

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lutathera 370 MBq/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 370 MBq lutécia (^{177}Lu) oxodotreotidu v deň a čase kalibrácie.

Celkové množstvo rádioaktivity na jednu dávku je 7 400 MBq v deň a čase podania infúzie. Vzhľadom na stanovenú volumetrickú aktivitu 370 MBq/ml v deň a čase kalibrácie sa objem roztoku upraví medzi 20,5 ml a 25,0 ml s cieľom poskytnúť požadované množstvo rádioaktivity v deň a čase podania infúzie.

Lutécium (^{177}Lu) má polčas rozpadu 6,647 dňa. Lutécium (^{177}Lu) sa rozkladá žiarením β^- na stabilné hafnium (^{177}Hf) s najviac sa vyskytujúcim β^- (79,3 %), ktorý má maximálnu energiu 0,497 MeV. Priemerná beta energia je približne 0,13 MeV. Emituje sa tiež nízkoenergetické gama žiarenie, napríklad 113 keV (6,2 %) a 208 keV (11 %).

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 0,14 mmol (3,2 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁFORMA

Infúzny roztok.

Číry bezfarebný až žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lutathera je indikovaná na liečbu neresekovateľných metastatických, progresívnych, dobre diferencovaných (G1 a G2), gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádorov pozitívnych na somatostatínový receptor (GEP-NET) u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Lutatheru majú podávať len osoby oprávnené na manipuláciu s rádiofarmakami v určených klinických zariadeniach (pozri časť 6.6) a po vyhodnotení pacienta kvalifikovaným lekárom.

Pred začatím liečby Lutatherou musí snímka somatostatínového receptora (scintigrafia alebo pozitronová emisná tomografia [PET]) potvrdiť nadmernú expresiu týchto receptorov v tkanive nádoru s absorpciou nádorom minimálne takou vysokou ako normálna absorpcia pečene (skóre absorpcie nádorom ≥ 2).

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaný režim liečby Lutatherou u dospelých pozostáva zo 4 infúzií, pričom každá má 7 400 MBq. Odporúčaný interval medzi jednotlivými podaniami je 8 týždňov, pričom sa môže predĺžiť až na 16 týždňov v prípade toxicity modifikujúcej dávku (DMT) (pozri tabuľka 5).

Na účely ochrany obličiek je potrebné podávať roztok aminokyselín intravenózne v 4-hodinových intervaloch. Infúzia roztoku aminokyselín sa má začať podávať 30 minút pred začatím podávania infúzie Lutathery.

Roztok aminokyselín

Roztok aminokyselín možno pripraviť ako zložený liek v súlade s osvedčenými postupmi prípravy sterilných liekov v nemocniciach a v súlade so zložením uvedeným v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Zloženie štandardného roztoku aminokyselín

Zlúčenina	Množstvo
Lyzín	25 g
Arginín	25 g
Injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)	1 l

Prípadne možno použiť niektoré komerčne dostupné roztoky aminokyselín, ak sú kompatibilné so špecifikáciou opísanou v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Špecifikácia komerčne dostupných roztokov aminokyselín

Charakteristiky	Špecifikácia
Obsah lyzínu	Medzi 18 a 24 g
Obsah arginínu	Medzi 18 a 24 g
Objem	1,5 až 2,2 l
Osmolarita	< 1 050 mOsmol

Vzhľadom na vysoké množstvo aminokyselín a významný objem, ktorý môžu vyžadovať komerčne dostupné roztoky na splnenie hore uvedených špecifikácií, sa kombinovaný roztok považuje za zvolený liek vzhľadom na jeho nižší celkový objem, ktorý má byť infúzne podaný, a nižšiu osmolaritu.

Monitoring liečby

Pred každým podaním a počas liečby je potrebné pomocou biologických testov opätovne vyhodnotiť stav pacienta a podľa potreby prispôbiť protokol liečby (dávka, infúzny interval, počet infúzií).

Minimálne laboratórne testy potrebné pred každou infúziou sú:

- funkcia pečene (alanínaminotransferáza [ALAT], aspartátaminotransferáza [ASAT], albumín, bilirubín);
- funkcia obličiek (kreatinín a klírens kreatinínu);
- rozbor krvi (hemoglobín [Hb], počet bielych krviniek, krvných doštičiek);

Tieto testy sa majú vykonať minimálne raz za 2 až 4 týždne pred podaním a krátko pred podaním; Tieto testy sa tiež odporúča vykonať každé 4 týždne počas minimálne 3 mesiacov po poslednej infúzii Lutathery a každých 6 mesiacov s cieľom zistiť možné oneskorené nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8). Dávkovanie možno upraviť na základe výsledkov testov.

Úprava dávkovania:

V niektorých prípadoch bude možno potrebné dočasne pozastaviť liečbu Lutatherou, prispôbiť dávku po prvom podaní alebo dokonca úplne ukončiť liečbu (pozri tabuľku 3 – tabuľku 5 a Obrázok 1).

Tabuľka 3. Kritériá na trvalé ukončenie liečby Lutatherou

Ukončíte podávanie Lutathery u pacientov, u ktorých sa vyskytli alebo im hrozia nasledujúce stavy počas liečby:
závažné zlyhanie srdca (definované ako stupeň III alebo IV podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA),
Tehotenstvo
precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok tohto lieku,
ak pretrvávajú alebo sa opakujú špecifické nežiaduce účinky tohto lieku, ako je oneskorený stupeň 3 – 4 (G3 – G4) hematotoxicity (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 4. Kritériá na dočasné pozastavenie liečby Lutatherou

Dočasne pozastavená liečba Lutatherou za nasledujúcich podmienok:	
Kritériá	Činnosť
Výskyt pridruženého ochorenia (napr. infekcia močových ciest), ktorá podľa lekára môže zvýšiť riziká spojené s podávaním Lutathery.	Liečbu dočasne pozastavte až do ich ústupu alebo stabilizácie. Liečbu možno obnoviť po ústupe alebo stabilizácii.
Veľký chirurgický zákrok.	S podaním Lutathery počkajte 12 týždňov po dátume chirurgického zákroku.
Závažné alebo niektoré špecifické nežiaduce reakcie na Lutatheru.	Pozri tabuľku 5.

Tabuľka 5. Pokyny na úpravu dávkovania

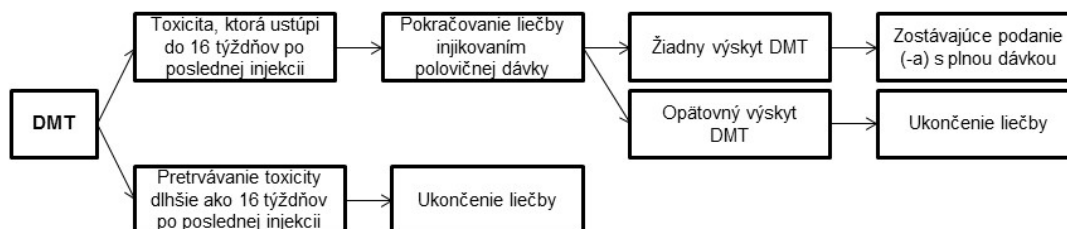
Dávku Lutathery upravte po nasledujúcich závažných nežiaducich reakciách.	
Závažné nežiaduce reakcie Kritériá pre toxicitu-modifikujúcu dávku (DMT)	Činnosť
Trombocytopenia stupňa 2 alebo vyššia (CTCAE)**	1. Dočasne pozastaviť podávanie Lutathery. 2. Monitorovať biologické parametre každé 2 týždne a v prípade potreby primerane liečiť. V prípade zlyhania obličiek sa odporúča dostatočná hydratácia, ak nie je kontraindikované inak. a. Ak pozorovaná toxicita pretrváva dlhšie ako 16 týždňov po poslednej infúzii, liečby Lutatherou je potrebné definitívne ukončiť. b. Ak pozorovaná toxicita neustúpi do 16 týždňov po poslednej infúzii, v liečbe Lutatherou možno pokračovať podaním infúzie s polovičnou dávkou (3 700 MBq)*. 3. Ak je polovičná dávka dobre tolerovaná (t. j. nevyskytne sa opätovne žiadna DMT), nasledujúce podanie zvyšnej liečby má pokračovať s plnou dávkou (t. j. 7 400 MBq). Ak sa však DMT vyskytne opätovne po liečbe s polovičnou dávkou, liečbu
Akákoľvek hematologická toxicita stupňa 3 alebo vyššieho (CTCAE)** okrem lymfopénie.	
Renálna toxicita definovaná ako odhadovaný klírens kreatinínu < 40 ml/min alebo 40 % nárast v porovnaní s východiskovou hodnotou s poklesom viac ako 40 % v porovnaní s východiskovou hodnotou klírensu kreatinínu.	
Toxicita pečene definovaná ako: <ul style="list-style-type: none">• bilirubinémia > 3-násobok hornej hranice normálu,• alebo hypoalbuminémia < 30 g/l so zníženým protrombínovým pomerom < 70 %.	
Akákoľvek iná toxicita CTCAE stupňa 3 alebo 4**, ktorá by mohla súvisieť s Lutatherou.	

Lutatherou je potrebné definitívne ukončiť.

*Súbežne podávané infúzie aminokyseliny sa vždy podávajú v plnej dávke (pozri časť 4.4).

** CTCAE: Bežné kritériá terminológie pre nežiaduce udalosti, Národný onkologický inštitút

Obrázok 1. Schéma pokynov na úpravu dávkovania



Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Na základe klinických skúseností sa nezistili rozdiely v odpovedi medzi staršími a mladšími pacientmi. Keďže bolo u starších pacientov (≥ 70 rokov) opísané zvýšené riziko pretrvávajúcej hematotoxicity, u tejto populácie sa odporúča dôsledné sledovanie umožňujúce prispôbenie dávky (DMT).

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na možné zvýšenie expozície žiareniu u týchto pacientov je potrebné u týchto pacientov dôkladne posúdiť rádioaktivitu, ktorá sa má podať. Farmakokinetický profil lutécia (^{177}Lu) oxodotreotidu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) nebol skúmaný, preto je liečba Lutatherou u týchto pacientov kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Keďže je známe, že tento liek sa v značnej miere vylučuje obličkami, počas liečby sa pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek majú častejšie sledovať.

Ďalšie údaje o liečbe pacienta s poruchou funkcie obličiek si pozrite tabuľke 5 v časti 4.2 a časť 4.4.

Porucha funkcie pečene

Vzhľadom na možné zvýšenie expozície žiareniu u pacientov s poruchou funkcie pečene, je potrebné u týchto pacientov dôkladne posúdiť rádioaktivitu, ktorá sa má podať. Farmakokinetický profil lutécia (^{177}Lu) oxodotreotidu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nebol skúmaný, preto sa liečba týchto pacientov Lutatherou neodporúča.

Ďalšie údaje o liečbe pacienta s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene si pozrite v tabuľke 5 a časti 4.4.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Lutatherou v pediatrickej populácii pri indikácii liečby GEP-NET (okrem neuroblastómu, neuroanglioblastómu, feochromocytómu).

Spôsob podávania

Lutathera je určený na intravenózne použitie. Je to rádiofarmakum určené na priame použitie len na jednorazové použitie.

Lutathera sa musí podávať pomalou intravenóznou infúziou približne 30 minút súbežne s roztokom aminokyselín kontralaterálnou intravenóznou infúziou. Tento liek sa nesmie injikovať ako bolus. Premedikácia antiemetikami sa má podávať 30 minút pred začatím podávania infúzie roztoku aminokyselín.

Odporúčaný spôsob infúzie na podanie Lutathery je gravitačná metóda. Počas podávania je potrebné prijať odporúčané preventívne opatrenia (pozri časť 6.6).

Lutathera sa má podávať infúziou priamo z jeho originálnej nádoby. Injekčná liekovka sa nesmie otvárať ani sa roztok nesmie prenášať do inej nádoby. Počas podávania sa majú používať len jednorazové materiály.

Tento liek sa má podávať infúzne pomocou intravenózneho katétra umiestneného do žily výlučne na túto infúziu.

Požiadavky

Skladovanie injekčnej liekovky

- Buď v nádobe vyrobenej z polymetylmetakrylátu (PMMA), priehľadnej nádoby na ochranu pred žiarením, ktorá umožňuje priamu vizuálnu kontrolu injekčnej liekovky,
- alebo v olovenej nádobe, v ktorej sa Lutathera dodáva.

