

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lutathera 370 MBq/ml инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един ml разтвор съдържа 370 MBq лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид (lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide) към датата и часа на калибриране.

Общото количество радиоактивност на едnodозов флакон е 7 400 MBq към датата и часа на инфузията. Като се има предвид фиксираната обемна активност 370 MBq/ml към датата и часа на калибриране, обемът на разтвора във флакона варира между 20,5 и 25,0 ml, за да се осигури необходимото количество радиоактивност към датата и часа на инфузията.

### Физични характеристики

Лутеций-177 има полуживот 6,647 дни. Лутеций-177 се разпада чрез  $\beta^-$  емисия до стабилен хафний-177, с максимална енергия на преобладаващите  $\beta^-$  (79,3%) частици 0,498 MeV. Средната бета енергия е приблизително 0,13 MeV. Излъчва се също ниска гама енергия, например при 113 keV (6,2%) и 208 keV (11%).

### Помощно вещество с известно действие

Всеки ml разтвор съдържа до 0,14 mmol (3,2 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инфузионен разтвор  
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Lutathera е показан за лечението на неподлежащи на резекция или метастатични, прогресивни, добре диференцирани (G1 и G2), положителни за соматостатинов рецептор, гастро-ентеро-панкреатични невроендокринни тумори (GEP-NETs) при възрастни.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Важни указания за безопасност

Lutathera трябва да се прилага само от лица, упълномощени да боравят с радиофармацевтични продукти, в предназначени за целта клинични условия (вж. точка 6.6) и след оценка на пациента от квалифициран лекар.

## Идентифициране на пациента

Преди да се започне лечение с Lutathera, чрез образна диагностика (сцинтиграфия или позитронно емисионна томография [ПЕТ]) трябва да се потвърди свързването на соматостатиновите рецептори в туморната тъкан, като ъптейкът в тумора трябва да бъде поне толкова висок, колкото е нормалният ъптейк в черния дроб.

## Дозировка

### Възрастни

Препоръчителната схема на лечение с Lutathera при възрастни се състои от 4 инфузии по 7 400 MBq всяка. Препоръчителният интервал между всяко приложение е 8 седмици ( $\pm 1$  седмица).

Информация относно коригиране на дозата за овладяване на тежки или непоносими нежелани лекарствени реакции е посочена в съответния раздел по-долу.

### *Разтвор, съдържащ аминокиселини*

С цел защита на бъбреците, разтвор, съдържащ аминокиселините L-лизин и L-аргинин, трябва да се приложи интравенозно в продължение на 4 часа (вж. състава в Таблица 1 и 2). Инфузията на разтвора, съдържащ аминокиселини, трябва да започне 30 минути преди началото на инфузията на Lutathera. Предпочитаният метод за инфузията на разтвора, съдържащ аминокиселини и на Lutathera, е през отделен венозен достъп във всяка ръка на пациента. Въпреки това, ако не може да се използват две интравенозни линии поради лош венозен достъп или предпочитания на лечебното заведение/клиничен опит, разтворът, съдържащ аминокиселини и инфузията на Lutathera, може да се вливат през една и съща линия чрез трипътно кранче, като се вземат предвид скоростта на вливане и поддържането на венозния достъп. Дозата на разтвора, съдържащ аминокиселини, не трябва да се намалява, дори ако се прилага Lutathera в намалена доза.

Разтворът, съдържащ само аминокиселините L-лизин и L-аргинин в количества, посочени в Таблица 1, се счита за лекарствен продукт на избор, поради това че за инфузията е необходим по-малък общ обем и по-нисък осмоалитет.

Разтворът, съдържащ аминокиселини може да се приготви екстемпорално в съответствие с добрите практики за приготвяне на стерилни лекарствени продукти на болницата и съгласно състава, посочен в Таблица 1.

**Таблица 1 Състав на екстемпоралния разтвор, съдържащ аминокиселини**

Съединение	Количество
L-лизин HCl	25 g*
L-аргинин HCl	25 g**
Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или вода за инжекции	1 l
* еквивалентно на 20,0 g L-лизин	
** еквивалентно на 20,7 g L-аргинин	

Като алтернатива може да се използват предлагани на пазара разтвори, съдържащи аминокиселини, ако съответстват на спецификацията, описана в Таблица 2.

**Таблица 2 Спецификация на предлагани на пазара разтвори, съдържащи аминокиселини**

Характеристика	Спецификация
L-лизин HCl	Между 18 и 25 g*
L-аргинин HCl	Между 18 и 25 g**
Обем	1 до 2 l
Осмолалитет	<1 200 mOsmol/kg
*еквивалентно на 14,4-20 g L-лизин	
**еквивалентно на 14,9-20,7 g L-аргинин	

#### *Проследяване на лечението*

Преди всяко приложение и по време на лечението с Lutathera се изисква извършването на лабораторни изследвания за оценка на състоянието на пациента и адаптиране на терапевтичния протокол според необходимостта (доза, интервал между инфузиите, брой на инфузиите) (вж. Таблица 3).

Като минимум преди всяка инфузия са необходими следните лабораторни изследвания:

- Хематология (хемоглобин [Hb], брой левкоцити с диференциално броене, брой тромбоцити)
- Бъбречна функция (серумен креатинин и креатининов клирънс по формулата на Cockcroft-Gault)
- Чернодробна функция (аланин аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST], серумен албумин, международно нормализирано съотношение (international normalised ratio, INR) и билирубин)

Тези лабораторни изследвания трябва да се извършват поне веднъж 2 до 4 седмици преди приложението и малко преди приложението. Също така се препоръчва тези изследвания да се извършват на всеки 4 седмици за период от поне 3 месеца след последната инфузия на Lutathera и на всеки 6 месеца след това, за да може да се установят възможни късни нежелани реакции (вж. точка 4.8). Може да се наложи дозирането да се коригира на базата на резултатите от изследванията (вж. Таблица 3).

### Коригиране на дозата

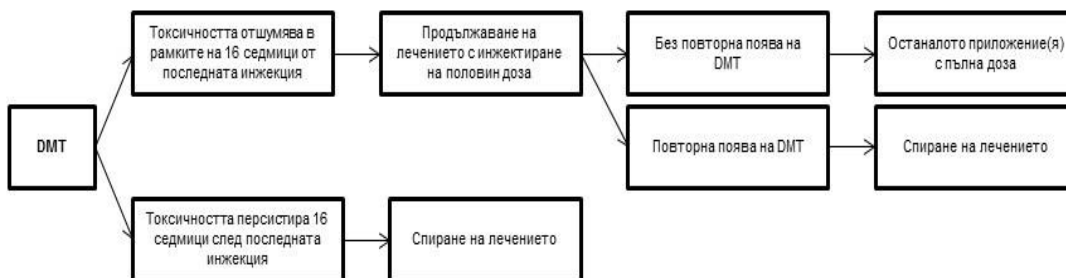
Овладяването на тежки или непоносими нежелани лекарствени реакции може да наложи временно прекъсване на лечението (удължаване на интервала на прилагане от 8 седмици на 16 седмици), намаляване на дозата или окончателно прекратяване на лечението с Lutathera (вж. Таблица 3 и Фигура 1).

**Таблица 3 Препоръчителни корекции на дозата Lutathera при нежелани лекарствени реакции**

Нежелана реакция	Тежест на нежеланата реакция	Коригиране на дозата
Тромбоцитопения	<p>Първа поява на:</p> <p>Степен 2 (тромбоцити <math>&lt;75-50 \times 10^9/l</math>)</p> <p>Степен 3 (тромбоцити <math>&lt;50-25 \times 10^9/l</math>)</p> <p>Степен 4 (тромбоцити <math>&lt;25 \times 10^9/l</math>)</p>	<p>Прекъснете до пълно или частично възстановяване (степен 0 до 1).</p> <p>Възобновете лечението с Lutathera в доза 3 700 MBq (100 mCi) при пациенти с пълно или частично възстановяване. Ако намалената доза не доведе до тромбоцитопения степен 2, 3 или 4, приложете Lutathera в доза 7 400 MBq (200 mCi) като следващо приложение.</p> <p>Спрете окончателно Lutathera при тромбоцитопения степен 2 или по-висока, изискваща интервал на прилагане над 16 седмици.</p>
	Повтаряща се степен 2, 3 или 4	Спрете окончателно Lutathera.
Анемия и неутропения	<p>Първа поява на анемия:</p> <p>Степен 3 (Hb <math>&lt;8,0 \text{ g/dl}</math>); показано кръвопреливане</p> <p>Степен 4 (животозастрашаващи последствия)</p> <p>Първа поява на неутропения:</p> <p>Степен 3 (абсолютен брой на неутрофили [ANC] <math>&lt;1,0-0,5 \times 10^9/l</math>)</p> <p>Степен 4 (ANC <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math>)</p>	<p>Прекъснете до пълно или частично възстановяване (степен 0, 1 или 2).</p> <p>Възобновете лечението с Lutathera в доза 3 700 MBq (100 mCi) при пациенти с пълно или частично възстановяване. Ако намалената доза не доведе до анемия или неутропения степен 3 или 4, приложете Lutathera в доза 7 400 MBq (200 mCi) като следващо приложение.</p> <p>Спрете окончателно Lutathera при анемия или неутропения степен 3 или по-висока, изискваща интервал на прилагане над 16 седмици.</p>
	Повтаряща се степен 3 или 4	Спрете окончателно Lutathera.
Бъбречна токсичност	<p>Първа поява на:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Креатининов клирънс, по-нисък от 40 ml/min; изчислен по формулата на Cockcroft-Gault чрез действително телесно тегло, или</li> <li>40% повишение от изходния серумен креатинин, или</li> <li>40% понижение от изходния креатининов клирънс, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault чрез действително телесно тегло.</li> </ul>	<p>Прекъснете до възстановяване или връщане до изходно ниво.</p> <p>Възобновете лечението с Lutathera в доза 3 700 MBq (100 mCi) при пациенти с възстановяване или връщане до изходно ниво. Ако намалената доза не доведе до бъбречна токсичност, приложете Lutathera в доза 7 400 MBq (200 mCi) като следващо приложение.</p> <p>Спрете окончателно Lutathera при бъбречна токсичност, изискваща интервал на прилагане над 16 седмици.</p>
	Повтаряща се бъбречна токсичност	Спрете окончателно Lutathera.

