

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutathera 370 MBq/ml roztwór do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 370 MBq lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) w dniu i godzinie kalibracji.

Całkowita aktywność produktu leczniczego w jednodawkowej fiolce wynosi 7 400 MBq w dniu i godzinie infuzji. Biorąc pod uwagę stałą aktywność wolumetryczną 370 MBq/ml w dniu i godzinie kalibracji, każda fiolka zawiera objętość od 20,5 do 25,0 ml roztworu w celu zapewnienia wymaganej aktywności w dniu i godzinie infuzji.

Okres półtrwania lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) wynosi 6,647 dni. Lutet ( $^{177}\text{Lu}$ ) ulega rozpadowi, któremu towarzyszy emisja cząstek  $\beta^-$ , do stabilnego hafnu ( $^{177}\text{Hf}$ ) z najliczniej występującymi cząstkami  $\beta^-$  (79.3%) o maksymalnej energii 0,497 MeV. Średnia energia cząstek beta wynosi w przybliżeniu 0,13 MeV. Rozpadowi towarzyszy również promieniowanie gamma o niskiej energii wynoszące przykładowo 113 keV (6,2%) i 208 keV (11%).

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jeden ml roztworu zawiera 0,14 mmol (3,2 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub jasno żółty roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lutathera jest przeznaczony do leczenia nieoperacyjnych lub z przerzutami, postępujących, dobrze zróżnicowanych (G1 i G2) guzów neuroendokrynnych trzustki i przewodu pokarmowego (*ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETs*) z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Lutathera powinien być podawany wyłącznie przez osoby upoważnione do obchodzenia się z preparatami radiofarmaceutycznymi w wyznaczonych warunkach klinicznych (patrz punkt 6.6) i po przeprowadzeniu oceny przez lekarza posiadającego odpowiednie przygotowanie.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lutathera, obrazowanie receptorów somatostatyny (za pomocą scyntygrafii lub tomografii pozytonowej [PET]) musi potwierdzić nadekspresję takich receptorów w tkance guza z wychwytem guza co najmniej równym prawidłowemu wychwytowi w wątrobie (wskaźnik wychwytu guza  $\geq 2$ ).

## Dawkowanie

### Dorośli

Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Lutathera u dorosłych obejmuje 4 infuzje po 7 400 MBq każda. Zalecany odstęp pomiędzy każdym podaniem wynosi 8 tygodni i można go wydłużyć aż do 16 tygodni w przypadku występowania objawów toksyczności modyfikującej dawkę (ang. DMT) (patrz Tabela 5).

W celu ochrony nerek roztwór aminokwasów należy podawać dożylnie przez 4 godziny. Infuzję roztworu aminokwasów należy rozpocząć na 30 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Lutathera.

### Roztwór aminokwasów

Roztwór aminokwasów może być przygotowany jako produkt złożony, zgodnie z dobrą praktyką szpitalną przygotowywania sterylnych produktów leczniczych oraz zgodnie ze składem podanym w Tabeli 1.

**Tabela 1. Skład standardowego roztworu aminokwasów**

Związek	Ilość
Lizyna	25 g
Arginina	25 g
Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do infuzji	1 l

Alternatywnie można zastosować niektóre dostępne w sprzedaży roztwory aminokwasów, jeśli są zgodne ze specyfikacją opisaną w Tabeli 2.

**Tabela 2. Specyfikacja dostępnych w sprzedaży roztworów aminokwasów**

Charakterystyka	Specyfikacja
Zawartość lizyny	Od 18 do 24 g
Zawartość argininy	Od 18 do 24 g
Objętość	Od 1,5 l do 2,2 l
Osmolarność	< 1 050 mOsmol

Biorąc pod uwagę dużą ilość aminokwasów, znaczną objętość i fakt, że dostępne w sprzedaży roztwory muszą spełniać powyższe specyfikacje, produkt złożony przygotowany w szpitalu uważa się za produkt leczniczy z wyboru w związku z jego mniejszą całkowitą objętością do podania i mniejszą osmolarnością.

### Monitorowanie leczenia

Przed każdym podaniem i podczas leczenia wymagane jest przeprowadzanie testów biologicznych ponownie oceniających stan pacjenta i dostosowujących w razie potrzeby protokół terapeutyczny (dawkę, odstępy pomiędzy kolejnymi infuzjami i liczbę infuzji).

Badania laboratoryjne konieczne do przeprowadzenia przed każdą infuzją jako minimum obejmują:

- Ocenę parametrów biochemicznych czynności wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], stężenie albumin i bilirubiny)
- Czynności nerek (stężenie kreatyniny i klirens kreatyniny)
- Badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny [Hb], liczba białych krwinek, liczba płytek)

Te badania należy wykonywać co najmniej raz w ciągu 2-4 tygodni przed podaniem i wkrótce po podaniu produktu leczniczego. Ponadto zaleca się przeprowadzanie tych badań co 4 tygodnie przez co najmniej 3 miesiące po ostatniej infuzji produktu leczniczego Lutathera, a następnie co 6 miesięcy, aby móc wykryć ewentualne odległe działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Dawkowanie może wymagać modyfikacji na podstawie wyników tych badań.

### Modyfikacja dawki

W niektórych okolicznościach może okazać się konieczne czasowe wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Lutathera, dostosowanie dawki po pierwszym podaniu, a nawet definitywne przerwanie leczenia (patrz Tabela 3 - Tabela 5 i Ilustracja 1).

**Tabela 3. Kryteria trwałego przerwania leczenia produktem leczniczym Lutathera**

<b>Należy definitywnie przerwać leczenie produktem leczniczym Lutathera u pacjentów, u których wystąpiły lub którym zagraża wystąpienie któregoś z poniższych stanów podczas leczenia:</b>
Ciężka niewydolność krążenia (określona jako stopnia III lub IV wg klasyfikacji New York Heart Association [NYHA])
Ciąża
Nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancje pomocnicze produktu leczniczego
Jeśli określone działania niepożądane po podaniu tego produktu leczniczego są trwałe lub występują ich nawroty, takie jak odległe objawy toksyczności hematologicznej 3-4 stopnia (G3-G4) (patrz Tabela 5).

**Tabela 4. Kryteria czasowego wstrzymania leczenia produktem leczniczym Lutathera**

<b>Należy wstrzymać czasowo leczenie produktem leczniczym Lutathera u pacjentów, u których wystąpiły poniższe stany:</b>	
<b>Kryterium</b>	<b>Działanie</b>
Obecność współistniejącej choroby (np. zakażenie dróg moczowych), które w opinii lekarza może zwiększać ryzyko związane z podawaniem produktu leczniczego Lutathera.	Leczenie należy wstrzymać czasowo aż do ustąpienia lub stabilizacji choroby. Leczenie można wznowić po ustąpieniu lub stabilizacji choroby.
Poważna operacja.	Należy odczekać 12 tygodni, licząc od daty operacji, przed wznowieniem podawania produktu leczniczego Lutathera.
Ciężkie lub niektóre określone działania niepożądane produktu leczniczego Lutathera.	Patrz Tabela 5.

**Tabela 5. Instrukcje modyfikacji dawki**

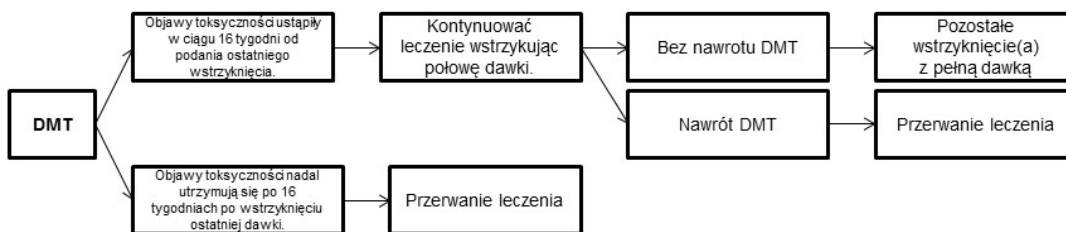
<b>Dawkę produktu leczniczego Lutathera należy dostosować po wystąpieniu następujących ciężkich działań niepożądanych.</b>	
<b>Ciężkie działania niepożądane Kryteria toksyczności modyfikującej dawkę (ang. DMT)</b>	<b>Działanie</b>
Trombocytopenia 2. lub wyższego stopnia (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE)**.	1. Czasowe przerwanie leczenia. 2. Należy monitorować parametry biologiczne co 2 tygodnie i w razie potrzeby stosować odpowiednie leczenie; w przypadku niewydolności nerek zalecane jest dobre nawodnienie, jeśli nie ma do tego przeciwwskazań. a. <b><u>Jeśli obserwowane objawy toksyczności nadal występują</u></b> po 16 tygodniach od podania ostatniej infuzji, leczenie produktem leczniczym Lutathera należy ostatecznie przerwać.
Jakiegokolwiek objawy toksyczności hematologicznej 3. lub wyższego stopnia (CTCAE)**, oprócz limfopenii.	
Działanie toksyczne na nerki określone jako klirens kreatyniny < 40 ml/min lub wzrost o 40% w porównaniu do początkowego stężenia kreatyniny w osoczu ze zmniejszeniem o ponad 40% w porównaniu do początkowego klirensu kreatyniny.	

<p>Toksyczne działanie na wątrobę określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubinemia &gt; 3 x górna granica normy (GGN),</li> <li>• lub hypoalbuminemia &lt; 30 g/l ze zmniejszeniem współczynnika protrombinowego &lt; 70%.</li> </ul>	<p>b. <b>Jeśli obserwowane objawy toksyczności ustapia</b> w ciągu 16 tygodni od podania ostatniej infuzji, możliwe jest kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Lutathera podając w infuzji połowę dawki (3 700 MBq)*.</p>
<p>Jakiegokolwiek inne toksyczne działanie CTCAE 3. stopnia lub 4. stopnia** o prawdopodobnym związku z produktem leczniczym Lutathera.</p>	<p>3. Jeśli zmniejszona o połowę dawka jest dobrze tolerowana (tj. nie występują objawy toksyczności modyfikującej dawkę), następane pozostałe dawki należy podawać w pełnej dawce (tj. 7 400 MBq); jednak jeśli wystąpią objawy toksyczności modyfikującej dawkę po podaniu dawki zmniejszonej o połowę, leczenie produktem leczniczym Lutathera należy ostatecznie przerwać.</p>

\* Równocześnie podawana infuzja aminokwasów jest zawsze podawana w pełnej dawce (patrz punkt 4.4).

\*\* CTCAE: Standardowe Kryteria Terminologiczne Działań Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka

### Ilustracja 1. Schemat instrukcji modyfikacji dawki



#### *Szczególne populacje pacjentów*

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne nie wskazuje różnic w odpowiedzi pomiędzy starszymi i młodszymi pacjentami. Niemniej ponieważ u starszych pacjentów (w wieku  $\geq 70$  lat) opisano zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej, zaleca się ścisłą obserwację umożliwiającą niezwłoczną zmianę dawki (DMT) w tej populacji pacjentów.

##### Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na możliwość zwiększonego narażenia na promieniowanie jonizujące u tych pacjentów konieczne jest dokładne rozważenie dawki radioaktywności, jaka ma być podana. Nie badano profilu farmakokinetycznego lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), dlatego leczenie produktem leczniczym Lutathera u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ponieważ wiadomo, że ten produkt leczniczy jest wydalany głównie przez nerki, w trakcie leczenia należy częściej monitorować pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Dodatkowe informacje dotyczące leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek patrz Tabela 5 w punkcie 4.2 i 4.4.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na możliwość zwiększonego narażenia na promieniowanie jonizujące u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne jest dokładne rozważenie dawki radioaktywności, jaka ma być podana. Nie badano profilu farmakokinetycznego lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Lutathera.

Dodatkowe informacje dotyczące leczenia pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek patrz Tabela 5 i punkt 4.4.

### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Lutathera nie jest stosowany u dzieci i młodzieży w leczeniu GEP-NET (z wyjątkiem nerwiaka zarodkowego [ang. *neuroblastoma*], nerwiaka zarodkowego zwojowego [ang. *neuroganglioblastoma*], guza chromochłonnego [ang. *pheochromocytoma*]).

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Lutathera jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest to gotowy do stosowania preparat radiofarmaceutyczny do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy Lutathera należy podawać w powolnej infuzji trwającej około 30 minut, jednocześnie z roztworem aminokwasów podawanym w osobnej infuzji dożylniej. Nie podawać tego produktu leczniczego w postaci bolusa.

Produkty lecznicze o działaniu przeciwwymiotnym w ramach premedykacji należy podawać we wstrzyknięciu na 30 minut przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów.

Zalecaną metodą infuzyjną podawania produktu leczniczego Lutathera jest metoda grawitacyjna. Podczas podawania należy stosować zalecane środki ostrożności (patrz punkt 6.6).

Produkt leczniczy Lutathera należy podawać w infuzji bezpośrednio z oryginalnego opakowania. Nie otwierać fiołki ani nie przenosić roztworu do innego pojemnika. Podczas podawania należy używać wyłącznie jednorazowych materiałów.

Produkt leczniczy należy podawać przez cewnik dożylny umieszczony w żyłę wyłącznie w celu podania infuzji.