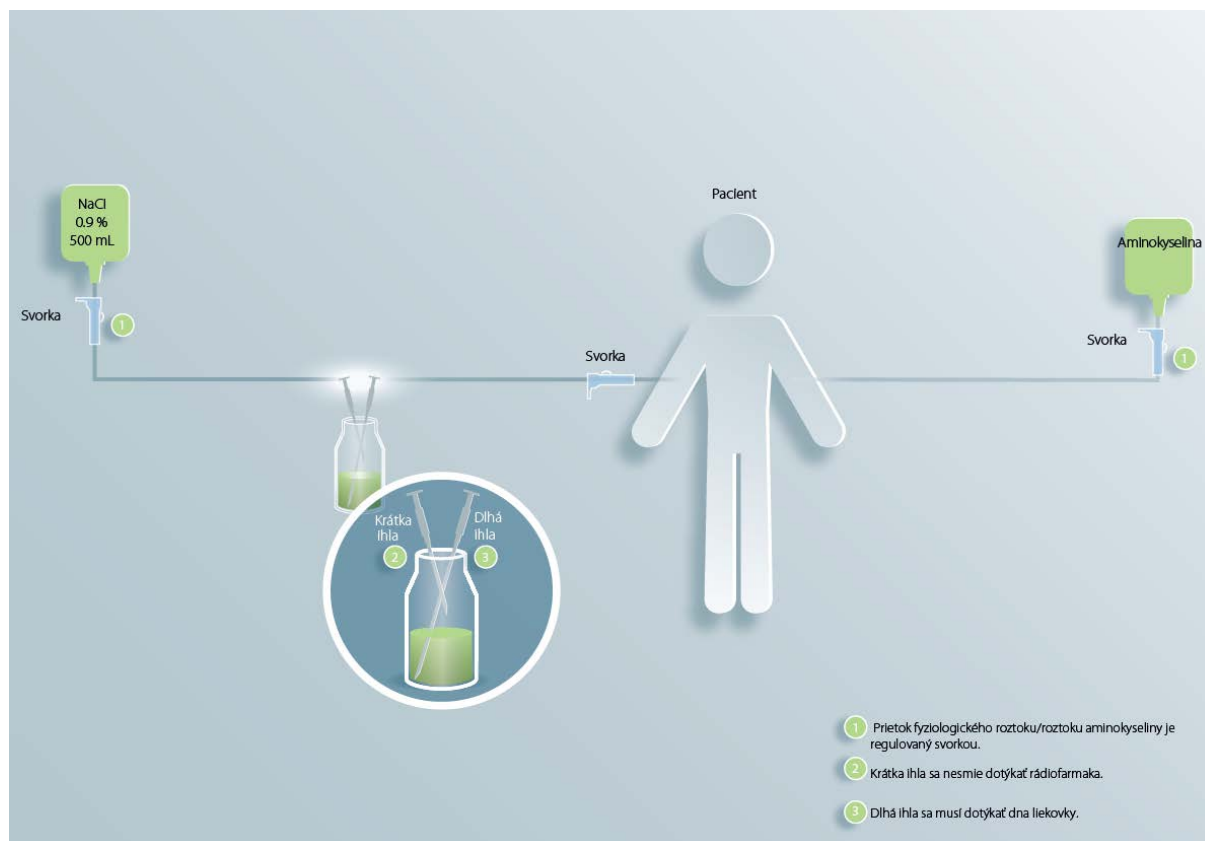
Príprava miestnosti a vybavenia:

- Miestnosť na podávanie:
 - Podlaha a nábytok majú byť zakryté hodvábnym papierom, aby sa zabránilo akejkoľvek náhodnej kontaminácii.
- Lieky, ktoré sa majú podať:
 - Jedna injekčná liekovka Lutathery
 - Jedno vrečko injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) (500 ml)
 - Vrečko (-á) s roztokom aminokyselín
 - Antiemetiká
- Dodávky a vybavenie na starostlivosť:
 - Dva (2) infúzne stojany
 - Jedna (1) dlhá ihla (90 – 100 mm)
 - Jedna (1) krátka ihla
 - Dve (2) gravitačné intravenózne infúzne súpravy so svorkou na regulovanie alebo zastavenie prietoku (jedna na podávanie Lutathery, jedna na podávanie roztoku aminokyselín)
 - Dva (2) periférne intravenózne plastové katétre
 - Jedna (1) sterilná hadička so svorkou na regulovanie alebo zastavenie prietoku
 - Kliešte (na manipuláciu s injekčnou liekovkou s Lutatherou)
 - Kalibrovaný systém na meranie rádioaktivity a Geigerove počítadlo na monitorovanie rádioaktivity Lutathery

Postup na pripojenie hadičiek injekčnej liekovky na Lutatheru (pozri časť Obrázok 2):

- Hadičky majú byť vopred naplnené injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a potom pripojené k žilovému katétru, ktorý bol predtým zavedený do ramena pacienta.
- Infúzna súprava má byť pripojená k vaku s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a naplnená otvorením svorky.
- Do injekčnej liekovky s Lutatherou je potrebné zaviesť krátku ihlu tak, aby sa nedotýkala roztoku rádiofarmaka. Tým sa vyrovná tlak a zníži sa tak riziko úniku.
- Krátku ihlu je potom potrebné pripojiť k naplnenej infúznej súprave.
- Dlhá ihla má byť pripojená k naplneným hadičkám a potom zavedená do injekčnej liekovky s Lutatherou, aby sa dotýkala spodku injekčnej liekovky. Tým sa zabezpečí úplná extrakcia roztoku rádiofarmaka.
- Prietok roztoku rádiofarmaka sa má regulovať pomocou svoriek.

Obrázok 2. Gravitačná metóda infúzie – schéma zapojenia hadičiek



Postup podania (gravitačná metóda)

Počas infúzie sa prietok injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) zvyšuje tlak v injekčnej liekovke s Lutatherou, čo uľahčuje prietok Lutathery do katétra zavedeného v periférnej žile pacienta.

Počas infúzie sa odporúča starostlivo sledovať telesné funkcie.

1. Dva intravenózne plastové katétre majú byť zavedené do periférnych žíl pacienta, pričom v každom ramene má byť jeden.
2. Katétre majú byť pripojené k infúznej súprave (jedna pre Lutatheru a jedna pre roztok aminokyselín).
3. Premedikácia antiemetikami sa má podať 30 minút pred začatím podávania infúzie roztoku aminokyselín.
4. Podávanie roztoku aminokyselín sa má začať 30 minút pred infúziou Lutathery, pričom rýchlosť infúzie má byť 250 až 550 ml/h (v závislosti od typu roztoku). Roztok aminokyselín sa má podávať v odstupe 4 hodín. Pre komerčné roztoky sa neodporúčajú rýchlosti menšie ako 320 ml/h. V prípade ťažkej nevoľnosti alebo vracania počas infúzie roztoku aminokyselín možno podať antiemetiká odlišnej farmakologickej triedy.
5. Rádioaktivita v injekčnej liekovke s Lutatherou sa musí zmerať bezprostredne pred podaním infúzie pomocou kalibrovaného systému na meranie rádioaktivity.
6. Infúziu Lutathery je potrebné začať podávať 30 minút po začatí podávania infúzie roztoku aminokyselín s rýchlosťou infúzie približne 400 ml/h (táto rýchlosť infúzie je referenčná rýchlosť a možno ju prispôbiť v závislosti od stavu žíl pacienta. Lutathera sa má podávať 20 až 30 minút. Počas celej infúzie je potrebné udržiavať konštantný tlak vnútri injekčnej liekovky. Podávanie Lutathery sa má začať najprv otvorením hadičiek zavedených do periférnej žily pacienta a potom otvorením infúznej súpravy pripojenej k vrečku s injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Výšku stojana je potrebné upraviť na kompenzovanie akéhokoľvek zvýšenia alebo zníženia tlaku vnútri injekčnej liekovky. Ak je to možné, treba sa vyhnúť zmeny polohy pacienta (nadmerná flexia alebo natiahnutie, ktoré by mohli viesť k stlačeniu žily).

7. Prietok Lutathery z injekčnej liekovky do tela pacienta sa má sledovať počas celej infúzie. Čoskoro po začatí infúzie je potrebné pomocou Geigerovho počítadla merať rádioaktívne vyžarovanie cez hrudník pacienta na overenie prítomnosti Lutathery v krvnom riečisku. Každých 5 minút je potrebné vykonávať následné kontroly emisií rádioaktívneho žiarenia na úrovni hrudníka pacienta a injekčnej liekovky. Počas infúzie sa majú emisie rádioaktívneho žiarenia z hrudníka pacienta postupne zvyšovať, zatiaľ čo emisie rádioaktívneho žiarenia z injekčnej liekovky s Lutatherou sa má znižovať.
8. Na zaistenie úplného podania má byť injekčná liekovka s Lutatherou udržiavaná pod tlakom. Hladina roztoku v injekčnej liekovke má zostať konštantná počas celej infúzie. Vizualne kontroly hladiny roztoku je potrebné opakovať počas podávania priamou vizuálnou kontrolou (keď sa používa nádoba PMMA) alebo pomocou klieští na manipuláciu s injekčnou liekovkou, keď sa používa olovená prepravná nádoba.
9. Infúziu je potrebné zastaviť, keď sa emisie rádioaktívneho žiarenia z injekčnej liekovky ustália na niekoľko minút (alebo počas dvoch po sebe nasledujúcich meraní). Je to jediný parameter na stanovenie dokončenia postupu. Objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) potrebný na dokončenie infúzie sa môže líšiť.
10. Celková podaná rádioaktivita sa rovná rádioaktivite v injekčnej liekovke pred podaním infúzie zníženej o zostatkovú rádioaktivitu v injekčnej liekovke po infúzii. Merania sa majú vykonať pomocou kalibrovaného systému.

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté požadované postupy počas liečby Lutatherou s použitím gravitačnej metódy:

Tabuľka 6. Postup podania antiemetického roztoku aminokyselín a Lutathere

Podané látky	Čas začatia (min)	Rýchlosť infúzie (ml/h)	Trvanie
Antiemetiká	0	–	bolus
Roztok aminokyselín vyhotovený v čase potreby (1 l) alebo komerčný (1,5 l až 2,2 l)	30	250 – 550 (nie < 320 ml/h pre komerčné roztoky)	4 hodiny
Lutathera s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	60	400	20 až 30 minút

Pokyny týkajúce sa lieku pred podaním, pozri časť 12.

Príprava pacienta, pozri časť 4.4.

Odporúčané v prípade extravazácie, pozri časť 4.4.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Potvrdená gravidita alebo podozrenie na graviditu, prípadne ak gravidita nebola vylúčená (pozri časť 4.6).
- Zlyhanie obličiek s klírensom kreatinínu ≥ 30 ml/min,

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s rizikovými faktormi

Pacient, u ktorého sa vyskytnú akékoľvek z nasledujúcich stavov, je náchylnejší na výskyt nežiaducich reakcií. Týchto pacientov sa preto odporúča sledovať počas liečby častejšie. V prípade toxicity modifikujúcej dávku si pozrite časť tabuľka 5.

- morfológické abnormality obličiek alebo močových ciest,

- inkontinencia moču,
- mierne až stredne závažné ochorenie obličiek s klírensom kreatinínu ≥ 50 ml/min,
- predchádzajúca chemoterapia,
- hematologická toxicita vyššia alebo sa rovnajúca stupňu 2 (CTCAE) pred liečbou, iná ako lymfopénia,
- kostné metastázy,
- predchádzajúce rádiometabolické liečby rakoviny zlúčeninami ^{131}I -alebo akékoľvek iné liečby s použitím netienených rádioaktívnych zdrojov,
- malígne tumory v anamnéze, pokiaľ nie je pacient v remisii minimálne 5 rokov.

Vzhľadom na uvedený mechanizmus účinku a profil tolerancie Lutathery (pozri časť 4.8) sa neodporúča začatie liečby v nasledujúcich prípadoch:

- predchádzajúce externá rádioterapia zahŕňajúca viac ako 25 % kostnej drene,
- závažné zlyhanie srdca definované ako trieda III alebo IV podľa klasifikácie NYHA,
- zlyhanie obličiek s klírensom kreatinínu < 50 ml/min,
- porucha hematologických funkcií s Hb $< 4,9$ mmol/l (8 g/dl), počtom krvných doštičiek < 75 G/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) alebo leukocytov < 2 G/l ($2\,000/\text{mm}^3$) (okrem lymfopénie);
- porucha funkcie pečene s celkovým bilirubínom > 3 -násobku horného limitu normálu alebo albuminémiou < 30 g/l a zníženým protrombínovým pomerom < 70 %,
- pacienti s viscerálnymi léziami negatívnymi na somatostatínový receptor alebo zmiešanými viscerálnymi léziami (skóre vychytávania nádoru < 2) podľa snímania somatostatínového receptora.

Ak sa však lekár rozhodne začať liečbu, pacientovi je potrebné poskytnúť jasné informácie týkajúce sa rizika spojeného s podávaním Lutathery. Dávkovanie možno upraviť podľa stavu pacienta podľa uváženia lekára.

