

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Lutathera 370 MBq/ml raztopina za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 370 MBq lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida ob datumu in uri umerjanja.

Skupna količina radioaktivnosti na vialo z enim odmerkom je 7.400 MBq ob datumu in uri infuzije. Glede na nespremenljivo volumetričnost aktivnost 370 MBq/ml ob datumu in uri umerjanja je prostornina raztopine prilagojena na od 20,5 ml do 25,0 ml, da bi se zagotovila zahtevana količina radioaktivnosti ob datumu in uri infuzije.

Lutecij ( $^{177}\text{Lu}$ ) ima razpolovno dobo 6.647 dni. Lutecij ( $^{177}\text{Lu}$ ) razpade z emisijo  $\beta^-$  na stabilni hafnij ( $^{177}\text{Hf}$ ), pri čemer ima najbogatejša  $\beta^-$  (79,3 %) največjo energijo 0,497 MeV. Povprečna energija beta je približno 0,13 MeV. Oddaja tudi nizko vrednost energije gama, na primer pri 113 keV (6,2 %) in 208 keV (11 %).

### Pomožna snov z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje 0,14 mmol (3,2 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna do nekoliko rumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lutathera je indicirano za zdravljenje neizrezljivih ali metastatskih, progresivnih, dobro diferenciranih (G1 in G2) gastroenteropankreatskih nevroendokrinih tumorjev (GEP-NET - Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours) s pozitivnimi somatostatinskimi receptorji pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Lutathera smejo dajati samo osebe, pooblašene za ravnanje z radiofarmaki v za to namenjenih kliničnih prostorih (glejte poglavje 6.6) in po tem, ko bolnika pregleda usposobljen zdravnik.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lutathera mora slikanje somatostatinskih receptorjev (scintigrafija ali pozitronska emisijska tomografija [PET]) potrditi prekomerno izražanje teh receptorjev v tumorskem tkivu s privzemom v tumorju, ki je vsaj tako visok kot običajni privzem v jetrih (rezultat za privzem v tumorju  $\geq 2$ ).

## Odmerjanje

### Odrasli

Priporočeni režim zdravljenja z zdravilom Lutathera pri odraslih sestavljajo 4 infuzije, vsaka s 7.400 MBq. Priporočeni interval med vsakim apliciranjem je 8 tednov, ki ga je mogoče podaljšati do največ 16 tednov v primeru toksičnosti, ki zahteva prilagoditev odmerka (DMT - Dose modifying toxicity) (glejte Preglednica 5).

Za zaščito ledvic je treba v trajanju 4 ur intravensko infundirati raztopino aminokislin. Infundiranje raztopine aminokislin je treba začeti 30 minut pred začetkom infundiranja zdravila Lutathera.

### Raztopina aminokislin

Raztopino aminokislin je mogoče pripraviti kot sestavljeni izdelek v skladu z dobrimi praksami bolnišnice za sterilno pripravo zdravil in glede na sestavo, navedeno v preglednici 1.

#### **Preglednica 1: Sestava standardne raztopine aminokislin**

Sestavina	Količina
Lizin	25 g
Arginin	25 g
Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje	1 l

Namesto tega je mogoče uporabiti komercialno dostopne raztopine aminokislin, če ustrezajo specifikacijam, opisanim v preglednici 2.

#### **Preglednica 2: Specifikacije komercialno dostopnih raztopin aminokislin**

Lastnosti	Specifikacije
Vsebnost lizina	18–24 g
Vsebnost arginina	18–24 g
Prostornina	1,5–2,2 l
Osmolarnost	< 1.050 mOsmol

Sestavljena raztopina zaradi nižjega skupnega volumna, ki ga je treba infundirati, in nižje osmolarnosti predstavlja zdravilo prve izbire glede na veliko količino aminokislin in znaten volumen, ki bo morda potreben, da bi komercialno dostopne raztopine lahko ustrezale zgoraj navedenim specifikacijam.

### Nadzor zdravljenja

Pred vsako aplikacijo in med zdravljenjem je treba izvesti biološke preiskave za ponovno oceno bolnikovega stanja in po potrebi prilagoditev protokola zdravljenja (odmerka, infuzijskega intervala, števila infuzij).

Pred vsako infuzijo so potrebne vsaj naslednje laboratorijske preiskave:

- delovanje jeter (alanin aminotransferaza [ALAT], aspartat aminotransferaza [ASAT], albumin, bilirubin);
- delovanje ledvic (kreatinin in kreatininski očistek);
- hematologija (hemoglobin [Hb], število levkocitov in trombocitov).

Te preiskave je treba izvesti vsaj enkrat v 2–4 tednih pred aplikacijo in tik pred aplikacijo. Te preiskave je priporočljivo izvesti tudi vsake 4 tedne v obdobju vsaj 3 mesecev po zadnji infuziji zdravila Lutathera in vsakih 6 mesecev za tem, da bi bilo mogoče zaznati morebitne zapoznele neželene učinke (glejte poglavje 4.8). Odmerjanje bo morda treba prilagoditi glede na rezultate preiskav.

### Prilagajanje odmerka

V nekaterih okoliščinah bo morda treba začasno prekiniti zdravljenje z zdravilom Lutathera, po prvi aplikaciji prilagoditi odmerek ali celo dokončno ukiniti zdravljenje (glejte preglednico 3 - preglednico 5 in sliko 1).

### Preglednica 3: Merila za dokončno ukinitvev zdravljenja z zdravilom Lutathera

<b>Ukinitvev aplikacije zdravila Lutathera pri bolnikih, ki so imeli ali pa zanje v času zdravljenja obstaja tveganje za pojav naslednjega:</b>
Hudo srčno popuščanje (opredeljeno kot razred III ali IV po razvrstitvi New York Heart Association (NYHA))
Nosečnost
Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
Če določeni neželeni učinki tega zdravila, kot je na primer hematotoksičnost razreda 3-4 (G3-G4), vztrajajo ali se ponovno pojavijo (glejte preglednico 5)

### Preglednica 4: Merila za začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Lutathera

<b>Zdravljenje z zdravilom Lutathera začasno prekinite v naslednjih pogojih:</b>	
<b>Merilo</b>	<b>Ukrep</b>
Pojav sočasnih bolezni (na primer okužbe sečil), ki bi po mnenju zdravnika lahko povečale tveganja, povezana z aplikacijo zdravila Lutathera.	Zdravljenje začasno prekinite do izboljšanja ali stabilizacije stanja. Zdravljenje je mogoče nadaljevati po izboljšanju ali stabilizaciji.
Večji kirurški poseg.	Pred aplikacijo zdravila Lutathera počakajte 12 tednov po datumu kirurškega posega.
Pomembni ali nekateri določeni neželeni učinki zdravila Lutathera.	Glejte preglednico 5.

### Preglednica 5: Navodila za prilagajanje odmerka

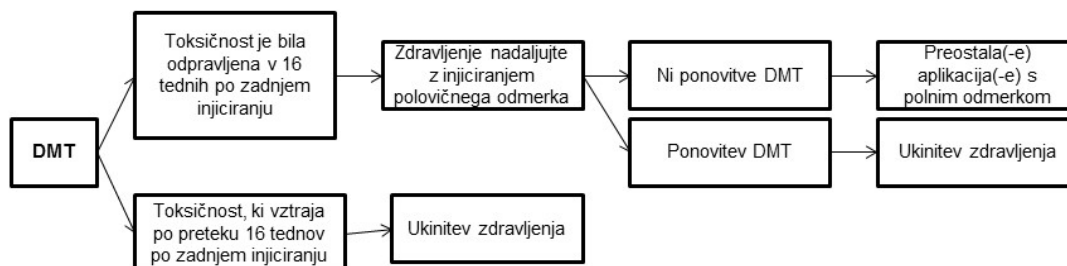
<b>Odmerek zdravila Lutathera prilagodite v primeru naslednjih hudih neželenih učinkov:«</b>	
<b>Hudi neželeni učinki Merila za toksičnost, ki zahteva prilagoditev odmerka (DMT)</b>	<b>Ukrep</b>
Trombocitopenija 2. ali višje stopnje (CTCAE)**.	1. Začasno prekinite zdravljenje. 2. Biološke parametre spremljajte vsaka 2 tedna in po potrebi uvedite ustrezno zdravljenje; v primeru ledvične odpovedi je priporočljiva dobra hidracija, razen če je ta sicer kontraindicirana. a. <b>Če opažena toksičnost vztraja</b> po preteku 16 tednov po zadnji infuziji, je treba zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukiniti. b. <b>Če opažena toksičnost izgine</b> v 16 tednih po zadnji infuziji, je mogoče zdravljenje z zdravilom Lutathera nadaljevati z infundiranjem polovičnega odmerka (3.700 MBq)*. 3. Če bolnik polovični odmerek dobro prenaša (tj. DMT se ne ponovi), je treba naslednjo(-e) preostalo(-e) aplikacijo zdravila nadaljevati s polnim odmerkom (tj. 7.400 MBq); če pa se po zdravljenju s polovičnim odmerkom
Vsakršna hematološka toksičnost 3. ali višje stopnje (CTCAE)**; razen limfopenije.	
Ledvična toksičnost, opredeljena kot ocenjeni kreatininski očistek < 40 ml/min ali 40-% povečanje v primerjavi s izhodiščno ravno serumske koncentracije kreatinina z več kot 40-% zmanjšanjem v primerjavi z izhodiščnim kreatininskim očistkom.	
Jetna toksičnost, opredeljena kot: • bilirubinemija > 3-krat večja od zgornje meje normalnih vrednosti; • ali hipoalbuminemija < 30 g/l z zmanjšanim deležem protrombina < 70 %;	
Vsaka druga toksičnost CTCAE 3. ali 4. stopnje**, verjetno povezana z zdravilom Lutathera.	

	ponovi DMT, je treba zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukiniti.
--	--

\*Sočasno infuzijo aminokislin vedno apliciramo v celotnem odmerku (glejte poglavje 4.4).

\*\*CTCAE: Skupni kriteriji za terminologijo neželenih učinkov (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events), Državni inštitut za raka ZDA

**Slika 1: Shema navodil za prilagajanje odmerka**



### Posebne populacije

#### Starejši bolniki

Klinične izkušnje niso pokazale razlik v odzivu pri starejših in mlajših bolnikih. Je pa bilo pri starejših bolnikih (starih  $\geq 70$  let) opisano povečano tveganje pojava hematotoksičnosti, zato je pri tej populaciji priporočljivo skrbno spremljanje, ki bo omogočilo takojšnjo prilagoditev odmerka (DMT).

#### Ledvična okvara

Pri teh bolnikih obstaja možnost povečane izpostavljenosti sevanju, zato je treba tehtno premisliti o aktivnosti, ki se jo aplicira. Farmakokinetični profil lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) ni bil raziskan, zato zdravljenje z zdravilom Lutathera pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Znano je, da so to zdravilo v glavnem izloča preko ledvic, zato je treba bolnike z blago do zmerno ledvično okvaro med zdravljenjem pogosteje spremljati.

Za dodatne informacije o zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro glejte preglednico 5 v poglavjih 4.2 in 4.4.

#### Jetrna okvara

Pri teh bolnikih obstaja možnost povečane izpostavljenosti sevanju, zato je treba pri bolnikih z jetrno okvaro tehtno premisliti o aktivnosti, ki se jo aplicira. Farmakokinetični profil lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni bil raziskan, zato zdravljenje z zdravilom Lutathera pri teh bolnikih ni priporočljivo.

Za dodatne informacije o zdravljenju bolnikov z blago do zmerno jetrno okvaro glejte preglednico 5 v poglavjih 4.2 in 4.4.

#### Pediatrična populacija

Ni smotrne uporabe zdravila Lutathera pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja GEP-NET (razen neuroblastoma, neuroanglioblastoma in feokromocitoma).

#### Način uporabe

Zdravilo Lutathera je za intravensko uporabo. Je radiofarmak, pripravljen na uporabo, in je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Lutathera je treba dajati s počasnim intravenskim infundiranjem v približno 30 minutah sočasno z raztopino aminokislin, aplicirano s kontralateralno intravensko infuzijo. Tega zdravila se ne sme injicirati kot bolus.

Premedikacija z antiemetiki je treba injicirati 30 minut pred začetkom infuzije raztopine aminokislin.

Priporočena metoda za aplikacijo infuzije zdravila Lutathera je gravitacijska metoda. Med apliciranjem je treba izvesti priporočene previdnostne ukrepe (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Lutathera je treba infundirati neposredno iz originalnega vsebnika. Vialo se ne sme odpirati, raztopino pa se ne sme prenesti v drug vsebnik. Med aplikacijo je treba uporabljati le materiale za enkratno uporabo.