### *Wymagania*

#### Przechowywanie fiołki

- Pojemnik z polimetakrylanu-metylowego (PMMA), przejrzysty pojemnik chroniący przed promieniowaniem i umożliwiający wzrokową kontrolę fiołki,
- Lub pojemnik z ołowiu, w którym produkt leczniczy Lutathera jest dostarczany.

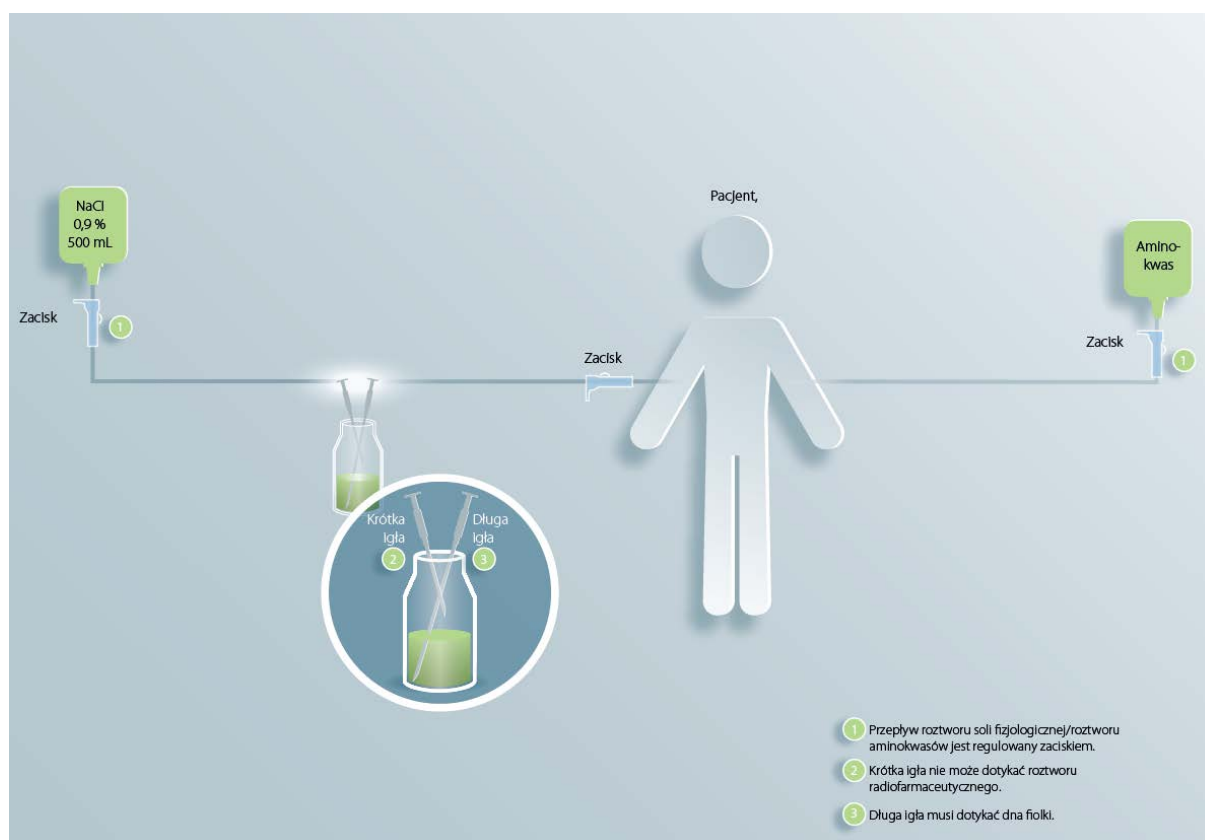
#### Przygotowanie pomieszczenia i urządzeń

- Pomieszczenie podawania:
  - Posadzka i meble powinny być zakryte papierowymi ręcznikami w celu ochrony przed przypadkowym skażeniem.
- Produkty lecznicze, które mają być podane:
  - Jedna fiołka produktu leczniczego Lutathera
  - Jeden worek chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań (500 ml)
  - Worek(-ki) z roztworem aminokwasów
  - Produkty lecznicze przeciwwymiotne
- Materiały i sprzęt medyczny:
  - Dwa (2) stojaki do infuzji
  - Jedna (1) długa igła (90 – 100 mm)
  - Jedna (1) krótka igła
  - Dwa (2) zestawy do infuzji grawitacyjnej z zaciskiem do regulacji lub zatrzymania przepływu (jeden dla produktu leczniczego Lutathera, drugi dla podawania roztworu aminokwasów)
  - Dwa (2) obwodowe dożylnie cewniki plastikowe
  - Jedna (1) sterylna linia przewodów z zaciskiem do regulowania lub zatrzymania przepływu
  - Para szczypiec (do postępowania z produktem leczniczym Lutathera)
  - Skalibrowany system pomiaru aktywności i licznik Geigera w celu monitorowania aktywności produktu leczniczego Lutathera

Procedura podłączenia przewodu do fiolki z produktem leczniczym Lutathera (patrz Ilustracja 2):

- Linia przewodów powinna być wstępnie napełniona roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, a następnie podłączona za pośrednictwem cewnika żylnego uprzednio umieszczonego w ramieniu pacjenta.
- Zestaw infuzyjny powinien być podłączony do worka z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań i napełniony poprzez otwarcie zacisku.
- Krótką igłę należy umieścić we fiolce produktu leczniczego Lutathera w taki sposób, aby nie stykała się z roztworem radiofarmaceutyku. Umożliwi to wyrównanie ciśnienia i zmniejszy ryzyko przecieku.
- Następnie krótką igłę należy połączyć ze wstępnie napełnionym zestawem do infuzji.
- Długą igłę należy podłączyć do wstępnie napełnionej linii przewodów i umieścić we fiolce z produktem leczniczym Lutathera, w taki sposób, aby dotykała dna fiolki. Umożliwi to pełne usunięcie roztworu radiofarmaceutyku.
- Przepływ roztworu radiofarmaceutyku należy regulować za pomocą zacisku.

**Ilustracja 2. Infuzja grawitacyjna - schemat połączenia przewodów**



Procedura podawania (metoda grawitacyjna)

Podczas infuzji przepływ roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań zwiększa ciśnienie we fiolce z produktem leczniczym Lutathera, ułatwiając przepływ produktu do cewnika umieszczonego w żyłę obwodową pacjenta.

Zaleca się dokładne monitorowanie objawów czynności życiowych podczas infuzji.

1. W żyłach obwodowych pacjenta należy umieścić dwa dożylnie cewniki plastikowe, po jednym w każdym ramieniu.
2. Cewniki powinny być podłączone do zestawów infuzyjnych (jeden dla produktu leczniczego Lutathera, drugi dla podawania roztworu aminokwasów).
3. Premedykacja produktem leczniczym przeciwwymiotnym powinna być podana na 30 minut przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów.

4. Podanie roztworu aminokwasów należy rozpocząć na 30 minut przed podaniem produktu leczniczego Lutathera, a szybkość przepływu powinna wynosić od 250 do 550 ml/h (zależnie od rodzaju roztworu). Roztwór aminokwasów należy podawać w infuzji trwającej 4 godziny. W przypadku roztworów dostępnych w sprzedaży nie zaleca się szybkości infuzji poniżej 320 ml/h. W przypadku silnych nudności lub wymiotów podczas infuzji roztworu aminokwasów można podać produkt leczniczy przeciwwymiotny należący do innej grupy farmakologicznej.
5. Aktywność we fiolce z produktem leczniczym Lutathera należy mierzyć niezwłocznie przed infuzją za pomocą skalibrowanego systemu do pomiaru aktywności.
6. Infuzję produktu leczniczego Lutathera należy rozpocząć 30 minut po rozpoczęciu infuzji roztworu aminokwasów, z szybkością infuzji wynoszącą około 400 ml/h (taka szybkość infuzji należy traktować jako orientacyjną i należy ją dostosować do stanu żył pacjenta). Produkt leczniczy Lutathera należy podawać w infuzji trwającej od 20 do 30 minut. Podczas całej infuzji należy utrzymywać we fiolce stałe ciśnienie. Podawanie produktu leczniczego Lutathera należy rozpocząć od otwarcia w pierwszej kolejności linii przewodów podłączonych do żyły obwodowej pacjenta, a następnie otwarcia zestawu infuzyjnego podłączonego do worka z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Należy dostosować wysokość stojaka do infuzji w celu skompensowania zwiększenia lub zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki. Jeśli możliwe, należy unikać przesuwania ramienia pacjenta (nadmierne wyprostowanie lub wyciągnięcie, które może prowadzić do ucisku żyły).
7. Przepływ produktu leczniczego Lutathera z fiolki w kierunku pacjenta należy monitorować przez cały czas trwania infuzji. Niezwłocznie po rozpoczęciu infuzji, należy zmierzyć za pomocą licznika Geigera aktywność nad klatką piersiową pacjenta, aby sprawdzić obecność produktu leczniczego Lutathera w krwiobiegu. Kolejne pomiary emisji aktywności należy przeprowadzać w przybliżeniu co 5 minut, na poziomie klatki piersiowej pacjenta i fiolki. Podczas infuzji emisja aktywności z klatki piersiowej pacjenta powinna stopniowo wzrastać, natomiast emisja aktywności z fiolki z produktem leczniczym Lutathera powinna maleć.
8. Aby zapewnić pełne podanie, fiolkę produktu leczniczego Lutathera należy utrzymywać pod jednakowym ciśnieniem. Poziom roztworu we fiolce powinien pozostawać jednakowy przez cały czas trwania infuzji. Kontrole wzrokowe poziomów roztworu należy powtarzać podczas podawania bezpośrednio sprawdzając je wzrokowo (jeśli używany jest pojemnik PMMA) lub przy użyciu pary szczypiec do postępowania z fiolką, jeśli używany jest ołowiany pojemnik transportowy.
9. Infuzje należy przerwać, kiedy emisja aktywności z fiolki pozostanie niezmienną przez kilka minut (lub podczas dwóch kolejnych pomiarów). Jest to jedyny parametr pozwalający na stwierdzenie zakończenia procedury. Objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań niezbędna do ukończenia infuzji może być różna.
10. Łączna podana aktywność jest równa aktywności we fiolce przed infuzją minus aktywność pozostała we fiolce po infuzji. Pomiary należy wykonywać za pomocą tego samego skalibrowanego systemu.

W poniższej tabeli podsumowano wymagane procedury podczas kursu leczenia produktem leczniczym Lutathera przy użyciu metody grawitacyjnej:

**Tabela 6. Procedura podania produktu leczniczego przeciwwymiotnego, roztworu aminokwasów i produktu leczniczego Lutathera**

Podane produkty lecznicze	Czas rozpoczęcia (min)	Szybkość infuzji (ml/h)	Czas trwania
Produkt leczniczy przeciwwymiotny	0	-	Bolus



Podane produkty lecznicze	Czas rozpoczęcia (min)	Szybkość infuzji (ml/h)	Czas trwania
Roztwór aminokwasów, przygotowany odręcznie (1 l) lub dostępny w sprzedaży (od 1,5 l do 2,2 l)	30	250 - 550 (nie < 320 ml/h w przypadku roztworów gotowych)	4 godziny
Produkt leczniczy Lutathera z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań	60	400	Od 20 do 30 minut

Instrukcja dotycząca produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Informacje dotyczące przygotowania pacjenta patrz punkt 4.4.

Zalecenia w przypadku wynacznienia, patrz punkt 4.4.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzona lub podejrzewana ciąża lub gdy nie można wykluczyć ciąży (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci z niewydolnością nerek z klirensem kreatyniny < 30 ml/min

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Pacjenci z czynnikami ryzyka

Pacjent z obecnym którymkolwiek z poniższych stanów jest bardziej podatny na wystąpienie działań niepożądanych. Dlatego zaleca się podczas leczenia częstsze monitorowanie tych pacjentów. Patrz Tabela 5 w przypadku wystąpienia objawów toksyczności modyfikującej dawkę.

- Nieprawidłowości budowy nerek lub dróg moczowych;
- Nietrzymanie moczu;
- Łagodna lub umiarkowana przewlekła choroba nerek z klirensem kreatyniny  $\geq 50$  ml/min;
- Wcześniejsza chemioterapia;
- Objawy toksyczności hematologicznej 2. lub wyższego stopnia (CTCAE) przed leczeniem z wyjątkiem limfopenii;
- Przerzuty do kości;
- Wcześniejsze onkologiczne leczenie radiometaboliczne związkami radiojodu ( $^{131}\text{I}$ ) lub jakiegokolwiek inne leczenie z użyciem nieosłoniętych źródeł promieniotwórczości;
- W wywiadzie inne guzy złośliwe, o ile u pacjenta nie nastąpiła remisja choroby utrzymująca się co najmniej przez 5 lat.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania i profil tolerancji produktu leczniczego Lutathera (patrz punkt 4.8), nie zaleca się rozpoczynania leczenia w następujących przypadkach:

- Wcześniejsza radioterapia obejmująca zewnętrzne napromienianie wiązką obejmująca ponad 25% szpiku kostnego;
- Ciężka niewydolność krążenia, określona jako stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA;
- Niewydolność nerek z klirensem kreatyniny < 50 ml/min;
- Zaburzenia czynności hematologicznych z Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dL), płytkami < 75 G/l ( $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) lub liczbą leukocytów < 2 G/L ( $2\,000/\text{mm}^3$ ) (z wyjątkiem limfopenii);
- Zaburzenia czynności nerek z całkowitą bilirubinemią > 3 krotność górnej granicy normy lub albuminemią < 30 g/l i zmniejszeniem współczynnika protrombinowego < 70%;
- Pacjenci z negatywnymi lub mieszanymi zmianami trzewnymi pod względem obecności receptorów dla somatostatyny (wskaźnik wychwyty guza < 2) zgodnie z wynikami obrazowania w kierunku receptora somatostatyny.