Чернодробна токсичност	Първа поява на: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Билирубинемия повече от 3 пъти над горната граница на нормата (степен 3 или 4), или</li> <li>• Албуминемия под 30 g/l с INR &gt; 1,5</li> </ul>	Прекъснете до възстановяване или връщане до изходно ниво.  Възобновете лечението с Lutathera в доза 3 700 MBq (100 mCi) при пациенти с възстановяване или връщане до изходно ниво. Ако намалената доза не доведе до чернодробна токсичност, приложете Lutathera в доза 7 400 MBq (200 mCi) като следващо приложение.  Спрете окончателно Lutathera при чернодробна токсичност, изискваща интервал на прилагане над 16 седмици.
	Повтаряща се чернодробна токсичност	Спрете окончателно Lutathera.
Всякаква друга нежелана лекарствена реакция <sup>1</sup> от степен 3 или степен 4 по СТСАЕ*	Първа поява на степен 3 или 4	Прекъснете до пълно или частично възстановяване (степен 0 до 2).  Възобновете лечението с Lutathera в доза 3 700 MBq (100 mCi) при пациенти с пълно или частично възстановяване. Ако намалената доза не доведе до токсичност степен 3 или 4, приложете Lutathera в доза 7 400 MBq (200 mCi) като следващо приложение.  Спрете окончателно Lutathera при нежелана лекарствена реакция от степен 3 или по-висока, изискваща интервал на прилагане над 16 седмици.
	Повтаряща се степен 3 или 4	Спрете окончателно Lutathera.
<sup>1</sup> Не се изисква коригиране на дозата при хематологична токсичност степен 3 или степен 4, дължаща се единствено на лимфопения. * СТСАЕ: Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute)		

**Фигура 1      Общ преглед на инструкции за корекции на дозата**



DMT: Токсичност, налагаща коригиране на дозата (Dose-modifying toxicity)

Други причини за обмисляне на временно прекъсване на приложението на Lutathera включват поява на интеркурентно заболяване (напр. инфекция на пикочните пътища), което лекуващият лекар счита, че може да повиши рисковете, свързани с приложението на Lutathera, като заболяването трябва да бъде излекувано или стабилизирано преди възобновяване на лечението, или голяма хирургична операция, като в такъв случай лечението трябва да бъде отложено до 12 седмици след датата на операцията.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст на или над 65 години, тъй като клиничният опит не идентифицира разлики в отговорите между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Въпреки това, тъй като е описан повишен риск от поява на хематотоксичност при пациенти в старческа възраст (на възраст  $\geq 70$  години), се препоръчва внимателно проследяване, позволяващо бързо коригиране на дозата (DMT) в тази популация.

##### *Бъбречно увреждане*

Необходима е внимателна преценка на активността, която да бъде приложена при пациенти с бъбречно увреждане, тъй като е възможно повишена радиационна експозиция при тези пациенти. Фармакокинетичният профил и профилът на безопасност на лутетиевия ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид при пациенти с тежко бъбречно увреждане на изходно ниво (креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$  по формулата на Cockcroft-Gault) или терминален стадий на бъбречна болест не са проучени. Лечението с Lutathera при пациенти с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$  е противопоказано (вж. точка 4.3). Лечение с Lutathera при пациенти с креатининов клирънс на изходно ниво  $< 40 \text{ ml/min}$  (като се използва формулата на Cockcroft-Gault) не се препоръчва. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция с креатининов клирънс на изходно ниво  $\geq 40 \text{ ml/min}$ . Въпреки това, тъй като за този лекарствен продукт се знае, че се екскретира в значителна степен чрез бъбреците, бъбречната функция трябва да бъде проследявана по-често по време на лечението, тъй като тези пациенти са с повишен риск от токсичност.

За допълнителна информация, относно лечението на пациенти с бъбречна токсичност, вижте Таблица 3 в точка 4.2 и точка 4.4.

##### *Чернодробно увреждане*

Необходимо е внимателно обмисляне на активността, която да бъде приложена при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като е възможна повишена радиационна експозиция при тези пациенти. Фармакокинетичният профил и безопасността на лутетиевия ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид при пациенти с тежко чернодробно увреждане на изходно ниво (общ билирубин  $> 3$  пъти горната граница на нормата, независимо от нивото на AST) не са проучени. Пациенти с чернодробно увреждане на изходно ниво с общ билирубин  $> 3$  пъти горната граница на нормата или албуминемия  $< 30 \text{ g/l}$  и INR  $> 1,5$  трябва да се лекуват с Lutathera само след внимателна оценка на съотношението полза/риск. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане на изходно ниво.

За допълнителна информация, относно лечението на пациенти с хепатотоксичност, вижте Таблица 3 в точка 4.2 и точка 4.4.

##### *Педиатрична популация*

Няма съответна употреба на Lutathera в педиатричната популация за показанието лечение на GER-NETs (с изключение на невробластом, невроанглиобластом и феохромоцитом).

#### Начин на приложение

Lutathera е предназначен за интравенозно приложение. Представява готов за употреба радиофармацевтичен лекарствен продукт само за еднократно приложение.

### Указания за приложение

Методът на гравитационното вливане, методът на перисталтичната помпа или методът на инфузионен перфузор може да се използват за приложение на препоръчителната доза. Лекуващите медицински специалисти може да използват други методи, които се считат за подходящи и безопасни, особено когато се изисква намаляване на дозата.

Когато се използва методът на гравитационното вливане или методът на перисталтичната помпа, Lutathera трябва да се влива директно от оригиналната опаковка. Методът на перисталтичната помпа или инфузионният перфузор трябва да се използват, когато се прилага намалена доза Lutathera след коригиране на дозата поради нежелана реакция (вж. Таблица 3 в точка 4.2). Използването на гравитационния метод за приложение на намалена доза Lutathera може да доведе до вливане на неправилен обем Lutathera, ако дозата не е коригирана преди приложение. Трябва да бъдат взети предпазните мерки за радиационна безопасност, независимо от метода на приложение (вж. точка 6.6).

Следващата таблица обобщава цялата процедура по приложението на Lutathera:

**Таблица 4 Процедура за приложение на антиеметик, разтвор, съдържащ аминокиселини и Lutathera**

Прилагани средства	Час на започване (min)	Скорост на инфузията (ml/час)	Продължителност
Антиеметик	поне 30 минути преди прилагането на разтвор, съдържащ аминокиселини	съгласно кратката характеристика на продукта	съгласно кратката характеристика на продукта
Разтвор, съдържащ аминокиселини, приготвен или екстемпорално (1 l), или предлаган на пазара (1 до 2 l)	0	250–500 в зависимост от обема	4 часа
Lutathera с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор	30	До 400	30 ± 10 минути

За указания относно метода на приготвяне и интравенозните методи на приложение вижте точка 12.

За препоръки в случай на екстравазация вижте точка 4.4.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Установена или подозирана бременност или когато не е била изключена бременност (вж. точка 4.6).
- Бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс <30 ml/min.



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Индивидуална обосновка на съотношението полза-риск

За всеки пациент излагането на радиация трябва да е обосновано от вероятната полза. Приложената радиоактивност във всеки случай трябва да бъде толкова ниска, колкото е разумно постижимо за получаването на желания терапевтичен ефект.

Като се имат предвид механизма на действие и профила на поносимост на Lutathera, не се препоръчва да се започва лечение с Lutathera при пациенти с отрицателни за соматостатинов рецептор или смесени лезии на вътрешните органи, съгласно образно изследване на соматостатиновите рецептори.