Individuálne hodnotenie prínosu/rizika

Expozícia žiareniu u každého pacienta musí byť odôvodnená pravdepodobným prínosom. Podávaná rádioaktivita má byť v každom prípade čo najnižšia, ale dostatočná na dosiahnutie potrebného liečebného účinku.

Ochrana obličiek a porucha funkcie obličiek

Keďže sa lutécium (^{177}Lu) oxodotretid elimínuje takmer výlučne prostredníctvom obličkového systému, je povinné súbežne podávať roztok aminokyselín, ktorý obsahuje aminokyseliny L-lyzín a L-arginín. Roztok aminokyselín pomôže znížiť reabsorpciu Lutathery prostredníctvom proximálnych tubulov, čo vedie k výraznému zníženiu dávky žiarenia do obličiek (pozri časť 4.2). Pri odporúčanom súbežnom podávaní infúzie aminokyselín za 4 hodiny bolo hlásené priemerné zníženie vystavenia ožiarenia obličiek približne o 47 %.

Neodporúča sa znížiť množstvo roztoku aminokyselín v prípade prispôsobenia dávky Lutathery. Pacientom sa má odporučiť, aby počas podávania aminokyselín a niekoľko hodín po ich podaní čo možno najčastejšie vyprázdňovali močový mechúr.

Vo východiskovej fáze, počas liečby a minimálne rok po liečbe je potrebné vyhodnotiť funkciu obličiek na základe hladiny kreatinínu v sére a vypočítaného klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2).

Informácie o použití u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pozri časť 4.2.

Porucha funkcie pečene

Keďže mnohí pacienti, ktorým bola odporúčaná liečba Lutatherou, majú metastázy na pečeni, často sa môžu vyskytnúť pacienti s pozmenenou východiskovou funkciou pečene. Preto sa odporúča počas liečby sledovať ALAT, ASAT, bilirubín a albumín v sére (pozri časť 4.2).

Informácie o použití u pacientov s poruchou funkcie pečene, pozri časť 4.2.

Nevôľnosť a vracanie

Na zabránenie nevoľnosti a vracaniu súvisiacim s liečbou je potrebné 30 minút pred podaním infúzneho roztoku aminokyselín injikovať antiemetický liek (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie somatostatínových analógov

Súbežné používanie studených somatostatínových analógov môže byť potrebné na kontrolu symptómov ochorenia. Tridsať dní pred podaním Lutathery sa nemajú podávať somatostatínové analógy s dlhodobým účinkom. V prípade potreby možno pacientov liečiť somatostatínovými analógmi s krátkodobým účinkom počas 4 týždňov pred podaním Lutathery až 24 hodín pred podaním Lutathery.

Poruchy funkcie kostnej drene a/alebo počtu červených krviniek

Z dôvodu možných nežiaducich účinkov je potrebné sledovať počet krviniek na začiatku liečby a počas liečby až do ústupu prípadnej toxicity (pozri časť 4.2).

Myelodisplastický syndróm a akútna leukémia

Po liečbe Lutatherou bol pozorovaný neskorý nástup myelodisplastického syndrómu (MDS) a akútnej leukémie (AL) (pozri časť 4.8), ktoré sa vyskytli približne 28 mesiacov (9 – 41) po skončení liečby v prípade MDS a 55 mesiacov (32 – 125) po skončení liečby v prípade AL. Etiológia sekundárnych myeloidných novotvarov v súvislosti s touto liečbou (t- MN) nie je známa. Faktory, ako je napríklad vek >70 rokov, porucha funkcie pečene, východisková cytopénia, predchádzajúce množstvo liečob, predchádzajúca expozícia chemoterapeutikám (najmä alkylačným látkam) a predchádzajúca rádioterapia sa navrhujú ako potenciálne riziká a/alebo prediktívne faktory MDS/AL.

Hormonálna kríza

Kríza z dôvodu nadmerného uvoľňovania hormónov alebo bioaktívnych látok sa môže vyskytnúť po liečbe Lutatherou, preto je potrebné v niektorých prípadoch zväziť pozorovanie pacientov počas jednodňovej hospitalizácie (napr. pacienti s nedostatočnou liečbou symptómov liekmi). V prípade hormonálnej krízy sa odporúčajú liečby: intravenózne vysoká dávky somatostatínových analógov, intravenózne podávanie tekutín, kortikosteroidy a úprava porúch elektrolytov u pacientov s hnačkou a/alebo vracaním.

Syndróm z rozpadu nádoru

Po liečbe liekmi obsahujúcimi lutécium (¹⁷⁷Lu) bol hlásený syndróm z rozpadu nádoru. Pacienti s renálnou nedostatočnosťou v anamnéze a s vysokou nádorovou záťažou môžu byť vystavení väčšiemu riziku a je potrebné liečiť ich so zvýšenou opatrnosťou. Na začiatku liečby a počas liečby je potrebné posúdiť renálnu funkciu, ako aj rovnováhu elektrolytov.

Pravidlá ochrany pred žiarením

Lutathera sa má vždy podávať injekčne pomocou intravenózneho katétra zavedeného výlučne na jeho infúziu. Pred infúziou a počas nej sa má kontrolovať správne zavedenie katétra.

Pacient liečený Lutatherou má byť počas podávania a do dosiahnutia limitov emisií radiačného žiarenia stanovených zákonom, obvykle 4-5 hodín po podaní lieku, mimo ostatných ľudí. Lekár nukleárnej medicíny má určiť, kedy môže pacient opustiť kontrolovanú oblasť nemocnice, t. j. kedy expozícia tretích osôb rádioaktívnemu žiareniu neprekračuje regulačné prahy.

Pacienta je potrebné vyzývať, aby počas podávania Lutathery a po ňom čo najviac močil. Pacientom je potrebné dať pokyn, aby pili veľké množstvo vody (1 pohár každú hodinu) v deň podania peptidovej receptorovej rádionuklidovej liečby (PRRT) a nasledujúci deň na uľahčenie odbúravania. Pacienta je tiež potrebné vyzývať, aby sa vyprázdňoval každý deň a v prípade potreby používal laxatíva. Moč a stolicu je potrebné likvidovať v súlade s vnútroštatnými nariadeniami.

Pokiaľ pokožka pacienta nie je kontaminovaná, ako napríklad z úniku infúzneho systému alebo z dôvodu inkontinencie moču, neočakáva sa rádioaktívna kontaminácia pokožky a vo vyvrátenej mase. Odporúča sa však, aby sa pri vykonávaní štandardnej starostlivosti alebo vyšetrení pomocou zdravotníckych pomôcok alebo iných nástrojov, ktoré sa dotýkajú pokožky (napr. elektrokardiogram (EKG)), dodržali základné ochranné opatrenia, ako je nosenie rukavíc, inštalácia materiálu/elektrody pred začatím infúzie rádiofarmaka, výmena materiálu/elektrody po meraní a prípadne monitorovanie rádioaktivity vybavenia po použití.

Pred prepustením pacienta má lekár nukleárnej medicíny vysvetliť potrebné pravidlá ochrany pred žiarením a správanie, ktoré treba dodržať pri interakcii s členmi rodiny a tretími osobami, a ďalšie všeobecné bezpečnostné opatrenia, ktoré má pacient dodržiavať počas každodenných činností po liečbe (ako sú uvedené v nasledujúcom odseku a písomnej informácii pre používateľa). Počas 7 dní po podaní Lutathery je potrebné vyhnúť sa blízkeho kontaktu s inými ľuďmi a v prípade detí a tehotných žien sa má kontakt obmedziť na menej ako 15 minút každý deň pri udržaní vzdialenosti minimálne 1 meter. Pacienti majú spať v oddelenej spálni 7 dní a v prípade tehotných partneriek alebo detí sa má toto obdobie predĺžiť na 15 dní.

Odporúčané opatrenia v prípade extravazácie

Je potrebné nosiť jednorazové nepremokavé rukavice. Infúziu lieku je potrebné okamžite ukončiť a pomôcku na podávanie (katéter atď.) vybrať. Je potrebné informovať lekára nukleárnej medicíny a rádiofarmaceuta.

Na meranie reziduálnej rádioaktivity a skutočne podanej rádioaktivity je potrebné viesť všetky materiály pomôcky na podávanie a napokon je potrebné stanoviť absorbovanú dávku. Oblasť extravazácie je potrebné vybaviť nezmazateľným perom a ak je to možné, je potrebné vykonať snímku. Odporúča sa zaznamenať čas extravazácie a odhadovaný extravazovaný objem.

Na pokračovanie infúzie Lutathery sa musí použiť nový katéter s jeho možným umiestnením kontralaterálnym žilovým prístupom.

Na tú istú stranu, kde došlo k extravazácii, nemožno podať žiadne ďalšie lieky.

Na zrýchlenie dávkovania lieku a zabránenie jeho stagnácii v tkanive sa odporúča zrýchliť prietok krvi nadvihnutím príslušnej ruky. V závislosti od konkrétneho prípadu je potrebné zvážiť aspiráciu extravazačnej tekutiny, injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo aplikáciu teplých kompresných obväzov alebo ohrievacej podložky na miesto infúzie na zrýchlenie vazodilatácie.

Je potrebné liečiť symptómy, najmä zápal a/alebo bolesť. V závislosti od situácie musí lekár nukleárnej medicíny informovať pacienta o rizikách spojených s extravazálnym poranením a poskytnúť radu o potenciálnej liečbe a nutných požiadavkách na následné sledovanie. Extravazačná oblasť sa má sledovať, až kým pacient nebude prepustený z nemocnice. V závislosti od závažnosti je potrebné túto udalosť vyhlásiť za nežiaducu reakciu.

Pacienti s inkontinenciou moču

Počas prvých 2 dní po podaní tohto lieku je potrebné prijať osobitné bezpečnostné opatrenia u pacientov s inkontinenciou moču, aby sa zabránilo šíreniu rádioaktívnej kontaminácie. Týka sa to aj manipulácie s akýmkoľvek materiálmi, ktoré mohli byť potenciálne kontaminované močom.

Pacienti s metastázami na mozgu

Nie sú k dispozícii údaje o účinnosti u pacientov so známymi metastázami na mozgu, preto je potrebné u týchto pacientov zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Sekundárne malígne neoplazmy

Expozícia ionizujúcemu žiareniu je spojená s indukciou rakoviny a potenciálnym vznikom vrodených chýb. Dávka ožiarovania vyplývajúca z terapeutickú expozície môže viesť k vyššiemu výskytu rakoviny a mutácií. Vo všetkých prípadoch je potrebné zabezpečiť, aby boli riziká spojené s vystavením ožiarovaniu nižšie než riziká samotného ochorenia.

Osobitné upozornenia

Tento liek obsahuje 3,5 mmol (81,1 mg) sodíka v dávke. Treba to vziať do úvahy u pacientov, ktorým bola predpísaná diéta s obmedzeným príjmom sodíka.

Bezpečnostné opatrenia v súvislosti s rizikom pre životné prostredie nájdete v časti 6.6.

4.5 Liekové a iné interakcie

Somatostatín a jeho analógy sa kompetitívne viažu na somatostatínové receptory. Preto sa 30 dní pred podaním tohto lieku sa nemajú podávať somatostatínové analógy s dlhodobým účinkom. V prípade potreby možno pacientov liečiť krátkodobo účinkujúcimi somatostatínovými analógmi počas 4 týždňov až 24 hodín pred podaním Lutathery.

Existujú určité dôkazy, že kortikosteroidy môžu indukovať receptory SST2. Preto sa z dôvodu opatrnosti nemajú opakovane podávať vysoké dávky glukokortikosteroidov počas liečby liekom Lutathera. Pacienti s anamnézou chronického užívania glukokortikosteroidov majú byť starostlivo sledovaní s ohľadom na dostatočnú expresiu somatostatínového receptora. Nie je k dispozícii žiaden dôkaz o interakcii medzi glukokortikosteroidmi užívanými prechodne na prevenciu nevoľnosti a vracania počas podávania Lutathery. Preto sa nemajú podávať glukokortikosteroidy ako preventívna antiemetická liečba. V prípade, keď predtým poskytnuté liečby na nevoľnosť a vracanie nie sú dostatočné, možno použiť jednu dávku kortikosteroidov pokiaľ sa nepodávajú pred začatím podávania infúzie Lutathery alebo hodinu po skončení infúzie Lutathery.

Absencia inhibície alebo výrazná indukcia ľudských enzýmov CYP450, absencia osobitnej interakcie s P-glykoproteínom (efluxný transportér) a transportérov OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 a BCRP v predklinických skúšaníach naznačujú, že Lutathera má nízku pravdepodobnosť spôsobenia iných významných liekových interakcií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Keď majú byť ženy vo fertilnom veku podané rádiofarmaká, je dôležité zistiť, či nie je gravidná. Každá žena, ktorej vynechala menštruácia, sa považuje za gravidnú, pokiaľ sa nepreukáže opak. Ak sú akékoľvek pochybnosti o možnej gravidite ženy (ak žena nedostala menštruáciu, ak je menštruácia veľmi nepravidelná atď.), pacientke sa majú ponúknuť iné metódy, pri ktorých sa nepoužíva ionizačné žiarenie (ak sú takéto metódy k dispozícii). Pred použitím Lutathery je potrebné vylúčiť graviditu pomocou primeraného/spoľahlivého testu.

