energiju 0,498 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

Jedan mL otopine sadrži do 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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Važne sigurnosne upute

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

Identificiranje bolesnika

Prije započinjanja liječenja lijekom Lutathera 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.

Doziranje

Odrasli

Preporučeni režim liječenja lijekom Lutathera u odraslih sastoji se od 4 infuzije, gdje je aktivnost svake 7400 MBq. Preporučeni interval između svake primjene je 8 tjedana (± 1 tjedan).

Informacije o prilagodbi doze radi zbrinjavanja teških ili nepodnošljivih nuspojava navedene su u odgovarajućem dijelu u nastavku.

Otopina aminokiselina

U svrhu zaštite bubrega potrebno je intravenski primijeniti otopinu aminokiselina koja sadrži L-lizin i L-arginin tijekom 4 sata (vidjeti sastav u Tablicama 1 i 2). Infuziju otopine aminokiselina potrebno je započeti 30 minuta prije početka infuzije lijeka Lutathera. Preporučena metoda primjene je infuzija otopine aminokiselina u jednu ruku i lijeka Lutathera u drugu ruku kroz odvojen venski pristup. Međutim, ako dvije intravenske linije nisu moguće zbog lošeg venskog pristupa ili institucionalnog/kliničkog odabira, otopina aminokiselina i lijek Lutathera mogu se infundirati kroz istu liniju pomoću trosmjernog ventila, uzimajući u obzir brzinu protoka i održavanje venskog pristupa. Doza otopine aminokiselina ne smije se smanjivati čak i ako se primjenjuje smanjena doza lijeka Lutathera.

Otopina aminokiselina koja sadrži samo L-lizin i L-arginin u količinama navedenima u Tablici 1 prvi je izbor zbog manjeg ukupnog volumena za infuziju i manje osmolalnosti.

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

Tablica 1 Sastav magistralnog pripravka otopine aminokiselina

| Sastojak | Količina |
|--|-----------------|
| L-lizin HCl | 25 g* |
| L-arginin HCl | 25 g** |
| Otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju, ili voda za injekcije | 1 L |
| *što odgovara 20,0 g L-lizina | |
| **što odgovara 20,7 g L-arginina | |

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

Tablica 2 Specifikacija komercijalno dostupnih otopina aminokiselina

| Karakteristika | Specifikacija |
|---------------------------------------|----------------------|
| L-lizin HCl | Između 18 i 25 g* |
| L-arginin HCl | Između 18 i 25 g** |
| Volumen | 1 do 2 L |
| Osmolalnost | < 1200 mOsmol/kg |
| *što odgovara 14,4-20 g L-lizina | |
| **što odgovara 14,9-20,7 g L-arginina | |

Praćenje liječenja

Prije svake primjene i za vrijeme liječenja lijekom Lutathera potrebno je provesti laboratorijske pretrage kako bi se procijenilo stanje bolesnika i prilagodio terapijski protokol prema potrebi (doza, interval između infuzija, broj infuzija) (vidjeti Tablicu 3).

Minimum laboratorijskih pretraga potrebnih prije svake infuzije su:

- hematologija (hemoglobin [Hb], broj leukocita s diferencijalnom krvnom slikom, broj trombocita)
- funkcija bubrega (serumski kreatinin i klirens kreatinina pomoću Cockcroft-Gault jednadžbe)
- funkcija jetre (alanin aminotransferaza [ALT], aspartat aminotransferaza [AST], serumski albumin, međunarodni normalizirani omjer (INR) i bilirubin)

Te se laboratorijske pretrage trebaju napraviti barem jednom u 2 do 4 tjedna prije primjene lijeka i neposredno prije primjene. Također se preporučuje napraviti te pretrage svaka 4 tjedna tijekom najmanje 3 mjeseca nakon posljednje infuzije lijeka Lutathera i zatim nakon svakih 6 mjeseci kako bi se mogle otkriti moguće kasne nuspojave (vidjeti dio 4.8). Možda će biti potrebna prilagodba doze na temelju rezultata pretraga (vidjeti Tablicu 3).

Prilagodba doze

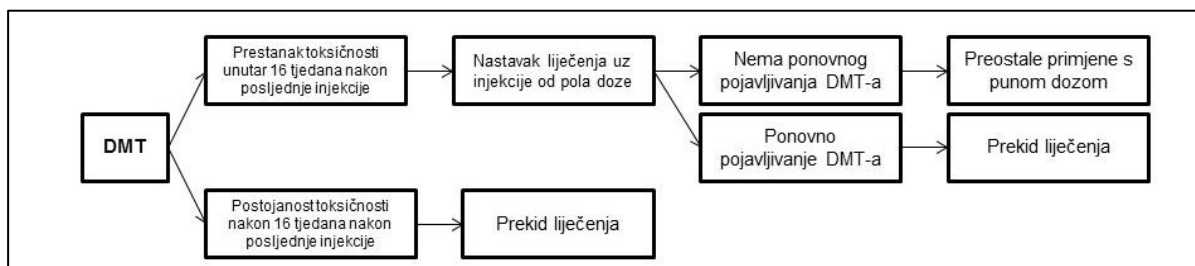
Za zbrinjavanje teških ili nepodnošljivih nuspojava mogao bi biti potreban privremeni prekid doziranja (produživanje intervala među dozama s 8 tjedana do najviše 16 tjedana), smanjenje doze ili trajni prestanak liječenja lijekom Lutathera (vidjeti Tablicu 3 i Sliku 1).

Tablica 3 Preporučene prilagodbe doze lijeka Lutathera zbog nuspojava

| Nuspojava | Težina nuspojave | Prilagodba doze |
|------------------------|--|--|
| Trombocitopenija | Prvo pojavljivanje: Stupanj 2 (trombociti < 75-50 x 10 ⁹ /L) | Obustaviti doziranje do potpunog ili djelomičnog povlačenja (stupanj 0 do 1). Ponovo nastaviti primjenu lijeka Lutathera uz dozu od 3700 MBq (100 mCi) u bolesnika s potpunim ili djelomičnim povlačenjem. Ako smanjena doza ne rezultira trombocitopenijom stupnja 2, 3 ili 4, sljedeća doza lijeka Lutathera treba iznositi 7400 MBq (200 mCi). |
| | Stupanj 3 (trombociti < 50-25 x 10 ⁹ /L) Stupanj 4 (trombociti < 25 x 10 ⁹ /L) | Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera kod trombocitopenije stupnja 2 ili višeg koja zahtijeva interval među dozama veći od 16 tjedana. |
| | Rekurentni stupanj 2, 3 ili 4 | Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera. |
| Anemija i neutropenija | Prvo pojavljivanje anemije: Stupanj 3 (Hb < 8,0 g/dL); indicirana transfuzija | Obustaviti doziranje do potpunog ili djelomičnog povlačenja (stupanj 0, 1 ili 2). Ponovo nastaviti primjenu lijeka Lutathera uz dozu od 3700 MBq (100 mCi) u bolesnika s potpunim ili djelomičnim povlačenjem. Ako smanjena doza ne rezultira anemijom ili neutropenijom stupnja 3 ili 4, sljedeća doza lijeka Lutathera treba iznositi 7400 MBq (200 mCi). |
| | Stupanj 4 (posljedice opasne po život) | Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera kod anemije ili neutropenije stupnja 3 ili višeg koja zahtijeva interval među dozama veći od 16 tjedana. |
| | Prvo pojavljivanje neutropenije: Stupanj 3 (apsolutni broj neutrofila [ABN] < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /L) Stupanj 4 (ABN < 0,5 x 10 ⁹ /L) | Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera kod anemije ili neutropenije stupnja 3 ili višeg koja zahtijeva interval među dozama veći od 16 tjedana. |
| | Rekurentni stupanj 3 ili 4 | Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera. |

| | | |
|--|---|--|
| Bubrežna toksičnost | Prvo pojavljivanje: <ul style="list-style-type: none"> Klirens kreatinina manji od 40 mL/min; izračunato pomoću Cockcroft-Gault jednadžbe sa stvarnom tjelesnom težinom, ili Povećanje početnog serumskog kreatinina za 40%, ili Smanjenje početnog klirensa kreatinina za 40%; izračunato pomoću Cockcroft-Gault jednadžbe sa stvarnom tjelesnom težinom | Obustaviti doziranje do povlačenja ili povratka na početnu vrijednost. Ponovo nastaviti primjenu lijeka Lutathera uz dozu od 3700 MBq (100 mCi) u bolesnika s povlačenjem ili povratkom na početnu vrijednost. Ako smanjena doza ne rezultira bubrežnom toksičnošću, sljedeća doza lijeka Lutathera treba iznositi 7400 MBq (200 mCi). Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera kod bubrežne toksičnosti koja zahtijeva interval među dozama veći od 16 tjedana. |
| | Rekurentna bubrežna toksičnost | Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera. |
| Hepatotoksičnost | Prvo pojavljivanje: <ul style="list-style-type: none"> Bilirubinemija više od 3 puta veća od gornje granice normale (stupanj 3 ili 4), ili Albuminemija manja od 30 g/L uz INR > 1,5 | Obustaviti doziranje do povlačenja ili povratka na početnu vrijednost. Ponovo nastaviti primjenu lijeka Lutathera uz dozu od 3700 MBq (100 mCi) u bolesnika s povlačenjem ili povratkom na početnu vrijednost. Ako smanjena doza ne rezultira hepatotoksičnošću, sljedeća doza lijeka Lutathera treba iznositi 7400 MBq (200 mCi). Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera kod hepatotoksičnosti koja zahtijeva interval među dozama veći od 16 tjedana. |
| | Rekurentna hepatotoksičnost | Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera. |
| Bilo koja druga nuspojava ¹ CTCAE* stupnja 3 ili 4 | Prvo pojavljivanje stupnja 3 ili 4 | Obustaviti doziranje do potpunog ili djelomičnog povlačenja (stupanj 0 do 2). Ponovo nastaviti primjenu lijeka Lutathera uz dozu od 3700 MBq (100 mCi) u bolesnika s potpunim ili djelomičnim povlačenjem. Ako smanjena doza ne rezultira toksičnošću stupnja 3 ili 4, sljedeća doza lijeka Lutathera treba iznositi 7400 MBq (200 mCi). Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera kod nuspojave stupnja 3 ili više koja zahtijeva interval među dozama veći od 16 tjedana. |
| | Rekurentni stupanj 3 ili 4 | Trajno prekinuti primjenu lijeka Lutathera. |
| ¹ Nije potrebna prilagodba doze zbog hematoloških toksičnosti stupnja 3 ili stupnja 4 koje se odnose isključivo na limfopeniju. * CTCAE (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , National Cancer Institute): Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak | | |

Slika 1 Pregled uputa za prilagodbu doze



DMT (engl. *Dose-modifying toxicity*): toksičnost koja zahtijeva prilagodbu doze

Drugi razlozi za razmatranje privremenog prekida primjene lijeka Lutathera uključuju pojavu interkurentne bolesti (npr. infekcija mokraćnog sustava), za koju liječnik smatra da bi mogla povećati rizike povezane s primjenom lijeka Lutathera te koju je potrebno riješiti ili stabilizirati da bi se nastavilo liječenje, ili veći kirurški zahvat, u slučaju kojeg liječenje treba obustaviti tijekom 12 tjedana nakon datuma zahvata.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 i više godina, jer 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 koje će omogućiti brzu prilagodbu doze (DMT) u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je pažljivo procijeniti količinu aktivnosti koju se namjerava primijeniti bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega, jer je moguća povećana izloženost zračenju kod tih bolesnika. Farmakokinetički profil i sigurnost lutecijeva [^{177}Lu] oksodotreotida u bolesnika s početnim teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min pomoću Cockcroft-Gault jednadžbe) ili završnim stadijem bolesti bubrega nisu ispitani. Liječenje lijekom Lutathera kod bolesnika sa zatajenjem bubrega uz klirens kreatinina < 30 mL/min je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3). Liječenje lijekom Lutathera u bolesnika s početnim klirensom kreatinina < 40 mL/min (pomoću Cockcroft-Gault jednadžbe) se ne preporučuje. Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega s početnim klirensom kreatinina ≥ 40 mL/min. Međutim, budući da je poznato da se ovaj lijek u velikoj mjeri izlučuje putem bubrega, potrebno je češće pratiti funkciju bubrega tijekom liječenja jer bi ti bolesnici mogli biti pod većim rizikom od toksičnosti. Dodatne pojedinosti o liječenju bolesnika s bubrežnom toksičnošću potražite u Tablici 3 u dijelu 4.2 te u 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 i sigurnost lutecijeva [^{177}Lu] oksodotreotida u bolesnika s početnim teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > 3 puta gornja granica normale, bez obzira na razinu AST-a) nisu ispitivani. Bolesnici s početnim oštećenjem funkcije jetre koji imaju ili ukupni bilirubin > 3 puta od gornje granice normale ili albuminemiju < 30 g/L uz INR $> 1,5$ smiju se liječiti lijekom Lutathera samo nakon pažljive procjene koristi i rizika. Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s početnim blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Dodatne pojedinosti o liječenju bolesnika s hepatotoksičnošću potražite u Tablici 3 u dijelu 4.2 te u dijelu 4.4.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Lutathera u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju liječenja GEP-NET-ova (isključujući neuroblastom, neuroganglioblastom i feokromocitom).