##### Миелосупресия

Поради потенциалните нежелани хематологични ефекти, броят на кръвните клетки трябва да се проследява на изходно ниво и преди приложението на всяка доза Lutathera, по време на лечението и до отзвучаване на всяка евентуална токсичност (вж. точка 4.2). Пациенти с нарушена функция на костния мозък и пациенти, които са получавали предишна химиотерапия или външна лъчетерапия (засягаща повече от 25% от костния мозък) може да са с повишен риск от хематологична токсичност по време на лечение с Lutathera. Не се препоръчва лечение при пациенти с тежко нарушение на функцията на кръвта на изходно ниво и по време на лечението (напр. Нв <4,9 mmol/l или 8 g/dl, тромбоцити <75 x 10<sup>9</sup>/l, или левкоцити <2 x 10<sup>9</sup>/l), освен ако не се дължи единствено на лимфопения.

##### Миелодиспластичен синдром и остра левкемия

Наблюдавани са миелодиспластичен синдром (МДС) и остра левкемия (ОЛ) с късно начало след лечение с Lutathera (вж. точка 4.8), с поява приблизително 29 месеца (9–45) за МДС и 55 месеца (32–125) за ОЛ след първата инфузия на Lutathera. Етиологията на тези свързани с терапията вторични миелоидни неоплазми (therapy related secondary myeloid neoplasms, t-MNs) е неясна. Предполага се, че фактори като възраст >70 години, нарушена бъбречна функция, цитопении на изходно ниво, брой на предишни терапии, предишна експозиция на химиотерапевтични средства (особено алкилиращи средства) и предишна лъчетерапия са потенциални рискове и/или прогнозни фактори за МДС/ОЛ.

##### Бъбречна токсичност

Тъй като лутетиевият (<sup>177</sup>Lu) оксодотреотид се отделя почти изцяло чрез бъбреците, задължително е едновременно да се прилага и разтвор, съдържащ аминокиселините L-лизин и L-аргинин. Разтворът, съдържащ аминокиселини, ще помогне да се намали реабсорбцията на лутетиев (<sup>177</sup>Lu) оксодотреотид през проксималните тубули, което води до значително намаляване на абсорбираната доза за бъбрека (вж. точка 4.2). Когато препоръчителният съпътстващ инфузионен разтвор, съдържащ аминокиселини, се достави в продължение на период от 4 часа, се съобщава за средно намаляване на радиационната експозиция на бъбрека с около 47%.

Пациентите трябва да бъдат насърчавани да се хидратират и да уринират често преди, в деня на и в деня след приложението на Lutathera (напр. 1 чаша вода на всеки час).

Бъбречната функция, определена от серумния креатинин и изчисления креатининов клирънс, като се използва формулата на Cockcroft-Gault, трябва да се оцени при изходното ниво, по време на лечението и поне за първата година след това (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане на изходно ниво или с аномалии на бъбреците или пикочните пътища може да са с повишен риск от токсичност, поради повишената радиационна експозиция (вж. точка 4.2).

При пациенти с креатининов клирънс <50 ml/min трябва също да се има предвид повишения риск за преходна хиперкалиемия, поради вливането на разтвор, съдържащ аминокиселини (вж. Предупреждения и предпазни мерки относно едновременното прилагане на разтвори, съдържащи аминокиселини за протекция на бъбреците).

#### Хепатотоксичност

Тъй като много пациенти, насочени за терапия с Lutathera, имат чернодробна метастаза, може често да се наблюдават пациенти с променена чернодробна функция на изходно ниво. Пациенти с чернодробна метастаза или с предишно напреднало чернодробно увреждане може да са с повишен риск от чернодробна токсичност поради излагане на радиация. Поради това се препоръчва да се проследяват стойностите на ALT, AST, билирубин, серумен албумин и INR по време на лечението (вж. точка 4.2).

#### Свърхчувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на свърхчувствителност (включително изолирани събития на ангиоедем) в постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани с Lutathera (вж. точка 4.8). В случай на сериозни реакции на свърхчувствителност, провеждащата се инфузия на Lutathera трябва да се преустанови незабавно. Подходящи лекарствени продукти и оборудване за овладяване на такива реакции трябва да са на разположение за незабавна употреба.

#### Гадене и повръщане

За да се предотвратят свързани с лечението гадене и повръщане, трябва да се инжектира интравенозен болус с антиеметичен лекарствен продукт поне 30 минути преди началото на инфузията на разтвор, съдържащ аминокиселини, за да се достигне пълната ефикасност на антиеметичното средство (вж. точка 4.2).

#### Едновременна употреба на аналози на соматостатин

Соматостатинът и неговите аналози се свързват конкурентно със соматостатиновите рецептори и може да повлияят ефикасността на Lutathera (вж. точка 4.5).

#### Невроендокринни хормонални кризи

Може да възникнат кризи поради прекомерно освобождаване на хормони или биоактивни вещества след лечение с Lutathera и поради това е необходимо в някои случаи да се обмисли наблюдение на пациентите чрез хоспитализация за през нощта (например при пациенти със слаб фармакологичен контрол на симптомите). В случай на хормонални кризи препоръчаните лечения са: интравенозни високи дози соматостатинови аналози, интравенозни течности, кортикостероиди и корекция на електролитните нарушения при пациенти с диария и/или повръщане.

#### Тумор-лизис синдром

Съобщава се за тумор-лизис синдром след терапия с лекарствени продукти, съдържащи лутетий-177. Пациентите с анамнеза за бъбречна недостатъчност и висок туморен товар може да са с по-голям риск и трябва да се лекуват с повишено внимание. Бъбречната функция и електролитният баланс трябва да се оценяват на изходно ниво и по време на лечението.

## Правила за радиационна защита

Пациентите, лекувани с Lutathera, трябва да бъдат държани настрана от други хора по време на приложението и докато лимитите за радиационни излъчвания, посочени в съответните закони, бъдат достигнати, обикновено в рамките на 4-5 часа след приложението на лекарствения продукт. Медицинският специалист трябва да определи кога пациентът може да напусне контролираната зона на болницата, т.е. кога експозицията на радиация на трети лица не надвишава нормативните прагове.

Пациентите трябва да бъдат насърчавани да се хидратират и да уринират често преди, в деня на и в деня след приложението на Lutathera (напр. 1 чаша вода на всеки час), за да се улесни елиминирането. Пациентите трябва също да са насърчавани да изпразват червата си всеки ден и да използват слабително средство, ако е необходимо. Урината и изпражненията трябва да се изхвърлят съгласно националните разпоредби.

При условие, че кожата на пациента не е контаминирана, като например от изтичане от системата за инфузия или поради инконтиненция на урина, не се очаква радиоактивна контаминация на кожата или повърнатите материи. Въпреки това се препоръчва, когато се извършват грижи или прегледи с медицински устройства или други инструменти, които влизат в контакт с кожата (напр. електрокардиограма [ЕКГ]), да се спазват основни предпазни мерки като носене на ръкавици, поставяне на материала/електрода преди началото на инфузията на радиофармацевтика, подмяна на материала/електрода след измерването и евентуално проследяване за радиоактивност на оборудването след употреба.

Преди да бъде изписан, пациентът трябва да получи указания за необходимите правила за радиационна защита, които трябва да се спазват при взаимодействие с други членове на същото домакинство и други хора, и общите предпазни мерки, които пациентът трябва да спазва по време на ежедневните си дейности след лечението (както са посочени в следващия параграф и листовката), за да се сведе до минимум експозицията на радиация на други хора.

След всяко приложение, трябва да се вземат предвид следните общи препоръки, заедно с националните, местните и болничните процедури и разпоредби:

- Близкият контакт (по-малко от 1 метър) с други хора трябва да се ограничи за 7 дни.
- За деца и/или бременни жени близкият контакт (по-малко от 1 метър) трябва да се ограничи до по-малко от 15 минути на ден в продължение на 7 дни.
- Пациентите трябва да спят в самостоятелна спалня, отделно от други хора, за периода от 7 дни.
- Пациентите трябва да спят в самостоятелна спалня, отделно от деца и/или бременни жени, в продължение на 15 дни.

## Препоръчителни мерки в случай на екстравазация

Трябва да се носят водонепромокаеми ръкавици за еднократна употреба. Инфузията на лекарствения продукт трябва да се спре незабавно и устройството за приложение (катетър, и т.н.) да се отстрани. Трябва да се информират лекарят специалист по нуклеарна медицина и радиофармацевтът.

Трябва да се запазят всички материали на устройството, за да се измери остатъчната радиоактивност и активността, която действително е била приложена, и трябва да се установи абсорбираната доза. Областта на екстравазация трябва да се огради с неизтриваем маркер и, ако е възможно, трябва да се направи снимка. Препоръчва се също да се запише времето на екстравазация и изчисления обем на екстравазация.

За продължаване на инфузията на Lutathera е задължително да се използва нов катетър, при възможност поставен в контралатерален венозен достъп.

Не може да се прилага никакъв допълнителен лекарствен продукт на същото място, където е възникнала екстравазацията.