Niemniej, jeśli lekarz zdecyduje o rozpoczęciu leczenia, pacjentowi należy przekazać wyraźne informacje o ryzyku związanym z podaniem produktu leczniczego Lutathera. Dawkowanie może być dostosowane do stanu zdrowia pacjenta według uznania lekarza.

#### Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione prawdopodobną korzyścią. W każdym przypadku należy podać możliwie najmniejszą dawkę promieniowania, która pozwoli uzyskać wymagane działanie terapeutyczne.

#### Ochrona nerek i zaburzenia czynności nerek

Ponieważ lutetu oksodotretyd ( $^{177}\text{Lu}$ ) jest niemal wyłącznie usuwany przez nerki, konieczne jest jednoczesne podawanie roztworu aminokwasów zawierającego aminokwasy L-lizynę i L-argininę. Roztwór aminokwasów przyczyni się do zmniejszenia ponownego wchłaniania lutetu oksodotretydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) przez kanaliki proksymalne, powodując istotne zmniejszenie dawki promieniowania pochłoniętego przez nerki (patrz punkt 4.2). Po podaniu zalecanego roztworu aminokwasów w infuzji trwającej 4 godziny, zgłaszano średnie zmniejszenie narażenia na promieniowanie jonizujące w nerkach wynoszące około 47%.

Nie zaleca się zmniejszania ilości roztworu aminokwasów w przypadku dostosowania dawki produktu leczniczego Lutathera.

Pacjentów należy zachęcić do jak najczęstszego opróżniania pęcherza moczowego podczas podawania aminokwasów i w godzinach po podaniu.

Czynność nerek oznacza się za pomocą stężenia kreatyniny w surowicy i należy oceniać wyliczony klirens kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie i co najmniej przez pierwszy rok po leczeniu (patrz punkt 4.2).

Informacje dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami nerek patrz punkt 4.2.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ u wielu pacjentów kierowanych do leczenia produktem leczniczym Lutathera występują przerzuty do wątroby, u pacjentów często mogą występować zmiany w parametrach biochemicznych czynności wątroby przed leczeniem. Dlatego zaleca się monitorowanie aktywności AlAT, AspAT oraz stężenia bilirubiny i albumin w surowicy podczas leczenia (patrz punkt 4.2).

Informacje dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami wątroby patrz punkt 4.2.

#### Nudności i wymioty

W celu uniknięcia nudności i wymiotów związanych z leczeniem na 30 minut przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów należy podać w bolusie dożylnym produkt leczniczy przeciwwymiotny (patrz punkt 4.2).

#### Jednoczesne stosowania analogów somatostatyny

Może okazać się konieczne równoczesne podanie tzw. zimnych analogów somatostatyny w celu opanowania objawów choroby. Należy unikać podawania długodziałających analogów somatostatyny w ciągu 30 dni przed podaniem produktu leczniczego Lutathera. Jeśli konieczne pacjenci mogą być leczeni krótko działającymi analogami somatostatyny w ciągu 4 tygodni poprzedzających podanie produktu leczniczego Lutathera do 24. godziny przed podaniem produktu leczniczego Lutathera.

#### Zaburzenia czynności szpiku kostnego i (lub) liczby krwinek

W związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych, liczbę krwinek należy monitorować przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia oraz do czasu ustąpienia wszelkich ewentualnych objawów toksyczności (patrz punkt 4.2).

#### Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka

Późne wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki (AL) obserwowano po leczeniu produktem leczniczym Lutathera (patrz punkt 4.8), występujące po około 28 miesiącach (9 – 41) w przypadku MDS i po 55 miesiącach (32 - 125) w przypadku AL po zakończeniu leczenia. Nie jest znana etiologia wtórnych nowotworów szpiku kostnego związanych z leczeniem (t-MNs). Sugeruje się, że czynniki takie jak wiek >70 lat, zaburzenia czynności nerek, cytopenie przed rozpoczęciem leczenia, szereg wcześniejszych terapii, wcześniejsze narażenie na produkty lecznicze

chemioterapeutyczne (szczególnie produkty lecznicze alkilujące) i wcześniejsza radioterapia stanowią potencjalne ryzyko i (lub) czynniki prognostyczne MDS lub AL.

#### Przełom hormonalny

Przełom związany z nadmiernym uwolnieniem hormonów lub substancji biologicznie czynnych może nastąpić po leczeniu produktem leczniczym Lutathera, dlatego w niektórych przypadkach należy brać pod uwagę obserwację pacjentów (np. pacjentów z niedostateczną kontrolą farmakologiczną objawów) poprzez ich pozostanie w szpitalu przez noc. W niektórych przypadkach przełomów hormonalnych zalecane leczenie obejmuje: duże dawki podawanych dożylnie analogów somatostatyny, płynoterapię dożylną, kortykosteroidy i skorygowanie zaburzeń elektrolitowych u pacjentów z biegunką i (lub) wymiotami.

#### Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza po terapii lekami zawierającymi lutet ( $^{177}\text{Lu}$ ). Pacjenci z niewydolnością nerek i dużą łączną objętością guzów mogą być w grupie podwyższonego ryzyka i w ich przypadku należy zachować większą ostrożność. Należy ocenić czynność nerek oraz równowagę elektrolitową w punkcie wyjściowym oraz w trakcie leczenia.

#### Zasady ochrony radiologicznej

Produkt leczniczy Lutathera powinien być zawsze podawany za pośrednictwem cewnika dożylnego umieszczonego w żyłę wyłączenie w tym celu.

Prawidłową pozycję cewnika należy kontrolować przed i w trakcie infuzji. Pacjenci leczeni lutetu oksodotreotypem ( $^{177}\text{Lu}$ ) powinni być izolowani od innych osób podczas podawania i do czasu osiągnięcia limitów promieniowania określonych przez obowiązujące przepisy, zwykle w ciągu 4-5 godzin od podania produktu leczniczego. Lekarz medycyny nuklearnej powinien określić, kiedy pacjent może opuścić kontrolowany obszar szpitala, tj. kiedy narażenie na promieniowanie jonizujące osób trzecich nie przekracza limitów określonych w przepisach.

Po podaniu produktu leczniczego Lutathera pacjent powinien być zachęcany do jak najczęstszego opróżniania pęcherza moczowego. Pacjentom należy polecić wypijanie znacznych ilości wody (1 szklanka co godzinę) w dniu podania infuzji i w kolejnym dniu w celu ułatwienia usuwania. Ponadto należy zalecić pacjentowi codzienne wypróżnienia, a w razie potrzeby użycie środka o działaniu przeczyszczającym. Mocz i kał należy usuwać zgodnie z krajowymi zarządzeniami.

O ile skóra pacjenta nie została skażona, np. w wyniku przecieku zestawu do infuzji lub nietrzymania moczu, nie przewiduje się skażenia skóry i treści wymiocin. Niemniej zaleca się, aby podczas standardowej opieki lub badań z użyciem wyrobów medycznych lub innych instrumentów, które mają kontakt ze skórą (np. elektrokardiogram (EKG)), stosować podstawowe środki ostrożności takie jak noszenie rękawiczek, instalacja materiału-elektrody przed rozpoczęciem infuzji radiofarmaceutyku, zmiana materiału-elektrody po pomiarze oraz na koniec monitorowanie radioaktywności sprzętu po użyciu.

Zanim pacjent zostanie wypisany ze szpitala lekarz medycyny nuklearnej powinien wyjaśnić zasady niezbędnej ochrony przed promieniowaniem podczas kontaktów z członkami rodziny i osobami trzecimi oraz ogólne środki ostrożności, których pacjent powinien przestrzegać podczas codziennych czynności po leczeniu (podanych w kolejnym akapicie i w ulotce załączonej do opakowania) w celu ograniczenia do minimum ekspozycji innych osób na promieniowanie.

W ciągu 7 dni po podaniu produktu leczniczego Lutathera należy unikać bliskich kontaktów z innymi osobami, a w przypadku dzieci i kobiet w ciąży kontakt należy ograniczyć do czasu poniżej 15 minut każdego dnia, przy zachowaniu dystansu co najmniej 1 metra. Pacjenci powinni spać w oddzielnej sypialni przez 7 dni, a w przypadku partnerek w ciąży i dzieci należy ten okres wydłużyć do 15 dni.

#### *Zalecane pomiary w przypadku wynaczynienia*

Należy nosić jednorazowe rękawice ochronne. Infuzję produktu leczniczego należy niezwłocznie przerwać i usunąć urządzenie do podawania (cewnik itp.). Należy poinformować lekarza medycyny nuklearnej i farmaceutę szpitalnego.

Wszystkie materiały urządzeń do podawania powinny być zatrzymane w celu pomiaru aktywności resztkowej i aktywności rzeczywiście podanej oraz na koniec należy określić dawkę pochłoniętą. Obszar wynacznienia należy zaznaczyć niezmywalnym markerem i, jeśli możliwe, wykonać zdjęcie. Ponadto zaleca się zapisanie godziny wynacznienia i szacunkowej objętości wynacznienia. Aby kontynuować infuzję produktu leczniczego Lutathera, konieczne jest użycie nowego cewnika, jeśli możliwe, założonego w żyłę w drugim ramieniu.

Jeśli nastąpiło wynacznienie, nie wolno podawać żadnego innego produktu leczniczego w tym samym miejscu.

W celu przyspieszenia rozproszenia produktu leczniczego i zapobieżenia zaleganiu w tkance zaleca się zwiększenie przepływu krwi poprzez uniesienie danego ramienia. Zależnie od przypadku można rozważyć odessanie wynacznionego płynu, wstrzyknięcie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu przepłukania, założenie ciepłego kompresu lub podkładki ogrzewającej w miejscu podania infuzji w celu przyspieszenia rozszerzenia naczyń.

Należy leczyć objawy, szczególnie stan zapalny i (lub) ból. Zależnie od sytuacji lekarz medycyny nuklearnej powinien poinformować pacjenta o ryzyku związanym z obrażeniami powstałymi w wyniku wynacznienia i przekazać wskazówki odnośnie potencjalnego leczenia i niezbędnej obserwacji. Obszar wynacznienia należy monitorować do czasu wypisania pacjenta ze szpitala. Zależnie od nasilenia taki przypadek należy zgłosić jako działanie niepożądane.

#### Pacjenci z nietrzymaniem moczu

Podczas pierwszych 2 dni po podaniu tego produktu leczniczego należy stosować specjalne środki ostrożności w przypadku pacjentów z nietrzymaniem moczu, aby uniknąć rozprzestrzenienia skażenia radioaktywnego. Obejmuje to konieczność właściwego postępowania z wszelkimi materiałami, które mogły być skażone moczem.

#### Pacjenci z przerzutami do mózgu

Brak danych dotyczących skuteczności u pacjentów ze znanymi przerzutami do mózgu, dlatego należy indywidualnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów.

#### Wtórne nowotwory złośliwe

Narażenie na promieniowanie jonizujące wiąże się z możliwością wywołania i rozwoju nowotworu, a także wad wrodzonych. Dawka promieniowania wynikająca z ekspozycji terapeutycznej może powodować większą częstość występowania nowotworu i mutacji. We wszystkich przypadkach niezbędne jest upewnienie się, że ryzyko wynikające z ekspozycji jest mniejsze niż wynikające z samej choroby.

#### Szczególne ostrzeżenia

Ten produkt leczniczy zawiera maksymalnie 3,5 mmol (81,1 mg) sodu na dawkę. Należy wziąć pod uwagę tę informację u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Środki ostrożności dotyczące narażenia środowiska podano w punkcie 6.6.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Somatostatyna i jej analogi kompetywnie wiążą się z receptorami dla somatostatyny. Dlatego należy unikać podawania długo działających analogów somatostatyny w ciągu 30 dni przed podaniem tego produktu leczniczego. Jeśli konieczne pacjenci mogą być leczeni krótko działającymi analogami somatostatyny w ciągu 4 tygodni poprzedzających podanie produktu leczniczego Lutathera i do 24 godziny przed jego podaniem.

Istnieją pewne dowody potwierdzające, że kortykosteroidy mogą powodować zmniejszenie ekspresji receptorów SST2. Dlatego w ramach ostrożności należy unikać wielokrotnego podawania dużych dawek glikokortykosteroidów podczas leczenia produktem leczniczym Lutathera. Pacjenci przewlekle stosujący glikokortykosteroidy powinni być dokładnie oceniani w zakresie dostatecznej ekspresji receptorów dla somatostatyny. Nie wiadomo, czy występują interakcje pomiędzy

glikokortykosteroidami stosowanymi okresowo w zapobieganiu nudnościom i wymiotom podczas podawania produktu leczniczego Lutathera. Dlatego należy unikać stosowania glikokortykosteroidów jako produktów leczniczych zapobiegających wymiotom. W przypadku, gdy wcześniej stosowane produkty lecznicze przeciwwymiotne były nieskuteczne, można podać pojedynczą dawkę kortykosteroidów, pod warunkiem, że nie zostaną one podane przed rozpoczęciem lub w ciągu godziny po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Lutathera.