Način primjene

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

Upute za primjenu

Za primjenu preporučene doze mogu se koristiti gravitacijska metoda, metoda s peristaltičkom pumpom ili metoda s pumpom sa štrcaljkom. Zdravstveni radnici koji provode liječenje mogu koristiti druge metode koje smatraju prikladnima i sigurnima, posebno kada je potrebno smanjenje doze.

Kada se koristi gravitacijska metoda ili metoda s peristaltičkom pumpom, lijek Lutathera treba infundirati izravno iz originalnog spremnika. Metodu s peristaltičkom pumpom ili metodu s pumpom sa štrcaljkom treba koristiti pri primjeni smanjene doze lijeka Lutathera nakon prilagodbe doze zbog nuspojava (vidjeti Tablicu 3 u dijelu 4.2). Korištenje gravitacijske metode za primjenu smanjene doze lijeka Lutathera može rezultirati isporukom netočnog volumena lijeka Lutathera ako doza nije prilagođena prije primjene. Mjere opreza za zaštitu od zračenja moraju se uzeti u obzir bez obzira na korištenu metodu primjene (vidjeti dio 6.6).

Sljedeća tablica sažeto navodi cijeli postupak primjene za lijek Lutathera:

Tablica 4 Postupak primjene antiemetika, otopine aminokiselina i lijeka Lutathera

| Primijenjeni agensi | Vrijeme početka (min) | Brzina infuzije (mL/h) | Vrijeme trajanja |
|---|--|-------------------------------|------------------------------|
| Antiemetik | najmanje 30 minuta prije otopine aminokiselina | prema informacijama o lijeku | prema informacijama o lijeku |
| Otopina aminokiselina, ili pripravljena <i>ex tempore</i> (1 L) ili komercijalna (1 do 2 L) | 0 | 250 – 500 ovisno o volumenu | 4 sata |
| Lijek Lutathera s otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju | 30 | do 400 | 30 ± 10 minuta |

Za upute o načinu pripreme i intravenskim načinima primjene, vidjeti dio 12.

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

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.

S obzirom na mehanizam djelovanja i profil podnošljivosti lijeka Lutathera, ne preporučuje se započeti liječenje lijekom Lutathera u bolesnika s lezijama negativnim na somatostatinski receptor ili miješanim visceralnim lezijama prema oslikavanju somatostatinskih receptora.

Mijelosupresija

Zbog mogućnosti pojave neželjenih hematoloških učinaka, potrebno je pratiti krvnu sliku na početku i prije svake doze lijeka Lutathera tijekom liječenja te do povlačenja svake eventualne toksičnosti (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s oštećenom funkcijom koštane srži i bolesnici koji su primali prethodnu kemoterapiju ili radioterapiju vanjskim zračenjem (koja zahvaća više od 25% koštane srži) mogu biti pod većim rizikom od hematološke toksičnosti tijekom liječenja lijekom Lutathera. Ne preporučuje se liječenje bolesnika s teško oštećenom hematološkom funkcijom na početku i tijekom liječenja (npr. Hb < 4,9 mmol/L ili 8 g/dL, trombociti < 75 x 10⁹/L, ili leukociti < 2 x 10⁹/L), osim u slučaju isključivo limfopenije.

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 29 mjeseci (9-45) za MDS i 55 mjeseci (32-125) za AL nakon prve infuzije lijeka Lutathera. Etiologija tih 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, citopenije na početku terapije, prethodni broj terapija, prethodna izloženost kemoterapijskim agensima (posebno alkilirajućim agensima) i prethodna radioterapija.

Bubrežna toksičnost

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

Bolesnike je potrebno poticati da ostanu hidrirani i da često mokre prije, na dan te dan nakon primjene lijeka Lutathera (npr. 1 čaša vode svakih sat vremena).

Funkcija bubrega utvrđena serumskim kreatininom i izračunatim klirensom kreatinina korištenjem Cockcroft-Gault jednadžbe mora se procijeniti na početku, tijekom liječenja i tijekom najmanje prve godine nakon liječenja (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega na početku ili s abnormalnostima bubrega ili mokraćnog sustava mogli bi biti pod povećanim rizikom od toksičnosti zbog povećane izloženosti zračenju (vidjeti dio 4.2).

Za bolesnike s klirensom kreatinina < 50 mL/min, potrebno je uzeti u obzir i povećani rizik od prolazne hiperkalijemije zbog otopine aminokiselina (vidjeti Upozorenja i mjere opreza za istodobno primijenjenu otopinu aminokiselina koja štiti bubrege).

Hepatotoksičnost

Budući da mnogi bolesnici koji su upućeni na terapiju lijekom Lutathera imaju jetrene metastaze, nije neuobičajeno da bolesnici imaju izmijenjenu početnu funkciju jetre. Bolesnici s jetrenim metastazama ili s postojećim uznapredovalim oštećenjem funkcije jetre mogu biti pod povećanim rizikom od hepatotoksičnosti zbog izlaganja zračenju. Stoga je preporučljivo pratiti ALT, AST, bilirubin, serumski albumin i INR tijekom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Preosjetljivost

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti (uključujući izolirane događaje angioedema) u bolesnika liječenih lijekom Lutathera (vidjeti dio 4.8). U slučaju ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, provođenje infuzije lijeka Lutathera koja je u tijeku treba odmah prekinuti. Odgovarajući lijekovi i oprema za liječenje takvih reakcija trebaju biti dostupni za hitnu primjenu.

Mučnina i povraćanje

Kako bi se spriječili mučnina i povraćanje povezani s liječenjem, potrebno je primijeniti intravenski bolus antiemetičkog lijeka najmanje 30 minuta prije početka infuzije otopine aminokiselina da bi se postigla puna antiemetička djelotvornost (vidjeti dio 4.2).

Istovremena uporaba somatostatinskih analoga

Somatostatin i njegovi analozi kompetitivno se vežu na receptore somatostatina i mogu ometati djelotvornost lijeka Lutathera (vidjeti dio 4.5).

Neuroendokrine 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 i 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 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

Bolesnike koji se liječe lijekom Lutathera potrebno je odvojiti od drugih osoba tijekom primjene lijeka i dok se ne postignu granične vrijednosti emisije zračenja propisane važećim zakonima, obično unutar 4-5 sati nakon primjene lijeka. Zdravstveni radnik određuje kada bolesnik može napustiti bolničku izolaciju, tj. kada izloženost zračenju trećih osoba ne prelazi propisane granice.

Bolesnike je potrebno poticati da ostanu hidrirani i da često mokre prije, na dan te dan nakon primjene lijeka Lutathera (npr. 1 čaša vode svakih sat vremena) kako bi se olakšala eliminacija lijeka. Potrebno ih je poticati i na svakodnevno pražnjenje crijeva i uporabu laksativa ako je to potrebno. Mokraću i stolicu potrebno je odlagati u skladu s državnim propisima.

Pod uvjetom da koža bolesnika nije kontaminirana, na primjer kao posljedica curenja infuzijskog sustava ili zbog urinarne inkontinencije, na koži i u povraćanoj masi ne očekuje se radioaktivna kontaminacija. 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 treba uputiti u nužna pravila za zaštitu od zračenja pri interakciji s drugim članovima istog kućanstva i opće javnosti, 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.

Nakon svake primjene, mogu se razmotriti sljedeće opće preporuke zajedno s nacionalnim, lokalnim i institucionalnim procedurama i propisima:

- Bliski kontakt (manje od 1 metra) s drugim ljudima trebao bi biti ograničen tijekom 7 dana.
- Za djecu i/ili trudnice, bliski kontakt (manje od 1 metra) trebao bi biti ograničen na manje od 15 minuta dnevno tijekom 7 dana.
- Bolesnici bi trebali spavati u spavaćoj sobi odvojeno od drugih ljudi tijekom 7 dana.
- Bolesnici bi trebali spavati u odvojenoj spavaćoj sobi od djece i/ili trudnica tijekom 15 dana.

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 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 težini, 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 koji postoji mogućnost da je kontaminiran 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.

Ostali bolesnici s čimbenicima rizika

Bolesnici koji imaju bilo koje od stanja navedenih u nastavku skloniji su razvoju nuspojava. Stoga se preporučuje pratiti takve bolesnike učestalije tijekom liječenja. Pogledajte Tablicu 3 u slučaju toksičnosti koja zahtijeva prilagodbu doze.

- Koštane metastaze;
- Prethodne onkološke radiometaboličke terapije spojevima ^{131}I ili bilo koja druga terapija u kojoj se koriste nezaštićeni radioaktivni izvori;
- Drugi zloćudni tumori u anamnezi osim ako se smatra da je bolesnik u remisiji najmanje 5 godina.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženskim bolesnicama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Lutathera (vidjeti dio 4.6).

Muškim bolesnicima sa ženskim partnericama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Lutathera (vidjeti dio 4.6).

Posebna upozorenja i mjere opreza vezane uz istodobnu primjenu otopine aminokiselina koja štiti bubrege

Hiperkalijemija

U bolesnika koji primaju arginin i lizin može doći do prolaznog povećanja razina kalija u serumu, a one se obično vrate na normalne razine u roku od 24 sata od početka infuzije otopine aminokiselina. Bolesnici sa smanjenim klirensom kreatinina mogu imati povećan rizik od prolazne hiperkalijemije (vidjeti „Bubrežna toksičnost“ u dijelu 4.4).

Razine kalija u serumu moraju se provjeriti prije svake primjene otopine aminokiselina. U slučaju hiperkalijemije, potrebno je provjeriti hiperkalijemiju u bolesnikovoj anamnezi i istodobno primjenjivane lijekove. Hiperkalijemija se mora korigirati sukladno tome prije početka infuzije.

U slučaju već postojeće klinički značajne hiperkalijemije, drugo praćenje prije infuzije otopine aminokiselina mora potvrditi da je hiperkalijemija uspješno korigirana. Bolesnika je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih znakova i simptoma hiperkalijemije, npr. dispneje, slabosti, utnulosti, bolova u prsištu i srčanih manifestacija (poremećaji provodljivosti i srčane aritmije). Potrebno je napraviti elektrokardiogram (EKG) prije otpusta bolesnika.

Vitalni znakovi moraju se pratiti tijekom infuzije bez obzira na početne razine kalija u serumu. Bolesnike treba uputiti da ostanu hidrirani i da često mokre prije, na dan te dan nakon primjene lijeka Lutathera (npr. 1 čaša vode svakih sat vremena) kako bi se olakšala eliminacija viška serumskog kalija.