За да се ускори дисперсията на лекарствения продукт и да се предотврати неговия застой в тъканите, се препоръчва да се увеличи потокът чрез повдигане на засегнатата ръка. В зависимост от случая, трябва да се помисли за аспириране на течността от екстравазацията, промиване чрез инжектиране на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или поставяне на топъл компрес, или електрическа възглавница на мястото на инфузията за ускоряване на вазодилатацията.

Симптомите, особено възпаление и/или болка, трябва да се лекуват. В зависимост от ситуацията, лекарят специалист по нуклеарна медицина трябва да информира пациента за рисковете, свързани с поражение при екстравазация, и да даде съвети за потенциално лечение и необходимите изисквания за проследяване. Областта на екстравазация трябва да се наблюдава, докато пациентът бъде изписан от болницата. В зависимост от тежестта на събитието, то трябва да бъде съобщено като нежелана реакция.

#### Пациенти с инконтиненция на урина

По време на първите 2 дни след приложението на този лекарствен продукт трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с инконтиненция на урина, за да се избегне разпространението на радиоактивна контаминация. Това включва боравенето с всякакви материали, потенциално замърсени с урина.

#### Пациенти с метастази в мозъка

Няма данни за ефикасността при пациенти с известни метастази в мозъка и поради това трябва да бъде оценено индивидуалното съотношение полза/риск при тези пациенти.

#### Вторични злокачествени неоплазми

Излагането на йонизираща радиация е свързано с индукция на раково заболяване и потенциал за развиване на наследствени дефекти. Радиационната доза в резултат на терапевтичната експозиция може да доведе до по-висока честота на раково заболяване и мутации. Във всички случаи е необходимо да се потвърди, че рисковете от излагането на радиация са по-малко от тези от самото заболяване.

#### Други пациенти с рискови фактори

При пациенти с някои от състоянията по-долу е по-вероятно да се развият нежелани реакции. Затова се препоръчва такива пациенти да бъдат проследявани по-често по време на лечението. Моля, вижте Таблица 3, ако е нужно коригиране на дозата поради токсичност.

- Костни метастази;
- Предишна онкологична метаболитна радионуклидна терапия със съединения на <sup>131</sup>I или някаква друга терапия, използваща открити радиоактивни източници;
- Анамнеза за други злокачествени тумори, освен ако за пациента се счита, че е в ремисия от поне 5 години.

#### Контрацепция при мъже и жени

Пациентите от женски пол с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в рамките на 7 месеца след приложение на последната доза Lutathera (вж. точка 4.6).

Пациентите от мъжки пол, които имат партньор от женски пол с репродуктивен потенциал, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в рамките на 4 месеца след приложение на последната доза Lutathera (вж. точка 4.6).

## Специални предупреждения и предпазни мерки относно едновременното прилагане на разтвор, съдържащ аминокиселини, за протекция на бъбреците

### Хиперкалиемия

Може да настъпи временно повишаване на серумните нива на калий при пациенти, получаващи аргинин и лизин, което обикновено се връща към нормални нива в рамките на 24 часа след започване на инфузията на разтвор, съдържащ аминокиселини. За пациентите с понижен креатининов клирънс може да има повишен риск от преходна хиперкалиемия (вж. „Бъбречна токсичност“ в точка 4.4).

Серумните нива на калий трябва да бъдат изследвани преди всяко приложение на разтвор, съдържащ аминокиселини. В случай на хиперкалиемия, трябва да се провери анамнезата на пациента за хиперкалиемия и съпътстващо приложение на лекарствен продукт. Хиперкалиемията трябва да бъде съответно коригирана, преди започване на инфузията.

В случай на предшестваща клинично значима хиперкалиемия, трябва да се направи повторно проследяване преди инфузията на разтвор, съдържащ аминокиселини, за да се потвърди, че хиперкалиемията е успешно коригирана. Пациентът трябва да бъде проследяван внимателно за признаци и симптоми на хиперкалиемия, напр., диспнея, слабост, изтръпване, болки в гърдите и сърдечни прояви (нарушения на проводимостта и сърдечни аритмии). Трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ) преди да се изпише пациента.

Жизнените показатели трябва да се проследяват по време на инфузията, независимо от изходните нива на калий. Пациентите трябва да бъдат насърчавани да се хидратират и да уринират често преди, в деня на и в деня след приложението (напр. 1 чаша вода на всеки час).

Ако се появят симптоми на хиперкалиемия по време на инфузията на разтвор, съдържащ аминокиселини, трябва да се вземат подходящи мерки за коригиране. В случай на тежка симптоматична хиперкалиемия, трябва да се обмисли прекратяване на инфузията с разтвор, съдържащ аминокиселини, като се вземе предвид съотношението полза-риск за протекцията на бъбреците спрямо риска от остра хиперкалиемия.

### Сърдечна недостатъчност

Поради потенциални клинични усложнения, свързани с обемно претоварване, аргинин и лизин трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, определена като клас III или клас IV по NYHA (New York Heart Association, Нюйоркска кардиологична асоциация) класификацията. Пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, определена като клас III или клас IV по NYHA класификацията, трябва да се лекуват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид обема и осмолалитета на разтвора, съдържащ аминокиселини.

### Метаболитна ацидоза

Метаболитна ацидоза е наблюдавана при приложение на комплексни разтвори, съдържащи аминокиселини като част от протоколите за общо парентерално хранене (ОПХ). Промени в алкално-киселинното равновесие променят баланса на вътреклетъчния и извънклетъчния калий и развитието на ацидоза може да бъде свързано с бързото увеличаване на калий в плазмата.

## Специални предупреждения

### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа до 3,5 mmol (81,1 mg) натрий на флакон, които са еквивалентни на 4% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.

За предпазните мерки по отношение на риска за околната среда вижте точка 6.6.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Соматостатинови аналози

Соматостатинът и неговите аналози се свързват конкурентно със соматостатиновите рецептори и може да повлияят на ефикасността на Lutathera. Поради това трябва да се избягва приложение на соматостатинови аналози с дълготрайно действие в рамките на 30 дни преди приложение на този лекарствен продукт. Ако е необходимо, пациентите може да бъдат лекувани със соматостатинови аналози с краткотрайно действие до 24 часа преди приложението на Lutathera.

### Глюкокортикоиди

Има данни, че глюкокортикоидите може да предизвикат намаляване на соматостатиновите рецептори от подтип 2 (SSTR2). Поради това, като предпазна мярка, трябва да се избягва повторното приложение на високи дози глюкокортикоиди по време на лечението с Lutathera. Пациентите с анамнеза за дългосрочно използване на глюкокортикоиди трябва да бъдат внимателно оценени за достатъчна експресия на соматостатинови рецептори. Не е известно дали периодичната употреба на глюкокортикоиди за предотвратяване на гадене и повръщане по време на приложението на Lutathera може да предизвика намаляване на SSTR2. Като предпазна мярка, глюкокортикоидите също трябва да се избягват като превантивно антиеметично лечение. В случай че лечението, приложено за предотвратяване на гадене и повръщане преди приложението на разтвора, съдържащ аминокиселини, се окаже недостатъчно, може да се използва единична доза глюкокортикоид, при условие, че не се дава преди започване на инфузията на Lutathera или до един час след нейния край.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Когато е необходимо приложение на радиофармацевтични продукти при жени с детероден потенциал, е важно да се определи дали жената е бременна или не. Всяка жена с пропуснат месечен цикъл следва да се приема за бременна, докато не бъде доказано противното. При всяко съмнение относно потенциална бременност (ако жената е с пропуснат месечен цикъл, ако цикълът е много нередовен и др.), на пациентката трябва да се предложат алтернативни техники, при които не се използва йонизиращо лъчение (ако има такива). Преди употреба на Lutathera, трябва да се изключи бременност чрез използване на адекватен/валидиран тест.

### Контрацепция при мъже и жени

Lutathera може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременни жени.

Пациентите от женски пол с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в рамките на 7 месеца след приложение на последната доза Lutathera.

Пациентите от мъжки пол, които имат партньор от женски пол с репродуктивен потенциал, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в рамките на 4 месеца след приложение на последната доза Lutathera.

## Бременност

Не са провеждани проучвания за ефекта на лутециевия ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид върху репродуктивната функция при животни.

При процедури с радионуклиди при бременни жени фетусът също получава доза радиация. Използването на Lutathera е противопоказно при установена или подозирана бременност или когато бременността не е била изключена, поради риска, свързан с йонизиращата радиация (вж. точка 4.3). Бременните жени трябва да бъдат информирани относно риска за фетуса.

## Кърмене

Не е известно дали лутециевият ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид се отделя в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето, свързан с йонизиращата радиация. Трябва да се избягва кърмене при лечение с този лекарствен продукт. Ако по време на кърмене е необходимо лечение с Lutathera, кърмачето трябва да бъде отбито.