Antikoncepcia u mužov a žien

Počas liečby Lutatherou a minimálne 6 mesiacov po nej je potrebné prijať vhodné bezpečnostné opatrenia na zabránenie otehotneniu. Toto opatrenie sa vzťahuje na obidve pohlavia.

Gravidita

S lutécium (^{177}Lu) oxodotreotidom sa nevykonali žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách. Rádionuklidové postupy vykonávané u gravidných žien zahŕňajú aj dávku žiarenia pre plod. Použitie Lutathery je kontraindikované počas zistenej alebo domnejšej gravidity alebo keď nie je gravidita vylúčená z dôvodu rizika spojeného s ionizujúcim žiarením (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid vylučuje do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa spojené s ionizujúcim žiarením nemožno vylúčiť. Počas liečby týmto liekom sa nemá dojčiť. Ak je liečba Lutatherou počas dojčenia nevyhnutná, dieťa je potrebné odstaviť.

Fertilita

Nevykonali sa žiadne štúdie na zvieratách na stanovenie účinku lutécia (^{177}Lu) oxodotreotidu na plodnosť oboch pohlaví. Ionizujúce žiarenie lutécia (^{177}Lu) oxodotreotidu môže mať potenciálne dočasné toxické účinky na ženské a mužské pohlavné žľazy. Ak chce mať pacient deti po ukončení liečby, odporúča sa genetická konzultácia. Ako jednu z možností pre mužských pacientov pred liečbou možno prekonzultovať kryokonzerváciu spermií alebo vajíčok.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Lutathera nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu je pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov potrebné zvážiť celkový stav pacienta a možné nežiaduce reakcie na liečbu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Lutatheru je založený na súhrnných údajoch zozbieraných od pacientov v klinických skúšaní (NETTER-1 fázy III a Erasmus fázy I/II – pacienti z Holandska) a z programov umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku.

Najčastejšie nežiaduce účinky u pacientov, ktorí dostávali Lutatheru boli nevoľnosť a vracanie, ktoré sa vyskytli na začiatku infúzie u 58,9 % a 45,5 % pacientov. Príčiny nevoľnosti a vracania sú skreslené emetickým účinkom súbežne podávanej infúzie aminokyselín na ochranu obličiek.

Z dôvodu toxicity Lutatheru pre kostnú dreň sa najočakávanejšie nežiaduce reakcie týkali hematologickej toxicity: trombocytopenia (25 %), lymfopenia (22,3 %), anémia (13,4 %), pancytopenia (10,2 %).

Medzi ďalšie hlásené veľmi časté nežiaduce reakcie patrili únava (27,7 %) a zníženie chuti do jedla (13,4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tieto nežiaduce udalosti sú uvedené v tabuľke 7 podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (System Organ Class – SOC) klasifikácie MedDRA. Kategórie frekvencií sú nasledujúce: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 7. Frekvencia nežiaducich účinkov hlásených z klinických skúšaní a dohľadu po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy			Konjunktivitída Infekcie dýchacích ciest Cystitída Zápal pľúc Herpes zoster Očný herpes zoster Chríпка Stafylokokové infekcie Streptokoková bakterémia
Benígne, malígne a nešpecifikované nádory (vrátane cýst a polypov)		Refraktérna cytopénia s mnohorodovou dyspláziou (myelodysplastický syndróm)	Akútna myeloidná leukémia Akútna leukémia (0,1%) Chronická myelomonocytová leukémia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia ² Lymfopenia ³ Anémia ⁴ Pancytopenia	Leukopenia ⁵ Neutropenia ⁶	Refraktérna cytopénia s jednorodovou dyspláziou Nefrogénna anémia Zlyhanie kostnej drene Trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému			Precitlivosť ⁷
Poruchy endokrinného systému		Sekundárna hypotyreóza	Hypotyreóza Diabetes mellitus Karcinoidové krízy Hyperparatyreóza
Poruchy metabolizmu	Znížená chuť do jedla	Hyperglykémia (2,7 %)	Hypoglykémia

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA a výživy	Veľmi časté	Časté	Menej časté
		Dehydratácia Hypomagneziémia Hyponatriémia	Hypernatriémia Hypofosfatémia Syndróm nádorového rozpadu Hyperkalciémia Hypokalciémia Hypoalbuminémia Metabolická acidóza
Psychické poruchy		Poruchy spánku	Úzkosť Halucinácie Dezorientácia
Poruchy nervového systému		Závrat Dysgeúzia Bolesť hlavy ¹⁰ Letargia Synkopa	Mravčenie Hepatická encefalopatia Parestézia Parosmia Somnolencia Kompresia miechy
Poruchy oka			Poruchy oka
Ochorenia ucha a labyrintu			Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺžený QT interval na elektrokardiograme	Fibrilácia predsiení Palpitácie Infarkt myokardu Angina pectoris Kardiogénny šok
Poruchy ciev		Hypertenzia ⁷ Sčervenanie Návaly tepla Hypotenzia	Vazodilatácia Periférny chlad Bledosť Ortostatická hypotenzia Flebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dýchavičnosť	Orofaryngeálna bolesť Pleurálny výpotok Zvýšené spútum Pocit upchatia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť Vracanie	Distenzia brucha Hnačka Bolesť brucha Zápcha Bolesť hornej časti brucha Dyspepsia Gastritída	Sucho v ústach Plynatosť Ascites Gastrointestinálna bolesť Stomatitída Hematochézia Zažívacie ťažkosti Črevná obštrukcia Kolitída Akútna pankreatitída Krvácanie z konečníka Meléna Bolesť spodnej časti brucha Hemateméza Hemoragický ascites Ileus
Poruchy pečene a žľových ciest		Hyperbilirubémia ⁹	Znížené hladiny pankreatických enzýmov Hepatocelulárne poškodenie Cholestáza Kongescia pečene Zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia	Vyrážka Suchá pokožka Opuch tváre Hyperhidróza Generalizovaný pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť svalov a kostí ⁸ Svalové kŕče	
Poruchy obličiek		Akútne poškodenie obličiek	Leukocytúria

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
a močových ciest		Hematúria Zlyhanie obličiek Proteinúria	Inkontinencia moču Pokles glomerulárnej filtrácie Poruchy obličiek Akútne prerenálne zlyhanie Porucha funkcie obličiek
Celkové poruchy a lokálne reakcie po podaní	Únava ¹	Reakcia v mieste vpichu ¹ Periférny edém Bolesť v mieste podania Zimnica Ochorenie podobné chrípke	Zdurenie v mieste vpichu Nepríjemné pocity v hrudníku Bolesť v hrudníku Pyrexia Malátnosť Bolesť Úmrtia Abnormálne pocity
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšené GGT* Zvýšené ALAT** Zvýšené ASAT*** Zvýšená hladina ALP v krvi****	Znížená hladina draslíka v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Zvýšený glykozylovaný hemoglobín Pokles hematokritu Bielkoviny v moči Úbytok telesnej hmotnosti Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi (0,2%) Katecholamíny v krvi Zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu
Zranenia, otravy a komplikácie liečebného postupu			Zlomenina kľúčnej kosti
Chirurgické a liečebné postupy		Transfúzia	Drenáž brušnej dutiny Dialýza Zavedenie gastrointestinálnej sondy Zavedenie stentu Drenáž abscesu Odber kostnej drene Polypektómia
Sociálne podmienky			Telesné postihnutie

¹ vrátane asténie a únavy

² vrátane trombocytopenie a poklesu počtu trombocytov

³ vrátane lymfopenie a poklesu počtu lymfocytov

⁴ vrátane anémie a pokles hemoglobínu

⁵ vrátane leukopenie a poklesu počtu bielych krviniek

⁶ vrátane neutropenie a poklesu počtu neutrofilov

⁷ vrátane hypertenzie a hypertenznej krízy

⁸ vrátane artralgie, bolesti končatín, bolesti chrbta, bolesti kostí, bolesti v boku, bolesti svalov a kostí a bolesti krku

⁹ vrátane zvýšeného bilirubínu v krvi a hyperbilirubinémie

¹⁰ vrátane bolesti hlavy a migrény

¹¹ vrátane reakcie v mieste vpichu, precitlivenosti v mieste vpichu, stvrdnutia v mieste vpichu, opuchu v mieste vpichu

*Zvýšená gammaglutamyltransferáza

**alanínaminotransferáza

**aspartátaminotransferáza

****alkalická fosfatáza

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Toxicita kostnej drene

Toxicita kostnej drene (myelo-/hematotoxicity) prejavujúca sa vratným alebo prechodným znížením počtu krviniek, ktoré postihuje všetky rodové línie (cytopénia vo všetkých kombináciách, t. j. pancytopenia, bicytopénia, izolovaná monocytopenia – anémia, neutropénia, lymfocytopenia

a trombocytopenia). Napriek pozorovanej významnej selektívnej deplécii B-buniek, po PRRT nedošlo k žiadnemu zvýšeniu miery infekčných komplikácií.

Po podaní Lutathery boli hlásené prípady nevratných hematologických patologických stavov, t. j. predmalígne a malígne nádory krvi (t. j. myelodyplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia).

Nefrotoxicita

Lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid sa vylučuje obličkami.

Dlhodobý trend postupného zhoršenia glomerulárnej filtračnej funkcie preukázaný v klinických skúšaníach potvrdil, že nefropatia súvisiaca s Lutatherou je chronické ochorenie obličiek, ktoré sa vyvíja postupne v priebehu niekoľkých mesiacov či rokov po expozícii. Pred liečbou liekom Lutathera u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča vykonať individuálne hodnotenie pomeru prínosu a rizika, ďalšie údaje, pozri časti 4.2 (tabuľka 3) a 4.4. Použitie Lutathery je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Hormonálna kríza

Zriedkavo bola pozorovaná hormonálna kríza súvisiaca s uvoľňovaním bioaktívnych látok (pravdepodobne z dôvodu rozpadu neuroendokrinných nádorových buniek), ktorá však ustúpila po vhodnej medikamentóznej liečbe (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie Lutatherou je nepravdepodobné, pretože sa dodáva ako jednorazová dávka pripravená na použitie a obsahuje vopred stanovené množstvo rádioaktivity. V prípade predávkovania sa očakáva zvýšenie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov spojených s rádioaktívnou toxicitou.

V prípade radiačného predávkovania Lutatherou sa má absorbovaná dávka pre pacienta znížiť, ak je to možné, zvýšením vylučovania rádionuklidu z tela častým močením alebo forsírovanou diurézou a častým vyprázdňovaním mechúra prvých 48 hodín po infúzii. Je užitočné odhadnúť podanú účinnú dávku.

Počas ďalších 10 týždňov sa má každý týždeň vykonávať táto kontrola:

- hematologické sledovanie: bielych krviniek, krvných doštičiek a hemoglobínu,
- sledovanie chemického zloženia krvi: kreatinín v krvi a glykémia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné terapeutické rádiofarmaká, ATC kód: V10XX04

Mechanizmus účinku

Lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid má vysokú afinitu k subtypu 2 somatostatínových receptorov (SST2).

Viaže sa na malígne bunky s nadmernou expresiou SST2 receptorov.

Lutécium-177 (^{177}Lu) je rádionuklid emitujúci β^- žiarenie s maximálnym rozsahom penetrácie v tkanive 2,2 mm (priemerný penetračný rozsah 0,67 mm), čo je dostatok na zničenie zacielených nádorových buniek s obmedzeným účinkom na susedné normálne bunky.

Farmakodynamické účinky

Pri použitej koncentrácii (celkovo asi 10 $\mu\text{g/ml}$ v prípade voľných aj rádioaktívne značených foriem) peptid oxodotreotid nevyvoláva žiadne klinicky významné farmakodynamické účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skúšanie NETTER-1 fázy III bolo multicentrické, stratifikované, otvorené, randomizované skúšanie kontrolované komparátorom a vykonávané v paralelných skupinách na porovnanie liečby Lutatherou (4 dávky 7 400 MBq každých 8 týždňov) so súbežným podávaním roztoku aminokyselín a najlepšej podpornej liečby (BSC, oktreetid s postupným uvoľňovaním [LAR] 30 mg každé 4 týždne na liečbu príznakov, ktorý sa nahradí oktreetidom s krátkodobým účinkom 4 týždne pred podaním Lutatherou) na vysoké dávky oktreetidu s postupným uvoľňovaním (LAR) (60 mg každé 4 týždne) u pacientov s neoperovateľnými, progresívnymi karcinoidnými nádormi stredného čreva pozitívnymi na somatostatínový receptor. Primárnym koncovým ukazovateľom skúšania bolo prežívanie bez progresie (PFS) vyhodnotené na základe kritérií hodnotenia odpovede solídnych nádorov (RECIST 1.1) na základe nezávislého rádiologického posúdenia. Medzi sekundárne koncové ukazovatele patrila objektívna miera odpovede (ORR), celkové prežívanie (OS), čas do progresie nádoru (TTP), bezpečnosť a znášanlivosť lieku a kvalita života (QoL).