U slučaju razvoja simptoma hiperkalijemije tijekom infuzije otopine aminokiselina, moraju se poduzeti odgovarajuće korektivne mjere. U slučaju teške simptomatske hiperkalijemije, valja razmotriti prekid infuzije otopine aminokiselina, uzimajući u obzir omjer koristi i rizika zaštite bubrega naspram akutne hiperkalijemije.

Zatajivanje srca

Zbog mogućnosti kliničkih komplikacija povezanih s volumnim preopterećenjem, potreban je oprez kod primjene arginina i lizina u bolesnika s teškim zatajivanjem srca definiranim kao klasa III ili klasa IV u NYHA (Njujorško udruženje za srce) klasifikaciji. Bolesnici s teškim zatajivanjem srca definiranim kao klasa III ili klasa IV u NYHA klasifikaciji smiju se liječiti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika, uzimajući u obzir volumen i osmolalnost otopine aminokiselina.

Metabolička acidoza

Metabolička acidoza opažena je s otopinama kompleksnih aminokiselina primijenjenim u sklopu protokola totalne parenteralne prehrane (TPP). Pomaci u acidobaznoj ravnoteži mijenjaju ravnotežu ekstracelularnog-intracelularnog kalija i razvoj acidoze može biti povezan s brzim povišenjima kalija u plazmi.

Posebna upozorenja

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži do 3,5 mmol (81,1 mg) natrija po bočici, što odgovara 4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Analози somatostatina

Somatostatin i njegovi analози kompetitivno se vežu na receptore somatostatina i mogu ometati djelotvornost lijeka Lutathera. 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 analozima kratkog djelovanja do 24 sata prije primjene lijeka Lutathera.

Glukokortikoidi

Postoje određeni dokazi da glukokortikoidi mogu izazvati smanjenje ekspresije podtipa 2 somatostatinskih receptora (SSTR2). Stoga je, kao mjera opreza, potrebno izbjegavati ponovnu primjenu visokih doza glukokortikoida tijekom terapije lijekom Lutathera. Bolesnike s poviješću kronične uporabe glukokortikoida potrebno je pažljivo procijeniti s obzirom na dovoljnu ekspresiju somatostatinskih receptora. Nije poznato može li povremena uporaba glukokortikoida za prevenciju mučnine i povraćanja tijekom primjene lijeka Lutathera izazvati smanjenje ekspresije SSTR2. Kao mjera opreza, potrebno je također izbjegavati glukokortikoide kao preventivnu antiemetičku terapiju. U slučaju da se liječenje protiv mučnine i povraćanja koje je primijenjeno prije infuzije otopine aminokiselina pokaže nedostatnim, može se koristiti pojedinačna doza glukokortikoida, pod uvjetom da se ne daje prije početka ili unutar sat vremena po završetku infuzije lijeka Lutathera.

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

Lijek Lutathera može uzrokovati oštećenje fetusa kad se primjenjuje trudnicama.

Ženskim bolesnicama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Lutathera.

Muškim bolesnicima sa ženskim partnericama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Lutathera.

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne funkcije na životinjama s lutecijevim [¹⁷⁷Lu] oksodotreotidom.

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). Trudnice je potrebno obavijestiti o riziku za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lutecijev [¹⁷⁷Lu] oksodotreotid 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 [¹⁷⁷Lu] oksodotreotida na plodnost mužjaka i ženki. Ionizirajuće zračenje lutecijeva [¹⁷⁷Lu] oksodotreotida 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

Lijek 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 (engl. *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 učinku otopine aminokiselina koja se istodobno 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%).

U vrijeme konačne analize ispitivanja NETTER-1, nakon medijana trajanja praćenja od 76 mjeseci u svakoj ispitivanoj skupini, sigurnosni profil ostao je u skladu s prethodno zabilježenim.

Tablica s popisom nuspojava

Nuspojave su navedene u Tablici 5 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 5 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 | Nepoznato |
|--|--|---|---|-----------|
| 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 mijeloična 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 | Angioedem |
| Endokrini poremećaji | | Sekundarna hipotireoza | Hipotireoza Dijabetes melitus Karcinoidna kriza Hiperparatiroidizam | |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Smanjeni apetit | Hiperglikemija Dehidracija Hipomagnezija Hiponatremija | Hipoglikemija Hipernatremija Hipofosfatemija Sindrom lize tumora Hiperkalcemija Hipokalcemija Hipoalbuminemija Metabolička acidoza | |
| Psihijatrijski 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 atriya 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 sredoprjsja | | 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 Hematoheziya Nelagoda u abdomenu Intestinalna opstrukcija Kolitis Akutni pankreatitis Rektalno krvarenje Melena Bol u donjem dijelu abdomena Hematemeza 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 Oćicanje 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 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 glikozilirani hemoglobin Snižen hematokrit Proteini u mokraći 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 artralgiu, bol u ekstremitetu, bol u leđima, bol u kostima, bol u slabinama, bol u mišićima i kostima 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

*Gama-glutamiltransferaza

**Alanin aminotransferaza

***Aspartat aminotransferaza

****Alkalna fosfataza

Opis odabranih nuspojava

Mijelosupresija

Toksičnost za koštanu srž (mijelo-/hematotoksičnost), većinom blaga/umjerena, 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 povećanja stopa komplikacija povezanih s infekcijama. Slučajevi ireverzibilnih hematoloških patologija, tj. premaligne i maligne neoplazme krvi (tj. mijelodisplastični sindrom, odnosno akutna mijeloična leukemija), zabilježeni su nakon liječenja lijekom Lutathera.

U ispitivanju NETTER-1, najniža vrijednost trombocita pojavila se u medijanu vremena od 5,1 mjesec nakon prve doze. Od 59 bolesnika koji su razvili trombocitopeniju, 68 % je imalo oporavak trombocita do početne ili normalne razine. Medijan vremena do oporavka trombocita bio je 2 mjeseca. Petnaest od devetnaest bolesnika kod kojih oporavak broja trombocita nije dokumentiran imalo je zabilježene vrijednosti trombocita nakon dostizanja najniže vrijednosti.

Bubrežna toksičnost

Lutecijev [¹⁷⁷Lu] 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 lijekom Lutathera u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se individualna procjena omjera koristi/rizika. Za dodatne detalje vidjeti dio 4.2 (Tablica 3 i „Oštećenje funkcije bubrega“) i dio 4.4. Uporaba lijeka Lutathera je kontraindicirana kod bolesnika sa zatajenjem bubrega s klirensom kreatinina < 30 mL/min (vidjeti dio 4.3).

Neuroendokrine 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 se traži 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 sadrži unaprijed određenu količinu radioaktivnosti te se primjenjuje od strane osoba ovlaštenih za rukovanje radiofarmaceuticima nakon procjene bolesnika od strane kvalificiranog liječnika. U slučaju predoziranja očekuje se povećanje učestalosti nuspojava povezanih s radiotoksičnosti.

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. Moglo bi biti korisno procijeniti efektivnu dozu koja je primijenjena.

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Terapijski radiofarmaceutici, Ostali terapijski radiofarmaceutici, ATK
oznaka: V10XX04

Mehanizam djelovanja

Lutecijev [¹⁷⁷Lu] oksodotretoid ima visok afinitet za somatostatinske receptore podtipa 2 (SSTR2).
Veže se na zloćudne stanice koje imaju prekomjernu ekspresiju SSTR2.

Lutecij-177 je radionuklid s β^- emisijom s maksimalnim rasponom penetracije u tkivu od 2,2 mm (srednja vrijednost raspona penetracije od 0,67 mm) izazivajući smrt 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 oksodotretoid nema nikakav klinički relevantan farmakodinamički učinak.

Klinička djelotvornost i sigurnost

NETTER-1

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, jedna doza svakih 8 tjedana [± 1 tjedan]) istodobno primijenjenom uz otopinu aminokiselina i uz najbolju potpurnu skrb (oktrotoid dugotrajnog oslobađanja [LAR, engl. *long-acting release*] 30 mg nakon svake doze lijeka Lutathera i svaka 4 tjedna nakon završetka liječenja lijekom Lutathera za kontrolu simptoma, zamijenjen oktrotoidom kratkotrajnog djelovanja u intervalu od 4 tjedna prije primjene lijeka Lutathera) s oktrotoidom 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 (engl. *progression-free survival*, PFS), što se procjenjivalo kriterijima procjene odgovora u čvrstim tumorima (RECIST v1.1), na temelju procjene zaslijepljenog nezavisnog povjerenstva za procjenu. Mjere sekundarnog ishoda djelotvornosti obuhvaćale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), vrijeme do progresije tumora (engl. *time to tumour progression*, TTP), sigurnost i podnošljivost lijeka i kvalitetu života povezanu sa zdravljem (engl. *health-related quality of life*, HRQoL).

U vrijeme primarne analize, 229 bolesnika bilo je randomizirano za primanje ili lijeka Lutathera (n=116) ili oktrotoida LAR u visokoj dozi (n=113). Demografski podaci kao i početna obilježja bolesti bili su dobro uravnoteženi između liječenih skupina sa medijanom dobi od 64 godine i 82,1% bolesnika bijele rase u općoj populaciji.

U vrijeme primarne analize PFS-a (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 u visokoj dozi (Tablica 6). PFS se značajno razlikovao ($p < 0,0001$) između liječenih skupina. Medijan PFS-a za skupinu koja je primala lijek Lutathera nije postignut na datum prestanka prikupljanja podataka, dok je medijan PFS-a za skupinu koja je primala oktreotid LAR u visokoj dozi iznosio 8,5 mjeseci. Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za skupinu koja je primala lijek Lutathera u usporedbi s onom koja primala oktreotid LAR u visokoj dozi iznosio je 0,18 (95% CI: 0,11; 0,29), što ukazuje na 82%-tno smanjenje rizika progresije bolesti ili smrti u korist skupine koja je primala lijek Lutathera.

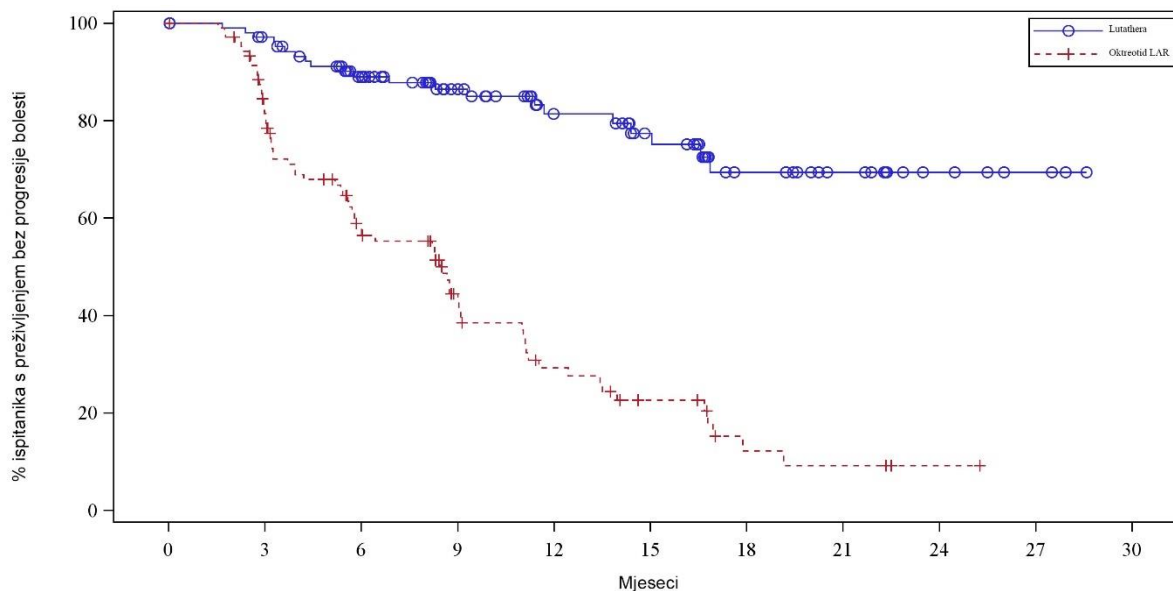
Tablica 6 PFS opažen u ispitivanju faze III NETTER-1 u bolesnika s progresivnim karcinoidnim tumorom srednjeg crijeva - datum prestanka prikupljanja podataka 24. srpnja 2015. (potpuni skup podataka za analizu [FAS], N=229)

| | Liječenje | |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| | Lutathera i oktreotid LAR | Oktreotid LAR u visokoj dozi |
| N | 116 | 113 |
| Bolesnici s događajima | 21 | 70 |
| Cenzurirani bolesnici | 95 | 43 |
| Medijan u mjesecima (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 (engl. *full analysis set*, FAS) na datum prestanka prikupljanja podataka 24. srpnja 2015. prikazan je na Slici 2.