Brak hamowania lub istotnej indukcji ludzkich CYP450 enzymów, brak swoistej interakcji z glikoproteiną P (białko transportowe biorące udział w przenoszeniu cząsteczek przez błonę komórkową wbrew gradientowi stężeń) oraz z transporterami OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 i BCRP w badaniach przedklinicznych sugerują, że produkt leczniczy Lutathera wykazuje niewielkie prawdopodobieństwo powodowania istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli planowane jest zastosowanie preparatów radiofarmaceutycznych u pacjentki w wieku rozrodczym, ważne jest ustalenie, czy kobieta nie jest w ciąży. O ile nie dowiedziono, że jest inaczej, trzeba założyć, że każda kobieta, u której nie wystąpiła w terminie miesiączka, jest w ciąży. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących potencjalnej ciąży (jeśli nie wystąpiła miesiączka, jeśli miesiączki są bardzo nieregularne, itp.), należy zaproponować pacjentce zastosowanie alternatywnych technik, które nie wymagają użycia promieniowania jonizującego (o ile jest to możliwe). Przed zastosowaniem produktu leczniczego Lutathera należy wykluczyć ciążę przy użyciu odpowiedniego, zwalidowanego badania.

##### Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia produktem leczniczym Lutathera i minimum przez 6 kolejnych miesięcy po zakończeniu leczenia należy stosować odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia ciąży, dotyczy to zarówno pacjentów, jak i pacjentek.

##### Ciąża

Nie przeprowadzono żadnych badań funkcji rozrodczych u zwierząt z użyciem lutetu oksodotretydu (<sup>177</sup>Lu).

Procedury wykonywane z wykorzystaniem radionuklidów u ciężarnych kobiet powodują jednoczesne narażenie płodu na dawkę promieniowania. Stosowanie produktu leczniczego Lutathera jest przeciwwskazane podczas ustalonej lub podejrzewanej ciąży lub jeśli nie wykluczono ciąży w związku z ryzykiem związanym z promieniowaniem jonizującym (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lutetu oksodotretyd (<sup>177</sup>Lu) przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia związanego z promieniowaniem jonizującym dla dziecka karmionego piersią.

Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia tym produktem leczniczym. Jeśli leczenie produktem leczniczym Lutathera podczas karmienia piersią jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

##### Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań na zwierzętach w celu określenia wpływu lutetu oksodotretydu (<sup>177</sup>Lu) na płodność obu płci. Promieniowanie jonizujące lutetu oksodotretydu (<sup>177</sup>Lu) może potencjalnie wywierać krótkotrwałe działanie toksyczne na gonady żeńskie i męskie. Konsultacje genetyczne są zalecane w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia. Zamrożenie nasienia lub komórek jajowych może być omówione jako opcja dla pacjentów przed rozpoczęciem leczenia.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Lutathera nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę ogólny stan zdrowia pacjenta i ewentualne działania niepożądane produktu leczniczego.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Całkowity profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lutathera oparto na połączonych danych pochodzących od pacjentów z badań klinicznych (pacjenci z badania III fazy NETTER-1 i holenderscy pacjenci z badania I/II fazy Erasmus) oraz z programu zezwalającego na użycie leku przed jego zarejestrowaniem, ang. *compassionate use*.

Najczęściej występujące działania niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lutathera obejmowały nudności i wymioty, które występowały na początku infuzji odpowiednio u 58,9% i 45,5% pacjentów. Faktyczny związek występowania nudności i wymiotów z zastosowaniem tego produktu leczniczego jest zaburzona ze względu na działanie wymiotne infuzji roztworu aminokwasów podawanej równocześnie w celu zapewnienia ochrony nerek.

W związku z działaniem toksycznym na szpik kostny produktu leczniczego Lutathera, większość spodziewanych działań niepożądanych dotyczyła działań toksycznych na układ krwiotwórczy: trombocytopenia (25%), limfopenia (22,3%), niedokrwistość (13,4%), pancytopenia (10,2%).

Inne często zgłaszane działania niepożądane obejmowały męczliwość (27,7%) i zmniejszenie łaknienia (13,4%).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane według Tabeli 7 częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 7. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Klasyfikacja MedDRA układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie spojówek Zakażenie układu oddechowego Zapalenie pęcherza moczowego Zapalenie płuc Półpasiec Półpasiec oczny Grypa Zakażenia gronkowcowe Bakteriemia gronkowcowa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową (zespół mielodysplastyczny)	Ostra białaczka szpikowa Ostra białaczka Przewlekła białaczka mielomonocytowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia <sup>2</sup> Limfopenia <sup>3</sup> Niedokrwistość <sup>4</sup> Pancytopenia	Leukopenia <sup>5</sup> Neutropenia <sup>6</sup>	Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową Niedokrwistość nerkopochodna Zaburzenia szpiku kostnego Płamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynne		Wtórna niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy Cukrzyca

Klasyfikacja MedDRA układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
			Przełom rakowiaka Nadczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia Odwodnienie Hipomagnezemia Hiponatremia	Hipoglikemia Hipernatremia Hipofosfatemia Zespół rozpadu guza nowotworowego Hiperkalcemia Hipokalcemia Hipoalbuminemia Kwasica metaboliczna
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Lęk Omamy Dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Zaburzenia smaku Ból głowy <sup>10</sup> Letarg Omdlenie	Mrowienie Encefalopatia wątrobowa Parestezje Omamy węchowe Senność Ucisk na rdzeń kręgowy
Zaburzenia oka			Zaburzenia oka
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia kardiologiczne		Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Migotanie przedsionków Kołatanie serca Zawał serca Dławica piersiowa Wstrząs kardiogeny
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie <sup>7</sup> Nagłe zaczerwienienie twarzy Uderzenia krwi do głowy Niedociśnienie	Rozszerzenie naczyń krwionośnych Obwodowe uczucie zimna Bładość Hipotonia ortostatyczna Zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Ból części ustnej gardła Wysięk opłucnowy Wzmoczone wydzielanie płwociny Uczucie dławienia
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty	Wzdęcie brzucha Biegunka Ból brzucha Zaparcie Ból w nadbrzuszu Niestrawność Zapalenie żołądka	Suchość w ustach Wzdęcia Wodobrzusze Bóle żołądkowo-jelitowe Zapalenie jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Dyskomfort w jamie brzusznej Niedrożność jelit Zapalenie okrężnicy Ostre zapalenie trzustki Krwawienie z odbytu Smoliste stolce Ból w podbrzuszu Krwawe wymioty Puchlina brzuszna krwista Niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia <sup>9</sup>	Zmniejszenie stężenia enzymów trzustkowych Uszkodzenie wątrobowokomórkowe Cholestaza Przekrwienie wątroby Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:		Łysienie	Wysypka Suchość skóry Obrzęk twarzy Nadmierne pocenie się Uogólniony świąd

Klasyfikacja MedDRA układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>8</sup> Skurcz mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ostre uszkodzenie nerek Krwiomocz Niewydolność nerek Proteinuria	Leukocyturia Nietrzymanie moczu Zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej Zaburzenia czynności nerek Ostra przednerkowa niewydolność nerek Upośledzenie czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Męczliwość <sup>1</sup>	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>11</sup> Obrzęki obwodowe Ból w miejscu podania Dreszcze Objawy grypopodobne	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Dyskomfort w klatce piersiowej Ból w klatce piersiowej Gorączka Złe samopoczucie Ból Zgony Samopoczucie odbiegające od normy
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia GGT* Zwiększenie stężenia ALAT* Zwiększenie stężenia AspAT* Zwiększenie stężenia ALP**** we krwi	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Zmniejszenie stężenia hematokrytu Białko w moczu Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Katochelaminy we krwi Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Złamanie obojczyka
Zabiegi chirurgiczne i medyczne		Przetoczenie krwi	Drenaż jamy brzusznej Dializa Wprowadzenie zgłębnika do przewodu pokarmowego Założenie stentu Drenaż ropnia Pobranie szpiku kostnego Polipektomia
Okoliczności społeczne			Niepełnosprawność fizyczna

<sup>1</sup> obejmuje astenię i męczliwość

<sup>2</sup> Obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek

<sup>3</sup> Obejmuje limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów

<sup>4</sup> Obejmuje niedokrwistość i zmniejszenie stężenia hemoglobiny

<sup>5</sup> Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek

<sup>6</sup> Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilów

<sup>7</sup> Obejmuje nadciśnienie i przełom nadciśnieniowy

<sup>8</sup> Obejmuje bóle stawów, ból w kończynie, ból pleców, ból boku, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej i ból szyi

<sup>9</sup> Obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemię

<sup>10</sup> Obejmuje ból głowy i migrenę

<sup>11</sup> Obejmuje reakcję w miejscu podania, nadwrażliwość w miejscu podania, stwardnienie w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania

\* Zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy

\*\* Aminotransferaza alaninowa

\*\*\* Aminotransferaza asparaginianowa



\*\*\*Fosfatasa alkaliczna

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Działanie toksyczne na szpik kostny*

Działanie toksyczne na szpik kostny objawiające się jako odwracalne, przemijające zmniejszenie liczby krwinek dotyczące wszystkich linii komórek (cytopenia we wszystkich kombinacjach, tj. pancytopenia, bicytopenia, pojedyncze monocytopenie – niedokrwistość, neutropenia, limfocytopenia i trombocytopenia). Pomimo obserwowanego znacznego wybiórczego niedoboru komórek B, nie występuje zwiększenie częstości powikłań o charakterze zakaźnym po leczeniu z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe (PRRT).

Po PRRT z użyciem produktu leczniczego Lutathera obserwowano przypadki nieodwracalnych chorób hematologicznych tj. stanów przednowotworowych i nowotworowych chorób krwi (odpowiednio zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek szpikowych).

##### *Szkodliwy wpływ na nerki*

Lutetu oksodotreotyd (<sup>177</sup>Lu) jest wydalany przez nerki.

Długotrwały trend dotyczący postępującego pogarszania czynności filtracji kłębuszkowej wykazany w badaniach klinicznych potwierdza, że nefropatia związana z produktem leczniczym Lutathera jest przewlekłą chorobą nerek, która rozwija się w miesiącach i latach następujących po narażeniu na produkt leczniczy. Zaleca się przeprowadzenie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lutathera u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dodatkowe informacje szczegółowe patrz punkt 4.2 (Tabela 3) i punkt 4.4. Stosowanie produktu leczniczego Lutathera jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

##### *Przełom hormonalny*

Przełom hormonalny związany z uwolnieniem substancji biologicznie czynnych (prawdopodobnie w związku z lizą neuroendokrynych komórek guza) obserwowano rzadko i ustępował po podjęciu odpowiedniego leczenia (punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego:

**Polska:** Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa;  
Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie nie jest prawdopodobne w przypadku produktu leczniczego Lutathera, ponieważ produkt leczniczy jest dostarczany jako produkt w „pojedynczej dawce” i „gotowy do użycia” zawierający określoną dawkę aktywności. W przypadku przedawkowania należy oczekiwać zwiększenia częstości działań niepożądanych związanych z radiotoksycznością.

W przypadku podania zbyt dużej dawki aktywności produktu leczniczego Lutathera pacjentowi, zawsze jeśli jest to możliwe, konieczne jest zmniejszenie dawki promieniowania jonizującego przyjętej przez pacjenta poprzez zwiększenie eliminacji radionuklidu z organizmu w wyniku wymuszonej diurezy i częstego opróżnianie pęcherza. Określenie dawki skutecznej podanej pacjentowi może być przydatne.

Co tydzień przez kolejne 10 tygodni należy prowadzić poniższe kontrole:

- Monitorowanie parametrów hematologicznych: białych krwinek, płytek krwi i hemoglobiny

- Monitorowanie składu chemicznego krwi: stężenie kreatyniny w surowicy i glikemii.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: różne radiofarmaceutyki do terapii, kod ATC: V10XX04

#### Mechanizm działania

Lutetu oksodotreotyd ( $^{177}\text{Lu}$ ) wykazuje duże powinowactwo do podtypu 2. receptorów dla somatostatyny (SST2). Wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję receptorów SST2. Lutet 177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) jest radionuklidem emitującym promieniowanie  $\beta^-$  o maksymalnym zakresie penetracji w tkankach wynoszącym 2,2 mm (średni zakres penetracji wynosi 0,67 mm), który jest wystarczający do zniszczenia docelowych komórek guza przy ograniczonym działaniu na sąsiednie zdrowe komórki.

#### Działanie farmakodynamiczne

W stosowanym stężeniu (łącznie około 10  $\mu\text{g/ml}$  w przypadku zarówno wolnych jak i radioznakowanych postaci) peptyd oksodotreotyd nie wykazuje klinicznie istotnego działania farmakodynamicznego.