Dvesto tridsať jeden (231) pacientov bolo randomizovaných do skupín, ktoré dostávali Lutatheru (n = 117) alebo oktreetid LAR (n = 114). Medzi týmito skupinami boli demografické údaje, ako aj údaje pacientov a ochoreniach veľmi vyvážené, pričom priemerný vek bol 64 rokov a z celkovej populácie bolo 82,1 % belochov.

V konečný deň na štatistickú analýzu podľa protokolu (konečný deň je 24. júla 2015) bol počet centrálne potvrdených progresií ochorenia alebo úmrtí 21 v ramene, ktoré dostávalo Lutatheru a 70 udalostí v ramene s oktreetidom LAR (tabuľka 8). Hodnota PFS sa medzi jednotlivými liečebnými skupinami významne líšila ($p < 0,0001$). Medián hodnoty PFS pre Lutatheru sa v čase analýzy nedosiahol, pričom pre oktreetid LAR bol 8,5 mesiaca. Miera rizika pre Lutatheru bola 1,44 (95 % IS: 0,11 – 0,29), čo naznačuje 82 % zníženie rizika progresie alebo úmrtia u pacientov, ktorí boli liečení Lutatherou, v porovnaní s oktreetidom LAR.

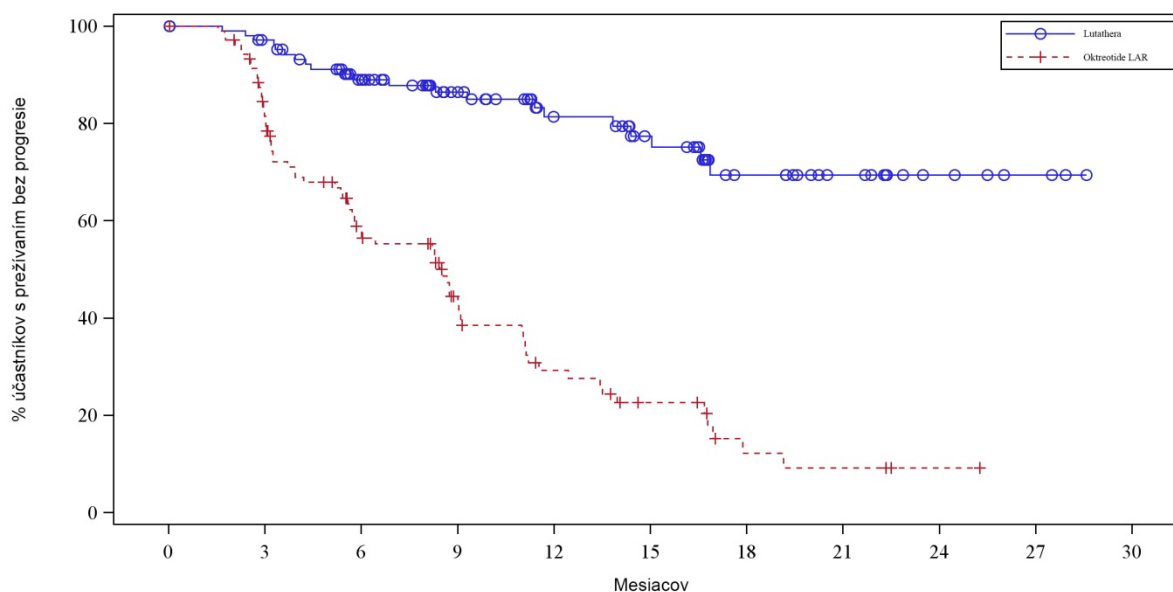
Tabuľka 8. Hodnota PFS pozorovaná v skúšaní NETTER-1 fázy III u pacientov s progresívnym karcinoidným nádorom stredného čreva – konečný deň 24. júla 2015 (súbor s úplnou analýzou (FAS), N = 229)

	Liečba	
	Lutathera	Oktreetide LAR
N	116	113
Pacienti s udalosťami	21	70
Cenzurovaní pacienti	95	43
Medián v mesiacoch (95 % IS)	Nedosiahnuté	8,5 (5,8; 9,1)
p-hodnota Log-rank testu	<0,0001	
Pomer rizika (95 % IS)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: počet pacientov, IS: interval spoľahlivosti

Kaplan-Meierov graf hodnoty PFS pre súbor s úplnou analýzou (FAS) v konečný deň 24. júla 2015 je uvedený na obrázku 3.

Obrázok 3. Kaplan-Meierove krivky pacientov s progresívnym karcinoidným nádorom stredného čreva – konečný deň 24. júla (NETTER-1 fázy III; FAS, N = 229)



V konečný deň na štatistickú post-hoc analýzu (30. júna 2016) bol počet centrálne potvrdených progresíí ochorenia alebo úmrtí 30 v ramene, ktoré dostávalo Lutatheru a 78 udalostí v ramene s oktreotidom LAR (tabuľka 9). Hodnota PFS sa medzi jednotlivými liečebnými skupinami výrazne líšila ($p < 0,0001$). Medián hodnoty PFS pre Lutatheru bol 28,4 mesiaca, pričom pre oktreotid LAR bol 8,5 mesiaca. Miera rizika pre Lutatheru bola 0,21 (95 % IS: 0,14 – 0,33), čo naznačuje 79% zníženie rizika progresie alebo úmrtia u pacientov, ktorí boli liečení Lutatherou, v porovnaní s oktreotidom LAR.

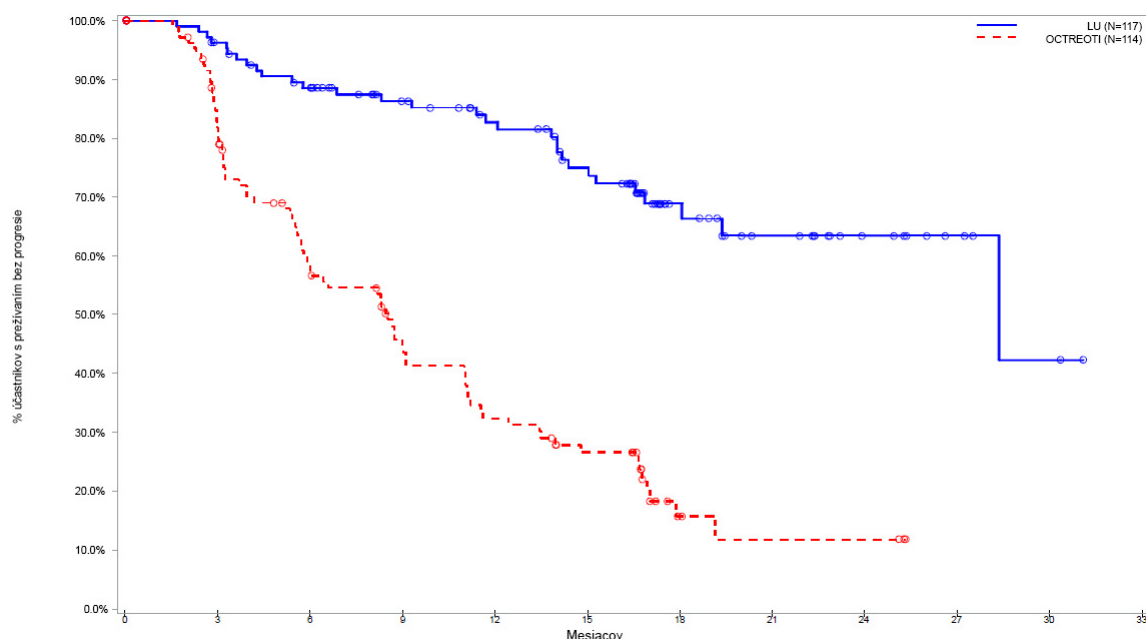
Tabuľka 9. Hodnota PFS pozorovaná v skúšaní NETTER-1 fázy III u pacientov s progresívnym karcinoidným nádorom stredného čreva – konečný dátum 30. júna 2016 (súbor s úplnou analýzou (FAS), N = 231)

	Liečba	
	Lutathera	Oktreotide LAR
N	117	114
Pacienti s udalosťami	30	78
Cenzurovaní pacienti	87	36
Medián v mesiacoch (95 % IS)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-hodnota Log-rank testu	<0,0001	
Pomer rizika (95 % interval spoľahlivosti)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: počet pacientov, IS: interval spoľahlivosti

Kaplan-Meierov graf hodnoty PFS pre súbor s úplnou analýzou (FAS) je uvedený s konečným dátumom 30. júna 2016 na obrázku 4.

Obrázok 4. Kaplan-Meierove krivky pacientov s progresívnym karcinoidným nádorom stredného čreva – konečný dátum 30. júna 2016 (NETTER-1 fázy III; FAS, N = 231)



S ohľadom na celkové prežívanie OS v čase predbežnej analýzy (24. júla 2015) sa v ramene s Lutatherou vyskytlo 17 úmrtí a v ramene s oktreotidom LAR 60 mg 31 úmrtí a miera úmrtnosti bola 0,459 v prospech Lutathery, no nedosiahla sa úroveň významnosti pre predbežnú analýzu (HR 99,9915 % IS: 0,140, 1,506). Medián OS bol 27,4 mesiaca v ramene s oktreotidom LAR a v ramene s Lutatherou sa nedosiahol. Aktualizácia vykonaná približne rok po skončení liečby (30. jún 2016) preukázala podobný trend, pričom v ramene s Lutatherou sa vyskytlo 28 úmrtí a v ramene s oktreotidom LAR 60 mg 43 úmrtí, v ramene s oktreotidom LAR sa dosiahla miera HR 0,536 a medián OS 27,4 mesiaca, ktoré stále neboli dosiahnuté v ramene s Lutatherou. Záverečná analýza OS sa predpokladá po 158 kumulatívnych úmrtiach.

Kvalita života súvisiaca so zdravím (Health Related Quality of Life, HRQOL) sa posudzovala pomocou dotazníka kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30) (generický nástroj) a jeho modulu pre neuroendokrinné nádory (EORTC QLQ-GI.NET-21). Z výsledkov vyplýva zlepšenie celkovej globálnej kvality života súvisiacej so zdravím až do 84. týždňa u pacientov liečených liekom Lutathera v porovnaní s pacientmi v skupine LAR liečenej oktreotidom.

Skúšanie Erasmus fázy I/II bolo monocentrické otvorené skúšanie s jedným ramenom na hodnotenie Lutathery (7 400 MBq podávaného 4-krát každých 8 týždňov) súběžne podávaného s roztokom aminokyselín u pacientov s nádormi pozitívnymi na somatostatínový receptor. Priemerný vek pacientov zaradených do skúšania bol 58,4 roka. Väčšina pacientov boli Holanďania (811) a zostávajúcích (403) pacientov boli obyvatelia Holandska s rôznymi európskymi a neeurópskymi krajinami. Hlavné analýzy sa vykonali s 811 holandskými pacientmi s rôznymi druhmi nádorov pozitívnych na somatostatínový receptor. Hodnota ORR (vrátane úplnej odpovede (CR) a čiastkovej odpovede (PR) podľa kritérií RECIST) a trvanie odpovede (DoR) pre holandskú populáciu FAS s gastroenteropankreatickým (GEP) a bronchiálnym NET (360 pacientov) a podľa druhu nádoru sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10. Najlepšia odpoveď, ORR a DoR pozorované v skúšaní Erasmus fázy I/II u holandských pacientov s GEP a bronchiálnymi NET – (FAS, N = 360)

Druh nádorového ochorenia	N	CR		PR		SD		ORR		DoR (mesiace)				
		n	%	n	%	N	%	n	%	IS 95 %	Medián	IS 95 %		
GEP-NET*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	16,3	12,2	17,8
Priedušky	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Pankreas	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Predné črevo**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Stredné črevo	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Zadné črevo	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

CR = kompletná odpoveď; PR = čiastková odpoveď; SD = stabilné ochorenie; ORR = objektívna odpoveď (CR+PR); DoR = trvanie odpovede

* Zahŕňa predné črevo, stredné črevo a zadné črevo, **NET predného čreva iné ako bronchiálne a pankreatické NET

Celkový medián PFS a OS pre holandskú populáciu s FAS s GEP a bronchiálnym NET (360 pacientov) a na druh tumoru sú uvedené v tabuľka 11.