Zdravilo je treba infundirati po intravenskem katetru, ki je v veno vstavljen izključno za to infuzijo.

#### *Zahteve*

##### Shranjevanje vial

- V vsebniku iz polimetilmetakrilata (PMMA), prosojnem vsebniku za zaščito proti sevanju, ki omogoča neposredni vizualni pregled vialo,
- ali v svinčenem vsebniku, v katerem je zdravilo Lutathera bilo dostavljeno.

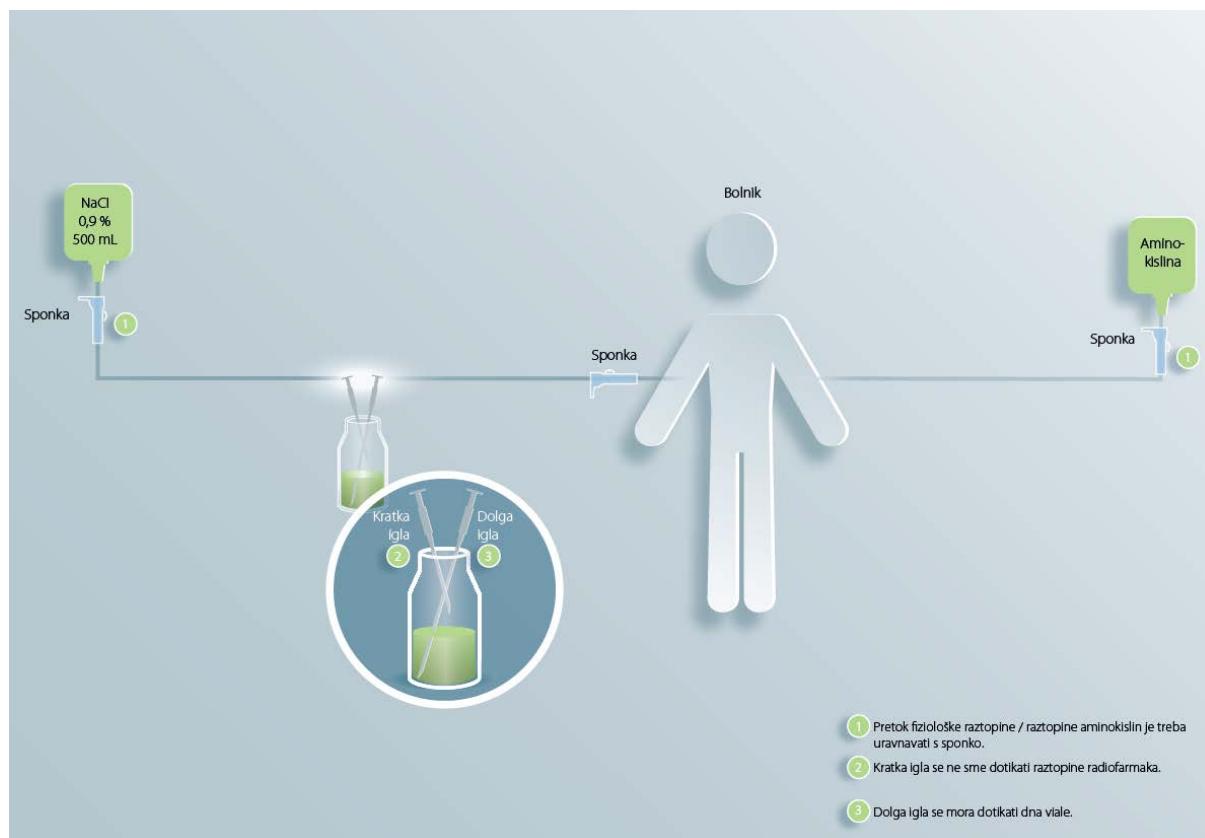
##### Priprava prostora in opreme:

- Prostor za aplikacijo:
  - Tla in pohištvo je treba zaščititi z vpojnim papirjem, da preprečimo nenamerno kontaminacijo.
- Zdravila, ki jih je treba aplicirati:
  - ena viala zdravila Lutathera;
  - ena vrečka natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (500 ml);
  - vrečka(-e) z raztopino aminokislin;
  - antiemetiki.
- Material in oprema za nego:
  - dve (2) infuzijski stojali;
  - ena (1) dolga igla (90–100 mm);
  - ena (1) kratka igla;
  - dva (2) kompleta za gravitacijsko intravensko infuzijo s sponko za uravnavanje ali ustavitev pretoka (eno za zdravilo Lutathera in eno za aplikacijo raztopine aminokislin);
  - dva (2) periferna intravenska plastična katetra;
  - en (1) sterilni vod cevke s sponko za uravnavanje ali ustavitev pretoka;
  - klešče (za prijemanje vialo zdravila Lutathera);
  - Umerjeni sistem za merjenje radioaktivnosti in Geigerjev števec za nadzor radioaktivnosti zdravila Lutathera.

##### Postopek priključitve cevke na vialo zdravila Lutathera (glejte sliko 2):

- Vod cevke je treba predhodno napolniti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje in nato priključiti na venski kateter, predhodno vstavljen v bolnikovo roko.
- Komplet za infuzijo je treba priključiti na vrečko natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje in predhodno napolniti z odprtjem sponke.
- Kratko iglo je treba vstaviti v vialo Lutathera, tako da se ne bo dotikala raztopine radiofarmaka. To bo uravnotežilo tlak in tako zmanjšalo nevarnost puščanja.
- Kratko iglo je treba nato priključiti na napolnjeni komplet za infuzijo.
- Dolgo iglo je treba priključiti na predhodno napolnjen vod cevke in nato vstaviti v vialo zdravila Lutathera, tako da se bo dotikala dna vialo. To bo omogočilo popolno ekstrakcijo raztopine radiofarmaka.
- Pretok raztopine radiofarmaka je treba uravnati s sponkami.

**Slika 2: Metoda gravitacijske infuzije – shema priključitve cevke**



**Postopek aplikacije (gravitacijska metoda)**

Pretok raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopne za injiciranje med infuzijo poveča tlak v viali zdravila Lutathera in omogoči pretok zdravila Lutathera v kateter, vstavljen v bolnikovo periferno veno.

Priporočljivo je skrbno spremljanje vitalnih znakov med infuzijo.

1. V bolnikovi periferni veni je treba vstaviti dva intravenska plastična katetra – po enega v vsako roko.
2. Katetre je treba priključiti na komplete za infuzijo (enega na zdravilo Lutathera in enega na raztopino aminokislin).
3. Premedikacijo z antiemetiki je treba aplicirati 30 minut pred začetkom infuzije raztopine aminokislin.
4. Apliciranje raztopine aminokislin je treba začeti 30 minut pred infundiranjem zdravila Lutathera z hitrostjo infundiranja od 250 do 550 ml/h (odvisno od vrste raztopine). Raztopino aminokislin je treba aplicirati v 4-urnem časovnem obdobju. Pri uporabi komercialnih raztopin so odsvetovane hitrosti, nižje od 320 ml/h. V primeru hude navzee ali bruhanja med infuzijo raztopine aminokislin se lahko aplicira antiemetik drugega farmakološkega razreda.
5. Radioaktivnost v viali zdravila Lutathera je treba izmeriti tik pred infuzijo z uporabo umerjenega sistema za merjenje radioaktivnosti.
6. Infuzijo zdravila Lutathera je treba začeti 30 minut po začetku infuzije raztopine aminokislin pri hitrosti infundiranja približno 400 ml/h (to je referenčna hitrost infundiranja in jo je mogoče prilagoditi glede na bolnikovo stanje ven). Zdravilo Lutathera je treba aplicirati v od 20 do 30-minutnem časovnem obdobju. V celotnem času infundiranja je treba vzdrževati stalen tlak v viali.

Apliciranje zdravila Lutathera je potrebno začeti, tako da se najprej odpre vod cevke, priključen na bolnikovo periferno veno, nato pa odpre komplet za infuzijo, priključen na vrečko natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje. Višino infuzijskega stojala je treba prilagoditi, da se izravna vsako zvečanje ali zmanjšanje tlaka v viali. Spreminjanju položaja

- bolnikove roke se je treba po možnosti izogniti (skrajno upogibanje ali iztegovanje lahko povzroči kompresijo ven).
7. Pretok zdravila Lutathera iz viala k bolniku je treba nadzorovati ves čas infundiranja. Kmalu po začetku infuzije je treba z Geigerjevim števcem izmeriti radioaktivno sevanje nad bolnikovim prsnim košem, da se preveri prisotnost zdravila Lutathera v krvnem obtoku. Naknadna preverjanja radioaktivnega sevanja je treba izvesti približno vsakih 5 minut v višini bolnikovega prsnega koša in viala. Med infuzijo se mora radioaktivno sevanje na bolnikovem prsnem košu enakomerno povečevati, medtem ko se mora sevanje iz viala zdravila Lutathera zmanjševati.
  8. Da se zagotovi celotna aplikacija je potrebno vialo zdravila Lutathera vzdrževati pod enakomernim tlakom. Raven raztopine v viali mora ostati konstantna med celotno infuzijo. Med aplikacijo je treba redno preverjati raven raztopine z neposredno vizualno kontrolo (pri uporabi vsebnika PMMA) ali s kleščami za prijemanje viala v primeru uporabe svinčene vsebnika.
  9. Infuzijo je treba ustaviti, ko radioaktivno sevanje iz viala ostane za nekaj minut stabilno (ali pri dveh zaporednih meritvah). To je edini parameter za določitev konca postopka. Količina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, potrebne za celotno infuzijo, je lahko različna.
  10. Skupna aplicirana aktivnost je enaka aktivnosti v viali pred infuzijo, zmanjšana za aktivnost, ki je v viali ostala po infuziji. Meritve je treba izvesti z umerjenim sistemom.

Naslednja preglednica povzema zahtevane postopke med potekom zdravljenja z zdravilom Lutathera z gravitacijsko metodo:

#### **Preglednica 6: Postopek aplikacije antiemetika, raztopine aminokislin in zdravila Lutathera**

Aplicirana sredstva	Čas začetka (min)	Hitrost infundiranja (ml/h)	Trajanje
Antiemetik	0	-	bolus
Raztopina aminokislin, pripravljena <i>ex tempore</i> (1 l) ali komercialno dostopna (1,5–2,2 l)	30	250–550 (za komercialno dostopne raztopine ne manj kot 320 ml/h)	4 ur
Zdravilo Lutathera z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje	60	400	20–30 minut

Za navodila glede zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Za navodila glede priprave bolnika glejte poglavje 4.4.

Za priporočila v primeru ekstravazacije glejte poglavje 4.4.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.,
- ugotovljena nosečnost, sum nanjo ali primeri, kadar nosečnost ni izključena (glejte poglavje 4.6),
- odpoved ledvic z očistkom kreatinina < 30 ml/min.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Bolniki z dejavniki tveganja

Bolnik, pri katerem je opazen kateri koli pogoj, naveden spodaj, je bolj nagnjen k razvoju neželenih učinkov. Zato je te bolnike priporočljivo med zdravljenjem spremljati pogosteje. Glejte preglednico 5 v primeru toksičnosti, ki zahteva prilagoditev odmerka.

- Morfološke abnormalnosti ledvic ali urinarnega trakta;



- urinarna inkontinenca;
- blaga do zmerna kronična bolezen ledvic s kreatininskim očistkom  $\geq 50$  ml/min;
- predhodna kemoterapija;
- hematološka toksičnost, večja ali enaka 2. stopnji (CTCAE) pred zdravljenjem, razen limfopenije;
- metastaze v kosti;
- predhodna onkološka radiometabolična zdravljenja s spojinami  $^{131}\text{I}$ - ali kakršno koli drugo zdravljenje z uporabo nezaščitene radioaktivne vire;
- anamneza drugih malignih tumorjev, razen če velja, da je bolnik v remisiji vsaj 5 let.

Glede na mehanizem delovanja in profil tolerance za zdravilo Lutathera (glejte poglavje 4.8) zdravljenja ni priporočljivo začeti v naslednjih primerih:

- predhodna radioterapija z zunanjim žarkom, ki je vključevala več kot 25 % kostnega mozga;
- hudo srčno popuščanje, opredeljeno kot razred III ali IV po razvrstitvah NYHA;
- ledvična odpoved s kreatininskim očistkom  $< 50$  ml/min;
- oslABLJena hematološka funkcija z vrednostmi Hb  $< 4,9$  mmol/l (8 g/dl), trombocitov  $< 75$  g/l ( $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) ali levkocitov  $< 2$  g/l ( $2.000/\text{mm}^3$ ) (razen limfopenije);
- jetrna okvara s popolno bilirubinemijo  $> 3$ -kratne zgornje meje normalnih vrednosti ali albuminemija  $< 30$  g/L z zmanjšanim deležem protrombina  $< 70$  %;
- bolniki z negativnim izvidom za somatostatinske receptorje ali ali mešanimi visceralnimi lezijami (z oceno privzema v tumorju  $< 2$ ) po slikanju somatostatinskih receptorjev.