#### Skuteczności kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie III fazy NETTER-1 było wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem ze stratyfikacją, z grupą kontrolną otrzymującą produkt leczniczy porównawczy, prowadzonym w grupach równoległych, porównującym leczenie produktem leczniczym Lutathera (4 dawki 7 400 MBq co 8 tygodni) podawanym w skojarzeniu z roztworem aminokwasów plus najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care* [BSC]; oktreotyd o przedłużonym uwalnianiu [LAR] 30 mg co 4 tygodnie w celu kontrolowania objawów, zastąpiony przez krótko działający oktreotyd w 4 tygodniowym okresie przed podaniem produktu leczniczego Lutathera) z dużą dawką oktreotydu LAR (60 mg co 4 tygodnie) u pacjentów z nieoperacyjnymi, progresywnymi rakowiakami jelita środkowego z ekspresją receptorów somatostatyny. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival* [PFS]) oceniane według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST 1.1), na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnej odpowiedzi (ang. ORR), całkowite przeżycie (ang. *overall survival* [OS]), czas do progresji guza (ang. *time to tumour progression* [TTP]), bezpieczeństwo stosowania i tolerancję produktu leczniczego oraz jakość życia (ang. *quality of life* [QoL]). Dwustu trzydziestu jeden (231) pacjentów objęto randomizacją do grupy otrzymującej produkt leczniczy Lutathera (n=117) lub oktreotyd LAR (n=114). Dane demograficzne oraz pacjenci i charakterystyka choroby były bardzo wyrównane w obu grupach z medianą wieku wynoszącą 64 lata i 82,1% pacjentów rasy białej w populacji ogólnej.

W czasie końcowej analizy statystycznej PFS zgodnie z protokołem, (data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r.), liczba potwierdzonych centralnie progresji choroby lub zgonów wynosiła 21 zdarzeń w grupie leczonej produktem leczniczym Lutathera i 70 zdarzeń w grupie leczonej oktreotydem LAR (Tabela 8). Wartość PFS różniła się znamienne (p<0,0001) pomiędzy grupami leczenia. Mediana PFS dla produktu leczniczego Lutathera nie została osiągnięta w czasie analizy, natomiast dla oktreotydu LAR wynosiła 8,5 miesiąca. Współczynnik ryzyka (HR) dla produktu leczniczego Lutathera wynosił 0,18 (95% CI: 0,11 0,29), wskazując zmniejszenie o 82% ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera w porównaniu do oktreotydu LAR.

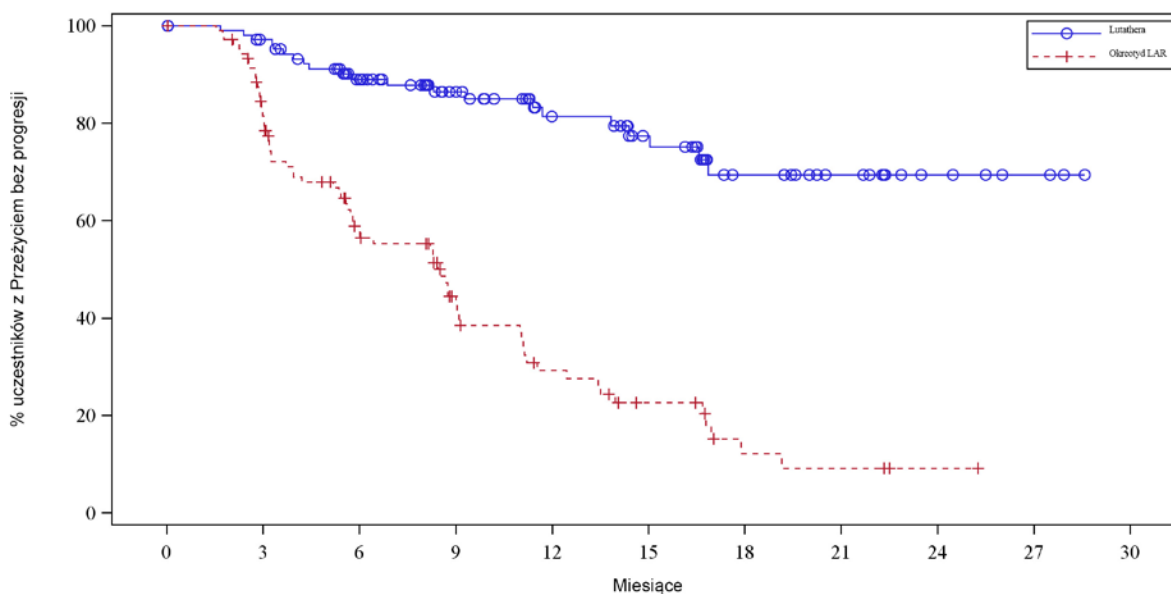
**Tabela 8. PFS obserwowane w badaniu III fazy NETTER-1 u pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r. (pełny zestaw analizy (FAS), N=229)**

	Lek	
	Lutathera	Okreotyd LAR
N	116	113
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby	21	70
Pacjenci nie uwzględnieni w analizie	95	43
Mediana w miesiącach (95% CI)	Nieosiągnięta	8,5 (5,8 ; 9,1)
wartość p testu Log-rank	<0,0001	
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,177 (0,108 ; 0,289)	

N: liczba pacjentów, CI: przedział ufności.

Wykres Kaplana-Meiera PFS dla pełnego zestawu analizy (FAS) z datą graniczną danych 24 lipca 2015 r. przedstawiono w Ilustracji 3.

**Ilustracja 3. Krzywe Kaplana-Meiera PFS pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r. (Badanie III fazy NETTER-1; FAS, N=229)**



W dniu analizy statystycznej post-hoc z datą graniczną zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r., liczba centralnie potwierdzonych przypadków progresji choroby lub zgonów wynosiła 30 zdarzeń w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera i 78 zdarzeń w grupie otrzymującej okreotyd LAR (Tabela 9). PFS znacząco różnił się ( $p < 0,0001$ ) pomiędzy grupami leczenia. Mediana PFS dla produktu leczniczego Lutathera wynosiła 28,4 miesiąca, natomiast w grupie otrzymującej okreotyd LAR wynosiła 8,5 miesiąca. Współczynnik ryzyka dla produktu leczniczego Lutathera wyniósł 0,21 (95% CI: 0,14 - 0,33), wskazując 79% zmniejszenie ryzyka dla pacjenta w zakresie progresji lub zgonu w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera w porównaniu do okreotydu LAR.

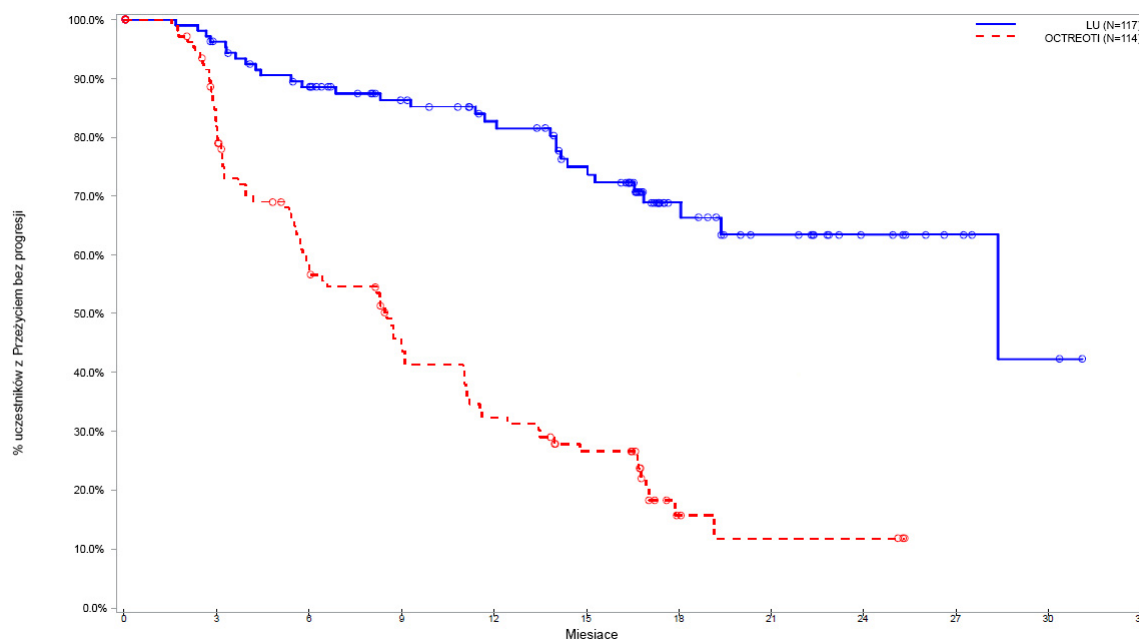
**Tabela 9. PFS obserwowane w badaniu III fazy NETTER-1 u pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. (pełny zestaw analizy (FAS), N=231)**

	Lek	
	Lutathera	Oktreotyd LAR
N	117	114
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby	30	78
Pacjenci nie uwzględnieni w analizie	87	36
Mediana w miesiącach (95%-CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8, 11,0)
Wartość p testu log-rank	<0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,214 (0,139, 0,331)	

N: liczba pacjentów, CI: przedział ufności

Wykres PFS Kaplana-Meiera dla pełnego zestawu analizy z datą zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. przedstawiono na Ilustracji 4.

**Ilustracja 4. Krzywe PFS Kaplana-Meiera pacjentów z progresywnymi rakowiakami jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. (badanie III fazy NETTER-1; FAS, N=231)**



Jeśli chodzi o współczynnik całkowitego przeżycia (OS) w czasie przeprowadzania analizy okresowej (24 lipca 2015 r.), to stwierdzono 17 zgonów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera i 31 zgonów w grupie otrzymującej oktreotyd LAR 60 mg, a współczynnik ryzyka wynosił 0,459 na korzyść produktu leczniczego Lutathera, jednak nie osiągnął poziomu istotności w zakresie analizy okresowej (HR 99,9915% CI: 0,140, 1,506). Mediana współczynnika OS wynosiła 27,4 miesiąca w grupie oktreotydu LAR i nie została osiągnięta w grupie produktu leczniczego Lutathera. Aktualizacja przeprowadzona około rok później (30 czerwca 2016 r.) wykazała podobny trend z 28 zgonami w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera i 43 w grupie otrzymującej oktreotyd LAR 60 mg. Współczynnik HR wynosił 0,536, a mediana współczynnika OS wynosiła 27,4 miesiąca w grupie otrzymującej oktreotyd LAR i nadal nie była osiągnięta w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera. Końcowa analiza współczynnika OS jest przewidywana po wystąpieniu kumulacji 158 zgonów.

Jakość życia zależną od stanu zdrowia oceniano za pomocą Kwestionariusza Oceny Jakości Życia (EORTC QLQ-C30; ogólne narzędzie) Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów oraz jego modułu dotyczącego guzów neuroendokrynych (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Wyniki wskazują na poprawę całościowej oceny ogólnej jakości życia zależnej od stanu zdrowia do 84. tygodnia w przypadku pacjentów leczonych lekiem Lutathera w porównaniu z pacjentami w ramieniu leczenia Octreotide LAR.

Badanie I/II fazy Erasmus było jednoosobowym, otwartym badaniem z jedną grupą mającym na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego Lutathera (7 400 MBq podawanego 4 razy co 8 tygodni) w skojarzeniu z roztworem aminokwasów u pacjentów z guzami z ekspresją receptorów dla somatostatyny. Średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił 58,4 roku. Większość pacjentów stanowili Holendrzy (811), a pozostałą część (403) stanowili mieszkańcy różnych krajów europejskich i osoby spoza Europy. Główną analizę przeprowadzono z uwzględnieniem 811 holenderskich pacjentów z różnymi typami nowotworów z ekspresją receptorów somatostatyny. Wartość współczynnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie ORR (w tym całkowita odpowiedź (CR) i częściowa odpowiedź (PR) zgodnie z kryteriami RECIST) i czas trwania odpowiedzi (DoR) dla populacji holenderskiej FAS z guzami neuroendokrynymi trzustki i przewodu pokarmowego (GEP) oraz oskrzeli (360 pacjentów) oraz według typu guza przedstawiono w Tabeli 10.

**Tabela 10. Najlepsza odpowiedź ORR i DoR obserwowana w badaniu I/II fazy Erasmus u holenderskich pacjentów z GEP-NET i NET oskrzeli – (FAS, N=360)**

Typ guza	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (w miesiącach)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95%CI	Mediana	95%CI	
Wszystkie*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Oskrzelowy	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Trzustkowy	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Przednia część jelita**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Jelito środkowe	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Jelito grube	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

CR = Całkowita odpowiedź; PR = Częściowa odpowiedź; SD = Stabilizacja choroby; ORR = obiektywna odpowiedź (CR+PR); DoR = Czas trwania odpowiedzi

\* Obejmuje przednią część jelita, jelito środkowe i jelito grube; \*\*NET przedniej części jelita inne niż oskrzelowe i trzustkowe

Całkowitą medianę PFS i OS dla FAS populacji holenderskiej z GEP-NET i NET oskrzeli (360 pacjentów) oraz według typu guza przedstawiono w Tabeli 11.