Tabuľka 11. PFS a OS pozorované v skúšaní Erasmus fázy I/II u holandských pacientov s GEP a bronchiálnymi NET – (FAS, N = 360)

	N	PFS Čas (mesiace)			OS Čas (mesiace)		
		Medián	IS 95 %		Medián	IS 95 %	
GEP-NET*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Priedušky	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pankreas	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Predné črevo**	12	43,9	10,9			21,3	
Stredné črevo	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Zadné črevo	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = prežívanie bez progresie ochorenia; OS = celkové prežívanie

* Zahŕňa predné črevo, stredné črevo a zadné črevo, **NET predného čreva iné ako bronchiálne a pankreatické NET

V skúšaní Erasmus fázy I/II 188 pacientov (52 %) dostávalo a 172 (48 %) nedostávalo súbežne počas liečby Lutathery aj oktreotid LAR. Žiaden štatisticky významný rozdiel v PFS nebol pozorovaný v podskupine pacientov, ktorí nedostali LAR, v porovnaní s podskupinou, ktorá dostala súbežnú liečbu oktreotidom LAR.

($p = 0,747$), pričom preukázala podobnú účinnosť ako lutécium (^{177}Lu) oxodotretid so súbežnou liečbou oktreotidom alebo bez neho.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s Lutatherou vo všetkých podskupinách populácie detí a dospelých pri indikácii liečby GEP-NET (okrem neuroblastómu, neurognglioblastómu, feochromocytómu). Pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Liek sa podáva intravenózne a je okamžite a úplne biologicky dostupný.

Absorpcia orgánmi

Dvadsaťštyri hodín po podaní lieku vzor distribúcie lutécia (^{177}Lu) oxodotreotidu preukázal rýchle vstrebávanie v obličkách, nádorových léziách, pečeni a slezine a u niektorých pacientov v hypofýze a štítnej žľaze. Pri súbežnom podávaní roztoku aminokyselín sa znížilo vstrebávanie v obličkách, čím sa zvýšilo odbúravanie rádioaktivity (pozri časť 4.4). Skúšania biologickej distribúcie ukázali, že lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid sa rýchlo uvoľňuje z krvi.

Analýza vykonávaná s ľudskou plazmou na stanovenie rozsahu väzby nerádioaktívnej zlúčeniny (lutécium (^{175}Lu) oxodotreotid) preukázala, že približne 50 % zlúčeniny sa viaže na plazmatické proteíny.

Transchelácia lutécia (^{175}Lu) oxodotreotidu do sérových proteínov nebola pozorovaná.

Biotransformácia

Existuje dôkaz z analýz vzoriek moču 20 pacientov zaradených do skúšania NETTER-1 fázy III, podskupiny s vykonanou dozimetriou, farmakokinetikou a EKG, že lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid je nedostatočne metabolizovaný a vylučovaný hlavne ako nezmenená zložka renálnou cestou.

Analýzy pomocou vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie (HPLC) vykonané so vzorkami moču odobratými 48 hodín po infúzii preukázali rádiochemickú čistotu lutécia (^{177}Lu) oxodotreotidu takmer 100 % vo väčšine analyzovaných vzoriek (pričom najnižšia hodnota rádiochemickej čistoty bola väčšia ako 92 %), čo naznačuje, že zlúčenina je eliminovaná v moči najmä ako intaktná zlúčenina.

Tento dôkaz potvrdzuje to, čo bolo pozorované skôr v skúšaní Erasmus fázy I/II study, v ktorej analýzy HPLC vzorky moču odobraté hodinu po podaní lutécia (^{177}Lu) oxodotreotidu od jedného pacienta, ktorý dostával 1,85 MBq lutécia (^{177}Lu) oxodotreotidu, naznačovali, že hlavný podiel (91 %) bol vylúčený v nezmenenej forme.

Tieto zistenia sú podporené údajmi o metabolizme *in vitro* v ľudských hepatocytoch, v ktorých nebola pozorovaná žiadna degradácia lutécia (^{175}Lu) oxodotreotidu.

Eliminácia

Na základe údajov získaných počas skúšania Erasmus fázy I/II a skúšania NETTER-1 fázy III, sa lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid primárne vylučoval obličkami: približne 60 % lieku sa vylučuje v moči do 24 hodín a približne 65 % do 48 hodín po podaní.

Starší ľudia

Farmakokinetický profil u starších pacientov (≥ 75 rokov) nebol stanovený. Nie sú k dispozícii žiadne údaje).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické skúšania na potkanoch preukázali, že jedna intravenózna injekcia 4 550 MBq/kg bola dobre znášaná a neboli pozorované žiadne úmrtia. Pri testovaní studenej zložky (ne-rádioaktívne lutécium (^{175}Lu) oxodotreotid) ako jednej intravenózne injekcie u potkanov a psov s maximálnou dávkou 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (u potkanov) a 3 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (u psov) bola zlúčenina dobre znášaná u oboch druhov a neboli pozorované žiadne úmrtia. Toxicita pri štyroch opakovaných podaniach raz za 2 týždne s dávkou 1 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ studenej zložky u potkanov a 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u psov nebola pozorovaná. Tento liek nie je určený na pravidelné alebo nepretržité podávanie.

Štúdie mutagenity a dlhodobé štúdie karcinogenity sa doposiaľ nevykonali.

Predklinické údaje o studenej zložke (ne-rádioaktívne lutécium (^{175}Lu) oxodotreotid) neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí na základe konvenčných skúšaní farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina octová
octan sodný
kyselina gentisová

kyselina askorbová
kyselina pentetová
chlorid sodný
hydroxid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 4.2.

6.3 Čas použiteľnosti

Do 72 hodín od dátumu a času kalibrácie.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred ionizujúcim žiarením (oloveným tienením).

Uchovávanie rádiofarmák sa má realizovať v súlade s predpismi pre rádioaktívne materiály.

6,5 Druh obalu a obsah balenia

Číra bezfarebná injekčná liekovka zo skla typu I uzavretá brómobutylovou gumovou zátkou s hliníkovým uzáverom.

Každá injekčná liekovka obsahuje objem od 20,5 do 25,0 ml roztoku, ktorý zodpovedá aktivite 7 400 MBq v dni a čase infúzie.

Injekčná liekovka je zabalená v olovenej nádobe použitej ako ochranný kryt.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Určené len na jednorazové použitie.

Všeobecné upozornenie

Rádiofarmaká môžu preberať, používať a podávať len oprávnené osoby v určených klinických zariadeniach. Ich prevzatie, uchovávanie, používanie, prenos a likvidácia podliehajú predpisom a/alebo príslušným povoleniam príslušnej oficiálnej organizácie.

Rádiofarmaká sa majú pripravovať spôsobom, ktorý zodpovedá požiadavkám na radiačnú bezpečnosť a kvalitu lieku. Majú sa dodržiavať vhodné aseptické opatrenia.

Pokyny na označenie lieku pred podaním, pozri časť 12.

Ak sa kedykoľvek počas prípravy tohto lieku poruší celistvosť tejto nádoby a injekčných liekoviek, liek sa nemá použiť.

Postupy podania lieku sa majú vykonať tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie lieku a ožiarenia pracovníkov. Povinné je primerané tienenie.

Pri manipulácii s liekom je nevyhnutné nosiť nepremokavé rukavice a používať vhodné aseptické techniky.

Pri podávaní rádiofarmák vzniká riziko vonkajšieho ožiarenia ďalších osôb alebo kontaminácie zapríčinennej vyliatím moču, zvratkov atď. Preto sa musia dodržiavať opatrenia na ochranu pred žiarením v súlade s vnútroštátnymi predpismi.

Intenzita dávky na povrchu a absorbovaná dávka závisia od množstva faktorov. Merania na mieste a počas práce sú kritické a mali by sa vykonávať na presnejšie a smerodajné stanovenie celkovej dávky žiarenia, ktorej je vystavený personál. Zdravotnícky personál je poučený o tom, aby obmedzil

úzky kontakt s pacientmi, ktorí dostali injekciu Lutathery. Na sledovanie pacientov sa odporúča používať systém televíznych monitorov. Vzhľadom na dlhý polčas rozpadu ^{177}Lu sa osobitne odporúča vyhýbať sa vnútornej kontaminácii. Je potrebné používať kvalitné ochranné rukavice (latex/nitril), aby ste sa vyhli priamemu kontaktu s rádiofarmakom (liekovka/striekačka). Na minimalizáciu vystavenia žiareniu vždy používajte zásady času, vzdialenosti a tienenia (obmedzte manipuláciu s injekčnou liekovkou a používajte materiál, ktorý dodal výrobca).

Tento liek môže spôsobiť relatívne vysoké dávky žiarenia u väčšiny pacientov. Podávanie 7 400 MBq môže viesť k významnému riziku pre životné prostredie.

Môže sa to týkať najbližšej rodiny osôb podstupujúcich liečbu alebo širokej verejnosti v závislosti od úrovne podanej rádioaktivity, nakoľko je potrebné dodržiavať pravidlá ochrany pred rádioaktivitou (pozri časť 4.4). V súlade s vnútroštátnymi predpismi je potrebné prijať primerané bezpečnostné opatrenia týkajúce sa rádioaktivity eliminovanej pacientmi s cieľom zabrániť akejkolvek kontaminácii.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1226/001

9. DÁTUM PRVÉHO ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI ALEBO DÁTUM PREDĽŽENIA PLATNOSTI ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11. DOZIMETRIA

Na základe hodnotení dozimetrie žiarenia vykonaných v klinických skúšaních sa dospelo k týmto záverom týkajúcim sa liečby Lutatherou:

- Kritickým orgánom je kostná dreň, no pri odporúčanej kumulatívnej dávke Lutathery 29 600 MBq (4 podania po 7 400 MBq) nebola pozorovaná žiadna korelácia medzi hematologickou toxicitou a celkovou podanou rádioaktivitou ani dávkou absorbovanou kostnou dreňou v skúšaní Erasmus fázy I/II ani v skúšaní NETTER-1 fázy III.
- Obličky nie sú kritickým orgánom, ak sa súčasne podáva infúzia príslušného roztoku aminokyselín.

Celkové výsledky dozimetrických analýz vykonaných v dozimetrickom podskúšaní skúšania NETTER-1 fázy III a skúšaní Erasmus fázy I/II sa zhodujú a naznačujú, že režim dávkovania Lutathery (4 podania dávky 7 400 MBq) sú bezpečné.

Tabuľka 12. Odhady absorbovanej dávky pri lutécii (^{177}Lu) oxodotreotide zo skúšania NETTER-1 vázy III (výstup Olinda)

Orgán	Dávka absorbovaná orgánom (mGy/MBq) (n = 20)	
	Priemerná	SD
Nadobličky	0,04	0,02
Mozog	0,03	0,02
Prsia	0,03	0,01
Stena žlčníka	0,04	0,02
Stena spodnej časti hrubého čreva	0,03	0,02
Tenké črevo	0,03	0,02
Stena žalúdka	0,03	0,02
Stena hornej časti hrubého čreva	0,03	0,02
Stena srdca	0,03	0,02
Obličky	0,65	0,29
Pečeň	0,49	0,62
Pľúca	0,03	0,01
Sval	0,03	0,02
Vaječníky**	0,03	0,01
Pankreas	0,04	0,02
Červená kostná dreň	0,03	0,03
Osteogénne bunky	0,15	0,27
Koža	0,03	0,01
Slezina	0,85	0,80
Semenníky*	0,03	0,02
Týmus	0,03	0,02
Štítna žľaza	0,03	0,02
Stena močového mechúra	0,45	0,18
Maternica**	0,03	0,01
Celé telo	0,05	0,03

*n = 11 (len pacienti)

**n = 9 (len pacientky)

Dávka ožiarenia jednotlivých orgánov, ktoré nemusia byť cieľovými orgánmi terapie, môžu byť významne ovplyvnené patofyziologickými zmenami, vyvolanými priebehom choroby. Toto je potrebné vziať do úvahy pri použití nasledujúcich informácií.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Kontrola kvality

Roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať, či nevykazuje poškodenie alebo kontamináciu, a použiť sa majú len číre roztoky bez viditeľných častíc. Vizualna kontrola roztoku sa má vykonať pod tienenu clonou určenou na ochranu pred žiarením. Injekčná liekovka sa nesmie otvárať.

Ak sa kedykoľvek počas prípravy tohto lieku poruší celistvosť injekčných liekoviek, liek sa nemá použiť.

Množstvo rádioaktivity v injekčnej liekovke sa musí odmerať pred infúziou pomocou vhodného kalibračného systému na meranie rádioaktivity, aby sa potvrdilo, že množstvo skutočne podanej rádioaktivity sa rovná plánovanému množstvu v čase infúzie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami (pozri časť 6.6).

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Lutathery v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodne s príslušným národným úradom na obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a ďalších aspektov programu.