V vsakem primeru, če se zdravnik odloči za zdravljenje, je treba bolniku dati jasne informacije o tveganjih, povezanih z apliciranjem zdravila Lutathera. Odmerjanje je mogoče prilagoditi glede na stanje bolnika po presoji zdravnika.

#### Presoja tveganja in koristi pri posameznem bolniku

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetno koristjo. V vsakem primeru je treba aplicirati čim manjšo aktivnost, ki še omogoča doseganje potrebnega terapevtskega učinka.

#### Zaščita ledvic in ledvična okvara

Lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksidotretoid se izloča skoraj izključno preko ledvičnega sistema, zato je treba obvezno sočasno aplicirati raztopino aminokislin, ki vsebuje aminokislini L-lizin in L-arginin. Raztopina aminokislin bo pomagala zmanjšati reabsorpcijo lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksidotretoida skozi proksimalne tubule, kar bo omogočilo pomembno zmanjšanje odmerka sevanja v ledvicah (glejte poglavje 4.2). Ko je bila priporočena sočasna aminokislinska infuzija, dovajana v 4-urnem časovnem obdobju, so poročali o povprečnem zmanjšanju izpostavljenosti ledvic sevanju za približno 47 %. V primeru prilagoditve odmerka zdravila Lutathera ni priporočljivo zmanjšati količino raztopine aminokislin.

Bolnike je treba spodbujati, da svoj mehur praznijo čim pogosteje med aplikacijo aminokislin in v urah po aplikaciji.

Delovanje ledvic, ki ga določa serumska koncentracija kreatinina in izračunani kreatininski očistek, je treba oceniti v izhodišču, med in vsaj v prvem letu po zdravljenju (glejte poglavje 4.2).

Za informacijo o uporabi pri bolnikih z ledvično okvaro glejte poglavje 4.2.

#### Jetrna okvara

Veliko bolnikov, ki so napoteni na zdravljenje z zdravilom Lutathera ima metastaze v jetrih, zato so ugotovitve bolnikov s spremenjeno izhodiščno jetrno funkcijo lahko pogoste. Zaradi tega je med zdravljenjem priporočljivo spremljati vrednosti ALAT, ASAT, bilirubina in albumina v serumu (glejte poglavje 4.2).

Za informacijo o uporabi pri bolnikih z jetrno insuficienco glejte poglavje 4.2.

#### Navzea in bruhanje

Z zdravljenjem povezanima navzei in bruhanju se izognemo z intravenskim bolusom antiemetika, ki ga je treba injicirati 30 minut pred začetkom infundiranja raztopine aminokislin (glejte poglavje 4.2).

### Sočasna uporaba somatostatinskih analogov

Za nadzor simptomov bolezni bo morda potrebna sočasna uporaba hladnih somatostatinskih analogov. Aplikiranju dolgodelujočih somatostatinskih analogov se je treba izogibati v obdobju 30 dni pred aplikacijo zdravila Lutathera. Če je potrebno se bolnike lahko zdravi s kratkodelujočimi somatostatinskimi analogi v obdobju 4 tednov pred aplikacijo zdravila Lutathera do 24 ur pred aplikacijo zdravila Lutathera.

### Delovanje kostnega mozga in/ali motnje krvne slike

Zaradi možnosti neželenih učinkov je treba krvno sliko nadzirati v izhodišču, med zdravljenjem in do izboljšanja katere koli morebitne toksičnosti (glejte poglavje 4.2).

### Mielodisplastični sindrom in akutna levkemija

Po zdravljenju z zdravilom Lutathera so opazili pozen pojav mielodisplastičnega sindroma (MDS) in akutne levkemije (AL) (glejte poglavje 4.8), s pojavnostjo po približno 28 mesecih (9–41) za MDS in in 55 mesecih (32–125) za AL po koncu zdravljenja. Etiologija teh z zdravljenjem povezanih sekundarnih mieloidnih neoplazij (t-MNs) je nejasna. Dejavniki, kot so starost > 70 let, okvarjeno delovanje ledvic, izhodiščne citopenije, število predhodnih zdravljenj, predhodna izpostavljenost kemoterapevtikov (zlasti alkilirajočih sredstev) in predhodna radioterapija se štejejo med potencialne dejavnike tveganja in/ali napovedne faktorje za MDS/AL.

### Hormonske krize

Po zdravljenju z zdravilom Lutathera se lahko pojavijo krize zaradi prekomernega sproščanja hormonov ali bioaktivnih snovi, zato je treba v nekaterih primerih razmisliti o opazovanju bolnikov s hospitalizacijo čez noč (npr. bolnikov s slabim farmakološkim nadzorom simptomov). Pri hormonskih krizah so priporočena naslednja zdravljenja: visok intravenski odmerek somatostatinskih analogov, intravenske tekočine, kortikosteroidi in popravek elektrolitskih motenj pri bolnikih z drisko in/ali bruhanjem.

### Sindrom tumorske lize

Po zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo lutecij ( $^{177}\text{Lu}$ ), so poročali o sindromu tumorske lize. Pri bolnikih z anamnezo ledvične insuficience in velikim tumorskim bremenom je tveganje lahko večje in jih je treba zdraviti previdneje. Ob začetku zdravljenja in med njim je treba oceniti delovanje ledvic in elektrolitsko ravnovesje.

### Pravila za zaščito proti sevanju

Zdravilo Lutathera je treba vedno infundirati po intravenskem katetru, ki je nameščen izključno za to infuzijo. Pred in med infundiranjem je treba preverjati, ali je položaj katetra pravilen.

Bolnika, zdravljenega z zdravilom Lutathera je treba ločiti od drugih bolnikov med apliciranjem in dokler dosega mejo emisije sevanja, ki jih določa veljavna zakonodaja, običajno še 4-5 ur aplikaciji zdravila. Zdravnik nuklearne medicine mora določiti, kdaj lahko bolnik zapusti nadzorovano območje bolnišnice, tj. ko izpostavljenost drugih oseb sevanju ne presega več zakonsko predpisanih mejnih vrednosti.

Bolnika je treba spodbuditi, da po uporabi zdravila Lutathera čim več urinira. Bolnike je treba naročiti, da pijejo velike količine vode (1 kozarec vsako uro) na dan infundiranja in dan po njem, da bi spodbudili izločanje. Bolnika je treba tudi spodbuditi, da gre vsak dan na blato in da po potrebi uporabi odvajalo. Urin in iztrebke je treba odstraniti v skladu z nacionalnimi predpisi.

Če bolnikova koža ni kontaminirana, na primer zaradi puščanja infuzijskega sistema ali zaradi urinarne inkontinence, radioaktivna kontaminacija na koži ali v izbljuvani masi ni pričakovana. Je pa priporočljivo, da se pri izvajanju standardne oskrbe ali preiskav z medicinskimi pripomočki ali drugimi instrumenti, ki prihajajo v stik s kožo (npr. elektrokardiogram (EKG)), upošteva osnovne varnostne ukrepe, na primer nošenje rokavic, nameščanje materiala/elektrode pred začetkom infuzije radiofarmaka, menjava materiala/elektrode po meritvi in na koncu tudi preverjanje radioaktivnosti opreme po uporabi.

Zdravnik nuklearne medicine mora bolniku pred odpustom razložiti potrebna pravila za zaščito pred sevanjem pri stiku z družinskimi člani in drugimi osebami, poleg tega pa tudi splošne previdnostne ukrepe, ki jih mora izvajati med vsakodnevnimi dejavnostmi po zdravljenju (kot je navedeno v naslednjem odstavku in v navodilu za uporabo), da se zmanjša izpostavitve drugih oseb sevanju. V prvih 7 dneh po aplikaciji zdravila Lutathera se bolniki morajo izogibati tesnemu stiku z ljudmi, stike z otroci in nosečnicami pa morajo omejiti na manj kot 15 minut vsak dan, pri tem pa vzdrževati razdaljo vsaj 1 metra. Bolniki morajo 7 dni spati v ločeni spalnici, kar je treba podaljšati na 15 dni, če imajo nosečo partnerico ali otroke.

#### *Priporočeni ukrepi v primeru ekstravazacije*

Nositi je treba vodotesne rokavice za enkratno uporabo. Infuzijo zdravila je treba nemudoma prekiniti in odstraniti pripomoček za apliciranje (kateter itd.). Obvestiti je treba zdravnika nuklearne medicine in radiofarmacevta.

Vse materiale v pripomočku za apliciranje je treba shraniti, tako da je mogoče merjenje preostale radioaktivnosti in dejansko aplicirane aktivnosti, na koncu pa je treba izračunati absorbirani odmerek. Območje ekstravazacije je treba označiti z neizbrisnim pisalom, po možnosti pa ga tudi fotografirati. Priporočljivo je tudi zabeležiti čas ekstravazacije in ocenjen volumen ekstravazirane tekočine. V nadaljevanju infuzije zdravila Lutathera je treba obvezno uporabiti novi kateter, ki ga je treba po možnosti vstaviti v kontralateralni venski dostop.

Na strani, kjer je prišlo do ekstravazacije, se ne aplicira nobenega dodatnega zdravila.

Za pospešitev disperzije zdravila in preprečevanje njegove stagnacije v tkivu je priporočljivo povečati pretok krvi z dvigom prizadete roke. Odvisno od posameznega primera je treba razmisliti o uporabi aspiracije ekstravazacijske tekočine, izpiranje z injekcijo natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, tople kompresije ali grelne blazine na mestu infuzije za pospešitev vazodilatacije.

Simptome, zlasti vnetje in/ali bolečine, je treba zdraviti. Zdravnik nuklearne medicine mora glede na okoliščine bolnika obvestiti o tveganjih, povezanih z ekstravazacijsko poškodbo, in svetovati o morebitnem zdravljenju in potrebnih nadaljnjih posegih. Območje za ekstravazacijo je treba spremljati, dokler ni bolnik odpuščen iz bolnišnice. Ta dogodek je treba glede na njegovo resnost prijaviti kot neželeni učinek.

#### Bolniki z urinsko inkontinenco

V prvih 2 dneh po aplikaciji tega zdravila so potrebni posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z urinsko inkontinenco, da preprečimo širjenje radioaktivnega onesnaženja. To vključuje ravnanje z vsakršnimi materiali, ki bi lahko bili kontaminirani z urinom.

#### Bolniki z metastazami v možganih

Podatkov o učinkovitosti pri bolnikih z znanimi metastazami v možganih, zato je pri teh bolnikih treba oceniti individualne koristi in tveganja.

#### Sekundarni maligni tumorji

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar. Odmerek sevanja zaradi terapevtske izpostavljenosti lahko povzroči večjo pojavnost rakavih obolenj in mutacij. V vseh primerih je treba zagotoviti, da je tveganje za izpostavljenost sevanju manjše kot pri sami bolezni.

#### Posebna opozorila

To zdravilo vsebuje do 3,5 mmol (ali 81,1 mg) natrija na odmerek. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Previdnostni ukrepi glede nevarnosti za okolje so navedeni v poglavju 6.6.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Somatostatin in njegovi analogi se povsem vežejo na somatostatinske receptorje. Apliciranju dolgodelujočih somatostatinskih analogov se je treba zato izogibati v obdobju 30 dni pred aplikacijo tega zdravila. Bolnike se po potrebi lahko zdravi s kratkodelujočimi somatostatinskimi analogi v obdobju 4 tednov in do 24 ur pred aplikacijo zdravila Lutathera.

Obstajajo dokazi, da lahko kortikosteroidi inducirajo zmanjšanje izražanja receptorja SSTR2. Zato se je treba zaradi previdnosti izogniti večkratnemu apliciranju visokih odmerkov glukokortikoidov med zdravljenjem z zdravilom Lutathera. Bolnike z anamnezo kronične uporabe glukokortikosteroidov je treba skrbno oceniti glede zadostnega izražanja somatostatinskega receptorja. Ni znano ali obstajajo interakcije med glukokortikosteroidi, uporabljenimi sočasno za preprečevanje navzee in bruhanja med aplikacijo zdravila Lutathera. Zato se je treba izogibati uporabi glukokortikosteroidov za antiemetično zdravljenje. V primeru, kadar predhodno zdravljenje proti navzei in bruhanju ne zadostuje, se lahko uporabi enkratni odmerek kortikosteroidov, če se že ni apliciral pred začetkom infundiranja zdravila Lutathera ali eno uro po njem.