## Фертилитет

Не са извършвани проучвания при животни за установяване на ефектите на лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид върху фертилитета при мъжките и женските. Йонизиращата радиация на лутециевия ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид може потенциално да има временни токсични ефекти върху женските и мъжките полови жлези. Препоръчва се генетична консултация, ако пациентът желае да има деца след лечението. При пациентите като вариант може да се обсъди криопрезервация на сперма или яйцеклетки преди лечението.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Lutathera не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това общото състояние на пациента и възможните нежелани реакции към лечението трябва да се вземат предвид преди шофиране или работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Цялостният профил на безопасност на Lutathera се базира на сборни данни от пациенти от клинични проучвания (холандски пациенти в NETTER-1 фаза III и Erasmus фаза I/II) и от програми за състрадателна употреба.

Най-често срещаните нежелани реакции при пациенти, получаващи лечение с Lutathera са гадене и повръщане, които възникват в началото на инфузията при съответно 58,9% и 45,5% от пациентите. Причинно-следствената връзка при гаденето/повръщането е неясна поради еметичния ефект на съпътстващия разтвор, съдържащ аминокиселини, прилагана за защита на бъбреците.

Поради токсичността на Lutathera за костния мозък, най-очакваните нежелани реакции са свързани с хематологична токсичност: тромбоцитопения (25%), лимфопения (22,3%), анемия (13,4%), панцитопения (10,2%).

Други много често съобщавани нежелани реакции включват изтощение (27,7%) и понижен апетит (13,4%).

Към момента на окончателния анализ на NETTER-1, при медиана на проследяването с продължителност 76 месеца във всяко рамо на проучването, профилът на безопасност съответства на този, съобщаван по-рано.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 5 според честотата и системно-органни класове (СОК) по MedDRA. Честотите са категоризирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 5 Честота на нежеланите реакции, съобщавани от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение**

Системо-органен клас по MedDRA (СОК)	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Инфекции и инфестации</b>			Конюнктивит Инфекция на дихателните пътища Цистит Пневмония Херпес зостер Херпес зостер офталмикус Грип Стафилококови инфекции Стрептококова бактеремия	
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)</b>		Рефрактерна цитопения с мултилинейна дисплазия (миелодиспластичен синдром)	Остра миелоидна левкемия Остра левкемия Хронична миеломоноцитна левкемия	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Тромбоцитопения <sup>2</sup> Лимфопения <sup>3</sup> Анемия <sup>4</sup> Панцитопения	Левкопения <sup>5</sup> Неутропения <sup>6</sup>	Рефрактерна цитопения с еднолинейна дисплазия Нефрогенна анемия Костномозъчна недостатъчност Тромбоцитопенична пурпура	
<b>Нарушения на имунната система</b>			Свръхчувствителност	Ангиоедем
<b>Нарушения на ендокринната система</b>		Вторичен хипотиреоидизъм	Хипотиреоидизъм Захарен диабет Карциноидна криза Хиперпаратиреоидизъм	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Намален апетит	Хипергликемия Дехидратация Хипомагниемия Хипонатриемия	Хипогликемия Хипернатриемия Хипофосфатемия Синдром на туморен лизис Хиперкалциемия Хипокалциемия Хипоалбуминемия Метаболитна ацидоза	
<b>Психични нарушения</b>		Нарушения на съня	Безпокойство Халюцинации Дезориентация	
<b>Нарушения на нервната система</b>		Замаяност Дисгеузия Главоболие <sup>10</sup> Летаргия Синкоп	Формикация Чернодробна енцефалопатия Парестезии Паросмия Сомнолентност Компресия на гръбначния мозък	
<b>Нарушения на очите</b>			Нарушения на очите	



<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>			Вертиго	
<b>Сърдечни нарушения</b>		Електрокардиографски удължен QT интервал	Предсърдно мъждене Палпитации Инфаркт на миокарда Стенокардия Кардиогенен шок	
<b>Съдови нарушения</b>		Хипертония <sup>7</sup> Зачервяване на лицето Горещи вълни Хипотония	Вазодилатация Студени крайници Бледност Ортостатична хипотония Флебит	
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		Задух	Орофарингеална болка Плеврална ефузия Повишено отделяне на храчки Задавяне	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Гадене Повръщане	Раздуване на корема Диария Болка в корема Запек Болка в горната част на корема Диспепсия Гастрит	Сухота в устата Флатуленция Асцит Стомашно-чревна болка Стоматит Хематохезия Стомашно разстройство Обструкция на чревния тракт Колит Остър панкреатит Ректално кървене Мелена Болка в долната част на корема Хематемеза Хеморагичен асцит Илеус	
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>		Хипербилирубинемия <sup>9</sup>	Понижено ниво на панкреатичните ензими Хепатоцелуларно увреждане Холестаза Чернодробна конгестия Чернодробна недостатъчност	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Алоpecia	Обрив Суха кожа Подуване на лицето Хиперхидроза Генерализиран сърбеж	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		Мускулно-скелетна болка <sup>8</sup> Мускулни спазми		
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		Остро бъбречно увреждане Хематурия Бъбречна недостатъчност Протеинурия	Левкоцитурия Инконтиненция на урина Понижен индекс на гломерулна филтрация Нарушение на бъбреците Остра предбъбречна недостатъчност Бъбречно увреждане	

<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Умора <sup>1</sup>	Реакция на мястото на инжектиране <sup>11</sup> Периферен едем Болка на мястото на приложение Студени тръпки Грипоподобно заболяване	Индурация на мястото на инжектиране Дискомфорт в гърдите Болка в гърдите Пирексия Неразположение Болка Смъртен случай Необичайно усещане	
<b>Изследвания</b>		Повишено ниво на креатинин в кръвта Повишено ниво на GGT* Повишено ниво на ALT** Повишено ниво на AST*** Повишено ниво на ALP**** в кръвта	Понижено ниво на калий в кръвта Повишено ниво на урея в кръвта Повишено ниво на гликозилиран хемоглобин Понижено ниво на хематокрит Протеин в урината Понижено телесно тегло Повишено ниво на креатин фосфокиназа в кръвта Повишено ниво на лактат дехидрогеназа в кръвта Катехоламини в кръвта Повишено ниво на С-реактивен протеин	
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>			Фрактура на ключицата	
<b>Хирургически и медицински интервенции</b>		Трансфузия	Дренаж на коремната кухина Диализа Поставяне на стомашно-чревна сонда Поставяне на стент Дренаж на абсцес Извличане на костен мозък Полипектомия	
<b>Социални предпоставки</b>			Физическа инвалидност	

<sup>1</sup> Включва астения и умора

<sup>2</sup> Включва тромбоцитопения и понижен брой на тромбоцитите

<sup>3</sup> Включва лимфопения и понижен брой на лимфоцитите

<sup>4</sup> Включва анемия и понижено ниво на хемоглобин

<sup>5</sup> Включва левкопения и понижен брой на левкоцитите

<sup>6</sup> Включва неутропения и понижен брой на неутрофилите

<sup>7</sup> Включва хипертония и хипертонична криза

<sup>8</sup> Включва артралгия, болка в крайниците, болка в гърба, болка в костите, болка в хълбоците, мускулно-скелетна болка в гърдите и болка във врата

<sup>9</sup> Включва повишено ниво на билирубин в кръвта и хипербилирубинемия

<sup>10</sup> Включва главоболие и мигрена

<sup>11</sup> Включва реакция на мястото на инжектиране, свръхчувствителност на мястото на инжектиране, индурация на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране

\*Гама-глутамилтрансфераза

\*\*Аланин аминотрансфераза

\*\*\*Аспартат аминотрансфераза

\*\*\*\*Алкална фосфатаза

## Описание на избрани нежелани реакции

### Миелосупресия

Предимно лека/умерена токсичност по отношение на костния мозък (миело-/хематотоксичност) се проявява с обратими/временни понижения на броя на кръвните клетки, засягащи всички линии (цитопении във всякакви комбинации, т.е. панцитопения, бицитопении, изолирани моноцитопении – анемия, неутропения, лимфоцитопения и тромбоцитопения). Независимо от наблюдавано значително селективно изчерпване на В-клетките, не възниква повишаване на честотата на инфекциозни усложнения след пептиднорецепторна радионуклидна терапия (PRRT–peptide receptor radionuclide therapy). Съобщава се за случаи на необратима хематологична патология, т.е., премалигнени и злокачествени кръвни неоплазми (т.е. съответно миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия) след лечение с Lutathera.

В NETTER-1 най-ниската стойност (надир) на тромбоцитите възниква при медиана от 5,1 месеца след приложение на първата доза. От 59 пациенти, които са развили тромбоцитопения, 68% имат възстановяване на тромбоцитите до изходните или нормалните нива. Медианата на времето за възстановяване на тромбоцитите е 2 месеца. Петнадесет от деветнадесет пациенти, при които възстановяването на тромбоцитите не е документирано, са имали брой на тромбоцитите след надир.

### Бъбречна токсичност

Лутециевият ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид се екскретира чрез бъбреците.

Дългосрочната тенденция за прогресивно влошаване на функцията на гломерулна филтрация в клиничните проучвания доказва, че свързаната с Lutathera нефропатия е хронично бъбречно заболяване, което се развива прогресивно месеци или години след експозицията. Препоръчва се извършването на индивидуална оценка на съотношението полза/риск преди лечение с Lutathera при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. За повече информация вижте точка 4.2 (Таблица 3 и подточката „Бъбречно увреждане“) и точка 4.4. Употребата на Lutathera е противопоказна при пациенти с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс  $<30 \text{ ml/min}$  (вж. точка 4.3).