**Tabela 11. PFS i OS obserwowane w badaniu I/II fazy Erasmus u holenderskich pacjentów z GEP-NET i NET oskrzeli – (FAS, N=360)**

	N	PFS Czas (w miesiącach)			OS Czas (w miesiącach)		
		Mediana	95% CI		Mediana	95% CI	
Wszystkie*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Oskrzelowy	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Trzustkowy	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Przednia część jelita**	12	43,9	10,9			21,3	
Jelito środkowe	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Jelito grube	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = przeżycie bez progresji choroby; OS = całkowite przeżycie

\* Obejmuje przednią część jelita, jelito środkowe i jelito grube; \*\*NET przedniej części jelita inne niż oskrzelowe i trzustkowe

Podczas badania I/II fazy Erasmus 188 pacjentów (52%) otrzymało, a 172 (48%) nie otrzymało skojarzonego leczenia oktreotydem LAR podczas leczenia produktem leczniczym Lutathera. Nie obserwowano żadnej statystycznie istotnej różnicy w zakresie PFS pomiędzy podgrupą pacjentów, która nie otrzymała oktreotydu LAR (25,4 miesiąca [95% CI 22,8-30,6]) w porównaniu z podgrupą pacjentów, która otrzymała skojarzone leczenie oktreotydem LAR (30,9 miesiąca [95% CI 25,6-34,8]) ( $p=0.747$ ).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego Lutathera we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu GEP-NET (z wyjątkiem nerwiaka zarodkowego [ang. *neuroblastoma*], nerwiaka zarodkowego zwojowego [ang. *neuroganglioblastoma*], guza chromochłonnego [ang. *pheochromocytoma*]). Patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Produkt leczniczy jest podawany dożylnie i jest natychmiast i całkowicie biodostępny.

### Wychwyty przez narządy

Po 4 godzinach od podania, model dystrybucji lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) wskazuje na szybki wychwyty w nerkach, zmianach nowotworowych, wątrobie i śledzionie, a u niektórych pacjentów w przysadce mózgowej i w tarczycy. Równoczesne podawanie roztworu aminokwasów zmniejsza wychwyty w nerkach, zwiększając eliminację aktywności (patrz punkt 4.4). Badania biodystrybucji wykazują, że lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) jest szybko usuwany z krwi.

Analiza przeprowadzona z ludzkim osoczem w celu oznaczenia zakresu wiązania z białkami osocza związku niewykazującego aktywności (lutetu oksodotreotydu ( $^{175}\text{Lu}$ )) wykazała, że około 50% związku wiąże się z białkami osocza.

Nie obserwowano transchelatacji lutetu pochodzącego z lutetu oksodotreotydu ( $^{175}\text{Lu}$ ) do białek surowicy.

### Metabolizm

Istnieją dowody na podstawie analizy próbek moczu 20 pacjentów uczestniczących w badaniu cząstkowym dozymetrii, farmakokinetyki i EKG badania III fazy NETTER-1, potwierdzające że lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) jest słabo metabolizowany i jest wydalany głównie w postaci niezmięnionej przez nerki.

Analiza przeprowadzona za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) próbek moczu pobranych od pacjentów w czasie do 48 godzin po infuzji wykazała czystość radiochemiczną lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) równą niemal 100% w przypadku większości analizowanych próbek (z najniższą wartością czystości radiochemicznej wynoszącą ponad 92%), wskazując, że związek jest usuwany z moczem głównie w postaci niezmięnionej.

Ten dowód potwierdza wcześniejsze obserwacje z badania I/II fazy Erasmus, w którym analiza HPLC próbek moczu pobranych po 1 godzinie od podania lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) od pacjenta, który otrzymał 1,85 MBq lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) wykazała, że większość związku (91%) została wydalona w stanie niezmięzionym.

Te odkrycia są potwierdzane danymi dotyczącymi metabolizmu *in vitro* w ludzkich hepatocytach, w którym nie obserwowano żadnego rozpadu metabolicznego lutetu oksodotreotydu ( $^{175}\text{Lu}$ ).

### Wydalanie

Na podstawie danych zgromadzonych podczas badania I/II fazy Erasmus i badań III fazy NETTER-1 lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) jest głównie wydalany przez nerki: około 60% produktu leczniczego jest wydalane z moczem w ciągu 24 godzin, a około 65% w ciągu 48 godzin od podania.

### Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie określono farmakokinetyki produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat). Dane nie są dostępne.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksykologiczne prowadzone na szczurach wykazały, że pojedyncze wstrzyknięcie dożylnie dawki do 4 550 MBq/kg mc. było dobrze tolerowane i nie obserwowano żadnych zgonów. Podczas testowania tzw. zimnego związku (nieradioaktywnego lutetu oksodotreotydu ( $^{175}\text{Lu}$ )) podawanego w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym u szczurów i psów w dawce do 20 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. (szczury) i 3 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. (psy), związek był dobrze tolerowany u obu gatunków zwierząt i nie obserwowano żadnych zgonów. Nie obserwowano działania toksycznego po podaniu czterech dawek co 2 tygodnie, wynoszących 1 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. tzw. zimnego związku u szczurów i 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. u psów. Ten produkt leczniczy nie jest przeznaczony do regularnego lub ciągłego podawania. Nie prowadzono badań nad mutagennością ani długoterminowych badań działania rakotwórczego. Niekliniczne dane dotyczące tzw. zimnego związku (nieradioaktywnego lutetu oksodotreotydu ( $^{175}\text{Lu}$ )) uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, nie ujawniają występowania specjalnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas octowy  
Sodu octan  
Kwas gentyzynowy  
Kwas askorbinowy  
Kwas pentetynowy  
Sodu chlorek  
Wodorotlenek sodu  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 4.2.

### **6.3 Okres ważności**

72 godziny od daty i godziny kalibracji.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem jonizującym (osłona ołowiana).

Preparaty radiofarmaceutyczne należy przechowywać w sposób zgodny z krajowymi przepisami dotyczącymi postępowania z materiałami radioaktywnymi.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczysta, bezbarwna fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy brombutylowej i aluminiowym kapslem.

Każda fiolka zawiera objętość od 20,5 do 25,0 ml roztworu odpowiadającego aktywności 7 400 MBq w dniu i godzinie infuzji.

Fiolka jest zamknięta w ołowianym pojemniku w celu zapewnienia osłony ochronnej.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu do stosowania

Wyłącznie do jednokrotnego użycia.

### Ostrzeżenia ogólne

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane wyłącznie przez upoważnione osoby, w wyznaczonych jednostkach klinicznych. Ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i utylizacja regulowane są przepisami i (lub) wymagają stosownych pozwoleń wydawanych przez właściwe urzędy.

Preparaty radiofarmaceutyczne należy przygotowywać w taki sposób, aby zapewnić bezpieczeństwo przed promieniowaniem jonizującym i spełnić wymagania odnośnie jakości produktów farmaceutycznych. Należy zachować środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu w jałowych warunkach.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeśli w jakimkolwiek momencie podczas przygotowania niniejszego produktu leczniczego, nastąpi uszkodzenie pojemnika, nie należy go używać.

Procedury podawania należy prowadzić w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko skażenia produktu leczniczego i napromieniania operatora. Używanie odpowiednich osłon jest obowiązkowe. Niezbędne jest noszenie wodoszczelnych rękawiczek i stosowanie odpowiedniej techniki aseptycznej podczas postępowania z tym produktem leczniczym.

Stosowanie preparatów radiofarmaceutycznych stanowi zagrożenie dla osób z zewnątrz w wyniku emisji promieniowania na zewnątrz lub skażenia poprzez kontakt z rozlanym moczem, wymiocinami itp. dlatego konieczne jest stosowanie środków ochrony przed promieniowaniem zgodnie z przepisami obowiązującymi w danym kraju.

Wielkości dawek powierzchniowych i dawki skumulowanej zależą od wielu czynników. Pomiaru na miejscu i podczas pracy mają krytyczne znaczenie i powinny być wykonywane w celu bardziej precyzyjnych i wiarygodnych oznaczeń całkowitej dawki promieniowania dla personelu. Zaleca się, aby personel medyczny ograniczył bliski kontakt z pacjentami po podaniu im produktu leczniczego Lutathera. Zaleca się wykorzystanie systemów monitorów telewizyjnych do monitorowania pacjentów. Biorąc pod uwagę okres półtrwania <sup>177</sup>Lu szczególnie zaleca się unikanie wewnętrznego skażenia. Niezbędne jest używanie dobrej jakości ochronnych rękawic (lateksowych lub nitylowych) w celu uniknięcia bezpośredniego kontaktu z radiofarmaceutykiem (fiolka i (lub) strzykawka). W celu zminimalizowania narażenia na promieniowanie, zawsze należy przestrzegać zasady dotyczącej czasu, właściwej odległości i konieczności stosowania osłony (ograniczając manipulację fiolką i używając materiału już dostarczonego przez wytwórcę).

Ten preparat radiofarmaceutyczny prawdopodobnie dostarczy względnie dużą dawkę promieniowania u wszystkich pacjentów. Podanie 7 400 MBq może spowodować znaczne zagrożenie dla środowiska. Może być to istotne dla najbliższej rodziny pacjentów poddawanych leczeniu lub ogółu społeczeństwa zależnie od podanego poziomu aktywności, dlatego należy przestrzegać zasad ochrony przed promieniowaniem (punkt 4.4). W celu uniknięcia jakiegokolwiek skażenia należy podjąć odpowiednie środki ostrożności zgodnie z krajowymi przepisami odnośnie aktywności usuwanej przez organizm pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
Francja

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1226/001

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 wrzesień 2017

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

## 11. DOZYMETRIA

Poniższe wnioski dotyczące leczenia produktem leczniczym Lutathera przyjęto na podstawie ocen dozymetrii promieniowania przeprowadzonych podczas badań klinicznych:

- Narządem krytycznym jest szpik kostny, jednak przy zastosowaniu zalecanej dawki skumulowanej produktu leczniczego Lutathera 29 600 MBq (4 podania po 7 400 MBq), nie obserwowano żadnej korelacji pomiędzy objawami toksyczności hematologicznej, a podaną całkowitą dawką aktywności lub dawką pochłoniętą przez szpik kostny w badaniu I/II fazy Erasmus lub w badaniu III fazy NETTER-1.
- Nerki nie są krytycznym narządem, jeśli podawana jest równocześnie infuzja roztworu aminokwasów.

W ujęciu ogólnym wyniki analizy dozymetrycznej przeprowadzone podczas badania cząstkowego dozymetrii badania III fazy NETTER-1 oraz podczas badania I/II fazy Erasmus są zgodne i wskazują, że schemat dawkowania produktu leczniczego Lutathera (4 podania dawki 7 400 MBq) jest bezpieczny.

**Tabela 12. Szacowana dawka zaadsorbowana lutetu oksodotreotydu (<sup>177</sup>Lu) na podstawie danych z badania III fazy NETTER-1 (dozymetria obliczona przy użyciu oprogramowania OLINDA)**

Narząd	Dawka zaadsorbowana przez narząd (mGy/MBq) (n = 20)	
	Średnia	SD
Nadnercza	0,04	0,02
Mózg	0,03	0,02
Piersi	0,03	0,01
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,04	0,02
Ściana dolnej części jelita grubego	0,03	0,02

Narząd	Dawka zaadsorbowana przez narząd (mGy/MBq) (n = 20)	
	Średnia	SD
Jelito cienkie	0,03	0,02
Ściana żołądka	0,03	0,02
Ściana górnej części jelita grubego	0,03	0,02
Ściana serca	0,03	0,02
Nerki	0,65	0,29
Wątroba	0,49	0,62
Płuca	0,03	0,01
Mięśnie	0,03	0,02
Jajniki**	0,03	0,01
Trzustka	0,04	0,02
Czerwony szpik kostny	0,03	0,03
Komórki osteogenne	0,15	0,27
Skóra	0,03	0,01
Śledziona	0,85	0,80
Jądra*	0,03	0,02
Grasica	0,03	0,02
Tarczycyca	0,03	0,02
Ściana pęcherza moczowego	0,45	0,18
Macica**	0,03	0,01
Całe ciało	0,05	0,03

\*n=11 (wyłącznie pacjenci płci męskiej)

\*\*n=9 (wyłącznie pacjenci płci żeńskiej)

Zmiany patofizjologiczne wywołane przez proces chorobowy mogą mieć znaczny wpływ na dawkę promieniowania pochłoniętą przez określone narządy, które mogą nie być docelowymi narządami leczenia. Tę informację należy brać pod uwagę podczas wykorzystania poniższych informacji.

## 12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

### Kontrole jakości

Przed użyciem roztwór należy sprawdzić wzrokowo pod kątem uszkodzeń i skażenia i używać wyłącznie przejrzystego roztworu, niezawierającego widocznych cząstek. Inspekcję wzrokową roztworu należy przeprowadzić pod ekranem z osłoną w celu ochrony przed promieniowaniem. Nie wolno otwierać fiołki.

Jeśli w jakimkolwiek momencie podczas przygotowania niniejszego produktu leczniczego, nastąpi uszkodzenie fiołki, nie należy jej używać.

Aktywność we fiołce musi zostać zmierzona przed infuzją za pomocą odpowiedniego skalibrowanego systemu do pomiaru aktywności w celu potwierdzenia, że rzeczywista ilość aktywności, która ma być podana pacjentowi, jest równa planowanej ilości aktywności w czasie podania infuzji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami (patrz punkt 6.6).