Odsotnost inhibicije ali znatne indukcije humanih encimov CYP450, odsotnost specifične interakcije s P-glikoproteinom (efluksnim transporterjem) in s transporterji OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 in BCRP v predkliničnih študijah kažejo, da je verjetnost pomembnih medsebojnih interakcij zdravila Lutathera z drugimi zdravili nizka.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Ženske v rodni dobi

Kadar se načrtuje dajanje radiofarmakov ženski v rodni dobi, je pomembno ugotoviti, ali je morda noseča. Pri vsaki ženski, ki ni dobila menstruacije, je treba domnevati, da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Če obstaja dvom glede nosečnosti (če je ženski izostala menstruacija, je njena menstruacija zelo neredna ipd.), je treba bolnici ponuditi alternativne tehnike, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja (če so na voljo). Nosečnost je treba pred uporabo zdravila Lutathera izključiti z uporabo primerne/potrjene preiskave.

##### Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem z zdravilom Lutathera in v vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja je treba upoštevati ustrezne ukrepe za preprečitev nosečnosti; to velja za bolnike obeh spolov.

##### Nosečnost

Izvedena ni bila nobena študija o sposobnosti za razmnoževanje na živalih z lutecijevim ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotidom.

Radionuklidni postopki, izvedeni pri nosečnicah, vključujejo tudi odmerek sevanja na plod. Uporaba zdravila Lutathera je kontraindicirana v primeru ugotovljene nosečnosti ali suma nanjo ali kadar nosečnost ni bila izključena zaradi tveganja, povezanega z ionizirajočim sevanjem (glejte poglavje 4.3).

##### Dojenje

Ni znano ali se lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid izloča v materino mleko.

Tveganja, povezanega z ionizirajočim sevanjem, za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem s tem zdravilom se je treba izogibati dojenju. Če je v času dojenja potrebno zdravljenje z zdravilom Lutathera, je otroka treba odstaviti.

##### Plodnost

Izvedena ni bila nobena študija na živalih za ugotavljanje učinkov lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida na plodnost katerega koli spola. Ionizirajoče sevanje lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida ima lahko potencialnočasne toksične učinke na ženske in moške spolne žleze. Če želi bolnik po zdravljenju imeti otroke, je priporočljivo genetsko svetovanje. Z bolniki se je mogoče pred zdravljenjem pogovoriti o možnosti krioprezervacije sperme ali jajčec.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lutathera nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pred vožnjo ali upravljanjem strojev pa je treba vseeno upoštevati splošno stanje bolnika in možne neželene učinke zdravljenja.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Splošni varnostni profil zdravila Lutathera temelji na združenih podatkih bolnikov iz kliničnih preskušanj (NETTER-1, III. faza in Erasmus I./II. faza, nizozemski bolniki) in iz programov sočutne uporabe.

Najpogostejša neželena učinka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lutathera, sta bila navzea in bruhanje, ki sta nastopila na začetku infundiranja v 58,9 % oziroma 45,5 %. Vzročnost navzee/bruhanja je nejasna zaradi emetskega učinka sočasne infuzije aminokislin za zaščito ledvic.

Zaradi toksičnosti zdravila Lutathera za kostni mozeg so bili najpogosteje pričakovani neželeni učinki, povezani s hematološko toksičnostjo: trombocitopenija (25 %), limfopenija (22,3 %), anemija (13,4 %) in pancitopenija (10,2 %).

Drugi zelo pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali, vključujejo utrujenost (27,7 %) in zmanjšanje apetita (13,4 %).

##### Prikaz neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 7 glede na pogostnost in organske sisteme MedDRA (SOC). Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 7: Pogostost neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v času spremljanja zdravila v obdobju trženja**

Organski sistemi MedDRA (SOC)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni			Konjunktivitis Okužbe dihal Cistitis Pljučnica Herpes zoster Oftalmični herpes zoster Influenca Stafilokokne okužbe Streptokokna bakteriemija
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		Refraktorna citopenija z displazijo več celičnih linij (mielodisplastični sindrom)	Akutna mieloidna levkemija Akutna levkemija Kronična mielomonocitna levkemija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Trombocitopenija <sup>2</sup> Limfopenija <sup>3</sup> Anemija <sup>4</sup> Pancitopenija	Levkopenija <sup>5</sup> Nevtropenija <sup>6</sup>	Refraktorna citopenija z displazijo ene celične linije Nefrogena anemija Odpoved kostnega mozga Trombocitopenična purpura
Bolezni imunskega sistema			Preobčutljivost
Bolezni endokrinega sistema		Sekundarni hipotiroidizem	Hipotiroidizem Diabetes mellitus Karcinoidna kriza Hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	Zmanjšanje apetita	Hiperglikemija Dehidracija Hipomagnezemija	Hipoglikemija Hipernatriemija Hipofosfatemija

Organski sistemi MedDRA (SOC)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
		Hiponatriemija	Sindrom tumorske lize Hiperkalcemija Hipokalcemija Hipoalbuminemija Metabolna acidoza
Psihiatrične motnje		Motnje spanja	Anksioznost Halucinacije Dezorientiranost
Bolezni živčevja		Omotica Disgevizija Glavobol <sup>10</sup> Letargija Sinkopa	Mravljinčenje Hepatična encefalopatija Parestezija Parozmija Somnolenca Kompresija hrbtenjače
Očesne bolezni			Očesne bolezni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica
Srčne bolezni		Podaljšan interval QT elektrokardiograma	Atrijska fibrilacija Palpitacije Miokardni infarkt Angina pektoris Kardiogeni šok
Žilne bolezni		Hipertenzija <sup>7</sup> Zardevanje Vročinski obliv Hipotenzija	Vazodilatacija Hladne okončine Bledica Ortostatska hipotenzija Flebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Dispneja	Bolečina v ustih in žrelu Plevralni izliv Povečano nastajanje izpljunka Občutek dušenja
Bolezni prebavil	Navzea Bruhanje	Abdominalna distenzija Diareja Bolečina v trebuhu Konstipacija Bolečina v zgornjem delu trebuha Dispepsija Gastritis	Suha usta Flatulenca Ascites Abdominalna bolečina Stomatitis Hematohezija Nelagodje v trebuhu Intestinalna obstrukcija Kolitis Akutni pankreatitis Rektalna krvavitev Melena Bolečina v spodnjem delu trebuha Hematemeza Hemoragični ascites Ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		Hiperbilirubinemija <sup>9</sup>	Znižana raven encimov trebušne slinavke Hepatocelularna poškodba Holestaza Hepatični zastoj Odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		Alopecija	Izpuščaj Suha koža Oteklost obraza Hiperhidroza Generalizirani pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mišično-skeletna bolečina <sup>8</sup> Mišični spazmi	
Bolezni sečil		Akutna poškodba ledvic Hematurija Ledvična odpoved	Levkociturija Urinarna inkontinenca Zmanjšana hitrost glomerularne

Organski sistemi MedDRA (SOC)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
		Proteinurija	filtracije Ledvična bolezen Akutna predledvična odpoved Ledvična okvara
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	Utrujenost <sup>1</sup>	Reakcije na mestu injiciranja <sup>11</sup> Periferni edem Bolečina na mestu aplikacije Mrzlica Gripi podobna bolezen	Zatrdlina na mestu injiciranja Nelagodje v prsnem košu Bolečina v prsnem košu Pireksija Splošno slabo počutje Bolečina Smrt Neobičajno počutje
<b>Preiskave</b>		Zvečanje vrednosti kreatinina v krvi Zvečanje vrednosti GGT* Zvečanje vrednosti ALAT** Zvečanje vrednosti ASAT** Zvečanje vrednosti ALP**** v krvi	Zmanjšanje vrednosti kalija v krvi Zvečanje vrednosti sečnine v krvi Zvečanje vrednosti glikiranega hemoglobina Zmanjšanje vrednosti hematokrita Proteini v urinu Zmanjšanje telesne mase Zvečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi Zvečanje vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi Kateholamini v krvi Zvečanje vrednosti c-reaktivnega proteina
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>			Zlom ključnice
<b>Kirurški in drugi medicinski posegi</b>		Transfuzija	Drenaža trebušne votline Dializa Vstavev gastrointestinalne cevke Vstavev žilne opornice Drenaža abscesa Odvzem kostnega mozga Polipektomija
<b>Socialne okoliščine</b>			Telesna prizadetost

<sup>1</sup> Vključuje astenijo in utrujenost

<sup>2</sup> Vključuje trombocitopenijo in zmanjšanje števila trombocitov

<sup>3</sup> Vključuje limfopenijo in zmanjšanje števila limfocitov

<sup>4</sup> Vključuje anemijo in zmanjšanje vrednosti hemoglobina

<sup>5</sup> Vključuje levkopenijo in zmanjšanje števila levkocitov

<sup>6</sup> Vključuje nevtropenijo in zmanjšanje števila nevtrofilov

<sup>7</sup> Vključuje hipertenzijo in hipertenzivno krizo

<sup>8</sup> Vključuje artalgijo, bolečine v udih, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, bolečine v ledvenem predelu, mišično-skeletne bolečine v prsih in bolečine v vratu

<sup>9</sup> Vključuje zvečanje vrednosti bilirubina v krvi in hiperbilirubinemijo

<sup>10</sup> Vključuje glavobol in migreno

<sup>11</sup> Vključuje reakcijo na mestu injiciranja, preobčutljivost na mestu injiciranja, induracijo na mestu injiciranja in oteklino na mestu injiciranja

\* Zvečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze

\*\* Alanin-aminotransferaza

\*\*\* Aspartat-aminotransferaza

\*\*\*\* Alkalni fosfatasa

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Toksični učinek na kostni mozeg*

Toksični učinek na kostni mozeg (mielo-/hematotoksičnost) se kaže s povratnim/prehodnim zmanjšanjem števila krvnih celic, ki vpliva na vse vrste celic (citopenije v vseh kombinacijah, tj. pancitopenija, bicitopenije, izolirane monocitopenije – anemija, nevtropenija, limfocitopenija in

trombocitopenija). Kljub opaženi pomembni selektivni izgubi B-celic se zvečanje pojavnosti komplikacij z okužbami po radionuklidni terapiji s peptidnimi receptorji (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) ne pojavi.

Po zdravljenju z zdravilom Lutathera so poročali o primerih nepovratnih hematoloških patologij, tj. predmalignih in malignih krvnih neoplazmah (tj. mielodisplastičnega sindroma oziroma akutne mieloidne levkemije).

#### *Nefrotoksičnost*

Lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid se izloča skozi ledvice.

V kliničnih študijah dokazano dolgoročno progresivno poslabšanje funkcije glomerularne filtracije potrjuje, da je nefropatija, povezana z zdravilom Lutathera, kronična bolezen ledvic, ki se razvija progresivno več mesecev ali let po izpostavljenosti. Pred zdravljenjem bolnikov z blago in zmerno ledvično okvaro z zdravilom Lutathera je priporočljivo oceniti koristi in tveganja pri posamezniku; za dodatne podrobnosti glejte poglavje 4.2 (preglednica 3) in 4.4. Uporaba zdravila Lutathera je kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.3).

#### *Hormonske krize*

Redko so opazili pojav hormonskih kriz, povezanih s sproščanjem bioaktivne snovi (verjetno zaradi lize celic neuroendokrinega tumorja), ki so izginile po ustreznem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje zdravila Lutathera je malo verjetno, saj se to zdravilo dobavlja kot »enkratni odmerek« in »pripravljeno za uporabo« ter vsebuje predhodno določeno količino radioaktivnosti. V primeru prevelikega odmerjanja je pričakovati zvečanje pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z radiotoksičnostjo.

V primeru aplikacije prevelikega odmerka sevanja z zdravilom Lutathera je treba absorbirani odmerek pri bolniku zmanjšati, kadar je to mogoče, tako da se poveča izločanje radionuklida iz telesa s pogostim uriniranjem ali prisilno diurezo in pogostim praznjenjem mehurja v 48 urah po infuziji. Koristno je oceniti učinkoviti uporabljeni odmerek.

Vsak teden v naslednjih 10 tednih je treba izvesti naslednje preiskave:

- hematološko spremljanje: levkocite, trombocite in hemoglobin;
- kemijske preiskave krvi: serumsko koncentracijo kreatinina in glikemije.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Drugi radioterapevtiki, oznaka ATC: V10XX04

#### Mehanizem delovanja

Lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid ima visoko afiniteto za podtip 2 somatostatinskih receptorjev (sst2). Veže se na maligne celice, ki čezmerno izražajo receptorje sst2.