Slika 2 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 (datum prestanka prikupljanja podataka 30. lipnja 2016.) uključujući dva dodatna randomizirana bolesnika (N=231), 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 u visokoj dozi (Tablica 7). PFS se značajno razlikovao ($p < 0,0001$) između liječenih skupina. Medijan PFS-a za skupinu s lijekom Lutathera iznosio je 28,4 mjeseci, dok je medijan PFS-a za skupinu s oktreotidom LAR u visokoj dozi iznosio 8,5 mjeseci. Omjer hazarda za skupinu s lijekom Lutathera u usporedbi sa skupinom s oktreotidom LAR u visokoj dozi iznosio je 0,21 (95% CI: 0,14; 0,33), što ukazuje na 79%-tno smanjenje rizika progresije bolesti ili smrti u korist skupine s lijekom Lutathera.

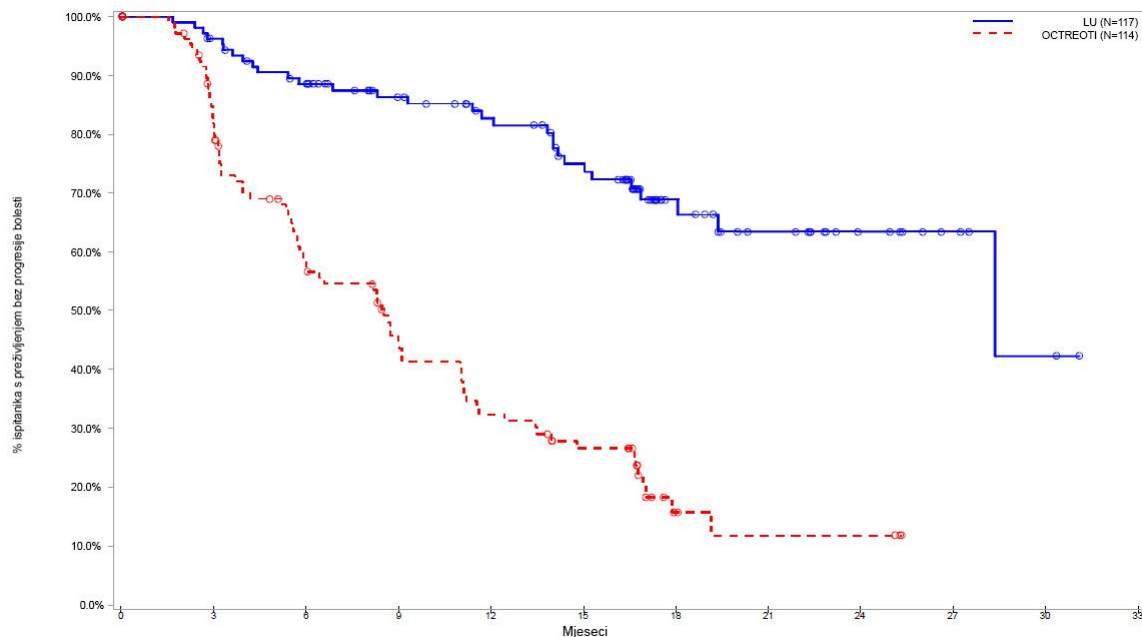
Tablica 7 PFS zabilježen u ispitivanju faze III NETTER-1 u bolesnika s progresivnim karcinoidnim tumorima srednjeg crijeva - datum prestanka prikupljanja podataka 30. lipnja 2016. (FAS, N=231)

| | Liječenje | |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | Lutathera i oktreotid LAR | Oktreotid LAR u visokoj dozi |
| N | 117 | 114 |
| Bolesnici s događajima | 30 | 78 |
| Cenzurirani bolesnici | 87 | 36 |
| Medijan u mjesecima (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; 0,330) | |

N: broj bolesnika, CI: interval pouzdanosti.

Kaplan-Meier grafikon za PFS za FAS na datum prestanka prikupljanja podataka 30. lipnja 2016. prikazan je na Slici 3.

Slika 3 Kaplan-Meierove krivulje za PFS u bolesnika s progresivnim karcinoidnim tumorima srednjeg crijeva - datum prestanka prikupljanja podataka 30. lipnja 2016 (ispitivanje faze III NETTER-1; FAS, N=231)

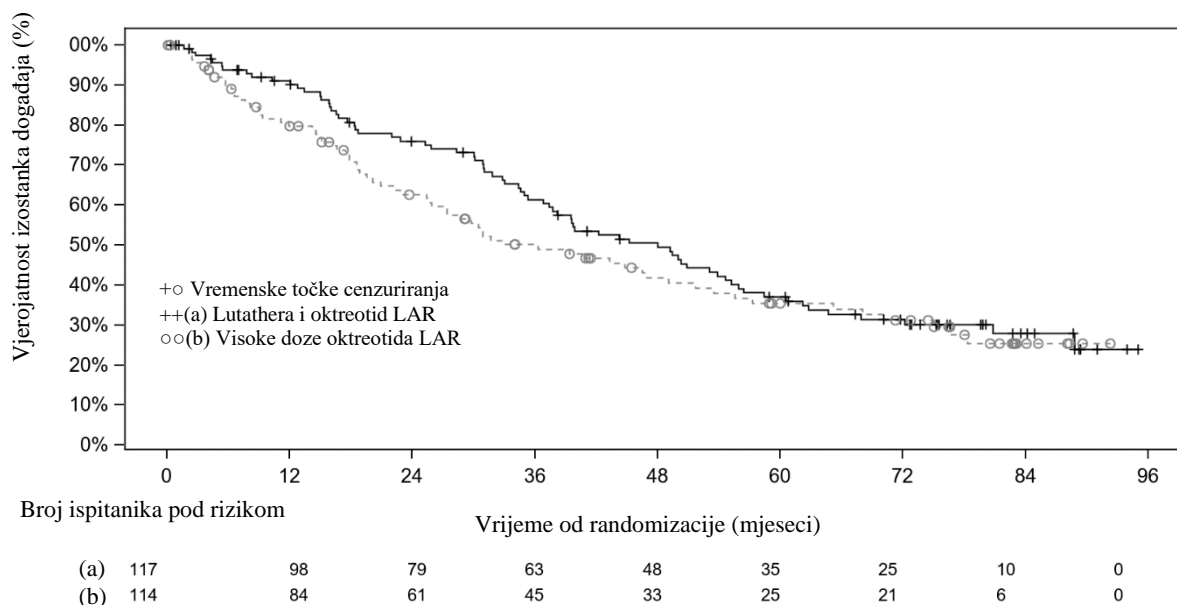


U vrijeme interim analize OS-a (datum prestanka prikupljanja podataka 24. srpnja 2015.), bilo je 17 smrti u skupini s lijekom Lutathera i 31 smrt u skupini s oktreotidom LAR u visokoj dozi, što daje HR od 0,459 (99,9915% CI: 0,140; 1,506) u korist skupine s lijekom Lutathera. Medijan OS-a nije bio postignut u skupini s lijekom Lutathera na datum prestanka prikupljanja podataka, a u skupini s oktreotidom LAR u visokoj dozi bio je 27,4 mjeseca. Interim rezultati za OS nisu postigli statističku značajnost. Ažuriranje provedeno oko godinu dana kasnije (datum prestanka prikupljanja podataka 30. lipnja 2016.) koje je uključivalo dva dodatna randomizirana bolesnika (N=231) pokazalo je sličan trend s 28 smrti u skupini s lijekom Lutathera i 43 smrti u skupini s oktreotidom LAR u visokoj dozi, što daje HR od 0,536 u korist skupine s lijekom Lutathera. Medijan OS-a još uvijek nije bio postignut u skupini s lijekom Lutathera na datum prestanka prikupljanja podataka, a u skupini s oktreotidom LAR u visokoj dozi bio je 27,4 mjeseci.

U vrijeme konačne analize OS-a, koja je provedena 5 godina nakon randomizacije posljednjeg bolesnika (N=231, datum prestanka prikupljanja podataka 18. siječnja 2021.), medijan trajanja praćenja bio je 76 mjeseci u svakoj ispitivanoj skupini. Bilo je 73 smrti u skupini s lijekom Lutathera (62,4%) i 69 smrti u skupini s oktreotidom LAR u visokoj dozi (60,5%), što daje HR od 0,84 (95% CI: 0,60; 1,17; nestratificirani Log-rang test p=0,3039, dvostrani) u korist skupine s lijekom Lutathera. Medijan OS-a bio je produljen za klinički relevantnih 11,7 mjeseci u bolesnika randomiziranih u skupinu s lijekom Lutathera u usporedbi s bolesnicima randomiziranim na oktreotid LAR u visokoj dozi, uz medijan OS-a od 48,0 mjeseci (95% CI: 37,4; 55,2), odnosno 36,3 mjeseca (95% CI: 25,9; 51,7). Konačni rezultati za OS nisu postigli statističku značajnost. U skupini s oktreotidom LAR u visokoj dozi, 22,8% bolesnika primalo je naknadnu terapiju radioligandom (uključujući lutecijev^[177Lu] oksodotretid) u roku od 24 mjeseca od randomizacije, a 36% bolesnika primilo je naknadnu terapiju radioligandom do datuma prestanka prikupljanja podataka za konačni OS, što je uz druge čimbenike možda utjecalo na OS u ovoj podskupini bolesnika.

Kaplan-Meierov grafikon za OS za FAS na datum prestanka prikupljanja podataka 18. siječnja 2021. prikazan je na Slici 4.

Slika 4 Kaplan-Meierove krivulje za OS za bolesnike s progresivnim karcinoidnim tumorima srednjeg crijeva - datum prestanka prikupljanja podataka 18. siječnja 2021. (ispitivanje faze III NETTER-1; FAS, N=231)



U prisutnosti neproporcionalnih hazarda, dodatna analiza osjetljivosti (ograničena srednja vrijednost vremena preživljenja) provedena je u vrijeme konačne analize OS-a da bi se dodatno procijenio učinak liječenja (Tablica 8). U šezdesetom mjesecu nakon randomizacije, prosječna korist u pogledu OS-a bila je 5,1 mjeseci (95% CI: -0,5; 10,7) dulja u skupini s lijekom Lutathera u usporedbi sa skupinom s oktreotidom LAR u visokoj dozi.

Tablica 8 OS prema ograničenom srednjem vremenu preživljenja (engl. *restricted mean survival time*, RMST) opažen u ispitivanju faze III NETTER-1 u bolesnika s progresivnim karcinoidnim tumorima srednjeg crijeva (FAS, N=231)

| | | Lutathera i oktreotid LAR N=117 | Oktreotid LAR u visokoj dozi N=114 |
|------------|------------------|--|---|
| 24 mjeseca | Smrti, n (%) | 26 (22,2) | 39 (34,2) |
| | RMST (95% CI) | 21,2 (20,2; 22,3) | 19,3 (18,0; 20,7) |
| | Razlika (95% CI) | 1,9 (0,1; 3,6) | |
| 36 mjeseci | Smrti, n (%) | 41 (35,0) | 51 (44,7) |
| | RMST (95% CI) | 29,7 (27,7; 31,6) | 26,0 (23,7; 28,3) |
| | Razlika (95% CI) | 3,7 (0,7; 6,7) | |
| 48 mjeseci | Smrti, n (%) | 53 (45,3) | 58 (50,9) |
| | RMST (95% CI) | 36,2 (33,4; 39,0) | 31,5 (28,3; 34,8) |
| | Razlika (95% CI) | 4,6 (0,3; 8,9) | |
| 60 mjeseci | Smrti, n (%) | 65 (55,6) | 63 (55,3) |
| | RMST (95% CI) | 41,2 (37,6; 44,9) | 36,1 (31,9; 40,4) |
| | Razlika (95% CI) | 5,1 (-0,5; 10,7) | |

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 u skupini s lijekom Lutathera u odnosu na bolesnike u skupini s oktreotidom LAR u visokoj dozi.