### Невроендокринни хормонални кризи

Рядко са наблюдавани хормонални кризи, свързани с освобождаването на биоактивни вещества (вероятно поради разрушаването на невроендокринните туморни клетки), които са отшумели след съответното медицинско лечение (вж. точка 4.4).

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Предозирането с Lutathera е малко вероятно, тъй като този лекарствен продукт се доставя като единична доза и готов за употреба продукт, съдържащ предварително определено количество радиоактивност и се прилага от лица, оторизирани да боравят с радиофармацевтици след оценка на пациента от квалифициран лекар. В случай на предозиране се очаква увеличаване на честотата на нежеланите реакции, свързани с радиотоксичността.

В случай на предозиране с радиация от Lutathera, абсорбираната от пациента доза трябва да се намали, където е възможно, посредством увеличаване на елиминирането на радионуклида от организма чрез често уриниране или чрез принудителна диуреза и често изпразване на пикочния мехур по време на първите 48 часа след инфузията. Вероятно ще бъде от полза да се определи ефективната доза, която е приложена.

Следните лабораторни изследвания трябва да се извършват всяка седмица през следващите 10 седмици:

- Хематологично проследяване: брой левкоцити с диференциално броене, тромбоцити и хемоглобин
- Проследяване на кръвната биохимия: серумен креатинин и глюкоза в кръвта.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Терапевтични радиофармацевтици, Други терапевтични радиофармацевтици, АТС код: V10XX04

#### Механизъм на действие

Лутециевият ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид има висок афинитет към соматостатинови рецептори от подтип 2 (SSTR2). Той се свързва към злокачествени клетки, които са със свръх експресия на SSTR2.

Лутеций-177 е  $\beta^-$  излъчващ радионуклид с максимален обseg на проникване в тъкан от 2,2 mm (среден обseg на проникване от 0,67 mm), който причинява смърт на таргетните туморни клетки с ограничен ефект върху околните нормални клетки.

#### Фармакодинамични ефекти

При използваната концентрация (около 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  общо, както за свободните, така и за радиоизотопно маркираните форми), пептидният оксодотреотид не оказва клинично значим фармакодинамичен ефект.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### NETTER-1

Проучването NETTER-1 фаза III е многоцентрово, стратифицирано, открито, рандомизирано, контролирано със сравнително лекарство, паралелно-групово проучване, сравняващо лечение с Lutathera (4 дози по 7 400 MBq, една доза на всеки 8 седмици [ $\pm 1$  седмица]), прилагано едновременно с разтвор, съдържащ аминокиселини и най-добрите поддържащи грижи (октреотид с удължено освобождаване, с дълготрайно действие [long-acting release, LAR], 30 mg след всяка доза Lutathera и на всеки 4 седмици след приключване на лечението с Lutathera за контрол на симптомите, заменен с октреотид с краткотрайно действие в интервала от 4 седмици преди приложението на Lutathera), спрямо лечение с висока доза октреотид LAR (60 mg на всеки 4 седмици), при пациенти с неподлежащи на оперативна намеса, прогресивни, положителни за соматостатинови рецептори, midgut (частта от стомашно-чревния тракт, кръвоснабдена от arteria mesenterica superior) карциноидни тумори. Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без прогресия (progression-free-survival, PFS), оценено по критериите за оценка на отговора при солидни тумори (response evaluation criteria in solid tumours, RECIST v1.1), на базата на заслепена оценка от Независима комисия за преглед. Вторичните крайни точки за ефикасност включват степен на обективен отговор (objective response rate, ORR), обща преживяемост (overall survival, OS), време до прогресия на тумора (time to tumour progression, TTP), безопасност и поносимост на лекарствения продукт и качество на живот, свързано със здравето (health-related quality of life, HRQoL).

Към датата на първичния анализ 229 пациенти са рандомизирани да получават или Lutathera (n=116), или висока доза октреотид LAR (n=113). Демографските показатели и характеристиките на заболяването на изходно ниво са добре балансирани между рамената на лечение, като в общата популация медианата на възрастта е 64 години, а 82,1% са от европейската раса.

Към датата на първичния PFS анализ (дата на заключване на данните 24 юли 2015 г.), броят на централно потвърдена прогресия на заболяването или смъртни случаи е 21 събития в рамото на лечение с Lutathera и 70 събития в рамото на лечение с висока доза октреотид LAR (Таблица 6). PFS се различава значително ( $p < 0,0001$ ) между двете рамена на лечение. Медианата на PFS за рамото с Lutathera не е достигната към датата на заключване на данните, докато медианата на PFS за рамото с висока доза октреотид LAR е 8,5 месеца. Коефициентът на риск (hazard ratio, HR) за рамото с Lutathera, спрямо рамото с висока доза октреотид LAR, е 0,18 (95% CI: 0,11; 0,29), което показва 82% намаляване на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на рамото с Lutathera.

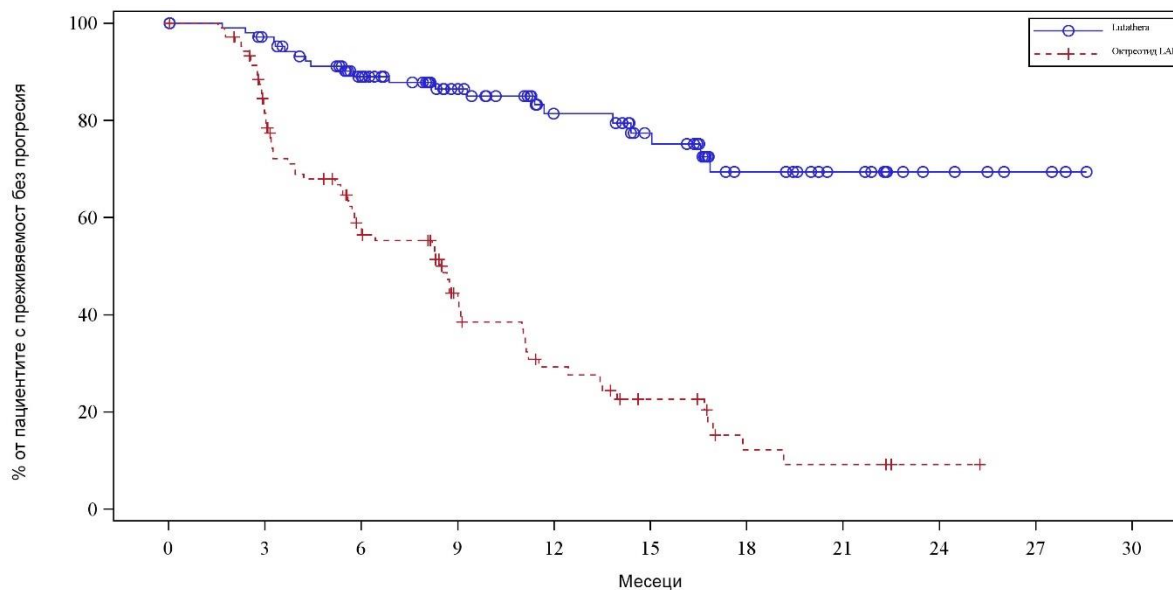
**Таблица 6 Наблюдавана PFS в проучването NETTER-1 фаза III при пациенти с прогресивни midgut карциноидни тумори – дата на заключване на данните 24 юли 2015 г. (цялата анализирана популация [full analysis set, FAS], N=229)**

	Лечение	
	Lutathera и октреотид LAR	Висока доза октреотид LAR
N	116	113
Пациенти със събития	21	70
Пациенти, при които данните са цензурирани	95	43
Медиана в месеци (95% CI)	Не е достигната	8,5 (5,8; 9,1)
p-стойност на Log-rank тест	<0,0001	
Коефициент на риск (95% CI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: брой пациенти, CI: доверителен интервал.

Графика за PFS по Kaplan-Meier за пълния набор от резултати от анализа (FAS) към датата на заключване на данните 24 юли 2015 г. е дадена на Фигура 2.

**Фигура 2** Криви за PFS по Kaplan-Meier за пациентите с прогресивни midgut карциноидни тумори - дата на заключване на данните 24 юли 2015 г. (Проучване NETTER-1 фаза III; FAS, N=229)



Към датата на заключване на данните за статистически *post-hoc* анализ (дата на заключване на данните 30 юни 2016 г.), включващ двама допълнително рандомизирани пациенти (N=231), броят на централно потвърдена прогресия на заболяването или смъртни случаи е 30 събития в рамото на лечение с Lutathera и 78 събития в рамото на лечение с висока доза октреотид LAR (Таблица 7). PFS се различава значително ( $p < 0,0001$ ) между рамената за лечение. Медианата на PFS в рамото на Lutathera е 28,4 месеца, докато медианата на PFS в рамото с висока доза октреотид LAR, е 8,5 месеца. Коефициентът на риск за рамото с Lutathera, спрямо рамото с висока доза октреотид LAR, е 0,21 (95% CI: 0,14; 0,33), което показва 79% редуциране на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на рамото с Lutathera.