Lutecij-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) je radionuklid, ki oddaja  $\beta^-$ , z največjim razponom penetracije v tkivo 2,2 mm (srednji razpon penetracije je 0,67 mm), kar zadostuje za uničenje ciljanih tumorskih celic z omejenim učinkom na sosednje normalne celice.



### Farmakodinamični učinki

Pri uporabljeni koncentraciji (skupaj približno 10 µg/ml skupaj za proste in radiološko označene oblike) peptid oksodotreotid ne povzroča nikakršnih klinično pomembnih farmakodinamičnih učinkov.

### Klinična učinkovitost in varnost

Študija NETTER-1 III. faze je bila multicentrična stratificirana, odprta, randomizirana, s primerjalnim zdravilom kontrolirana študija s vzporednimi študijskimi skupinami za primerjavo zdravljenja z zdravilom Lutathera (4 odmerki po 7.400 MBq vsakih 8 tednov) sočasno z raztopino aminokislin in najboljšo podporno oskrbo (NPO; 30 mg oktreotida z dolgotrajnim sproščanjem [LAR] vsake 4 tedne za nadzor simptomov, nato oktreotid s kratkotrajnim delovanjem v obdobju 4 tednov pred aplikacijo zdravila Lutathera) z visokim odmerkom oktreotida LAR (60 mg vsake 4 tedne) pri bolnikih z neoperabilnimi, progresivnimi, karcinoidnimi tumorji s pozitivnimi somatostatinskimi receptorji v srednjem črevesju. Primarni opazovani dogodek študije je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - Progression-free survival), ocenjeno glede na merila odzivnosti pri solidnih tumorjih (RECIST 1.1) na podlagi neodvisne radiološke ocene. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali objektivni odziv na zdravljenje (ORR - objective response rate), stopnjo preživetja (OS - Overall survival), čas do napredovanja tumorja (TTP - Time to tumour progression), varnost in prenašanje zdravila in kakovost življenja (QoL - Quality of life).

Dvesto enaintrideset (231) bolnikov je bilo naključno izbranih za prejemanje zdravila Lutathera (n = 117) ali oktreotida LAR (n = 114). Demografski podatki in lastnosti bolnikov ter bolezni so bili zelo uravnoteženi pri obeh skupinah, ki sta vključevali splošno populacijo s srednjo starostjo 64 let in 82,1 % belcev.

Ob času, določenem za končno statistično analizo po protokolu PFS (končni datum, določen za analizo je bil 24. julij 2015), je število centralno potrjenih napredovanj bolezni ali smrti znašalo 21 dogodkov pri skupini, ki je prejela zdravilo Lutathera, in 70 dogodkov pri skupini, ki je prejela oktreotid LAR (preglednica 8). Vrednost PFS se je pomembno razlikovala ( $p < 0,0001$ ) med zdravljenima skupinama. Mediana PFS za zdravilo Lutathera v času analize ni bila dosežena, medtem ko je pri oktreotidu LAR znašala 8,5 mesecev. Razmerje tveganja za zdravilo Lutathera je bilo 0,18 (95%-IZ: 0,11-0,29), kar kaže na 82-% zmanjšanje tveganja za bolnika za napredovanje bolezni ali smrt pri zdravlilu Lutathera v primerjavi z oktreotidom LAR.

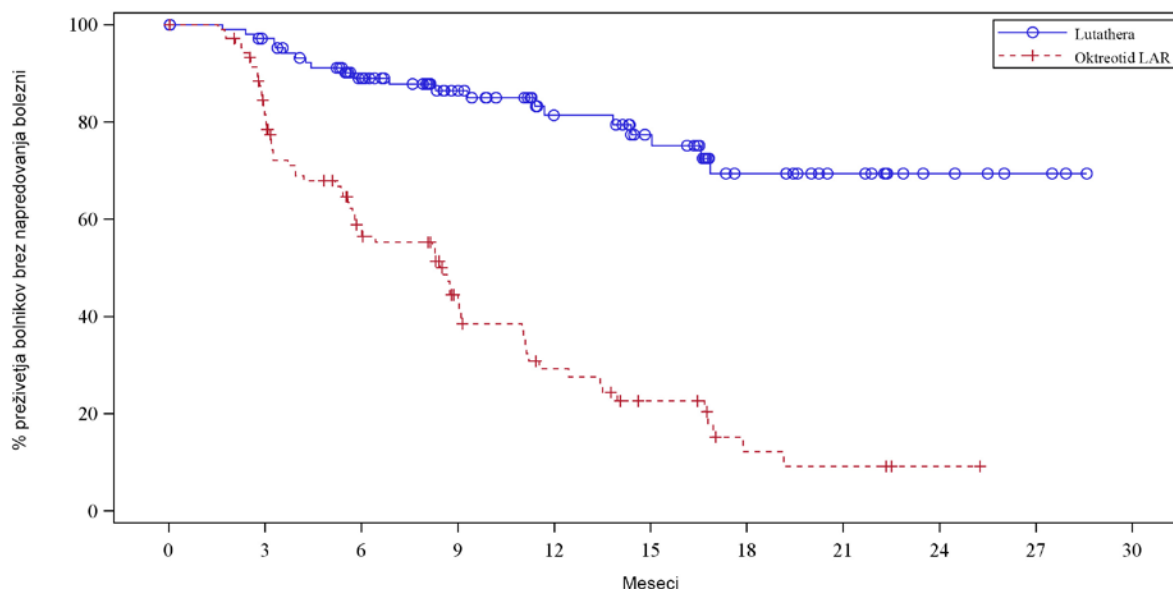
### **Preglednica 8: vrednost PFS, opažena v študiji NETTER-1 III. faze pri bolnikih s progresivnim karcinoidnim tumorjem v srednjem črevesju – končni datum za analizo 24. julij 2015 (celotna skupina bolnikov (FAS), N=229)**

	Zdravljenje	
	Lutathera	Oktreotid LAR
N	116	113
Bolniki z dogodki	21	70
Okrnjeni (cenzurirani) vzorec bolnikov	95	43
Mediana v mesecih (95 %-IZ)	Ni bila dosežena	8,5 (5,8; 9,1)
p-vrednost v testu Log-rank	<0.0001	
Razmerje tveganja (95 %-IZ)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: število bolnikov, IZ: interval zaupanja.

Diagram Kaplan-Meier PFS za celotno skupino bolnikov (FAS) na datum za končno analizo 24. julija 2015 je prikazan v sliki 3.

**Slika 3: PFS Kaplan Meier krivulje bolnikov s progresivnim karcinoidnim tumorjem v srednjem črevesju, – končni datum za analizo 24. julij 2015 (Študija NETTER-1 III. faze; FAS, N=229)**



Na datum, določen za naknadno statistično analizo (30. junij 2016) je bilo število centralno potrjenih napredovanj boleznii ali smrti 30 pri skupini, ki je prejela zdravilo Lutathera, in 78 dogodkov pri skupini, ki je prejela oktreatid LAR (preglednica 9). Vrednost PFS se je pomembno razlikovala ( $p < 0,0001$ ) med zdravljenima skupinama. Mediana PFS za zdravilo Lutathera je bila 28,4 meseca, za oktreatid LAR pa 8,5 meseca. Razmerje tveganja za zdravilo Lutathera je bilo 0,21 (95-% IZ: 0,14–0,33), kar kaže na 79-% zmanjšanje tveganja za bolnika za napredovanje boleznii ali smrt pri zdravlilu Lutathera v primerjavi z oktreatidom LAR.

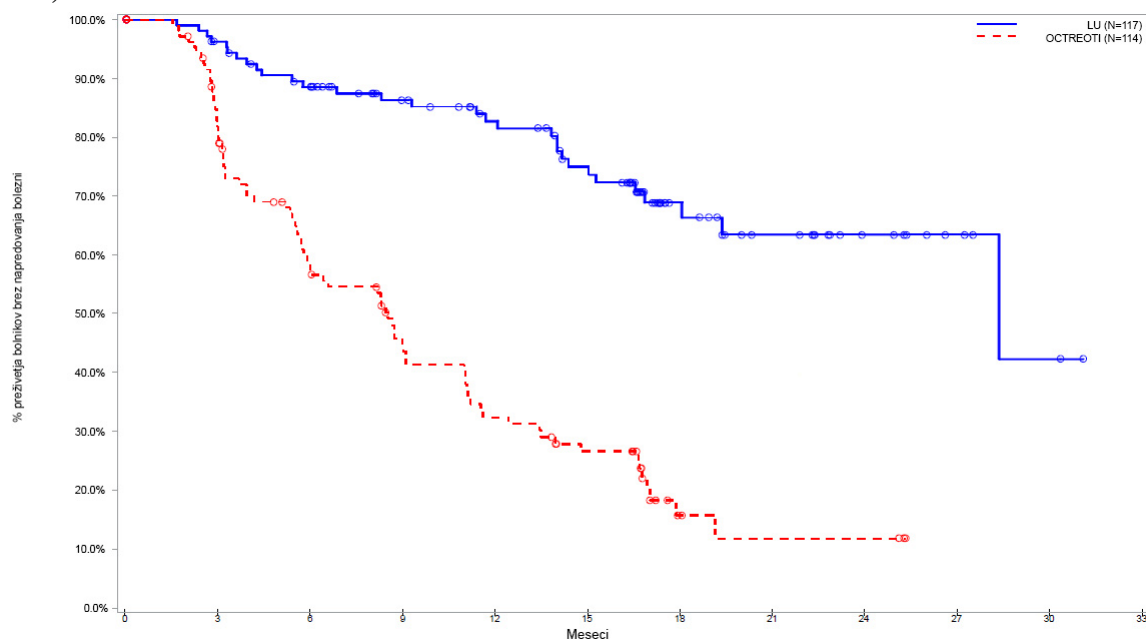
**Preglednica 9: vrednost PFS, opažena v študiji NETTER 1 III. faze pri bolnikih s progresivnim karcinoidnim tumorjem v srednjem črevesju – končni datum za analizo 30. junij 2016 (celotna skupina bolnikov (FAS), N = 231)**

	Zdravljenje	
	Lutathera	Oktreotid LAR
N	117	114
Bolniki z dogodki	30	78
Okrnjeni (cenzurirani) vzorec bolnikov	87	36
Mediana v mesecih (95-% IZ)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-vrednost v testu Log rank	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: število bolnikov, CI: interval zaupanja.

Diagram Kaplan Meier PFS za celotno skupino bolnikov (FAS) na končni datum 30. junija 2016 je prikazan na sliki 4.

**Slika 4: PFS Kaplan Meier krivulje bolnikov s progresivnim karcinoidnim tumorjem v srednjem črevesju – končni datum za analizo 30. junij 2016 (študija NETTER 1 III. faze; FAS, N = 231)**



Glede na stopnjo preživetja (OS) v času vmesne analize (24. julija 2015) je bilo pri skupini z zdravilom Lutathera 17 smrtnih primerov, pri skupini z oktreotidom LAR 60 mg pa 31 smrtnih primerov. Razmerje tveganja (HR - hazard ratio) je bilo 0,459 v korist zdravila Lutathera, vendar raven pomembnosti pri vmesni analizi ni bila dosežena (HR 99,9915 % IZ: 0,140, 1,506). Mediana OS je bila 27,4 meseca pri skupini z oktreotidom LAR, pri skupini z zdravilom Lutathera pa ni bila dosežena. Posodobitev čez približno leto dni (30. junija 2016) je pokazala podoben trend s 28 smrtmi pri skupini z zdravilom Lutathera in 43 smrtmi pri skupini z oktreotidom LAR 60 mg, razmerjem tveganja 0,536, mediana OS pri oktreotidu LAR je bila 27,4 meseca, pri zdravilu Lutathera pa še vedno ni bila dosežena. Končna analiza OS je predvidena po skupaj 158 smrtnih primerih.

Kakovost življenja, povezano z zdravjem (Health Related Quality of Life – HRQOL) so ocenili z vprašalnikom za kakovost življenja Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – EORTC QLQ-C30) (generični instrument) in njegovega modula za neuroendokrine tumorje (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lutathera, rezultati kažejo na splošno izboljšanje kakovosti življenja, povezane z zdravjem, do 84. tedna, v primerjavi z bolniki v skupini, ki je prejela Octreotide LAR.