ERASMUS

Ispitivanje faze I/II Erasmus bilo je monocentrično, otvoreno ispitivanje s jednom skupinom bolesnika kako bi se procijenila djelotvornost lijeka Lutathera (4 doze od 7400 MBq svaka, jedna doza svakih 8 tjedana) istodobno primijenjenog uz otopinu aminokiselina u bolesnika s tumorima pozitivnim na somatostatinske receptore. Medijan dobi bolesnika uključenih u ispitivanje bio je 59 godina. Većina bolesnika bili su Nizozemci (811), a ostali (403) su bili stanovnici različitih europskih i ne-europskih zemalja. Glavna analiza uključila je 811 nizozemskih bolesnika s različitim tipovima neuroendokrinih tumora (NET-ova) pozitivnim na somatostatinske receptore. ORR (uključujući kompletan odgovor [engl. *complete response*, CR] i djelomični odgovor [engl. *partial response*, PR] u skladu s kriterijima RECIST) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) za nizozemsku FAS populaciju s gastroenteropankreatičnim (GEP) i bronhijalnim NET-ovima (360 bolesnika), kao i po vrsti tumora, prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9 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 NET-ovi* | 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 = stopa objektivnog odgovora (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, kao i po vrsti tumora, prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10 PFS i OS zabilježeni u ispitivanju faze I/II Erasmus u nizozemskih bolesnika s GEP i bronhijalnim NET-ovima - (FAS, N=360)

| | N | PFS | | | OS | | |
|----------------------|-----|-------------------|--------|------|-------------------|--------|------|
| | | Vrijeme (mjeseci) | | | Vrijeme (mjeseci) | | |
| | | Medijan | 95% CI | | Medijan | 95% CI | |
| Svi NET-ovi* | 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 | NO | NP | 21,3 | NO |
| 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 | NP | NO | NO |

PFS = Preživljenje bez progresije bolesti; OS = Ukupno preživljenje; NO = nije otkriveno; NP = nije postignuto
* 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 lijekom Lutathera. Nije zabilježena statistički značajna razlika u PFS-u između podskupine bolesnika koji nisu primali oktreotid LAR (25,4 mjeseci [95% CI 22,8; 30,6]) i podskupine bolesnika 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, neuroglanglioblastom i feokromocitom) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ovaj lijek se primjenjuje intravenski i odmah je i u potpunosti bioraspoloživ.

Distribucija

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

Nije zabilježeno transkeliranje lutecija-177 iz lutecijeva^[175Lu] oksodotreotida u serumske proteine.

Unos u organe

Unutar 4 sata nakon primjene, uzorak raspodjele lutecijeva^[177Lu] oksodotreotida 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] oksodotreotid brzo uklanja iz krvi.

Biotransformacija

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

Rezultati analize provedene visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom (HPLC) na uzorcima mokraće prikupljenima do 48 sati nakon infuzije pokazali su nepromijenjeni lutecijev^[177Lu] oksodotreotid blizu 100% u većini analiziranih uzoraka (pri čemu je najniža vrijednost 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 mokraće prikupljenog 1 sat nakon primjene lutecijeva^[177Lu] oksodotreotida od jednog bolesnika koji je primio 1,85 MBq lutecijeva^[177Lu] 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^[175Lu] oksodotreotida.

Eliminacija

Na osnovi podataka prikupljenih tijekom ispitivanja faze I/II Erasmus i ispitivanja faze III NETTER-1, lutecijev^[177Lu] 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.

In vitro određivanje potencijala interakcije

Metaboličke interakcije i interakcije temeljene na transporterima

Odsutnost inhibicije ili značajne indukcije ljudskih CYP450 enzima i odsutnost specifične interakcije s P-glikoproteinom (efluksni transporter) ili OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i BCRP transporterima u pretkliničkim ispitivanjima, ukazuju da postoji mala vjerojatnost da Lutathera uzrokuje značajne metaboličke interakcije ili interakcije posredovane transporterima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja u štakora pokazala su da se jedna intravenska injekcija do 4550 MBq/kg dobro podnosi i nisu zabilježeni smrtni slučajevi. Kod testiranja „hladnog“ spoja (neradioaktivni lutecijev^[175Lu] 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), „hladni“ spoj (neradioaktivni lutecijev^[175Lu] oksodotreotid) se dobro podnio u obje vrste i nije zabilježena niti jedna smrt. Nije zabilježena toksičnost s 4 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^[175Lu] oksodotreotid) ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i 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 12.

6.3 Rok valjanosti

72 sata od datuma i vremena kalibracije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ne zamrzavati.

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 sadrži volumen u rasponu 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 olovni 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 slijediti odgovarajuće aseptičke tehnike.

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.

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 druge osobe koje žive u istom kućanstvu s pojedincima koji su podvrgnuti liječenju ili za 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 sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
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. rujna 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. srpnja 2022.

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 (vidjeti dio 4.2).

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 11 Procjene apsorbirane doze za lutecijev^[177Lu] oksodotretoid iz ispitivanja faze III NETTER-1 (rezultat Olinda)

| Organ | Apsorbirana doza po organu po jedinici aktivnosti (mGy/MBq) (n = 20) | |
|---|--|-------|
| | Srednja vrijednost | SD |
| Nadbubrežne žlijezde | 0,037 | 0,016 |
| Mozak | 0,027 | 0,016 |
| Dojke | 0,027 | 0,015 |
| Stijenka žučnog mjehura | 0,042 | 0,019 |
| Stijenka donjeg dijela debelog crijeva | 0,029 | 0,016 |
| Tanko crijevo | 0,031 | 0,015 |
| Stijenka želuca | 0,032 | 0,015 |
| Stijenka gornjeg dijela debelog crijeva | 0,032 | 0,015 |
| Stijenka srca | 0,032 | 0,015 |
| Bubrezi | 0,654 | 0,295 |
| Jetra* | 0,299 | 0,226 |
| Pluća | 0,031 | 0,015 |
| Mišić | 0,029 | 0,015 |
| Jajnici*** | 0,031 | 0,013 |
| Gušterača | 0,038 | 0,016 |
| Crvena koštana srž | 0,035 | 0,029 |
| Osteogene stanice | 0,151 | 0,268 |
| Koža | 0,027 | 0,015 |
| Slezena | 0,846 | 0,804 |
| Testisi** | 0,026 | 0,018 |
| Timus | 0,028 | 0,015 |
| Štitna žlijezda | 0,027 | 0,016 |
| Stijenka mokraćnog mjehura | 0,437 | 0,176 |
| Maternica*** | 0,032 | 0,013 |
| Cijelo tijelo | 0,052 | 0,027 |

*n=18 (dva bolesnika su isključena, jer je na apsorbiranu dozu u jetri utjecao unos u jetrene metastaze)

**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

Upute za pripremu

- Primijenite aseptičku tehniku i zaštitu od zračenja prilikom primjene otopine lijeka Lutathera. Koristite hvataljku prilikom rukovanja bočicom kako biste smanjili izloženost zračenju.
- Vizualno pregledajte lijek kroz zaštitno staklo kako biste prije primjene provjerili ima li vidljivih čestica ili promjene boje. Bočicu bacite ako su prisutne čestice i/ili promjena boje.
- Pregledajte pakiranje radi oštećenja i upotrijebite kalibrirani sustav za mjerenje radioaktivnosti kako biste utvrdili je li prisutna radioaktivna kontaminacija. Ne koristite lijek ako je ugrožen integritet bočice ili olovnog spremnika.
- Nemojte ubrizgavati otopinu lijeka Lutathera izravno u bilo koju drugu intravensku otopinu.
- Provjerite količinu radioaktivnosti lijeka Lutathera primijenjene bolesniku pomoću kalibriranog sustava mjerenja radioaktivnosti prije i nakon svake primjene lijeka Lutathera kako biste potvrdili da stvarna količina primijenjene radioaktivnosti odgovara planiranoj količini.
- Nemojte ubrizgavati lijek Lutathera kao intravenski bolus.
- Ubrzo nakon početka infuzije pratite emisiju radioaktivnosti iz bolesnika pomoću kalibriranog sustava za mjerenje radioaktivnosti kako biste osigurali da je doza isporučena. Tijekom infuzije, emisija radioaktivnosti iz bolesnika trebala bi se jednolično povećavati, dok bi se ona iz bočice s lijekom Lutathera trebala smanjivati.
- Preporučuje se pažljivo praćenje vitalnih znakova bolesnika tijekom infuzije.

Intravenski načini primjene

Upute za gravitacijsku metodu (korištenjem stezaljke ili infuzijske pumpe)

1. Uvedite iglu od 2,5 cm, 20 G (kratku iglu) u bočicu lijeka Lutathera i spojite putem katetera s 500 mL 0,9 % sterilne otopine natrijevog klorida (koja se koristi za prijenos Lutathera otopine tijekom infuzije). Pazite da kratka igla ne dodiruje Lutathera otopinu u bočici i ne spajajte kratku iglu izravno na bolesnika. Nemojte dopustiti da otopina natrijevog klorida oteče u bočicu s lijekom Lutathera prije početka infuzije lijeka Lutathera i nemojte ubrizgavati Lutathera otopinu izravno u otopinu natrijevog klorida.
2. Uvedite drugu iglu od 9 cm, 18 G (duga igla) u Lutathera bočicu, pazeći da duga igla dodiruje dno Lutathera bočice i ne miče se tijekom cijele infuzije. Spojite dugu iglu na bolesnika intravenskim kateterom koji je prethodno napunjen 0,9 % sterilnom otopinom natrijevog klorida i koji se koristi za infuziju lijeka Lutathera bolesniku.
3. Koristite stezaljku ili infuzijsku pumpu za reguliranje protoka otopine natrijevog klorida putem kratke igle u Lutathera bočicu. Otopina natrijevog klorida koja ulazi u bočicu kroz kratku iglu prenositi će Lutathera otopinu iz bočice do bolesnika putem intravenskog katetera spojenog na dugu iglu u ukupnom trajanju od 30 ± 10 minuta, brzinom infuzije do 400 mL/h. Infuzija treba početi nižom brzinom od < 100 mL/h tijekom prvih 5 do 10 minuta, a zatim ju treba povećati ovisno o venskom statusu bolesnika. Tijekom cijele infuzije treba održavati konstantan tlak unutar bočice.
4. Tijekom infuzije osigurajte da razina otopine u bočici s lijekom Lutathera ostane konstantna ponovljenom izravnom vizualnom kontrolom kada se koristi prozirni zaštitni spremnik ili korištenjem hvataljki za rukovanje bočicom kada se koristi olovni spremnik za transport.
5. Pratite protok lijeka Lutathera od bočice do bolesnika tijekom cijele infuzije.
6. Odvojite bočicu od linije s dugom iglom i stezaljkom zatvorite liniju s otopinom natrijevog klorida kad razina radioaktivnosti bude stabilna najmanje pet minuta.
7. Nakon infuzije napravite intravensko ispiranje primjenom 25 mL 0,9 % sterilne otopine natrijevog klorida kroz intravenski kateter.