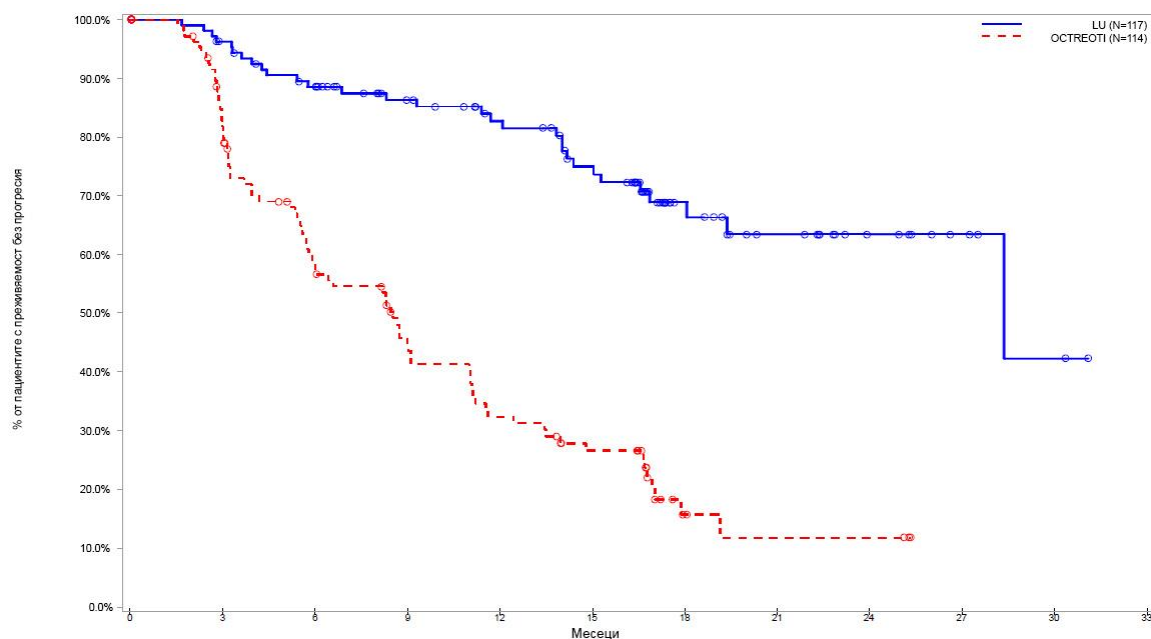
**Таблица 7** PFS, наблюдавано в проучването NETTER-1 фаза III при пациенти с прогресивни midgut карциноидни тумори - дата на заключване на данните 30 юни 2016 г. (FAS, N=231)

	Лечение	
	Lutathera и октреотид LAR	Висока доза октреотид LAR
N	117	114
Пациенти със събития	30	78
Пациенти, при които данните са цензурирани	87	36
Медиана в месеци (95% CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-стойност на Log-rank тест	<0,0001	
Коефициент на риск (95% CI)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: брой на пациентите, CI: доверителен интервал.

Графиката по Kaplan-Meier за PFS за FAS към датата на заключване на данните 30 юни 2016 г. е изобразена на Фигура 3.

**Фигура 3 Криви за PFS по Kaplan-Meier за пациентите с прогресивни midgut карциноидни тумори - дата на заключване на данните 30 юни 2016 г. (Проучване NETTER-1 фаза III; FAS, N=231)**

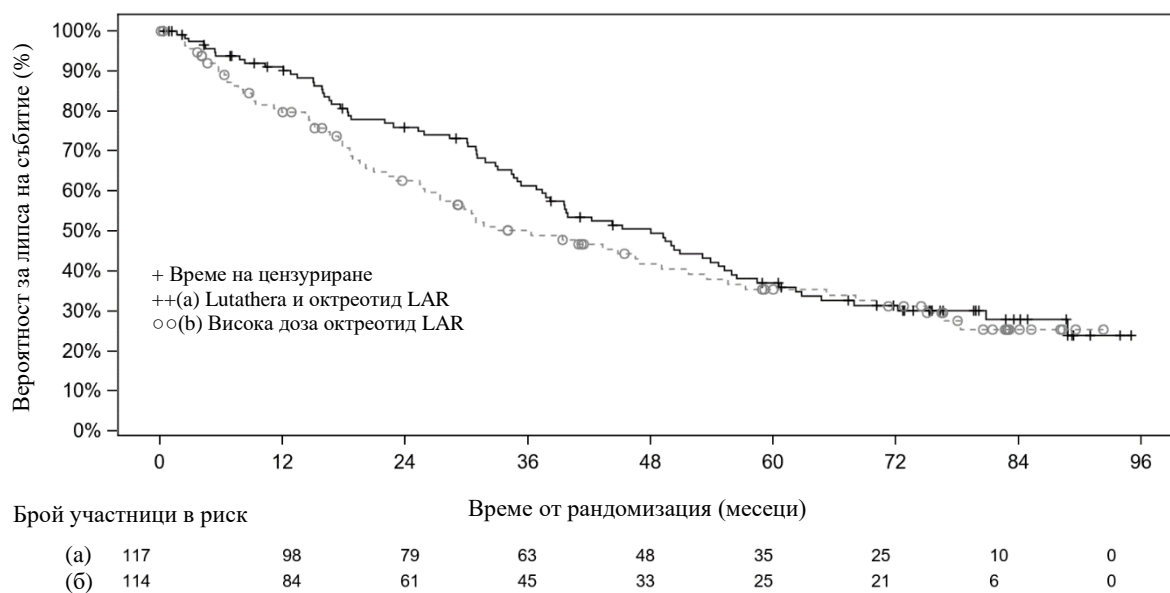


Към момента на междинния анализ за OS (дата на заключване на данните 24 юли 2015 г.) има 17 смъртни случая в рамото на лечение с Lutathera и 31 смъртни случая в рамото на лечение с висока доза октреотид LAR, с HR 0,459 (99,9915% CI: 0,140; 1,506) в полза на рамото с Lutathera. Медианата на OS не е достигната в рамото за лечение с Lutathera до датата на заключване на данните, докато в рамото на лечение с висока доза октреотид LAR тя е 27,4 месеца. Междинните резултати за OS не достигат статистическа значимост. Актуализация, извършена около една година по-късно (дата на заключване на данните 30 юни 2016 г.), включваща двама допълнително рандомизирани пациенти (N=231), показва подобна тенденция с 28 смъртни случая в рамото с Lutathera и 43 смъртни случая в рамото с висока доза октреотид LAR, с HR 0,536 в полза на рамото с Lutathera. Медианата на OS все още не е достигната в рамото на лечение с Lutathera към датата на заключване на данните, докато в рамото на лечение с висока доза октреотид LAR тя е 27,4 месеца.

Към момента на окончателния анализ на OS, което настъпва 5 години след като е рандомизиран последният пациент (N=231, дата на заключване на данните 18 януари 2021 г.), медианата на проследяването е с продължителност 76 месеца във всяко рамо на проучването. В рамото на лечение с Lutathera има 73 смъртни случая (62,4%), а в рамото на лечение с висока доза октреотид LAR има 69 смъртни случая (60,5%), с HR 0,84 (95% CI: 0,60; 1,17; нестратифициран Log-rank тест,  $p=0,3039$ , двустранно) в полза на рамото с Lutathera. Медианата на OS е удължена в клинично значима степен с 11,7 месеца сред пациентите, рандомизирани в рамото на лечение с Lutathera, спрямо пациентите, рандомизирани в рамото за лечение с висока доза октреотид LAR, съответно с медиана на OS 48,0 месеца (95% CI: 37,4; 55,2) и 36,3 месеца (95% CI: 25,9; 51,7). Окончателните резултати за OS не достигат статистическа значимост. В рамото на лечение с висока доза октреотид LAR 22,8% от пациентите са получили последваща радиолигандна терапия (включително лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид) в рамките на 24 месеца след рандомизирането, а 36% от пациентите са получили последваща радиолигандна терапия до крайната дата на заключване на данните за OS, което заедно с други фактори, може да е повлияло на OS при тази подгрупа пациенти.

Графиката за OS по Kaplan-Meier за FAS към дата на заключване на данните 18 януари 2021 г. е изобразена на Фигура 4.

**Фигура 4 Криви за OS по Kaplan-Meier за пациентите с прогресивни midgut карциноидни тумори - дата на заключение на данните 18 януари 2021 г. (Проучване NETTER-1 фаза III; FAS, N=231)**



При наличие на непропорционални рискове е извършен допълнителен анализ на чувствителността (ограничено средно време на преживяемост) по време на окончателния анализ за OS за по-нататъшна оценка на ефекта от лечението. 60 месеца след рандомизацията средната полза по отношение на OS е с 5,1 месеца (95% CI: -0,5; 10,7) повече в рамото на лечение с Lutathera спрямо рамото на лечение с висока доза октреотид LAR.