Cieľom vzdelávacieho programu je zvýšiť povedomie pacientov o riziku rádiotoxicity pri expozícii v práci a neúmyselnom expozícii peptidovej receptorovej rádionuklidovej liečbe a na poskytnutie informácií o potrebných bezpečnostných opatreniach, ktoré je potrebné prijať na obmedzenie nepotrebných expozícií ich samotných a ostatných v okolí.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde sa Lutathera predáva, všetci pacienti a poskytovatelia zdravotnej starostlivosti, ktorí majú podávať Lutatheru, mali k dispozícii alebo dostali vzdelávací materiál pre pacientov obsahujúci:

- písomnú informáciu pre používateľa,
- príručku pre pacienta.

Príručka pre pacienta má obsahovať nasledujúce položky:

- stručný úvod k liečbe a postupu podávania,
- informácie o bezpečnostných opatreniach, ktoré by mal pacient prijať pred podaním, počas neho a po ňom v nemocnici aj doma, aby sa obmedzilo zbytočná expozícia žiareniu ich samotných a ostatných v ich okolí,
- informáciu, že PRRT môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky počas liečby a po nej a že akékoľvek vedľajšie účinky je potrebné hlásiť lekárovi.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OLOVENÁ TIENIACA NÁDOBA

1. NÁZOV LIEKU

Lutathera 370 MBq/ml infúzny roztok
Lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 370 MBq lutécia (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidu v čase kalibrácie.
Volumetrická aktivita v čase kalibrácie: 370 MBq/ml – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Kyselina octová, octan sodný, kyselina gentisová, kyselina askorbová, injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml, hydroxid sodný, voda na injekciu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok
Č. skúmavky: {X}
Objem: {Y} ml
Aktivita v čase infúzie: {Z} MBq – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Injekčná liekovka s jednou dávkou.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ



8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP.: {DD/MM/RRRR} (hh:mm UTC)

9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred ionizujúcim žiarením (oloveným tienením).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1226/001

13. ČÍSLO SARŽE

Č. sarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Nepoužíva sa.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

Nepoužíva sa.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Lutathera 370 MBq/ml infúzny roztok
Lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotid
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Injekčná liekovka s jednou dávkou.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP.: {DD/MM/RRRR} (hh:mm UTC)

4. ČÍSLO SARŽE

Č. sarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Č. skúmavky: {X}
Objem: {Y} ml
Volumetrická aktivita v čase kalibrácie: 370 MBq/ml – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}
Aktivita v čase infúzie: {Z} MBq – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

6. INÉ



Výrobca

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

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

Taliansko

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Taliansko

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lutathera 370 MBq/ml infúzny roztok Lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu, ktorý bude dohliadať nad postupom.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Lutathera a na čo sa používa
2. Čo potrebuje vedieť skôr, ako použijete Lutathera
3. Ako sa Lutathera používa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa Lutathera uchováva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lutathera a na čo sa používa

Lutathera je rádiofarmakum, ktoré sa používa na liečbu niektorých nádorov (gastrických a neuroendokrinných), ktoré nemožno úplne odstrániť z vášho tela chirurgicky, rozšírili sa do vášho tela (metastázy) a už nereagujú na vašu súčasnú liečbu. Nádor musí mať na povrchu svojich buniek somatostatínové receptory, aby bol liek účinný. Lutathera sa viaže na tieto receptory a vyžaruje rádioaktivitu priamo do nádorových buniek, čím spôsobuje ich usmrtenie.

Súčasťou použitia Lutathery je expozícia malým množstvám rádioaktivity. Váš lekár a lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu usúdili, že klinický prínos, ktorý získate z postupu s rádiofarmakom prevyšuje riziko v dôsledku žiarenia.

2. Čo potrebuje vedieť skôr, ako použijete Lutathera

Lutathera sa nesmie používať:

- ak ste alergický na lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 1.7.7),
- ak ste tehotná,
- ak máte závažne poškodené obličky.

Výstrahy a bezpečnostné opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vám podajú Lutatheru, pretože môže spôsobiť:

- sekundárnu rakovinu krvi (myelodisplastický syndróm alebo akútnu leukémiu), čo sa môže zriedkavo vyskytnúť aj niekoľko rokov po dokončení liečby Lutatherou.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní Lutathery

- ak nemáte správne vyvinuté obličky alebo močové cesty,
- ak trpíte inkontinenciou moču,

- ak máte mierne až stredne závažné chronické ochorenie obličiek,
- ak ste predtým dostali liečbu na rakovinu (chemoterapiu),
- ak máte mierne zmenený počet krviniek,
- ak máte kostné metastázy,
- ak ste predtým dostávali rádionuklidovú liečbu,
- ak ste za posledných 5 rokov mali iný typ rakoviny.

Liečba Lutatherou (lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid) môže spôsobiť syndróm z rozpadu nádoru v dôsledku rýchleho rozpadu nádorových buniek. V období prvého týždňa od začatia liečby to môže viesť k abnormálnym výsledkom krvných testov, nepravidelnému srdcovému pulzu, zlyhaniu obličiek alebo záchvatom. Váš lekár vykoná krvné testy, aby zistil, či sa u vás nevyskytuje tento syndróm. Ak sa u vás vyskytujú svalové kŕče, svalová slabosť, zmätenosť alebo dýchavičnosť, povedzte to svojmu lekárovi.

Pokiaľ sa váš lekár nedomnieva, že klinické prínosy liečby prekonávajú možné riziká, tento liek nedostanete:

- ak ste dostali predchádzajúcu externú liečbu ožarovaním na viac ako 25 % kostnej drene,
- ak máte závažné ochorenie srdca,
- ak máte závažne zmenený počet krviniek,
- ak máte závažne poškodenú pečeň,
- ak sa zdá, že nádor nemá dostatočný počet somatostatínových receptorov.

Deti a dospelí

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku nebola u detí a dospelých do 18 rokov stanovená. Ak máte menej ako 18 rokov, porozprávajte sa s lekárom špecializovaným na nukleárnu medicínu.

Iné lieky a Lutathera

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi špecializovanému na nukleárnu medicínu vrátane analógov somatostatínu, glukokortikoidov (nazývaných tiež kortikosteroidy), pretože môžu ovplyvňovať vašu liečbu. Ak užívate analógy somatostatínu, môžete byť požiadaný, aby ste na krátke obdobie zastavili a/alebo upravili liečbu.

Tehotenstvo, dojčenie-a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom špecializovaným na nukleárnu medicínu predtým, ako dostanete tento liek.

Lutathera je kontraindikovaná na použitie u tehotných žien a počas dojčenia. Počas liečby týmto liekom sa nemá dojčiť. Ak sa vyžaduje liečba Lutatherou počas dojčenia, dieťa je potrebné odstaviť.

Ak existuje možnosť, že ste tehotná, ak ste nedostali menštruáciu alebo ak dojčíte, pred podaním Lutathery to musíte povedať svojmu lekárovi špecializovanému na nukleárnu medicínu.

Ak máte pochybnosti, je dôležité, aby ste sa poradili so svojím lekárom špecializovaným na nukleárnu medicínu, ktorý bude dohliadať nad postupom.

Počas liečby Lutatherou a minimálne 6 mesiacov po skončení liečby je potrebné prijať vhodné bezpečnostné opatrenia na zabránenie otehotneniu. Toto opatrenie sa vzťahuje na obidve pohlavia.

Fertilita

Ionizujúce žiarenie lieku môže znížiť vašu plodnosť. Ak chcete mať deti po ukončení liečby, odporúča sa genetická konzultácia. Ako jednu z možností vám môžu pred liečbou ponúknuť kryokonzerváciu spermií alebo vajíčok.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že Lutathera bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Napriek tomu je pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov potrebné zvážiť váš celkový stav a možné nežiaduce reakcie na liečbu.

Lutathera obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 0,14 mmol (3,2 mg) sodíka na ml. To musia vziať do úvahy pacienti s kontrolovanou sodíkovou diétou.

3. Ako sa Lutathera používa

Použitie rádiofarmák, manipulácia s nimi a ich likvidácia sa riadia prísnymi predpismi. Lutathera sa bude používať iba v špeciálnych kontrolovaných priestoroch. S týmto liekom budú manipulovať a podávať vám ho iba osoby, ktoré sú vyškolené a kvalifikované na jeho bezpečné používanie. Tieto osoby budú venovať mimoriadnu pozornosť bezpečnému použitiu tohto lieku a budú vás informovať o postupe.

Odporúčaná dávka je 7 400 MBq (megabecquerel, jednotka, ktorá sa používa na vyjadrenie rádioaktivity) v jednej infúzii, ktorá sa podáva 4-krát raz za 8 týždňov.

Podanie Lutathery a vykonanie postupu

Lutathery sa podáva priamo do žily.

Z dôvodu žiarenia emitovaného týmto liekom je potrebné, aby ste počas podávania boli izolovaný od ostatných pacientov, ktorí nedostávajú rovnakú liečbu. Lekár vám oznámi, kedy môžete opustiť kontrolovanú zónu alebo nemocnicu.

Okrem podania Lutathery vám bude podaný roztok aminokyselín na ochranu vašich obličiek. To môže vyvolať nevoľnosť a vracanie. Na zníženie týchto príznakov dostanete tiež injekciu pred začatím liečby.

Trvanie postupu

Váš lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu vás bude informovať o zvyčajnom trvaní postupu. Podanie infúzie tohto lieku trvá 20 až 30 minút, no úplný postup podania bude trvať približne 5 hodín.

Monitoring liečby

Liečba Lutatherou môže mať vplyv na krvinky, pečeň a obličky (pozri časť 4). V dôsledku toho váš lekár požiada o pravidelné krvné testy, aby skontroloval, či ste vhodný na túto liečbu, a čo najskôr zistil akékoľvek vedľajšie účinky. Na základe výsledkov sa lekár môže rozhodnúť odložiť alebo v prípade potreby ukončiť vašu liečbu týmto liekom.

Po podaní Lutathery

Požiadajú vás, aby ste pili dostatočné množstvo vody (1 pohár každú hodinu), ktoré je potrebné na močenie každú hodinu v deň infúzie a deň po nej, a aby ste sa pokúsili vyprázdniť každý deň, s cieľom vylúčiť liek z vášho tela.

Keďže je tento liek rádioaktívny, budete musieť dodržiavať pokyny opísané ďalej, aby sa minimalizovalo vystavenie ostatných tomuto lieku.

Vzhľadom na súčasné poznatky a skúsenosti v tejto oblasti a fyzikálne a farmaceutické vlastnosti lieku sa odhaduje, že zdravotné riziká pre členov vašej rodiny a širokú verejnosť sú nízke. Musíte však dodržiavať nasledujúce pravidlá, aby sa maximalizovala bezpečnosť ostatných osôb. Tieto pravidlá vyplývajú z mnohých rokov skúsenosti používania rádioaktivity pri liečbe a patria medzi ne odporúčania vydané medzinárodnými organizáciami.

Všeobecný predpis

Musíte sa vyhýbať blízkeho kontaktu s osobami, ktoré s vami žijú a pokúste sa zachovať vzdialenosť jeden meter počas 7 dní po tom, ako dostanete Lutatheru.

Používanie záchodu

Záchody musia používať po sediačky aj muži. Je absolútne nevyhnutné vždy použiť toaletný papier. Je tiež dôležité umyť si ruky, aby ste zabránili kontaminácii kľučiek dverí. Dôrazne sa tiež odporúča, aby ste vyprázdňovali črevá každý deň a v prípade potreby používali preháňadlo. Okrem toho často pite a

pokúšajte sa močiť každú hodinu v deň, keď dostanete liečbu a deň po nej. Dodržiavajte pokyny lekára o tom, koľko tekutín máte piť.

Kontakt s deťmi a tehotnými ženami

Dôrazne sa odporúča obmedziť kontakt s deťmi a tehotnými ženami na 7 dní po podaní lieku.

Partneri a ľudia v najbližšej rodine

Počas 7 dní po podaní Lutathery:

- spite v oddelených posteliach na vzdialenosti najmenej 1 meter, ak je vaša partnerka tehotná, predĺžte tento čas na 15 dní.

Dojčenie-

Dojčenie je potrebné prerušiť. Ak je liečba Lutatherou počas dojčenia nevyhnutná, dieťa je potrebné odstaviť.

Tehotenstvo

Ionizujúce žiarenie je pre plod nebezpečné, preto je tehotenstvo kontraindikované. Muži a ženy v plodnom veku sa musia zdržať plodenia použitím účinných antikoncepčných metód počas liečby a 6 mesiacov po nej.