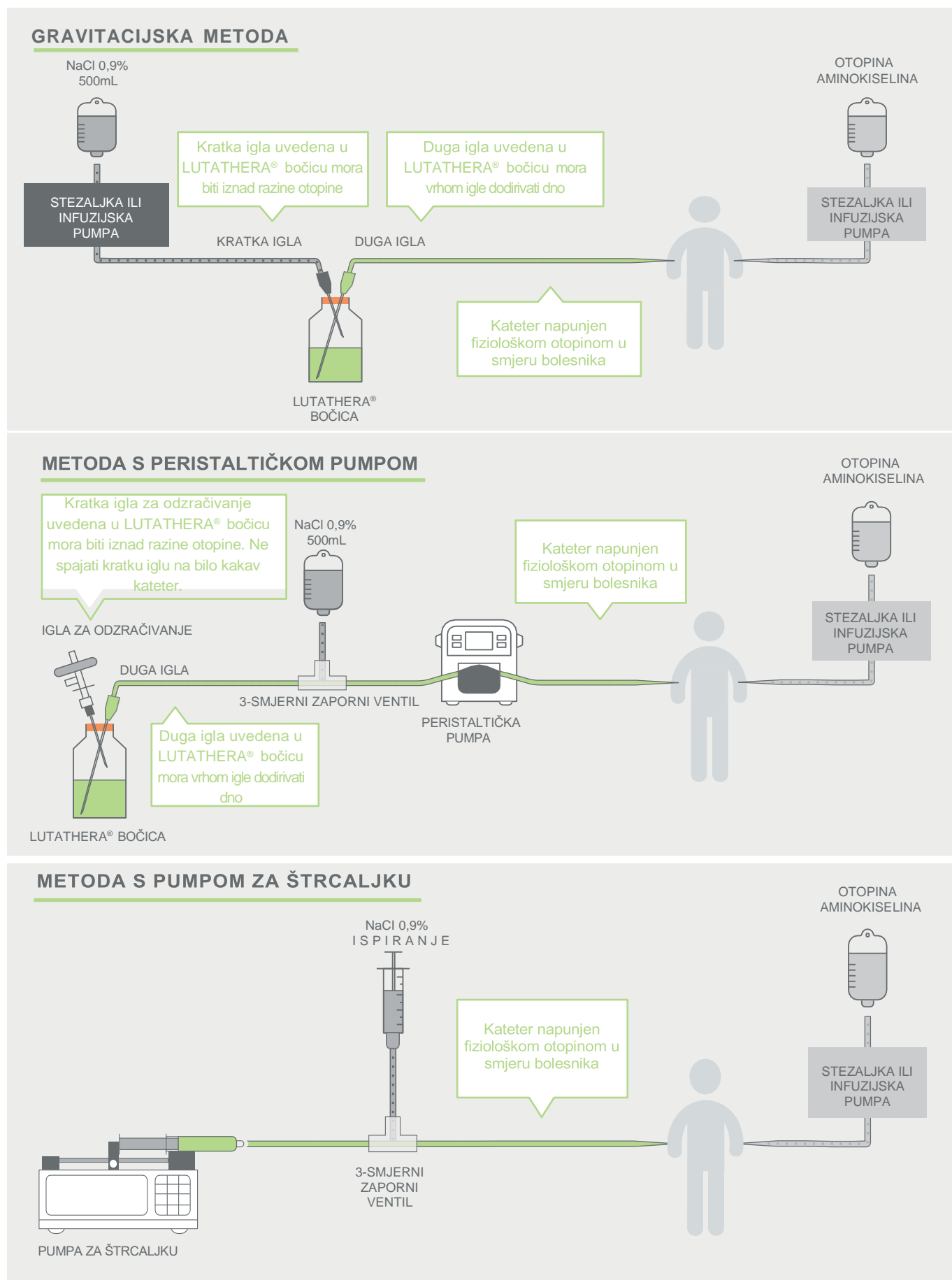
Upute za metodu s peristaltičkom pumpom

1. Uvedite filter iglu od 2,5 cm, 20 G (kratku iglu za odzračivanje) u bočicu s lijekom Lutathera. Pazite da kratka igla ne dodiruje otopinu lijeka Lutathera u bočici i nemojte spajati kratku iglu izravno na bolesnika ili na peristaltičku pumpu.
2. Uvedite drugu iglu od 9 cm, 18 G (duga igla) u bočicu lijeka Lutathera, pazeći da duga igla dodiruje dno bočice lijeka Lutathera i ne miče se tijekom cijele infuzije. Spojite dugu iglu i 0,9 % sterilnu otopinu natrijeva klorida na 3-smjerni zaporni ventil pomoću odgovarajućih cjevčica.
3. Spojite izlaz 3-smjernog zapornog ventila na cjevčicu postavljenu na ulaznu stranu peristaltičke pumpe prema proizvođačevim uputama.
4. Napunite liniju otvarajući 3-smjerni zaporni ventil i pumpajući Lutathera otopinu kroz cjevčicu dok ne dopre do izlaza ventila.
5. Napunite intravenski kateter koji će biti spojen na bolesnika otvarajući 3-smjerni zaporni ventil na 0,9 % sterilnu otopinu natrijevog klorida i pumpajući 0,9 % sterilnu otopinu natrijevog klorida dok ne izađe na kraju cjevčice katetera.
6. Spojite napunjeni intravenski kateter na bolesnika i postavite 3-smjerni zaporni ventil tako da je Lutathera otopina u liniji s peristaltičkom pumpom.
7. Infundirajte odgovarajući volumen Lutathera otopine tijekom 30 ± 10 minuta da biste isporučili željenu radioaktivnost.
8. Kada se isporuči željena radioaktivnost lijeka Lutathera, zaustavite peristaltičku pumpu i zatim promijenite položaj 3-smjernog zapornog ventila tako da je peristaltička pumpa u liniji s 0,9 % sterilnom otopinom natrijevog klorida. Ponovno pokrenite peristaltičku pumpu i infundirajte bolesniku 25 mL 0,9 % sterilne otopine natrijeva klorida radi intravenskog ispiranja putem intravenskog katetera.

Upute za metodu s pumpom za štrcaljku

1. Izvucite odgovarajući volumen otopine Lutathera da biste isporučili željenu radioaktivnost koristeći štrcaljku za jednokratnu uporabu na koju je postavljen štitnik štrcaljke i sterilna igla za jednokratnu uporabu od 9 cm, 18 G (duga igla). Kako bi se olakšalo izvlačenje otopine, moguće je koristiti filter iglu od 2,5 cm, 20 G (kratka igla za odzračivanje) kako bi se smanjio otpor iz bočice pod tlakom. Pazite da kratka igla ne dodiruje Lutathera otopinu u bočici.
2. Postavite štrcaljku u zaštićenu pumpu i umetnite 3-smjerni zaporni ventil između štrcaljke i intravenskog katetera koji je napunjen 0,9 % sterilnom otopinom natrijevog klorida i koji se koristi za primjenu lijeka Lutathera bolesniku.
3. Ubrizgajte odgovarajući volumen otopine lijeka Lutathera tijekom 30 ± 10 minuta da biste dobili željenu radioaktivnost.
4. Nakon što se primijeni željena radioaktivnost lijeka Lutathera, zaustavite pumpu sa štrcaljkom, a zatim promijenite položaj 3-smjernog zapornog ventila tako da štrcaljku isperete pomoću 25 mL 0,9 % sterilne otopine natrijevog klorida. Ponovno pokrenite pumpu sa štrcaljkom.
5. Nakon što je ispiranje štrcaljke završeno, napravite intravensko ispiranje primjenom 25 mL 0,9 % sterilne otopine natrijevog klorida kroz intravenski kateter.

Slika 5 Pregled načina primjene



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 Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Italija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

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 lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva 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.

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^[177Lu] oksodotreotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan mL sadrži 370 MBq lutecijeva^[177Lu] 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, natrijev klorid, 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

Intravenska primjena.

Jednodozna bočica.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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



8. ROK VALJANOSTI

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.
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
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
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 nenavodenje 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] oksodotreotid
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Jednodozna bočica.

3. ROK VALJANOSTI

EXP: {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 Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Italija

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lutathera 370 MBq/mL otopina za infuziju lutecijev[¹⁷⁷Lu] oksodotretid

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 ili drugom zdravstvenom radniku koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. 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

Što je Lutathera

Lijek Lutathera sadrži lutecijev[¹⁷⁷Lu] oksodotretid. To je radiofarmaceutski lijek namijenjen samo za terapiju.

Za što se Lutathera koristi

Lijek Lutathera se koristi za liječenje odraslih osoba s određenim tumorima (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.

Kako Lutathera djeluje

Tumor treba imati receptore somatostatina na površini svojih stanica kako bi lijek bio učinkovit. Lijek 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[¹⁷⁷Lu] oksodotretid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili ako nije potvrđeno da niste trudni.
- ako imate teško oštećenje funkcije bubrega.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što počnete s primjenom lijeka Lutathera jer ona može uzrokovati:

- sekundarni rak krvi (mijelodisplastični sindrom ili akutnu leukemiju) koji se može pojaviti u rijetkim slučajevima nekoliko godina nakon završetka liječenja lijekom Lutathera.

Ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas prije ili tijekom liječenja lijekom Lutathera, obavijestite svog liječnika ili drugog zdravstvenog radnika:

- ako imate ili ste imali slabost, umor, nedostatak zraka, slabu koncentraciju, infekcije, vrućicu, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego je uobičajeno ili ako imate poteškoće u zaustavljanju krvarenja (znakovi i simptomi mijelosupresije).
- ako ste imali bilo koju drugu vrstu raka u zadnjih 5 godina, koštane metastaze ili prethodno liječenje raka (kemoterapiju) ili terapiju zračenjem.
- ako imate ili ste imali otečena stopala i gležnjeve, previše ili premalo mokraće, svrbež ili teže dolazite do daha (znakovi i simptomi kronične bolesti bubrega).
- ako imate ili ste imali žutu kožu koja svrbi, žutilo bjeloočnica, mučninu ili povraćanje, umor, gubitak apetita, bol u gornjem desnom dijelu trbuha (abdomena), tamnu ili smeđu mokraću, ili ako krvarite ili dobivate modrice lakše nego inače (znakovi i simptomi bolesti jetre).
- ako osjećate nedostatak zraka, slabost, utrnulost, bol u prsištu, palpitacije ili poremećeni srčani ritam (znakovi i simptomi visokih razina kalija u krvi, što se naziva i hiperkalijemija).
- ako osjećate nedostatak zraka, poteškoće s disanjem kad ležite ili oticanje stopala ili nogu (znakovi i simptomi zatajivanja srca).
- ako Vaši bubrezi ili mokraćni sustav nisu pravilno razvijeni.
- ako imate urinarnu inkontinenciju (nevoljno curenje mokraće).

Odmah obavijestite svog liječnika ili drugog zdravstvenog radnika ako osjetite nešto od sljedećeg nakon početka liječenja lijekom Lutathera:

- oticanje lica/grla i/ili otežano disanje (znakovi i simptomi angioedema).
- crvenilo, proljev, otežano disanje sa zviždanjem ili kašljanjem, omaglica, ošamućenost (znakovi i simptomi neuroendokrine hormonske krize), koji se mogu pojaviti unutar prva 24 sata nakon primjene lijeka Lutathera.
- ako se osjećate umorno, gubite apetit, osjećate promjene u otkucajima srca, imate problema s jasnim razmišljanjem (znakovi i simptomi metaboličke acidoze).
- ako imate grčeve u mišićima, slabost mišića, smetenost ili nedostatak zraka (znakovi i simptomi sindroma lize tumora). Liječenje lijekom Lutathera (lutecijev[¹⁷⁷Lu] oksidotretotid) 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 naručiti krvne pretrage kako bi pratio pojavu ovog sindroma.

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

- ako ste ikad primili 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 funkcije jetre.
- ako se čini da vaš tumor nema dovoljno somatostatinskih receptora.