Študija Erasmus I./II. faze je bila monocentrična, odprta študija z eno skupino za preverjanje učinkovitosti zdravila Lutathera (7.400 MBq aplicirano 4-krat vsakih 8 tednov) sočasno z raztopino aminokislin pri bolnikih s tumorji s pozitivnimi somatostatinskimi receptorji. Povprečna starost bolnikov, vključenih v študijo, je bila 58,4 leta. Večina bolnikov je bilo Nizozemcev (811), ostali (403) pa so bili prebivalci različnih evropskih in neevropskih držav. Glavna analiza je bila izvedena za 811 nizozemskih bolnikov z različnimi vrstami tumorjev s pozitivnimi somatostatinskimi receptorji. Podatki ORR (vključno s popolnim odzivom (CR) in delnim odzivom (PR) v skladu z merili RECIST) in trajanje odziva (DoR) za FAS nizozemske populacije z gastroenteropankreatičnimi (GEP) in bronhialnimi neuroendokrinimi tumorji (NET) (360 bolnikov) in po vrstah tumorjev so predstavljeni v preglednici 10.

**Preglednica 10: Opažen najboljši odziv, ORR in DoR v študiji Erasmus I./II. faze pri nizozemskih bolnikih z GEP in bronhialnimi NET – (FAS, N=360)**

Vrsta tumorja	N	CR		PR		SD		ORR		DoR (mesecev)				
		n	%	n	%	N	%	n	%	95 % IZ	Mediana	95 % IZ		
Vsi*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	16,3	12,2	17,8
Bronhialni	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Pankreatski	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Sprednje črevesje**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Srednje črevesje	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Zadnje črevesje	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

CR = popolni odziv (Complete response); PR = delni odziv (Partial response); SD = stabilna bolezen (Stable disease); ORR - objektivni odziv (Objective response) (CR+PR); DoR (Duration of response) = trajanje odziva

\* Vključuje sprednje, srednje in zadnje črevesje; \*\* nebronhialni in nepankreatski NET v sprednjem črevesju

Podatki za skupno mediano vrednost PFS in OS za FAS nizozemske populacije z GEP in bronhialnimi NET (360 bolnikov) in po vrstah tumorjev so predstavljeni v preglednici 11.

**Preglednica 11: Podatki PFS in OS, opaženi v študiji Erasmus I./II. faze pri nizozemskih bolnikih z GEP in bronhialnimi NET – (FAS, N=360)**

	N	PFS Čas (mesecev)			OS Čas (mesecev)		
		Mediana	95 % IZ		Mediana	95 % IZ	
Vsi*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronhialni	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pankreatski	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Sprednje črevesje**	12	43,9	10,9			21,3	
Srednje črevesje	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Zadnje črevesje	13	29,4	18,9	35,0			

PFS (Progression Free Survival) = preživetje brez napredovanja bolezni; OS (Overall Survival) = stopnja preživetja

\* Vključuje sprednje, srednje in zadnje črevesje; \*\* nebronhialni in nepankreatski NET v sprednjem črevesju

V študiji Erasmus I./II. faze je med zdravljenjem z zdravilom Lutathera 188 bolnikov (52 %) sočasno prejelo oktreotid LAR, 172 (48 %) pa jih tega ni prejelo. Pri PFS ni bilo statistično pomembnih razlik med podskupino bolnikov, ki ni prejela oktreotida LAR (25,4 meseca [95-% IZ, 22,8–30,6]), v primerjavi s podskupino, ki je prejela sočasno zdravljenje z oktreotidom LAR (30,9 meseca [95-% IZ, 25,6–34,8]) ( $p = 0,747$ ).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lutathera za vse skupine pediatrične populacije pri zdravljenju GEP-NET (razen nevroblastoma, neurognglioblastoma in feokromocitoma). Glejte poglavje 4.2.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Zdravilo se aplicira intravensko in je takoj ter popolnoma biološko uporabno.

### Privzem v organih

Po 4 urah po aplikaciji distribucijski vzorec lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksidotretotida kaže hiter privzem v ledvicah, tumorskih lezijah, jetrih in vranici in pri nekaterih bolnikih v hipofizi ter v ščitnici. Sočasna

aplikacija raztopine aminokislin zmanjša privzem v ledvicah, kar izboljša izločanje radioaktivnosti (glejte poglavje 4.4). Študije biološke distribucije kažejo, da se lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid hitro izloči iz krvi.

Analiza, izvedena s humano plazmo za določitev obsega vezave plazemskih proteinov z neradioaktivno spojino (lutecijev ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotid) je pokazala, da se je približno 50 % spojine vezalo na plazemske proteine.

Transhelacije lutecija iz lutecijevega ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotida v serumske proteine niso opazili.

#### Biotransformacija

Na podlagi analize vzorcev urina 20 bolnikov, vključenih v podštudijo o odmerjanju, farmakokinetiki in EKG študije NETTER-1 III. faze, obstajajo dokazi, da se lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid slabo presnavlja in se v glavnem izloča skozi ledvice kot intaktna spojina.

Analize visokozmogljivostne tekočinske kromatografije (HPLC) vzorcev urina, zbranih do 48 ur po infuziji, so pokazale radiokemijsko čistoto lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida blizu 100 % v večini analiziranih vzorcev (z najnižjo radiokemijsko vrednostjo čistote, večjo od 92 %), kar kaže, da je spojina v glavnem izloči v urinu kot intaktna spojina.

Ta dokaz potrjuje opažanja iz študije Erasmus I./II. faze, v kateri je analiza HPLC vzorca urina, zbranega 1 uro po aplikaciji lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida od enega bolnika, ki je prejel 1,85 MBq lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida, pokazala, da je se ta v glavnem (91 %) izločil v nespremenjeni obliki.

Ti rezultati so potrjeni s podatki o presnovi *in vitro* za humane hepatocite, v katerem niso opazili nobene presnovne degradacije lutecijevega ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotida.

#### Izločanje

Na podlagi podatkov, zbranih v študiji Erasmus I./II. faze in NETTER-1 III. faze, se lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid primarno izloča preko ledvic: približno 60 % zdravila se izloči v urin v 24 urah in približno 65 % v 48 urah po aplikaciji.

#### Starejši bolniki:

Farmakokinetičnega profila pri starejših bolnikih ( $\geq 75$  let) niso ugotovili. Podatki niso na voljo.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksikološke študije pri podganah so pokazale dobro prenašanje ene intravenske injekcije do 4.550 MBq/kg, pri čemer smrti niso opazili. Pri testiranju hladne spojine (neradioaktivnega lutecijevega ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotida) v obliki posamične intravenske injekcije pri podganah in psih v odmerkih do 20.000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (podgane) in 3.200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (psi), so živali spojino dobro prenašale, smrti niso opazili. Toksičnost s štirimi ponovljenimi aplikacijami 1.250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  hladne spojine vsaka 2 tedna pri podganah in 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pri psih niso opazili. Zdravilo ni namenjeno redni ali neprekinjeni aplikaciji. Študije mutagenosti in dolgoročne karcinogenosti niso bile izvedene.

Neklinični podatki za hladno spojino (neradioaktivni lutecijev ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotid) ne kažejo posebnega tveganja na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

očetna kislina  
natrijev acetat  
gentizinska kislina  
askorbinska kislina  
pentetinska kislina  
natrijev klorid  
natrijev hidroksid  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 4.2.

## **6.3 Rok uporabnosti**

72 ur od datuma in ure umerjanja.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred ionizirajočim sevanjem (svinčena zaščita). Radiofarmake je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Bistra, brezbarvna steklena viala tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto folijo.

Ena viala vsebuje količino, ki variira od 20,5 do 25,0 ml raztopine, kar ustreza aktivnosti 7.400 MBq na datum in čas infuzije.

Viala je zaprta v zaščitnem svinčenem vsebniku.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Za enkratno uporabo.

### Splošna opozorila

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in aplicirati samo pooblaščen osebje v za to namenjenih kliničnih prostorih. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezne licence pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadostil zahtevam glede zaščite pred sevanjem in farmacevtske kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Za navodila glede priprave zdravila pred aplikacijo glejte poglavje 12.

Če je kadar koli med pripravo tega zdravila ogrožena integriteta tega vsebnika in viala, zdravila ne smete uporabiti.

Postopke aplikacije je treba izvajati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje osebja. Ustrezen ščit je obvezen.

Pri ravnanju z zdravilom je treba nositi vodotesne rokavice in uporabljati ustrezne aseptične tehnike.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi izpostavljenosti zunanjemu sevanju ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd. Zato je treba sprejeti varnostne ukrepe za zaščito pred sevanjem v skladu z nacionalnimi predpisi.

Stopnja površinskega odmerka in akumuliranega odmerka je odvisna od mnogih dejavnikov. Meritve na lokaciji in med delom so ključnega pomena in jih je treba izvajati za natančnejše in kakovostnejše določanje skupnega odmerka sevanja, ki ga prejmejo zdravstveni delavci. Zdravstvenemu osebju svetujemo, da omejijo čas tesnega stika z bolniki, ki so prejeli zdravilo Lutathera. Priporočljiva je uporaba televizijskih sistemov za spremljanje bolnikov. Glede na razpolovno dobo  $^{177}\text{Lu}$  se je notranji kontaminaciji še posebej priporočljivo izogniti. Treba je uporabljati kakovostne zaščitne rokavice (iz lateksa/nitrila), da se prepreči neposreden stik z radiofarmakom (vialo/brizgo). Za zmanjšanje izpostavljenosti sevanju vedno uporabljajte načelo časa, razdalje in zaščite (zmanjšanje ravnanja z vialo in uporaba materiala, ki ga je dobavil proizvajalec).

Ta pripravek bo verjetno povzročil relativno visoke odmerke sevanja večini bolnikov. Apliciranje 7.400 MBq lahko povzroči pomembno nevarnost za okolje.

To lahko zadeva ožje družinske člane zdravljenih posameznikov ali splošno javnost, kar je odvisno od stopnje aplicirane aktivnosti, zato je treba upoštevati pravila za radiološko zaščito (glejte poglavje 4.4). Za preprečevanje kakršne koli kontaminacije vezane na aktivnost, ki jo izločijo bolniki, je treba izvajati ustrezne previdnostne ukrepe v skladu z nacionalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
France

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1226/001

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. september 2017

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

## 11. DOZIMetriJA

Na podlagi kliničnih študij z ocenami sevalne dozimetrije so bili za zdravljenje z zdravilom Lutathera določeni naslednji sklepi:

- kritičen organ je kostni mozeg, vendar pri priporočenem skupnem odmerku zdravila Lutathera v višini 29,600 MBq (4 aplikacije po 7.400 MBq) v študijah Erasmus I./II. faze in NETTER-1 III. faze niso opazili korelacije med hematološko toksičnostjo in skupno aplicirano radioaktivnostjo.
- Ledvice niso kritičen organ, če je izvedena sočasna infuzija ustrezne raztopine aminokislin.

V splošnem so rezultati dozimetrične analize, izvedene v podštudiji o dozimetriji študije NETTER-1 III. faze in študije Erasmus I./II. faze skladni in kažejo, da je režim odmerjanja zdravila Lutathera (4 aplikacije po 7.400 MBq) varen.

### Preglednica 12: Ocene absorbiranega odmerka za lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksidotretoid iz študije NETTER-1 III. faze (izid Olinda)

Organ	Absorbirani odmerek v organih (mGy/MBq) (n = 20)	
	Povprečje	SD
Nadledvični žlezi	0,04	0,02
Možgani	0,03	0,02

Organ	Absorbirani odmerki v organih (mGy/MBq) (n = 20)	
	Povprečje	SD
Prsi	0,03	0,01
Stena žolčnika	0,04	0,02
Stena spodnjega debelega črevesa	0,03	0,02
Tanko črevo	0,03	0,02
Stena želodca	0,03	0,02
Stena zgornjega debelega črevesa	0,03	0,02
Stena srca	0,03	0,02
Ledvice	0,65	0,29
Jetra	0,49	0,62
Pljuča	0,03	0,01
Mišice	0,03	0,02
Jajčniki**	0,03	0,01
Trebušna slinavka	0,04	0,02
Rdeči kostni mozeg	0,03	0,03
Osteogenske celice	0,15	0,27
Koža	0,03	0,01
Vranica	0,85	0,80
Testisi*	0,03	0,02
Timus	0,03	0,02
Ščitnica	0,03	0,02
Stena sečnega mehurja	0,45	0,18
Maternica**	0,03	0,01
Celotno telo	0,05	0,03

\*n=11 (samo moški)

\*\*n=9 (samo ženske)

Patofiziološke spremembe, ki jih sproži bolezenski proces lahko bistveno vplivajo na odmerki sevanja za posamezne organe, ki niso ciljni organi pri zdravljenju. Pri uporabi naslednjih informacij je treba to upoštevati.

## 12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

### Nadzor kakovosti

Raztopino je treba pred uporabo pregledati za poškodbanosti in onesnaženostjo, uporabiti pa je dovoljeno samo bistro raztopino brez vidnih delcev. Pregled je treba, zaradi zaščite pred sevanjem, opraviti pod zaščitnim zaslonom. Viale ni dovoljeno odpirati.