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego Lutathera w państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z odpowiednimi władzami państwowymi treść i format programu edukacyjnego, w tym nośniki komunikacji, metody rozpowszechniania oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości pacjentów w zakresie radiotoksyczności w wyniku narażenia związanego z pracą i niezamierzonego narażenia na terapię z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe oraz zapewnienie im informacji dotyczących niezbędnych środków ostrożności, które należy podjąć, aby ograniczyć niepotrzebne narażenie samych pacjentów i osób z ich otoczenia.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Lutathera jest dopuszczony do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie, którzy mają otrzymywać produkt leczniczy Lutathera mieli dostęp/otrzymali materiały edukacyjne dla pacjenta obejmujące:

- Ulotkę dla pacjenta
- Przewodnik dla pacjenta

**Przewodnik dla pacjenta** powinien zawierać następujące podstawowe elementy:

- Krótkie wprowadzenie do leczenia i procedury podawania leku
- Informacje o środkach ostrożności, które pacjent powinien podjąć przed, podczas i po procedurze podania leku, w szpitalu oraz w domu, w celu ograniczenia niepotrzebnego narażenia na promieniowanie siebie i osób z otoczenia pacjenta.
- Informacje o tym, że PRRT może powodować poważne działania niepożądane w trakcie lub po leczeniu oraz, że wszelkie działania niepożądane należy zgłaszać lekarzowi.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### POJEMNIK OSŁONOWY Z OŁOWIU

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutathera 370 MBq/ml roztwór do infuzji  
Lutetu oksodotretyd ( $^{177}\text{Lu}$ )

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Jeden ml roztworu zawiera 370 MBq lutetu oksodotretydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) w dniu i godzinie kalibracji.  
Aktywność wolumetryczna w dniu i godzinie kalibracji: 370 MBq/ml - {DD MM RRRR hh:mm UTC}

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy, sodu octan, kwas gentyzynowy, kwas askorbinowy, kwas pentetynowy, sodu chlorek 9 mg/ml do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań. **Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.**

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji  
Fiolka nr: {X}  
Objętość: {Y} ml  
Aktywność w godzinie infuzji: {Z} MBq/ml - {DD MM RRRR hh:mm UTC}

#### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Fiolka jednodawkowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {DD MM RRRR hh:mm UTC}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem jonizującym (osłona ołowiana).

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1226/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Lutathera 370 MBq/ml roztwór do infuzji  
Lutetu oksodotreotyd ( $^{177}\text{Lu}$ )  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Fiolka jednodawkowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {DD MM RRRR hh:mm UTC}

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

Fiolka nr: {X}  
Objętość: {Y} ml  
Aktywność objętości w dniu i godzinie kalibracji: 370 MBq/ml - {DD MM RRRR hh:mm UTC}  
Aktywność w godzinie infuzji: {Z} MBq/ml - {DD MM RRRR hh:mm UTC}

**6. INNE**



**Wytwórca**

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

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

Meldola (FC)  
Włochy

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

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Lutathera 370 MBq/ml roztwór do infuzji Lutetu oksodotretyd (<sup>177</sup>Lu)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej, który nadzoruje badanie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lutathera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lutathera
3. Jak stosować lek Lutathera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lutathera
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Lutathera i w jakim celu się go stosuje

Lek Lutathera jest preparatem radiofarmaceutycznym stosowanym w leczeniu określonych nowotworów (guzów neuroendokrynnych trzustki i przewodu pokarmowego), których nie można całkowicie usunąć z organizmu pacjenta podczas operacji, nastąpiły przerzuty nowotworu i nie ma już odpowiedzi na obecne leczenie. Aby lek był skuteczny na komórkach nowotworu muszą być obecne receptory dla somatostatyny. Lek Lutathera wiąże się z tymi receptorami i emituje promieniowanie jonizujące bezpośrednio do komórek nowotworowych powodując ich śmierć.

Stosowanie leku Lutathera wiąże się z narażeniem na promieniowanie jonizujące. Lekarz prowadzący oraz lekarz medycyny nuklearnej ocenili, że korzyści związane ze stosowaniem preparatu radiofarmaceutycznego przeważają nad ryzykiem ekspozycji na promieniowanie jonizujące.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lutathera

##### Kiedy nie stosować leku Lutathera

- jeśli pacjent ma uczulenie na lutetu oksodotretydu (<sup>177</sup>Lu) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży
- u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem otrzymywania leku Lutathera należy omówić to z lekarzem, ponieważ lek może spowodować:

- wtórny nowotwór krwi (zespół mielodysplastyczny lub ostrą białaczkę), które rzadko mogą wystąpić po kilku latach od zakończenia leczenia lekiem Lutathera.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Lutathera

- jeśli u pacjenta występuje nieprawidłowa budowa nerek lub dróg moczowych
- jeśli u pacjenta występuje nietrzymanie moczu
- jeśli u pacjenta występuje łagodna lub umiarkowana choroba nerek
- jeśli pacjent otrzymał wcześniej leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapię)
- jeśli u pacjenta występują łagodne zmiany liczby krwinek
- jeśli u pacjenta występują przerzuty do szpiku kostnego
- jeśli pacjent był wcześniej leczony jakimkolwiek radionuklidem
- jeśli u pacjenta wystąpił inny typ raka w ciągu ostatnich 5 lat

Leczenie produktem Lutathera (lutetu oksodotretyd ( $^{177}\text{Lu}$ )) może powodować zespół rozpadu guza z powodu gwałtownego rozpadu komórek guza. Może objawić się nieprawidłowymi wynikami badań krwi, nieregularną akcją serca, niewydolnością nerek lub napadami drgawek w ciągu tygodnia od wdrożenia leczenia. Lekarz prowadzący zleci wykonanie badań krwi, aby monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia zespołu rozpadu guza. Należy powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia skurczy mięśniowych, osłabienia mięśni, splątania lub duszności.

O ile lekarz nie uzna, że korzyść kliniczna z leczenia przewyższa ewentualne ryzyko, pacjent nie otrzyma tego leku jeśli:

- pacjent był wcześniej poddany zewnętrznej radioterapii obejmującej ponad 25% szpiku kostnego
- u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie pracy serca
- jeśli u pacjenta występują poważne zmiany liczby krwinek
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności wątroby
- jeśli okaże się, że komórki guza u pacjenta nie mają dostatecznej liczby receptorów dla somatostatyny

### **Dzieci i młodzież**

Dotąd nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Należy powiedzieć lekarzowi medycyny nuklearnej, jeśli pacjent nie ma ukończonych 18 lat.

### **Lek Lutathera a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi medycyny nuklearnej o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o analogach somatostatyny, glikokortykosteroidach (zwanym również lekami kortykosteroidowymi), ponieważ mogą one zakłócać leczenie. W szczególności pacjent może być poproszony o odstawienie i (lub) dostosowanie leczenia analogami somatostatyny przez krótki okres czasu.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem tego leku.

Lek Lutathera jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia tym produktem leczniczym. Jeśli leczenie lekiem Lutathera podczas karmienia piersią jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

Jeżeli istnieje możliwość, że pacjentka jest w ciąży, jeżeli opóźnia się krwawienie miesięczkowe lub jeżeli pacjentka karmi piersią, należy poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem leku Lutathera.

Jeżeli nie ma pewności, ważne jest, aby poradzić się lekarza medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował procedurę.

Podczas leczenia lekiem Lutathera i minimum przez 6 kolejnych miesięcy po zakończeniu leczenia należy stosować odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia ciąży, dotyczy to zarówno pacjentów, jak i pacjentek.



## Płodność

Promieniowanie jonizujące może potencjalnie zmniejszyć płodność. Konsultacje genetyczne są zalecane w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia może być zaoferowane pacjentom zamrożenie nasienia lub jajeczek.

## Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Uważa się za nieprawdopodobne, aby lek Lutathera wpływał na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn; jednak podczas oceny zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę ogólny stan zdrowia i ewentualne działania niepożądane związane z leczeniem.

## Lek Lutathera zawiera sól

Ten lek zawiera maksymalnie 0,14 mmol (3,2 mg) sodu na dawkę. Należy brać to pod uwagę, jeśli pacjent jest na diecie ograniczającej spożycie sodu.

## 3. Jak stosować lek Lutathera

Istnieją ściśle przepisy dotyczące stosowania preparatów radiofarmaceutycznych, obchodzenia się z nimi i ich usuwania. Lek Lutathera można stosować wyłącznie w specjalnie kontrolowanych pomieszczeniach. Lek mogą przygotowywać i podawać wyłącznie odpowiednio przeszkolone osoby z kwalifikacjami w zakresie bezpiecznego stosowania leku. Te osoby zapewnią bezpieczeństwo podania leku i poinformują pacjenta o przeprowadzanych procedurach.

Zalecana dawka to 7 400 MBq (megabekereli, czyli jednostek, w których wyrażana jest radioaktywność) w pojedynczej infuzji, która zostanie podana 4 razy co 8 tygodni.

## Podanie leku Lutathera i przebieg procedury

Lek Lutathera jest podawany bezpośrednio do żyły.

W związku z promieniowaniem emitowanym przez ten lek, podczas procedury podawania pacjent będzie odizolowany od innych pacjentów, którzy nie otrzymują takiego samego leku. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy możliwe będzie opuszczenie kontrolowanego obszaru lub szpitala.

Oprócz podania leku Lutathera pacjent otrzyma infuzję aminokwasów w celu ochrony nerek. Może to wywołać nudności i wymioty. Ponadto przed rozpoczęciem podawania leku pacjent otrzyma we wstrzyknięciu lek zmniejszający takie objawy.

## Czas trwania procedury

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o przewidywanym czasie trwania procedury. Podanie infuzji leku trwa od 20 do 30 minut, jednak pełna procedura podania zajmie około 5 godzin.

## Monitorowanie leczenia

Leczenie lekiem Lutathera może wpłynąć na krwinki, wątrobę i nerki (patrz punkt 4). W związku z tym lekarz prowadzący poprosi pacjenta o regularne wykonywanie badań krwi, aby sprawdzić kwalifikację pacjenta do tego leczenia i umożliwić wykrycie jak najwcześniej wszelkich działań niepożądanych leku. W razie konieczności na podstawie wyników badań lekarz może zdecydować o opóźnieniu lub przerwaniu leczenia tym lekiem.

## Po podaniu leku Lutathera

Pacjent zostanie poproszony o picie dużych ilości wody (1 szklanki wody co godzinę) w celu oddawania moczu co godzinę w dniu podania infuzji i w następnym dniu oraz o codzienne wypróżnianie w celu usunięcia leku z organizmu.

Ponieważ lek jest radioaktywny, pacjent musi przestrzegać instrukcji opisanych poniżej w celu ograniczenia narażenia innych osób na promieniowanie.

Biorąc pod uwagę obecną wiedzę i doświadczenie w tym zakresie oraz fizyczne i farmakologiczne właściwości leku, szacuje się, że ryzyko dla zdrowia członków rodziny i ogółu społeczeństwa jest

niewielkie. Niemniej należy przestrzegać poniższych zasad w celu zapewnienia maksymalnego bezpieczeństwa innych osób. Te zasady opracowano na podstawie wieloletnich doświadczeń w zakresie wykorzystywania zjawiska radioaktywności w medycynie i obejmują one zalecenia wydane przez organizacje międzynarodowe.

#### Zasada ogólna

Należy unikać bliskiego kontaktu z osobami mieszkającymi wspólnie z pacjentem i należy zachować odstęp, co najmniej 1 metra przez 7 dni po otrzymaniu leku Lutathera.

#### Korzystanie z toalety

Należy korzystać z toalety w pozycji siedzącej. Dotyczy to również mężczyzn. Absolutnie konieczne jest korzystanie za każdym razem z papieru toaletowego. Ponadto ważne jest umycie rąk, aby uniknąć skażenia klamek drzwi. Zdecydowanie zaleca się codzienne wypróżnianie i w razie konieczności stosowanie środków przeczyszczających. Ponadto należy często pić płyny i starać się opróżnić pęcherz co godzinę w dniu otrzymania leku i w kolejnym dniu. Należy postępować zgodnie z zaleceniem lekarza w zakresie ilości wypijanych płynów.

#### Kontakt z dziećmi i kobietami w ciąży.

Zdecydowanie zaleca się ograniczenie kontaktu z dziećmi i kobietami w ciąży przez 7 dni po podaniu leku.

#### Małżonek, małżonka i osoby z kręgu rodziny

Przez 7 dni po podaniu pacjentowi leku Lutathera:

- Należy spać w oddzielnych łóżkach w odległości co najmniej 1 metra. Jeśli partnerka pacjenta jest w ciąży, należy wydłużyć ten okres do 15 dni.

#### Karmienie piersią

Należy przerwać karmienie piersią. Jeśli leczenie lekiem Lutathera podczas karmienia piersią jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

#### Ciąża

Promieniowanie jonizujące jest niebezpieczne dla płodu i w związku z tym ciąża jest przeciwwskazana. Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą powstrzymać się od współżycia lub stosować skuteczne metod antykoncepcji podczas leczenia i przez kolejnych 6 miesięcy.