Ľudia, ktorí potrebujú osobitnú pomoc

Ľuďom, ktorí sú pripútaní na lôžko alebo majú zníženú pohyblivosť, má prednostne pomáhať poskytovateľ zdravotnej starostlivosti. Odporúča sa, aby poskytovateľ starostlivosti pri pomoci v kúpeľni nosil jednorazové rukavice 7 dní po podaní lieku. V prípade použitia osobného zdravotného vybavenia, ako sú katétre, kolostomické vrecká, posteľné misy, vodné dýzy alebo čokoľvek, čo by mohlo byť kontaminované vašimi telesnými tekutinami, sa toto vybavenie musí vyprázdniť okamžite do záchoda a potom vyčistiť. Ak vám ktokoľvek pomáha vyčistiť zvratky, krv, moč alebo stolicu, má nosiť plastové rukavice. Tie je potom potrebné zlikvidovať do špeciálnych odpadových plastových vriec (v súlade s odporúčaniami uvedenými v časti „Odporúčania týkajúce sa odpadu“ ďalej).

Riad a vybavenie kúpeľne

Počas 7 dní po liečbe prijmite osobitné bezpečnostné opatrenia:

- všetky utierky a toaletný papier spláchnite do záchodu okamžite po použití,
- po použití záchoda si vždy umyte ruky,
- každý deň sa sprchujte,
- spláchnite všetky utierky a iné predmety, ktoré obsahujú čokoľvek z vášho tela, ako je krv, moč alebo stolicu do záchoda, predmety, ktoré nemožno spláchnuť do záchoda, ako sú menštruačné tampóny a vložky, je potrebné umiestniť do špeciálnych odpadových plastových vriec (v súlade s odporúčaniami uvedenými v časti „Odporúčania týkajúce sa odpadu“ ďalej),
- spodné prádlo, pyžamo, plachty a akékoľvek oblečenie, ktoré obsahuje pot, krv alebo moč perte oddelene od ostatného prádla ďalších členov vo vašej domácnosti s použitím štandardného pracieho cyklu, nemusíte používať bieliadlá a nepotrebujete oplachovanie navyše.

Odporúčania týkajúce sa odpadu

Špeciálne plastové odpadové vrecia držte oddelene od ostatného odpadu. Udržiavajte ich mimo dosahu detí a zvierat.

Zamestnanec nemocnice vám povie ako a kedy tieto odpadové vrecia odhadzovať. Môže vás požiadať, aby ste vrecia priniesli do zdravotníckeho zariadenia so sebou alebo po 70 dňoch ich možno odhodiť s ostatným odpadom z domácnosti.

Hospitalizácia a pohotovostné ošetrovanie

Ak budete z akéhokoľvek dôvodu potrebovať pohotovostné ošetrovanie alebo neplánovanú hospitalizáciu počas 3 mesiacov po vašej liečbe, informujte poskytovateľov zdravotnej starostlivosti o povahe, dátume a dávke vašej rádioaktívnej liečby. Na tento účel vždy noste so sebou prepúšťacíu správu.

Cestovanie

Vždy, keď budete cestovať minimálne 3 mesiace po liečbe, noste so sebou prepúšťaciu správu.

Lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu vám povie, či máte po tom, ako dostanete tento liek, dodržiavať nejaké iné osobitné opatrenia. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu.

Ak ste dostali viac Lutathery, ako máte

Predávkovanie je nepravdepodobné, lebo lekár, ktorý dohliada na postup, vám podá len jednu dávku Lutathery v kontrolovaných podmienkach. V prípade predávkovania však dostanete príslušnú liečbu. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Lutathery, opýtajte sa lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu, ktorý dohliada na postup.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky Lutathery sú spojené najmä s rádioaktivitou.

Najčastejší vedľajší účinok pozorovaný u pacientov, ktorí boli liečení Lutatherou, je účinok na kostnú dreň. To môže viesť k poklesu rôznych druhov krviniek, najmä červených krviniek (ktoré sú zodpovedné za transport kyslíka z pľúc do rôznych orgánov), krvných doštičiek (špeciálne bunky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi) a iných krviniek, ako sú biele krvinky (pomáhajú bojovať proti infekcii). Stáva sa to u mnohých pacientov a často býva prechodný. V zriedkavých prípadoch však môže byť pokles počtu krviniek dlhodobý alebo trvalý.

V dôsledku poklesu rôznych krviniek môžete byť vystavený riziku krvácania, únavy, dýchavičnosti a infekciám. Ak sa vám to stane, váš lekár môže rozhodnúť o odložení alebo ukončení liečby.

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria: nevoľnosť a vracanie (obvykle počas prvých 24 hodín) a znížená chuť do jedla.

Medzi vedľajšie účinky s oneskoreným výskytom (> prvých 24 hodín) patrí únava.

Okrem toho existuje z dôvodu smrti a rozpadu malígnych buniek liečbou možnosť, že u vás dôjde k nadmernému uvoľňovaniu hormónov z týchto buniek, čo zvýši alebo spustí príznaky súvisiace s neuroendokrinným nádorom, ako je hnačka, sčervenanie a návaly horúčavy, poruchu srdcového rytmu, dýchavičnosť atď. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, okamžite informujte svojho lekára, ktorý vás môže požiadať, aby ste zostali v nemocnici na pozorovanie a v prípade potreby aj na účely liečby.

Zhrnutie vedľajších účinkov je uvedené ďalej podľa poradia frekvencie:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 človeka z 10):

Nevoľnosť, vracanie, únava, nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), nízky počet bielych krviniek (lymfopenia), nízky počet červených krviniek (anémia), znížená chuť do jedla, znížený počet všetkých krviniek (pancytopénia),

Časté (môžu postihnúť maximálne 1 človeka z 10):

Nízky počet bielych krviniek (leukopénia alebo neutropénia), bolesť svalov, dočasná čiastočná strata vlasov (alopécia), rozťahnutie brucha (pocit nafúknutia), hnačka, závraty, reakcie alebo opuch v mieste vpichu, porucha chuti, bolesť hlavy, vysoký alebo nízky krvný tlak, periférny edém, abnormálne výsledky obličkových krvných testov (zvýšený kreatinín), bolesti brucha (celková a hornej časti), zápcha, abnormálne výsledky pečenejových krvných testov, začervenanie a návaly horúčavy, zvýšená hladina cukru v krvi, mdloby, zlyhanie obličiek (vrátane akútneho poškodenia), dehydratácia, pálenie záhy (dyspepsia), krv v moči, abnormálne výsledky vyšetrenia moču (prítomnosť sérových proteínov), zníženie funkcie štítnej žľazy, dýchavičnosť, zápal žalúdka (gastritída), abnormálne vysoké množstvo žlčového pigmentu (bilirubín) v krvi (hyperbilirubinémia), abnormálne výsledky krvných testov (hypomagneziémia a hyponatriémia), ochorenie podobné chrípke, zimnica, rakovina kostnej drene (myelodysplastický syndróm), transfúzia krvi.

Menej časté (môžu postihnúť maximálne 1 človeka z 100):

Bolesť, bolesť v dolnej časti brucha, zažívacie ťažkosti, gastrointestinálna bolesť, abnormálna akumulácia tekutín v bruchu, obštrukcie čriev (najmä ileum), orofaryngeálna bolesť, zápal úst a pier, sucho v ústach, dysfunkcia čuchového ústrojenstva, abnormálne funkcie pankreasu, akútny zápal pankreasu, zápal hrubého čreva, krv v stolici, čierna stolica, úzkosť, rýchly a nepravidelný srdcový rytmus, palpitácie, nepríjemné pocity v hrudníku, konjunktivitída, poruchy očí, suchá koža, nadmerné a hojné potenie, generalizované svrbenie, trombocytopenická purpura, lokálne opuchy a opuchy tváre, pocit mravčenia alebo pichania akoby ihlami či špendlíkmi (pocit pichania, pálenia, mravčenie alebo necitlivosť), porucha funkcie mozgu spôsobená ochorením pečene, abnormálne výsledky krvných testov (hypernatriémia, hypofosfatémia, hyperkalciémia, hypokalciémia, hypoalbuminémia, zníženie draslíka, zvýšená močovina, zvýšený glykozylovaný hemoglobín, pokles hematokritu, prítomnosť katecholamínov, zvyšovanie C reaktívnych proteínov, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy), nízka hladina cukru v krvi, plynatosť, abnormálne výsledky testu moču (prítomnosť leukocytov), zvýšené hladiny parathormónu v krvi, akútne alebo chronické abnormálne proliferácie leukocytov, rozpad alebo zničenie buniek (syndróm rozpadu nádoru), horúčka, vyrážka, bledosť pokožky, periférny chlad, poruchy spánku (ospalosť), halucinácie, močová inkontinencia, rozšírenie krvných ciev, vertigo, malátnosť, poruchy súvisiace s dezintegráciou nádoru, pokles telesnej hmotnosti, rakovina kostnej drene (akútna myeloidná leukémia), zlyhanie kostnej drene, zápal močového mechúra (cystitída), smrť, srdcový infarkt, pneumónia, neobvyklé množstvo nazbieranej tekutiny okolo pľúc (pleurálny výpotok), zvýšené spútum, poruchy funkcie obličiek alebo prerenálnych funkcií, svalové kŕče, karcinoidová kríza, abnormálny pocit, telesná postihnutie, dezorientácia, abnormálny elektrokardiogram (predĺženie QT intervalu), kardiogénny šok, ortostatická hypotenzia, flebitída, pocit chvenia, vracanie krvi, abnormálny prietok žlče z pečene k dvanástniku (cholestáza), poškodenie pečene alebo kongescia, abnormálne vysoká acidita krvi a ďalších telesných tkanív (metabolická acidóza), zlomenina kľúčnej kosti, chirurgické/zdravotné zákroky boli hlásené výnimočne (polypektómia, umiestnenie stentu, zavedenie gastrointestinálnej sondy, dialýza, drenáž brušnej dutiny a drenáž abscesu).

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako sa Lutathera uchováva

Tento liek nemusíte uchovávať. Za uchovávanie tohto lieku vo vhodných priestoroch zodpovedá špecialista. Rádiofarmaká sa majú uchovávať v súlade s vnútroštátnymi predpismi týkajúcimi sa rádioaktívnych materiálov.

Nasledujúca informácia je určená len pre špecialistu.

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Lutathera sa nesmie používať po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajú pri teplote do 25 °C.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred žiarením.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lutathera obsahuje

- Účinnou látkou je lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 370 MBq lutécia (^{177}Lu) oxodotreotidu v deň a čase kalibrácie.
- Ďalšie zložky sú: kyselina octová, octan sodný, kyselina gentisová, kyselina askorbová, kyselinu dietyléntriámín-pentaoctovú (DTPA), injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), voda na injekciu (pozri časť 2 „Lutathera obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Lutathera a obsah balenia

Lutathera je číry a bezfarebný infúzny roztok, ktorý sa dodáva v bezfarebnej sklenenej injekčnej liekovke uzavretej gumovou zátkou a utesnenej hliníkovým uzáverom.

Každá injekčná liekovka obsahuje objem od 20,5 do 25,0 ml roztoku, ktorý zodpovedá aktivite 7 400 MBq v dni a čase infúzie.

Injekčná liekovka je uzavretá v olovenej tienenej nádobe uzavretej v plaste.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobcovia

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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
BIOKOΣMOΣ AEBE
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

ES

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Tel: + 34 97 660 0126

PT

Advanced Accelerator Applications (Portugal),

Unipessoal, Lda

Tel: + 351 211 212 018

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Úplný súhrn charakteristických vlastností Lutathery sa dodáva ako samostatný dokument v balení lieku a jeho účelom je poskytnúť zdravotníckym pracovníkom ďalšie doplnkové vedecké a praktické informácie o podávaní a používaní tohto rádiofarmaka.

Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Na základe kumulatívneho preskúmania všetkých prípadov syndrómu z rozpadu nádoru držiteľ rozhodnutia o registrácii identifikoval jeden prípad opisujúci pacienta s lekárskou anamnézou karcinoidného nádoru v strednej časti tráviaceho traktu s peritoneálnymi a mezenterickými metastázami, dehydratáciou v dôsledku subilea a slabého perorálneho príjmu počas niekoľkých mesiacov. Pacient dostal Lutatheru v nešpecifikovaný dátum a v neznámej dávke. Po 10 dňoch po podaní Lutathery bol pacient hospitalizovaný z dôvodu akútneho poškodenia obličiek. Bolo hlásené akútne poškodenie obličiek za vyššie uvedených podmienok, ktoré bolo spôsobené syndrómom z rozpadu nádoru. Liečba zahŕňala päť dávok rasburikázy (podľa hlásenia) a bolo hlásené úplné zotavenie. Výbor PRAC usudzuje, že v časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku má byť pridané upozornenie týkajúce sa syndrómu z rozpadu nádoru v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku pre iné lieky obsahujúce rádioligand ^{177}Lu . V súlade s touto úpravou má byť aktualizovaná písomná informácia pre používateľa.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) lutécium (^{177}Lu) oxodotreotid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).