Če je kadar koli med pripravo tega zdravila ogrožena integriteta te vial, zdravila ne smete uporabiti.

Količino radioaktivnosti v viali je treba pred infuzijo izmeriti z uporabo ustreznega umerjenega sistema za merjenje radioaktivnosti, da bi potrdili, da je dejanska količina radioaktivnosti za aplikacijo enaka načrtovani količini v času infuzije.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi (glejte poglavje 6.6).



Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### • **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Lutathera na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je povečanje ozaveščenosti bolnikov glede tveganj radiološke toksičnosti pri poklicni izpostavljenosti zdravilu in nenamerni izpostavljenosti radionuklidni terapiji s peptidnimi receptorji ter zagotoviti informacij o nujnih previdnostnih ukrepih za omejevanje nepotrebne izpostavljenosti njih samih in drugih oseb.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, v katerih se trži zdravilo Lutathera, zagotoviti, da bodo vsi bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo prejeli zdravilo Lutathera, prejeli ali imeli dostop do izobraževalnega gradiva za bolnike, ki vsebuje:

Navodilo za uporabo

Vodnik za bolnike

Vodnik za bolnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- kratka predstavitev zdravljenja in postopek aplikacije;
- informacije o previdnostnih ukrepih, ki jih mora bolnik upoštevati pred, med in po postoku aplikacije, v bolnišnici ter doma, zato da omeji nepotrebno izpostavljenost sevanju samega sebe in drugih ljudi;
- informacije o tem, da zdravljenje PRRT lahko povzroči resne neželene učinke med zdravljenjem in po njem, ter da mora o vseh neželenih učinkih poročati zdravniku.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****SVINČENA ZAŠČITNA POSODA****1. IME ZDRAVILA**

Lutathera 370 MBq/ml raztopina za infundiranje  
lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml vsebuje 370 MBq lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida v času umerjanja.  
Volumetrična aktivnost v času umerjanja: 370 MBq/ml - {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ocetna kislina, natrijev acetat, gentizinska kislina, askorbinska kislina, pentetinska kislina, natrijev klorid 9 mg/ml injekcija, natrijev hidroksid, voda za injekcije. **Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za infundiranje  
Viala št. : {X}  
Prostornina: {Y} ml  
Aktivnost v času infundiranja: {Z} MBq – {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Viala z enim odmerkom.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {DD MM LLLL uu:mm UTC}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C!

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred ionizirajočim sevanjem (svinčena zaščita).

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1226/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.



**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Lutathera 370 MBq/ml raztopina za infundiranje  
lutecijev (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Viala z enim odmerkom.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {DD MM LLLL uu:mm UTC}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

Viala št .: {X}  
Prostornina: {Y} ml  
Volumetrična aktivnost v času umerjanja: 370 MBq/ml – {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}  
Aktivnost v času infundiranja: {Z} MBq – {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

**6. DRUGI PODATKI**



**Izdelovalec**

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

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

Italija

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italija

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo Informacije za uporabnika

### Lutathera 370 MBq/ml raztopina za infundiranje lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Lutathera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Lutathera
3. Kako uporabljati zdravilo Lutathera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lutathera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Lutathera in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Lutathera je radiofarmacevtsko zdravilo za zdravljenje nekaterih tumorjev (gastroenteropankreatskih nevroendokrinih tumorjev), ki jih iz telesa ni mogoče v celoti odstraniti z operacijo, so se razširili v telesu (metastatsko) in se ne odzivajo več na trenutno zdravljenje. Tumor mora imeti somatostatinske receptorje na površini svojih celic, da bi bilo zdravilo učinkovito. Zdravilo Lutathera se veže na te receptorje in oddaja radioaktivnost neposredno v tumorske celice, zaradi česar odmrjejo.

Uporaba zdravila Lutathera vključuje izpostavljenost majhnim količinam radioaktivnosti. Vaš osebni zdravnik in zdravnik nuklearne medicine sta presodila, da klinične koristi tega postopka z radiofarmacevtskim zdravilom pri vas odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Lutathera**

##### **Zdravila Lutathera ne smete prejeti:**

- če ste alergični na lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči;
- če imate resno okvaro ledvic.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden prejmete zdravilo Lutathera se posvetujte z zdravnikom, saj lahko povzroči:

- sekundarnega krvnega raka (mielodisplastični sindrom ali akutno levkemijo), ki se lahko redko pojavi več let po tem, ko ste končali zdravljenje z zdravilom Lutathera.

Bodite posebno pozorni pri zdravlilu Lutathera:

- če vaše ledvice ali urinarni trakt niso pravilno razviti;
- če trpite za urinarno inkontinenco (nehoteno uhajanje urina);
- če imate blago do zmerno kronično bolezen ledvic;
- če ste predhodno že prejeli terapijo za zdravljenje raka (kemoterapijo);
- če imate blago spremenjeno število krvnih celic;
- če imate metastaze v kosteh;
- če ste predhodno že prejeli katero koli radionuklidno terapijo;
- če ste v zadnjih 5 letih že imeli raka druge vrste.

Zdravljenje z zdravilom Lutathera (lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksidotretid) lahko povzroči sindrom tumorske lize zaradi hitre razgradnje tumorskih celic. To lahko povzroči nenormalne izvide krvnih preiskav, neredno bitje srca, odpoved ledvic ali epileptične napade v enem tednu po zdravljenju. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, da vas bo spremljal glede tega sindroma. Povejte zdravniku, če se pri vas pojavijo mišični krči, mišična oslabeledost, zmedenost ali oteženo dihanje.

Razen če zdravnik meni, da klinična korist zdravljenja odtehta morebitna tveganja, tega zdravila ne boste prejeli:

- če ste predhodno prestali zdravljenje z zunanjim obsevanjem na več kot 25 % vašega kostnega mozga;
- če imate resno okvaro srca;
- če imate resno prizadeto število krvnih celic;
- če imate resno okvaro jeter;
- če se izkaže, da tumor nima zadostnih somatostatinskih receptorjev.

### **Otroci in mladostniki**

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Če ste mlajši od 18 let, se pogovorite z zdravnikom nuklearne medicine, preden prejmete to zdravilo.

### **Druga zdravila in zdravilo Lutathera**

Obvestite zdravnika nuklearne medicine, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z analogi somatostatina, glukokortikoidi (imenovanimi tudi kortikosteroidi), saj lahko ovirajo zdravljenje. Če jemljete analoge somatostatina, vam bodo morda naročili, da zdravljenje z njimi za kratek čas prekinete in/ali prilagodite.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, preden prejmete to zdravilo.

Zdravilo Lutathera je kontraindicirano pri nosečnicah. Med zdravljenjem s tem zdravilom se je treba izogibati dojenju. Če je v času dojenja potrebno zdravljenje z zdravilom Lutathera, je otroka treba odstaviti.

Če obstaja možnost, da ste noseči, vam je izostala menstruacija ali dojite, o tem pred uporabo zdravila Lutathera obvestite zdravnika nuklearne medicine.

Če ste v dvomih, je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.

Med zdravljenjem z zdravilom Lutathera in za vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja je treba sprejeti ustrezne ukrepe za preprečitev nosečnosti; to velja za bolnike obeh spolov.

### **Plodnost**

Ionizirajoče sevanje tega zdravila lahko potencialno zmanjša vašo plodnost. Če želite imeti po zdravljenju otroke, je priporočljivo genetsko svetovanje. Morda vam bodo pred zdravljenjem ponudili krioprezervacijo sperme ali jajčec.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bo zdravilo Lutathera vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev; vendar pa je treba pri oceni sposobnosti za vožnjo ali uporabo strojev upoštevati možne neželene učinke zdravljenja.

### **Zdravilo Lutathera vsebuje natrij.**

To zdravilo vsebuje 0,14 mmol (3,2 mg) natrija na ml. To je treba upoštevati pri bolnikih z dieto z nadzorovanim vnosom natrija.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Lutathera**

Obstajajo strogi zakoni o uporabi in odstranjevanju radiofarmaceutskih zdravil ter ravnanju z njimi. Zdravilo Lutathera bo uporabljeno samo v posebno nadzorovanih prostorih. Z zdravilom bodo ravnale in vam ga dale samo osebe, usposobljene in kvalificirane za njegovo varno uporabo. Te bodo posebej pozorne na varno uporabo zdravila in vas bodo sproti obveščale o svojem ravnanju.

Priporočeni odmerek je 7.400 MBq (megabequerel je enota za izražanje radioaktivnosti) v eni sami infuziji, ki jo boste prejeli 4-krat – enkrat vsakih 8 tednov.

### **Apliciranje zdravila Lutathera in izvedba postopka**

Zdravilo Lutathera vam injicirajo neposredno v veno.

Zaradi sevanja, ki ga oddaja to zdravilo, vas bodo morali med postopkom apliciranja izolirati od drugih bolnikov, ki ne prejemajo enakega zdravila. Zdravnik vas bo obvestil o tem, kdaj lahko zapustite nadzorovano območje ali bolnišnico.

Skupaj z zdravilom Lutathera boste prejeli tudi infuzijo aminokislin, da bi zaščitili vaše ledvice. To lahko povzroča občutek siljenja na bruhanje in bruhanje; pred začetkom postopka boste prejeli tudi injekcijo za zmanjšanje teh simptomov.

### **Trajanje postopka**

Zdravnik nuklearne medicine vas bo seznanil z običajnim časom za izvedbo postopka. Infundiranje zdravila traja od 20 do 30 minut; celoten postopek pa traja približno 5 ur.

### **Spremljanje zdravljenja**

Zdravljenje z zdravilom Lutathera lahko vpliva na krvne celice, jetra in ledvice (glejte poglavje 4). Zato vas bo zdravnik napotil na redne preiskave krvi, da preveri, ali izpolnjujete pogoje za to zdravljenje in da bi morebitne neželene učinke odkrili čim prej. Na podlagi izvidov se lahko zdravnik odloči za odložitev ali prekinitve zdravljenja s tem zdravilom, če je to potrebno.

### **Po apliciranju zdravila Lutathera**

Piti boste morali zadostno količino vode (1 kozarec vsako uro), ki je potrebna za uriniranje vsako uro dneva infuzije in dneva po njej, vsak dan pa boste morali poskusiti iti tudi na blato, da zdravilo izločite iz telesa.

To zdravilo je radioaktivno, zato boste morali upoštevati spodaj navedena navodila za zmanjšanje izpostavljenosti drugih ljudi sevanju.

Glede na trenutno znanje in izkušnje na tem področju in glede na fizikalne in farmacevtske lastnosti zdravila se ocenjuje, da so tveganja za zdravje vaših družinskih članov in širše javnosti nizka. Kljub temu pa morate upoštevati naslednja pravila, da bi zagotovili kar največjo varnost drugih oseb. Ta pravila so rezultat dolgoletnih izkušenj pri uporabi radioaktivnih snovi v medicini in vključujejo priporočila, ki so jih izdale mednarodne organizacije.

### Splošno pravilo

Izogibati se morate tesnemu stiku z ljudmi, ki živijo z vami, in 7 dni po tem, ko ste prejeli zdravilo Lutathera, od njih poskusiti vzdrževati razdaljo vsaj enega metra.

### Uporaba stranišča

Stranišče je treba uporabljati v sedečem položaju, kar velja tudi za moške. Nujno potrebno je vsakič uporabiti toaletni papir. Prav tako je pomembno, da si umijete roke in tako preprečite onesnaženje kljuge na vratih. Zelo priporočljivo je, da greste na blato vsak dan in po potrebi vzamete tudi odvajala. Poleg tega morate pogosto piti in poskusite urinirati vsako uro dneva, ko prejmete to zdravilo, in naslednjega dneva. Upoštevajte zdravnikove napotke o tem, koliko tekočine morate piti.

### Stik z otroki in nosečnicami

Stik z otroki in nosečnicami je zelo priporočljivo omejiti še 7 dni po tem, ko ste prejeli zdravilo.

### Partner in ljudje v družinskem krogu

V 7 dneh po tem, ko ste prejeli zdravilo Lutathera:

- spite v ločenih posteljah na razdalji najmanj 1 metra; če je vaša partnerica noseča, ta čas podaljšajte na 15 dni.

### Dojenje

Dojenje je treba prekiniti. Če je v času dojenja potrebno zdravljenje z zdravilom Lutathera, je otroka treba odstaviti.

### Nosečnost

Ionizirajoče sevanje je nevarno za plod, zato je nosečnost kontraindicirana. Plodni moški in ženske se morajo v času zdravljenja in 6 mesecev po njem vzdržati oploditve z učinkovitimi kontracepcijskimi metodami.