Prije primjene lijeka Lutathera trebate

- piti puno vode da mokrite što je više moguće tijekom prvih sati nakon infuzije.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Lutathera

Obavijestite svog liječnika ili specijalista nuklearne medicine ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta, jer oni mogu utjecati na Vaše liječenje. To posebno uključuje analoge somatostatina ili glukokortikoide (zване također i kortikosteroidi). Ako uzimate analoge somatostatina, možda ćete ih nakratko morati prestati primjenjivati i/ili prilagoditi liječenje.

Upitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni jesu li Vaši lijekovi neki od lijekova spomenutih iznad.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili specijalistu nuklearne medicine za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Lijek Lutathera je kontraindiciran u trudnica, budući da je ionizirajuće zračenje opasno za nerođeno dijete. Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja ovim lijekom. Ako je potrebno liječenje lijekom Lutathera tijekom dojenja, dijete se mora prestati dojiti.

Morate obavijestiti svog liječnika i/ili 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 ili drugim zdravstvenim radnikom koji će nadgledati postupak.

Ženske bolesnice trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Lutathera i 7 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muški bolesnici trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, Vaš će liječnik ili drugi zdravstveni radnik provjeriti jeste li trudni i, ako je potrebno, napraviti test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Lutathera.

Ako zatrudnite ili mislite da ste trudni nakon početka liječenja lijekom Lutathera, odmah obavijestite svog liječnika i/ili liječnika nuklearne medicine.

Zračenje koje dolazi iz lijeka može potencijalno smanjiti Vašu plodnost. Preporučuje se savjetovanje s genetičarom ako želite imati djecu nakon liječenja. Prije liječenja može Vam se preporučiti pohranjivanje 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 prije vožnje ili uporabe strojeva.

Lutathera sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži do 81,1 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 4% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

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.

Koliko lijeka Lutathera se primjenjuje

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

Primjena lijeka Lutathera i provođenje postupka

Lijek 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 ili drugi zdravstveni radnik će Vas obavijestiti kada možete napustiti kontrolirano područje bolnice.

Osim lijeka Lutathera, dobit ćete infuziju s aminokiselinama kako bi se zaštitili Vaši bubrezi. To može uzrokovati mučninu i povraćanje pa ćete zato primiti injekciju s antiemetikom prije početka terapije koja će pomoći u smanjivanju tih simptoma.

Trajanje postupka primjene

Specijalist nuklearne medicine ili drugi zdravstveni radnik obavijestit će Vas o uobičajenom trajanju postupka.

Infuzija lijeka Lutathera traje 30 ± 10 minuta, ali cjelokupni postupak primjene traje oko 5 sati. Liječnik će Vam redovito pratiti stanje tijekom primjene.

Praćenje liječenja

Liječenje lijekom Lutathera može imati utjecaj na krvne stanice, jetru i bubrege (pogledajte dio 4.). Vaš će liječnik zato tražiti od Vas obavljanje redovitih krvnih pretraga kako bi provjerio je li primjereno da primite ovo liječenje te tijekom liječenja otkrio eventualne nuspojave što je ranije moguće. Ako je potrebno, također će se provjeriti električna aktivnost Vašeg srca prije nego što budete otpušteni iz bolnice (pretragom koja se zove elektrokardiogram ili EKG). Na temelju rezultata, Vaš liječnik može odlučiti odgoditi, prilagoditi ili zaustaviti liječenje ovim lijekom, ako je to potrebno.

Nakon primjene lijeka Lutathera

Bit ćete zamoljeni da pijete dovoljno vode (npr. 1 čašu vode svakih sat vremena) kako biste mogli mokriti što je češće moguće na dan infuzije i dan nakon toga, te da pokušate 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, osim ako Vas liječnik ne uputi drugačije.

Na temelju sadašnjeg znanja i iskustva na ovom području te svojstava lijeka, procjenjuje se da su zdravstveni rizici za osobe koje žive s Vama i za širu javnost niski.

Kontakt s drugim članovima Vašeg kućanstva

Trebate ograničiti bliske kontakte (manje od 1 metra) s ljudima koji žive s Vama tijekom 7 dana nakon što primite lijek Lutathera. Trebate spavati u sobi odvojenoj od drugih ljudi tijekom 7 dana nakon što primite lijek Lutathera.

Kontakt s djecom i/ili trudnicama

Nakon što primite lijek Lutathera izričito se preporučuje da ograničite bliski kontakt (manje od 1 metra) s djecom i/ili trudnicama na manje od 15 minuta dnevno tijekom 7 dana. Trebate spavati u sobi odvojenoj od djece i/ili trudnica tijekom 15 dana nakon primanja lijeka Lutathera.

Korištenje zahoda

Izrazito se preporuča svakodnevno prazniti crijeva i po potrebi koristiti laksativ. Nadalje, pijte često i pokušajte mokriti što je češće moguće na dan kada ste primili lijek i dan nakon toga. Slijedite savjet svog liječnika ili drugog zdravstvenog radnika o količini tekućine za piće.

Primjenjujte posebne mjere opreza da izbjegnute kontaminaciju tijekom 7 dana nakon liječenja (ovo se odnosi na sve bolesnike, bez obzira na spol):

- Na zahodu uvijek morate sjediti kad ga koristite.
- Neophodno je koristiti toaletni papir svaki put kad koristite zahod.
- Uvijek dobro operite ruke nakon upotrebe zahoda.
- Sve maramice za brisanje i/ili toaletni papir uvijek bacite u zahod odmah nakon korištenja.
- Sve rupčice ili bilo koje druge predmete koji sadrže bilo što iz Vašeg tijela, kao što su krv, mokraćna i stolica, bacite u zahod. Predmeti koji se ne mogu baciti u zahod, kao što su higijenski ulošci i zavoji, moraju se odložiti u odvojene plastične vrećice za otpad (prema preporuci navedenoj u dijelu „Preporuke za odlaganje otpada” u nastavku).

Tuširanje i pranje rublja

Poduzmite posebne mjere opreza tijekom 7 dana nakon liječenja:

- Tuširajte se svaki dan.
- Perite svoje donje rublje, pidžamu, plahte i odjeću koja sadrži znoj, krv ili mokraću odvojeno od rublja drugih članova Vašeg kućanstva, koristeći standardni ciklus pranja. Ne morate koristiti izbjeljivač i ne trebate koristiti dodatna ispiranja.

Osobe sa smanjenom pokretljivošću

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 tijekom 7 dana nakon primjene lijeka. Sva posebna medicinska oprema koja bi mogla biti kontaminirana tjelesnim tekućinama (npr. kateteri, vrećice za kolostomu, noćne posude, mlaznice za vodu) mora se odmah isprazniti u zahod i zatim očistiti. Njegovatelji koji čiste povraćani sadržaj, krv, mokraću ili stolicu trebaju nositi plastične rukavice, koje je potrebno odložiti u odvojenu plastičnu vrećicu za odlaganje (pogledajte „Preporuke za odlaganje otpada” u nastavku).

Preporuke za odlaganje otpada

Sve predmete koji će se baciti treba odložiti u zasebnu plastičnu vrećicu za odlaganje koja će se koristiti samo za tu namjenu. Držite plastične vrećice za odlaganje otpada odvojeno od drugog kućnog otpada i dalje od djece i životinja.

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

Hospitalizacija i hitna njega

Ako iz bilo kojeg razloga zatrebate hitnu medicinsku pomoć ili neočekivano budete primljeni u bolnicu tijekom 3 mjeseca nakon liječenja, obavijestite zdravstvene radnike 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.

Ostale mjere opreza

Liječnik ili drugi zdravstveni radnik obavijest će Vas ako morate poduzeti bilo kakve druge posebne mjere opreza nakon primanja ovog lijeka. Ako imate pitanja, obratite se svojem liječniku ili 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 ili drugi zdravstveni radnik koji nadgleda postupak. Međutim, u slučaju predoziranja bit će Vam pruženo odgovarajuće liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka Lutathera, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine ili drugi zdravstveni radnik 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, prilagoditi ili zaustaviti liječenje.

Neke nuspojave mogle bi biti ozbiljne

Ako osjetite bilo kakve ozbiljne nuspojave, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego je uobičajeno ili ako imate poteškoće u zaustavljanju krvarenja (mogući znakovi niske razine krvnih pločica) (trombocitopenija)
- Infekcije sa znakovima poput vrućice, grlobolje ili čireva u ustima (mogući znakovi niske razine bijelih krvnih stanica (limfopenija)
- Umor, slabost, blijeda koža ili nedostatak zraka (mogući znakovi niske razine crvenih krvnih stanica) (anemija)
- Umor, slabost, blijeda koža, nedostatak zraka, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego je uobičajeno ili ako imate poteškoće u zaustavljanju krvarenja i infekcije sa znakovima kao što su vrućica, zimica, grlobolja ili čirevi u ustima (mogući znakovi niske razine krvnih stanica) (pancitopenija)

Često: mogu se javiti u do 1 na svakih 10 osoba

- Rak koštane srži koji za posljedicu ima loše formirane krvne stanice ili one koje ne funkcioniraju ispravno, sa znakovima i simptomima anemije, limfopenije, neutropenije i/ili trombocitopenije (mijelodisplastični sindrom)
- Infekcije sa znakovima vrućice, grlobolje ili čireva u ustima (mogući znakovi niske razine bijelih krvnih stanica (leukopenija i neutropenija)
- Porast tjelesne težine, umor, gubitak kose, mišićna slabost, osjećaj hladnoće (mogući znakovi nedovoljno aktivne štitne žlijezde) (sekundarni hipotiroidizam)
- Žeđ, sniženo izlučivanje mokraće, gubitak tjelesne težine, suha crvena koža, razdražljivost (mogući znakovi dehidracije)
- Prolazni gubitak svijesti koji prestaje sam od sebe i nakon kojeg slijedi spontani oporavak (sinkopa)
- Nepravilni otkucaji srca (promjena električne aktivnosti srca) (produljeni QT interval na elektrokardiogramu)
- Omaglica, ošamućenost (mogući znakovi niskog krvnog tlaka) (hipotenzija)
- Mokrenje rjeđe nego inače ili izlučivanje puno manjih količina mokraće nego obično (mogući znakovi problema s bubrezima) (zatajenje bubrega i akutna ozljeda bubrega)