#### Osoby wymagające dodatkowej pomocy

Pacjenci pozostający w łóżku lub z ograniczeniem poruszania się powinni otrzymywać pomoc ze strony opiekuna. Zaleca się, aby podczas udzielania pomocy w łazience opiekun nosił jednorazowe rękawiczki przez 7 dni od czasu podania leku. W przypadku używania specjalnego sprzętu medycznego np. cewników, worków do kolostomii, nocników, dyszy wodnej lub jakiegokolwiek sprzętu, który może ulec skażeniu płynami ustrojowymi, należy jego zawartość niezwłocznie wylać do toalety, a następnie wyczyścić skażony sprzęt. Osoby pomagające pacjentowi w sprzątnięciu wymiocin, krwi, moczu lub kału powinny nosić plastikowe rękawiczki, które następnie należy wyrzucić do specjalnego pojemnika na odpadki (zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie „Zalecenia dotyczące odpadów” poniżej).

#### Naczynia i akcesoria toaletowe

Należy podjąć szczególne środki ostrożności przez 7 dni po podaniu leku:

- Splukiwać wszystkie chusteczki i papier toaletowy niezwłocznie po użyciu,
- Zawsze myć ręce po skorzystaniu z toalety,
- Codziennie brać prysznic,
- Splukiwać w toalecie chusteczki i wszelkie przedmioty, które zawierają jakiegokolwiek płyny ustrojowe takie jak krew, mocz lub kał. Przedmioty, których nie można splukać do toalety, np. podpaski menstruacyjne i bandaże, należy umieszczać w specjalnych plastikowych workach na odpadki (zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie „Zalecenia dotyczące odpadów” poniżej).
- Należy prać bieliznę, piżamę, prześcieradło i wszelkie części odzieży, które zawierają pot, krew lub mocz, oddzielnie od prania pozostałych osób mieszkających z pacjentem, stosując

standardowy cykl prania. Nie ma konieczności stosowania wybielacza, ani dodatkowych cykli płukania.

#### Zalecenia dotyczące wyrzucania odpadków

Należy trzymać określone plastikowe worki na odpadki oddzielnie od innych śmieci i poza zasięgiem dzieci i zwierząt.

Członek personelu szpitala poinformuje pacjenta jak i kiedy wyrzucać te worki z odpadkami. Pacjent może być poproszony o przyniesienie worka do placówki służby zdrowia lub po 70 dniach worki może być wyrzucony razem ze zwykłymi odpadkami domowymi.

#### Hospitalizacja i opieka w nagłych wypadkach

Jeśli z dowolnej przyczyny pacjent wymaga udzielenia mu natychmiastowej pomocy medycznej lub nieplanowana hospitalizacja następuje w ciągu 3 miesięcy od podania pacjentowi leku, należy poinformować personel medyczny o rodzaju wcześniejszego leczenia radioaktywnego, a także jego dacie i dawce otrzymanej przez pacjenta. Aby to ułatwić pacjent powinien zawsze mieć przy sobie wypis ze szpitala.

#### Podróż

Należy zawsze mieć przy sobie wypis ze szpitala podczas podróży w czasie co najmniej 3 miesięcy od otrzymania leku.

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta w razie konieczności zastosowania jakichkolwiek innych szczególnych środków ostrożności po otrzymaniu leku. W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej.

#### **W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Lutathera**

Istnieje bardzo niewielkie prawdopodobieństwo przedawkowania, ponieważ lek Lutathera jest podawany w pojedynczej dawce w ściśle kontrolowanych warunkach przez lekarza medycyny nuklearnej przeprowadzającego procedurę podania leku. Jednak w przypadku przedawkowania zostanie wdrożone odpowiednie leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej nadzorującego procedurę.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane leku Lutathera wiążą się głównie z jego radioaktywnością.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych leku Lutathera należy działanie na szpik kostny. Może to prowadzić do zmniejszenia liczby różnych krwinek, w szczególności, czerwonych krwinek (transportujących tlen z płuc do różnych narządów), płytek krwi (specjalnych komórek ułatwiających krzepnięcie) i innych komórek krwi takich jak białe krwinki (pomagających w zwalczaniu zakażeń). Takie działanie niepożądane występuje u wielu pacjentów i jest często krótkotrwałe. Niemniej w rzadkich przypadkach zmniejszenie liczby krwinek może być długotrwałe lub trwałe. W rezultacie zmniejszenie liczby różnych krwinek może narażać pacjenta na krwawienie, męczliwość, duszność i zakażenia. Jeśli takie objawy wystąpią u pacjenta lekarz prowadzący może zdecydować o opóźnieniu podania leku lub przerwaniu leczenia.

Inne działania niepożądane obejmują: nudności i wymioty (zwykle występujące w ciągu pierwszych 24 godzin) i zmniejszenie apetytu.

Możliwe opóźnione (> pierwszych 24 godzin) działania niepożądane obejmują męczliwość.

Ponadto w związku ze śmiercią i rozpadem komórek nowotworowych wywołaną przez lek, prawdopodobne jest wystąpienie u pacjenta nadmiernego uwalniania hormonów z tych komórek zwiększające lub powodujące objawy związane z guzem neuroendokrynnym takie jak biegunka, nagłe zaczerwienienie twarzy (uczucie gorąca), zaburzenia rytmu serca, duszność itp. Jeśli u pacjenta

wystąpią takie objawy, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza, który może poprosić pacjenta o pozostanie w szpitalu w celu obserwacji i podjęcia ewentualnego leczenia.

Poniżej podano podsumowanie działań niepożądanych według częstości występowania:

**Bardzo często** (mogą występować częściej niż u 1 pacjenta na 10):

Nudności, wymioty, męczliwość, mała liczba płytek (trombocytopenia), mała liczba białych krwinek (limfopenia), mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość), zmniejszenie apetytu, zmniejszenie liczby wszystkich krwinek (pancytopenia)

**Często** (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 10):

Mała liczba białych krwinek (leukopenia lub neutropenia), ból mięśni, przemijająca częściowa utrata włosów (alopecia), wzdęcie brzucha (uczucie wzdęcia), biegunka, zawroty głowy, reakcja lub obrzęk w miejscu podania, zaburzenia smaku, ból w miejscu podania, ból głowy, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, obrzęk obwodowy, nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczących parametrów nerkowych (zwiększone stężenie kreatyniny), ból brzucha (ogólny i w nadbrzuszu), zaparcie, nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczących parametrów wątrobowych, nagle zaczerwienienie twarzy (uczucie gorąca), zwiększone stężenie cukru we krwi, omdlenia, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek), odwodnienie, zgaga (niestrawność), krew w moczu, nieprawidłowe wyniki badań moczu (obecność białek surowicy), zmniejszenie czynności tarczycy, duszność, zapalenie żołądka, nieprawidłowo wysokie stężenie pigmentu żółci (bilirubina) we krwi (hiperbilirubinemia), nieprawidłowe wyniki badań krwi (hipomagnezemia i hiponatremia), objawy grypopodobne, dreszcze, stan przednowotworowy szpiku kostnego (zespół mielodysplastyczny), konieczność przetoczenia krwi.

**Niezbyt często** (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 100)

Ból, ból w podbrzuszu, dyskomfort w brzuchu, bóle żołądkowo-jelitowe, nieprawidłowe gromadzenie się płynów w jamie brzusznej, niedrożność jelit (zwłaszcza jelita krętego), ból części ustnej gardła, zapalenie jamy ustnej i warg, suchość w jamie ustnej, zaburzenia węchu, nieprawidłowa czynność trzustki, ostre zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy, krew w kale, czarny kał, lęk, szybka i nieregularna akcja serca, kołatanie serca, dyskomfort w klatce piersiowej, zapalenie spojówek, zaburzenia oka, sucha skóra, nadmierne i obfite pocenie się, uogólniony świąd, plamica małopłytkowa, obrzęk miejscowy i twarzy, mrowienie lub wrażenie kłucia (wrażenie kłucia, pieczenia, łaskotania lub drętwienia), zaburzenia pracy mózgu w związku z chorobą wątroby, nieprawidłowe wyniki badań krwi (hipernatremia, hipofosfatemia, hiperkalcemia, hipokalcemia, hypoalbuminemia, zmniejszenie stężenia potasu, zwiększenie stężenia mocznika, zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny, zmniejszenie stężenia hematokrytu, obecność katecholamin, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej), niskie stężenie cukru we krwi, wzdęcie, nieprawidłowe wyniki badań moczu (obecność leukocytów), zwiększone stężenie hormonów przynależnych we krwi, ostra lub przewlekła nieprawidłowa proliferacja leukocytów, rozpuszczanie lub zniszczenie komórek (zespół rozpadu guza), gorączka, wysypka, bledność skóry, obwodowe odczuwanie zimna, zaburzenia snu (uczucie senności), omamy, nietrzymanie moczu, poszerzenie naczyń krwionośnych, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, złe samopoczucie, zaburzenia związane z rozpadem guza, zmniejszenie masy ciała, rak szpiku kostnego (ostra białaczka szpikowa), niewydolność szpiku kostnego, zapalenie pęcherza moczowego, zgon, zawał serca, zapalenie płuc, nietypowe gromadzenie płynów wokół płuc (wysięk opłucnowy), zwiększone wydzielanie płwociny, zaburzenia czynności nerek lub przednerkowych, skurcze mięśni, przełom rakowiaka, nieprawidłowe odczucia, niepełnosprawność fizyczna, dezorientacja, nieprawidłowy zapis w elektrokardiogramie (wydłużenie odstępu QT), wstrząs kardiogeny, hipotonia ortostatyczna, zapalenie żył, uczucie dławienia, krew w treści wymiotów, nieprawidłowy przepływ żółci z wątroby do dwunastnicy (cholestaza), uszkodzenie wątroby lub przekrwienie, nieprawidłowo wysoka kwasowość krwi i innych tkanek (kwasica metaboliczna), złamanie obojczyka, zabiegi chirurgiczne lub inne medyczne były zgłaszane wyjątkowo (polipektomia, umieszczenie stentu, wstawienie rurki żołądkowo-jelitowej, dializa, drenaż jamy brzusznej i drenaż ropnia).

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego:

Polska: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Lutathera**

Pacjent nie będzie odpowiedzialny za przechowywanie leku. Lek jest przechowywany pod nadzorem specjalisty w odpowiednim pomieszczeniu. Lek należy przechowywać w sposób zgodny z krajowymi przepisami dotyczącymi postępowania z preparatami radioaktywnymi.

Poniższa informacja przeznaczona jest wyłącznie dla specjalistów.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „Terminie ważności”.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Lutathera**

- Substancją czynną jest lutetu oksodotretotyd ( $^{177}\text{Lu}$ ). Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 370 MBq lutetu oksodotretotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) w dniu i w godzinie kalibracji.
- Pozostałe składniki to: kwas octowy, sodu octan, kwas gentyzynowy, kwas askorbinowy, kwas dietylenotriaminopentaoctowy (DTPA), sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Lutathera zawiera sól”).

### **Jak wygląda lek Lutathera i co zawiera opakowanie**

Lek Lutathera jest przezroczystym i bezbarwnym roztworem do infuzji, dostarczonym w bezbarwnej szklanej fiolce z gumowym korkiem i zaplombowanym aluminiowym kapslem.

Każda fiolka zawiera objętość od 20,5 do 25,0 ml roztworu odpowiadającego aktywności 7 400 MBq w dniu i godzinie infuzji.

Fiolka jest zamknięta w zamkniętym plastikowym pojemniku z osłoną z ołowiu.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórcy**

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

## Hiszpania

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

**CY, EL**  
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: + 30 22920 63900

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

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

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

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

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

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

### Data ostatniej aktualizacji ulotki:

### Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Kompletna Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) produktu leczniczego Lutathera jest dostarczona jako oddzielny dokument w opakowaniu produktu. Jej celem jest zapewnienie personelowi medycznemu dodatkowych informacji naukowych i praktycznych na temat stosowania tego preparatu radiofarmaceutycznego.

Należy zapoznać się z ChPL.

**ANEKS IV**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW  
POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W oparciu o łączną analizę wszystkich przypadków zespołu rozpadu guza, podmiot odpowiedzialny zidentyfikował jeden przypadek pacjenta z guzem środkowej części jelita cienkiego z przerzutami do otrzewnej i krezki oraz odwodnieniem z powodu częściowej niedrożności jelit i niewystarczającego doustnego przyjmowania płynów na przestrzeni wielu miesięcy w wywiadzie. Nie jest znana data leczenia ani moc przyjmowanej przez pacjenta dawki produktu Luthatera. Po 10 dniach podawania produktu Lutathera, pacjent był hospitalizowany z powodu ostrego uszkodzenia nerek. W określonych powyżej okolicznościach stwierdzono, że ostre uszkodzenie nerek było spowodowane zespołem rozpadu guza. Leczenie obejmowało podanie pięciu dawek razburykazy (jak podano), po których nastąpiło całkowite wyleczenie. Komitet PRAC uznał, że należy umieścić ostrzeżenie w punkcie 4.4 of ChPL dotyczące zespołu rozpadu guza, które znajduje się także w ChPL dla innych leków zawierających radioligand znakowany lutetem  $^{177}\text{Lu}$ . Należy odpowiednio skorygować ulotkę dołączoną do opakowania.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ), komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną lutetu oksodotreotydu ( $^{177}\text{Lu}$ ) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.