### Ljudje, ki potrebujejo dodatno pomoč

Ljudje, ki so omejeni na posteljo ali z omejeno mobilnostjo, bodo po možnosti prejeli pomoč poklicnega negovalca. Priporočljivo je, da negovalec pri zagotavljanju pomoči v kopalnici nosi rokavice za enkratno uporabo 7 dni po aplikaciji zdravila. V primeru uporabe posebne medicinske opreme, kot so katetri, vrečke za kolostomijo, nočne posode, vodne šobe ali kar koli, kar bi lahko onesažili s svojimi telesnimi tekočinami, je treba takoj izprazniti v stranišče in nato očistiti. Če vam kdo pomaga očistiti bruhanje, kri, urin ali blato, mora nositi plastične rokavice; rokavice je treba nato zavreči v ločeni plastični vrečki za smeti (v skladu s Priporočili za odstranjevanje smeti, navedenimi spodaj).

### Jedilni pribor in kopalniški pripomočki

V 7 dneh po zdravljenju izvajajte posebne previdnostne ukrepe:

- vse robčke in/ali ves toaletni papir takoj po uporabi odplaknite v stranišču;
- po uporabi stranišča si vedno umijete roke;
- vsak dan se stuširajte;
- v stranišču odplaknite vse robčke in vse ostale predmete, ki vsebujejo kar koli z vašega telesa, na primer kri, urin in blato. Predmete, ki jih ni mogoče odplakniti v stranišču, kot so higienski vložki in povoji, je treba vstaviti v ločeno plastično vrečko za smeti (v skladu s Priporočili za odstranjevanje smeti, navedenimi spodaj);
- svoje spodnje perilo, pižame, posteljnino in vsa oblačila, ki vsebujejo znoj, kri ali urin operite ločeno od perila drugih članov gospodinjstva, z uporabo standardnega pralnega cikla. Ni vam treba uporabljati belila ali dodanih ciklov izpiranja.

### Priporočila za odstranjevanje smeti

Uporabljene ločene plastične vrečke za smeti imejte ločeno od ostalih smeti; vrečke hranite nedosegljive otrokom in živalim.

Član bolnišničnega osebja vam bo povedal, kako in kdaj se znebiti teh vrečk za smeti. Morda vam bodo naročili, da vrečke prinesete nazaj v svojo zdravstveno ustanovo ali pa da vrečko po 70 dneh zavržete kot ostale gospodinjske odpadke.



### Hospitalizacija in nega na urgenci

Če boste v 3 mesecih po zdravljenju iz kakršnega koli razloga potrebovali nujno medicinsko pomoč ali nepredvideno hospitalizacijo, morate zdravstvene delavce obvestiti o vrsti, datumu in odmerku vašega radioaktivnega zdravljenja. Za pospešitev obveščanja morate s seboj vedno nositi svojo odpustnico.

### Potovanje

Odpustnico imejte s sabo vedno, ko potujete znotraj vsaj 3 mesecev po zdravljenju.

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil, če boste po uporabi tega zdravila morali upoštevati kakršne koli posebne previdnostne ukrepe. Če imate kakršna koli vprašanja, se obrnite na zdravnika nuklearne medicine.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila Lutathera, kot bi smeli**

Preveliko odmerjanje ni verjetno, saj boste prejeli le en odmerek zdravila pod nadzorovanimi pogoji s strani zdravnika nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek aplikacije. Če kljub temu pride do prevelikega odmerjanja, boste prejeli ustrezno zdravljenje.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki nadzoruje postopek.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki zdravila Lutathera so v glavnem povezani z radioaktivnostjo.

Najpogostejši neželeni učinek pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Lutathera, je vpliv na kostni mozeg. To lahko privede do zmanjšanja števila krvnih celic različnih vrst, najpomembneje pa rdečih krvnih celic (ki prenašajo kisik iz pljuč do različnih organov), trombocitov (posebne celice, ki pomagajo pri strjevanju krvi) in drugih krvnih celic, kot so bele krvne celice (pomagajo v boju proti okužbi). To se zgodi pri mnogih bolnikih in je pogosto začasno. V redkih primerih pa je lahko znižanje števila krvnih celic dolgotrajno in/ali stalno.

Posledično lahko zmanjšanje števila krvnih celic različnih vrst za vas predstavlja nevarnost pojava krvavitev, utrujenosti, zasoplosti in okužbe. Če pride do tega, se lahko zdravnik odloči odložiti ali prekiniti zdravljenje.

Drugi neželeni učinki vključujejo: občutek siljenja na bruhanje in bruhanje (običajno v prvih 24 urah) in zmanjšanje apetita.

Možni zapozneli (po prvih 24 urah) neželeni učinki sevanja vključujejo utrujenost.

Zaradi smrti in razpada malignih celic po zdravljenju obstaja tudi možnost, da bo pri vas prišlo do prekomernega izločanja hormonov iz teh celic, povečanja ali sprožanja simptomov, povezanih z nevroendokrinim tumorjem, kot so driska, zardevanje in vročinski oblivi, motnja bitja srca, zasoplost itd. Če izkusite takšne simptome: o tem nemudoma obvestite zdravnika, ki vas bo po potrebi napolnil v bolnišnico na opazovanje in zdravljenje.

Povzetek neželenih učinkov je naveden v nadaljevanju po pogostnosti:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

občutek siljenja na bruhanje, utrujenost, zmanjšano število trombocitov (trombocitopenija), zmanjšano število belih krvnih celic (limfopenija), zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija), zmanjšanje apetita, zmanjšano število vseh krvnih celic (pancitopenija).

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

zmanjšano število belih krvnih celic (levkopenija ali nevtropenija), bolečina v mišicah, začasna delna izguba las in dlak (alopecija), napihnjenost trebuha (občutek napihnjenosti), driska, omotica, reakcija ali oteklina na mestu injiciranja, motnje okušanja, bolečina na mestu injiciranja, glavobol, visok ali nizek krvni tlak, periferni edem, nenormalni rezultati krvnih preiskav delovanja ledvic (zvišan kreatinin), bolečina v trebuhu (splošno in v zgornjem delu), zaprtje, nenormalni rezultati preiskav jetrne krvi, zardevanje in vročinski oblivi, zvišana raven sladkorja v krvi, omedlevica, ledvična

odpoved (vključno z akutno poškodbo), dehidracija, zgaga (prebavne motnje), kri v urinu, nenormalni rezultati preiskav urina (prisotnost proteinov v serumu), zmanjšanje delovanja ščitnice, zasoplost, vnetje želodca (gastritis), nenormalno velika količina žolčnega barvila (bilirubina) v krvi (hiperbilirubinemija), nenormalni rezultati preiskav krvi (hipomagnezemija in hiponatriemija), gripi podobna bolezen, mrzlica, rak kostnega mozga (mielodisplastični sindrom), transfuzija krvi.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

bolečina, bolečina v spodnjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu, bolečina v prebavilih, nenormalno kopičenje tekočine v trebuhu, zaprtje črevesa (zlasti spodnjega tankega črevesa), orofaringealna bolečina (bolečina v ustih in grlu), vnetja ust in ustnic, suha usta, motnja voja, nenormalno delovanje trebušne slinavke, akutno vnetje trebušne slinavke, vnetje debelega črevesa, kri v blatu, črno blato, anksioznost, hitro in neredno bitje srca, palpitacije, bolečine v prsih, konjunktivitis (vnetje očesne veznice), očesne motnje, suha koža, prekomerno in obilno potenje, generalizirana srbečica, trombocitopenična purpura (drobne krvavitve v koži), lokalne in obrazne otekline, mravljinčenje ali občutek mravljinčenja (skelenja, pekoč občutek, mravljinca ali občutek omrtvičenja), moteno delovanje možganov zaradi bolezni jeter, nenormalni rezultati preiskav krvi (hipernatriemija, hipofosfatemija, hiperkalcemija, hipokalcemija, hipoalbuminemija, zmanjšana vrednost kalija, zvečana vrednost sečnine, zvečana vrednost glikiranega hemoglobina, zmanjšana vrednost hematokrita, prisotnost kateholaminov, zvišana vrednost C-reaktivnega proteina, zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze, zvišana vrednost laktat dehidrogenaze), znižana raven sladkorja v krvi, nabiranje plinov v želodcu ali črevesju, nenormalni rezultati preiskav urina (prisotnost levkocitov), povečana vrednost paratiroidnega hormona v krvi, akutna ali kronična nenormalna proliferacija levkocitov, raztapljanje ali uničenje celic (sindrom tumorske lize), vročina, izpuščaji, bledica kože, hladne okončine, motnje spanja (občutek zaspanosti), halucinacije, urinska inkontinenca, razširitev krvnih žil, vrtoglavica, slabo počutje, motnje, povezane z razpadom tumorja, izguba telesne mase, rak kostnega mozga (akutna mieloidna levkemija), odpoved kostnega mozga, vnetje mehurja (cistitis), smrt, srčni infarkt, pljučnica, nenavadna količina nabiranja tekočine okoli pljuč (plevralni izliv), povečano nastajanje izpljunka, motnje ledvične ali predledvične funkcije, mišični krči, karcinoidna kriza, nenormalen občutek, telesna invalidnost, dezorientiranost, nenormalen elektrokardiogram (podaljšanje intervala QT), kardiogeni šok, ortostatska hipotenzija (nizek krvni tlak po vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja), flebitis (vnetje ven), občutek dušenja, bruhanje krvi, nenormalni žolčni tok iz jeter v dvanajstnik (holestaza), poškodbe ali zastoj v jetrih, nenormalno visoka kislost krvi in drugih telesnih tkiv (metabolična acidoza), zlom ključnice, izjemoma so poročali o kirurških/medicinskih postopkih (polipektomija, vstavitev žilne opornice, vstavitev gastrointestinalne cevke, dializa, drenaža trebušne votline in drenaža abscesa).

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte, se posvetujte z zdravnikom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Lutathera**

Tega zdravila vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila v ustreznih prostorih bo poskrbel specialist. Radiofarmacevtska zdravila se bodo shranjevala v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Naslednje informacije so namenjene samo specialistom.

Zdravilo shranjujte izven pogleda in dosega otrok.

Zdravila Lutathera se ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred sevanjem.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Lutathera

- Učinkovina je lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid. En ml raztopine za infundiranje vsebuje 370 MBq lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida ob datumu in uri umerjanja.
- Druge sestavine so: ocetna kislina, natrijev acetat, gentizinska kislina, askorbinska kislina, dietilen-triamin-pentaetanojska kislina (DTPA), natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje, voda za injicije (glejte poglavje 2 z naslovom Zdravilo Lutathera vsebuje natrij).

### Izgled zdravila Lutathera in vsebina pakiranja

Zdravilo Lutathera je bistra in brezbarvna raztopina za infundiranje v brezbarvni stekleni viali, ki je zaprta z gumijastim zamaškom in zatesnjena z aluminijasto kapsulo.

Ena viala vsebuje količino, ki variira od 20,5 do 25,0 ml raztopine, kar ustreza aktivnosti 7.400 MBq na datum in čas infuzije.

Viala je zaprta v zatesnjenem plastičnem vsebniku, zaščitenem s svincem.

### Imetnik dovoljenja za promet

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

### Izdelovalci

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

**DE**

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

**PL**

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

**DK, EE, FI, NO, SE**

SAM Nordic  
Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

**PT**

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

**ES**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Lutathera je na voljo kot ločeni dokument v pakiranju zdravila, njegov cilj pa je zdravstvenim delavcem ponuditi druge dodatne znanstvene in praktične informacije o aplikaciji in uporabi tega radiofarmacevtskega zdravila.

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO  
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Na podlagi kumulativnega pregleda vseh primerov sindroma tumorske lize je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odkril en primer, pri katerem je opisan bolnik z anamnezo karcinoidnega tumorja srednjega črevesa s peritonealnimi in mezenteričnimi metastazami, dehidracijo zaradi subileusa in večmesečnim skromnim peroralnim vnosom hrane. Bolnik je prejel zdravilo Lutathera na nedoločen datum in v neznanem odmerku. 10 dni po prejemu zdravila Lutathera so bolnika hospitalizirali zaradi akutne poškodbe ledvic. Poročali so, da je bila akutna poškodba ledvic v okoliščinah, navedenih zgoraj, posledica sindroma tumorske lize. Zdravljenje je vključevalo pet odmerkov rasburikaze (kot izhaja iz poročila) in poročali so, da je prišlo do popolnega okrevanja. Odbor PRAC meni, da je treba v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila dodati opozorilo v zvezi s sindromom tumorske lize v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za druga zdravila, ki vsebujejo  $^{177}\text{Lu}$  radioligand. Skladno s tem je treba posodobiti tudi navodilo za uporabo.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

### **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.