Manje često: mogu se javiti u do 1 na svakih 100 osoba

- Grlobolja, curenje nosa, otežano ili bolno disanje i vrućica (mogući znakovi infekcije dišnog sustava)
- Kašalj, otežano ili bolno disanje, piskanje, bol u grudima kod disanja, vrućica (mogući simptomi infekcije donjeg dijela dišnog sustava) (pneumonija)
- Osip s malim mjehurićima ispunjenim tekućinom, koji se javljaju na crvenoj koži, znakovi virusne infekcije koja bi mogla biti teška (herpes zoster)
- Virusna infekcija očiju (oftalmički herpes zoster)
- Stafilokokne infekcije
- Prisutnost bakterija u krvi (streptokokna bakterijemija)
- Ustrajan umor, učestale ili teške infekcije, lako krvarenje, gubitak tjelesne težine (mogući simptomi raka koštane srži) (akutna mijeloična leukemija, akutna leukemija i kronična mijelomonocitna leukemija)
- Rak koštane srži koji za posljedicu ima loše formirane krvne stanice ili one koje ne funkcioniraju ispravno, sa znakovima i simptomima anemije (refraktorna citopenija s displazijom jedne loze)
- Anemija uzrokovana problemima s bubrezima (nefrogena anemija)
- Bol ili prijelomi kostiju, umor, povećane infekcije, promjene u učestalosti mokrenja, smetenost, žeđ, mučnina ili povraćanje, gubitak tjelesne težine (mogući simptomi zatajenja koštane srži)
- Krvarenje i/ili stvaranje modrica ispod kože (mogući znakovi niske razine krvnih pločica) (trombocitopenijska purpura)
- Osip, svrbež, koprivnjača, nedostatak zraka ili poteškoće s disanjem, piskanje ili kašljanje, ošamućenost, omaglica, promjene u razini svijesti, hipotenzija, sa ili bez blagog generaliziranog svrbeža, crvenilo kože, oticanje lica/grla, plavilo usana, jezika ili kože (znakovi teške alergijske reakcije) (preosjetljivost)
- Pretjerana žeđ, povećano izlučivanje mokraće, povećani apetit uz gubitak tjelesne težine, umor (znakovi visoke razine šećera u krvi) (šećerna bolest)
- Naleti crvenila lica, crvenilo i iznenadni nalet topline u licu koji se ponekad zamjenjuje s valunzima u menopauzi, proljev, ubrzani otkucaji srca, piskanje, iznenađan pad krvnog tlaka (mogući znakovi karcinoidne krize)
- Mučnina, znojenje, slabost, omaglica, drhtanje, glavobolja (znak niske razine šećera u krvi) (hipoglikemija)
- Brzo i plitko disanje, smetenost, umor, glavobolja, pospanost, nedostatak apetita, žutica, povećana srčana frekvencija, mogući znakovi metaboličke acidoze koja se javlja kad tijelo proizvodi prekomjerne količine kiseline ili kad bubrezi ne uklanjaju dovoljno kiseline iz tijela (metabolička acidoza)
- Kad se vide, osjećaju ili čuju stvari kojih nema (halucinacije)
- Promijenjena razina svijesti kao rezultat zatajenja jetre (mogući znakovi hepatičke encefalopatije)
- Pritisak na živce kralježnične moždine koji može izazvati tumor ili druga lezija (kompresija kralježnične moždine)
- Nepravilni otkucaji srca (fibrilacija atrijska)
- Iznenađna i razarajuća bol u grudima, umor, nepravilni otkucaji srca (mogući simptomi srčanog udara) (infarkt miokarda)
- Razarajuća bol u grudima (mogući simptomi problema u srcu) (angina pectoris)
- Kolaps uzrokovan srčanim problemom, tijekom kojeg Vam može ponestati zraka, možete prolijediti, osjetiti hladan znoj i suhoću usta (kardiogeni šok)
- Omaglica, nesvjestica prilikom ustajanja, pad krvnog tlaka prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija)
- Oticanje i crvenilo vene (znak flebitisa)
- Bol u grudima, kašalj, štucavica, ubrzano disanje (znakovi nakupljanja tekućine između slojeva tkiva koji oblažu pluća i prsnu šupljinu) (pleuralni izljev)
- Oticanje trbuha zbog nakupljanja tekućine (ascites)
- Zatvor, nateknuti trbuh, bol u trbuhu (opstrukcija crijeva)
- Proljev, bol u trbuhu, vrućica (mogući znakovi upale debelog crijeva) (kolitis)

- Povraćanje, podrigivanje, bol u gornjem i donjem dijelu trbuha, sa ili bez mučnine i povraćanja (mogući znakovi upale gušterače) (akutni pankreatitis)
- Povraćanje krvi (hematemeza)
- Akutna bol i oticanje trbuha zbog nakupljanja tekućine (hemoragijski ascites)
- Bol u trbuhu, opće loše osjećanje (ileus)
- Smanjenje razine enzima gušterače u krvi (smanjeni enzimi gušterače)
- Žutilo kože i očiju, mučnina, gubitak apetita, tamna mokraća (znakovi problema s jetrom) (hepatocelularna ozljeda)
- Žutilo očiju ili kože (znakovi problema s jetrom) (kolestaza)
- Kongestija jetre
- Zatajenje jetre
- Akutno predbubrežno zatajenje
- Smrt
- Prijelom ključne kosti

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- Oticanje lica/grla i/ili otežano disanje (znakovi i simptomi angioedema)

Druge moguće nuspojave

Druge moguće nuspojave uključuju one navedene u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške, obavijestite svog liječnika ili drugog zdravstvenog radnika.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Gubitak apetita
- Mučnina
- Povraćanje
- Umor

Često: mogu se javiti u do 1 na svakih 10 osoba

- Prekomjerna žeđ, povećano izlučivanje mokraće, povećanje apetita uz gubitak tjelesne težine (znakovi visoke razine šećera u krvi) (hiperglikemija)
- Poremećaj spavanja
- Omaglica
- Poremećeni osjet okusa (disgeuzija)
- Glavobolja
- Osjećaj nedostatka energije, umor (letargija)
- Glavobolja, omaglica (znak visokog krvnog tlaka) (hipertenzija)
- Navale crvenila i navale vrućine
- Nedostatak zraka, otežano disanje (dispneja)
- Oticanje, osjećaj punoće u trbuhu
- Proljev
- Bol u trbuhu
- Zatvor
- Bol u gornjem dijelu trbuha
- Probavne tegobe, bol ili nelagodan osjećaj u gornjem srednjem dijelu trbuha (dispepsija)
- Bol u trbuhu, mučnina (gastritis)
- Žutilo kože i očiju, mogući simptomi velike količine žučnog pigmenta (bilirubina) u krvi
- Gubitak kose (alopecija)
- Bol u mišićima, kostima ili zglobovima
- Mišićni spazam
- Krv u mokraći
- Poremećeni rezultati pretrage mokraće (prisutnost serumskih proteina)
- Kožna reakcija kao što je crvenilo ili oticanje i bol na mjestu primjene injekcije
- Natečene šake, gležnjevi ili stopala (periferni edem)

- Bol na mjestu primjene injekcije
- Zimica
- Umor, zimica, grlobolja, bol u zglobovima ili mišićima (bolest nalik gripi)

Manje često: mogu se javiti u do 1 na svakih 100 osoba

- Iscjedak iz oka uz svrbež, crvenilo i oticanje (znakovi konjunktivitisa)
- Bolno i učestalo mokrenje (mogući simptomi upale mjehura) (cistitis)
- Simptomi gripe poput umora, zimice, grlobolje, bolova u zglobovima ili mišićima (influenca)
- Porast tjelesne težine, umor, gubitak kose, mišićna slabost, osjećaj hladnoće (znakovi nedovoljno aktivne štitne žlijezde) (hipotiroidizam)
- Bol u kostima i zglobovima, prekomjerno mokrenje, bol u trbuhu, slabost, umor (znakovi preaktivne paratiroidne žlijezde) (hiperparatiroidizam)
- Mučnina, nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, zamućenje mokraćne, umor i/ili nelagoda u zglobovima povezana s poremećenim laboratorijskim vrijednostima - visoke razine kalija, mokraćne kiseline i fosfora te niske razine kalcija u krvi (znakovi odumirućih tumorskih stanica) (sindrom lize tumora)
- Prekomjerna emocionalna uznemirenost, zabrinutost (tjeskoba)
- Dezorijentiranost
- Osjećaj gmizanja kukaca po koži (formikacija)
- Osjećaj trnaca i bockanja (osjećaj bockanja, žarenja, trnaca ili utrnulosti) (parestezija)
- Poremećeni osjet njuha (parozmija)
- Omamljenost (somnia) (somnia)
- Problemi s očima
- Omaglica, s osjećajem vrtnje (vrtoglavica)
- Brzi ili nepravilni otkucaji srca (palpitacije)
- Crvenilo i/ili naleti crvenila u licu zbog širenja krvnih žila (vazodilatacija)
- Hladnoća šaka ili stopala
- Blijeda koža (bljedilo)
- Grlobolja (orofaringealna bol)
- Povećana količina pljuvačke
- Osjećaj gušenja
- Suhoća usta
- Vjetrovi
- Bol u probavnom sustavu
- Afte s upalom desni (stomatitis)
- Svijetlocrvena krv u stolici (hematokezija)
- Nelagoda u trbuhu (abdominalna nelagoda)
- Krvarenje iz anusa (rektalno krvarenje)
- Crne stolice (melena)
- Bol u donjem dijelu trbuha
- Osip
- Suha koža
- Oticanje lica
- Prekomjerno znojenje (hiperhidroza)
- Generalizirani svrbež (generalizirani pruritus)
- Poremećeni rezultati pretrage mokraćne (prisutnost leukocita)
- Nevoljno curenje mokraćne (urinarna inkontinencija)
- Rezultat pretrage koji ukazuje na probleme s bubrezima (snižena brzina glomerularne filtracije)
- Problemi s bubrezima
- Oštećenje funkcije bubrega
- Nenormalno stvrdnjavanje, oticanje ili kvržica na mjestu primjene injekcije (masa na mjestu primjene injekcije)
- Umor, nelagoda u prsištu, bol, palpitacije (mogući znakovi srčanih tegoba) (nelagoda u prsištu)
- Bol u prsištu

- Vrućica (pireksija)
- Opće loše osjećanje (malaksalost)
- Bol
- Neuobičajen osjećaj
- Gubitak tjelesne težine
- Fizička onesposobljenost

Tijekom liječenja lijekom Lutathera možete imati i nuspojave u obliku poremećenih rezultata krvnih pretraga, koje Vašem liječniku mogu dati informacije o funkcioniranju nekih dijelova Vašeg tijela

Često: mogu se javiti u do 1 na svakih 10 osoba

- Visoka razina sljedećih enzima:
 - Gama-glutamilttransferaza, alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza u krvi
- Visoka razina kreatinina u krvi
- Niske razine magnezija i natrija u krvi

Manje često: mogu se javiti u do 1 na svakih 100 osoba

- Visoka razina sljedećih enzima:
 - Kreatin fosfokinaze u krvi koja može ukazivati na oštećenje mišića kao što je srce
 - Laktat dehidrogenaze u krvi koja daje informacije o zdravlju određenih organa
- Niske razine kalija, fosfata, kalcija i albumina u krvi
- Visoke razine natrija, kalcija, uree, glikoziliranog hemoglobina, katekolamina i C-reaktivnog proteina u krvi
- Niska razina crvenih krvnih stanica (sniženi hematokrit)
- Prisutnost proteina u mokraći

Tijekom liječenja lijekom Lutathera, mogli biste imati i kirurške/medicinske zahvate

Često

- Transfuzija krvi

Manje često

- Radi dreniranja tekućine iz peritonealne šupljine, prostora između trbušne stijenke i organa (drenaža abdominalne šupljine)
- Radi filtriranja krvi kako bi se iz tijela izbacile štetne otpadne tvari, višak soli i voda (dijaliza)
- Radi postavljanja stenta
- Radi drenaže apscesa
- Radi umetanja gastrointestinalne sonde
- Radi prikupljanja matičnih stanica iz Vaše koštane srži (prikupljanje koštane srži)
- Radi uklanjanja polipa iz kolona, koji se naziva i debelo crijevo (polipektomija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili specijalista nuklearne medicine. To 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 čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Lijek Lutathera se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti i vremena navedenih na naljepnici iza „Rok valjanosti“.
- Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od ionizirajućeg zračenja (olovna zaštita).

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lutathera sadrži

- Djelatna tvar je lutecijev[¹⁷⁷Lu] oksodotreotid. Jedan mL otopine za infuziju sadrži 370 MBq lutecijeva[¹⁷⁷Lu] oksodotreotida na datum i vrijeme kalibracije.
- Drugi sastojci su: acetatna kiselina, natrijev acetat, gentizatna kiselina, askorbatna kiselina, pentetatna kiselina, natrijev klorid, natrijev hidroksid, voda za injekcije (pogledajte dio 2. „Lutathera sadrži natrij“).

Kako Lutathera izgleda i sadržaj pakiranja

Lijek Lutathera je bistra, bezbojna do blago žuta otopina za infuziju, isporučena u prozirnoj, bezbojnoj staklenoj bočici tipa I, koja je zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i zapečaćena aluminijskim prstenom.

Svaka bočica sadrži volumen u rasponu od 20,5 do 25,0 mL otopine koja odgovara aktivnosti od 7400 MBq na datum i vrijeme infuzije.

Bočica je zatvorena unutar olovnog spremnika radi zaštite.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
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 Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Italija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Tel: +49 911 2730

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 22920 63900

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

Suomi/Finland

SAM Nordic
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 8 720 58 22

Sverige

SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je 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.