**Таблица 8 OS според ограниченото средно време на преживяемост (restricted mean survival time, RMST), наблюдавана в проучване NETTER-1 фаза III при пациенти с прогресивни midgut карциноидни тумори (FAS, N=231)**

		<b>Lutathera и октреотид LAR N=117</b>	<b>Висока доза октреотид LAR N=114</b>
24 месеца	Смърт, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95% CI)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Разлика (95% CI)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 месеца	Смърт, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95% CI)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Разлика (95% CI)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 месеца	Смърт, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95% CI)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Разлика (95% CI)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 месеца	Смърт, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95% CI)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Разлика (95% CI)	5,1 (-0,5; 10,7)	

Качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL), се оценява с използване на въпросника за качество на живот на Европейската организация за изследване и лечение на рака (EORTC QLQ-C30) (генеричен инструмент) и неговия модул за невроендокринни тумори (EORTC QLQ-GI.NET-21).



Резултатите посочват подобрение на цялостното общо качество на живот, свързано със здравето, до седмица 84 за пациенти в рамото на лечение с Lutathera, спрямо пациенти в рамото на лечение с висока доза октреотид LAR.

### ERASMUS

Проучването Erasmus фаза I/II е едноцентрово, с едно рамо, открито проучване за оценка на ефикасността на Lutathera (4 дози 7 400 MBq всяка, по една доза на всеки 8 седмици), приложено едновременно с разтвор, съдържащ аминокиселини при пациенти с тумори, положителни за соматостатинови рецептори. Медианата на възрастта на пациентите, включени в проучването, е 59 години. Повечето пациенти са холандци (811), а останалите (403) са жители на различни европейски и неевропейски държави. Основният анализ включва 811 холандски пациенти с различни видове положителни за соматостатинови рецептори невроендокринни тумори (NETs). Стойностите за ORR (включително пълен отговор [complete response, CR] и частичен отговор [partial response, PR] съгласно критериите на RECIST) и продължителността на отговора (duration of response, DoR) за FAS на популацията холандски пациенти с гастро-ентеро-панкреатични (gastroenteropancreatic, GEP) и бронхиални NETs (360 пациенти), както и за всеки туморен тип са представени в Таблица 9.

**Таблица 9 Най-добър отговор, ORR и DoR, наблюдавани в проучването Erasmus фаза I/II при холандски пациенти с GEP и бронхиални NETs – (FAS, N=360)**

Тип на тумора	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (месеци)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95%CI	Медиана	95%CI	
Всички NETs*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Бронхиални	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Панкреатични	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Foregut**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Midgut	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Hindgut	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

CR = Пълен отговор; PR = Частичен отговор; SD = Стабилно заболяване; ORR = Степен на обективен отговор (CR+PR);

DoR = Продължителност на отговора

\* Включва foregut, midgut и hindgut; \*\*Foregut NETs с изключение на бронхиални и панкреатични

Общо медианата на PFS и OS за FAS на популацията холандски пациенти с GEP и бронхиални NETs, както и за всеки туморен тип са представени в Таблица 10.

**Таблица 10 PFS и OS, наблюдавани в проучването Erasmus фаза I/II при холандски пациенти с GEP и бронхиални NETs – (FAS, N=360)**

	N	PFS			OS		
		Време (месеци)			Време (месеци)		
		Медиана	95%CI		Медиана	95%CI	
Всички NETs*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Бронхиални	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Панкреатични	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Foregut**	12	43,9	10,9	ND	NR	21,3	ND
Midgut	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Hindgut	13	29,4	18,9	35,0	NR	ND	ND

PFS = Преживяемост без прогресия; OS = Цялостна преживяемост; ND = Не е установено, NR = Недостигнато

\* Включва foregut, midgut и hindgut; \*\*Foregut NETs с изключение на бронхиални и панкреатични

В проучването Erasmus фаза I/II 188 пациенти (52%) получават, а 172 (48%) не получават съпътстващо лечение с октреотид LAR по време на лечението с Lutathera. Не се наблюдава статистически значима разлика в PFS между подгрупите от пациенти, които не получават октреотид LAR (25,4 месеца [95% CI 22,8; 30,6]) и подгрупата пациенти, които получават съпътстващо лечение с октреотид LAR (30,9 месеца [95% CI 25,6; 34,8]) (p= 0,747).

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lutathera във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на GEP-NETs (с изключение на невробластом, невроганглиобластом и феохромоцитом) (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Този лекарствен продукт се прилага интравенозно като се постига незабавна и пълна бионаличност.

### Разпределение

Анализ, извършен с човешка плазма, за определяне на степента на свързване с плазмените протеини на нерадиоактивно съединение (лутециев ( $^{175}\text{Lu}$ ) оксодотреотид) показва, че около 50% от съединението се свързва с плазмените протеини.

Не се наблюдава транс-хелатообразуване на лутеций-177 от лутециевия ( $^{175}\text{Lu}$ ) оксодотреотид със серумните протеини.

### Ъптейк в органите

В рамките на 4 часа след приложение профилът на разпределение на лутециевия ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид показва бърз ъптейк в бъбреците, туморните лезии, черния дроб и слезката, а при някои пациенти в хипофизната и щитовидната жлеза. Едновременното приложение на разтвор, съдържащ аминокиселини понижава ъптейка в бъбреците като подобрява елиминирането на радиоактивността (вж. точка 4.4). Проучванията за биоразпределението показват, че лутециевият ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид се очиства бързо от кръвта.

### Биотрансформация

Съществуват данни от анализ на проби от урина от 20 пациенти, включени в дозиметричното, фармакокинетично и ЕКГ подпроучване NETTER-1 фаза III, че лутециевият ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид се метаболизира в ниска степен и се екскретира основно като непроменено съединение чрез бъбреците.

Анализите с високоефективна течна хроматография (HPLC), извършени върху проби от урина, събрани до 48 часа след инфузията, показват близък до 100% непроменен лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид в повечето от анализирани проби (като най-ниската стойност е по-голяма от 92%), което показва, че съединението се елиминира в урината основно като непроменено съединение.

Тези данни потвърждават предишните наблюдения в проучването Erasmus фаза I/II, в което HPLC анализът на проби от урина, събрани 1 час след приложение на лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид от един пациент, получил 1,85 MBq лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид, показва, че в основната си част (91%) той се екскретира непроменен.

Тези резултати са подкрепени от *in vitro* данни за метаболизма в човешки хепатоцити, в които не е наблюдавано метаболитно разграждане на лутециевия ( $^{175}\text{Lu}$ ) оксодотреотид.

## Елиминиране

На базата на събраните данни по време на проучванията Erasmus фаза I/II и NETTER-1 фаза III, лутециевият ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид основно се елиминира чрез бъбречна екскреция: около 60% от лекарствения продукт се елиминира в урината в рамките на 24 часа и около 65% в рамките на 48 часа след приложение.

## Старческа възраст

Фармакокинетичният профил при пациенти в старческа възраст ( $\geq 75$  години) не е установен. Липсват данни.

## In vitro оценяване на потенциала за взаимодействие

### Метаболитно и транспортно базирано взаимодействие

Липсата на инхибиране или значителна индукция на човешките ензими CYP450 и липсата на специфично взаимодействие с Р-гликопротеин (ефлуксен транспортер) или OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и BCRP транспортери в предклиничните проучвания предполагат, че вероятността Lutathera да предизвика значими метаболитни или медиранни от транспортера взаимодействия е малка.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсикологични проучвания при плъхове доказват, че единична интравенозна инжекция до 4 550 MBq/kg се понася добре и не се наблюдават смъртни случаи. При изследване на „студеното“ съединение (нерадиоактивен лутециев ( $^{175}\text{Lu}$ ) оксодотреотид) като единична интравенозна инжекция при плъхове и кучета при дози до 20 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (плъхове) и 3 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (кучета), „студеното“ съединение (нерадиоактивен лутециев ( $^{175}\text{Lu}$ ) оксодотреотид) се понася добре и от двата вида и не се наблюдават смъртни случаи. Не се наблюдава токсичност при 4 повторни приложения, едно на всеки 2 седмици, на 1 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  „студено“ съединение при плъхове и 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  при кучета. Този лекарствен продукт не е предназначен за редовно или продължително приложение.

Не са провеждани проучвания за мутагенност и дългосрочни проучвания за канцерогенност. Неклиничните данни относно „студеното“ съединение (нерадиоактивен лутециев ( $^{175}\text{Lu}$ ) оксодотреотид) не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Оцетна киселина  
Натриев ацетат  
Гентизинова киселина  
Аскорбинова киселина  
Диетилентриаминпентаоцетна киселина  
Натриев хлорид  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 12.

### **6.3 Срок на годност**

72 часа от датата и часа на калибриране.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от йонизираща радиация (оловен екран).

Съхранението на радиофармацевтиците трябва да се осъществява съгласно националните разпоредби относно радиоактивните материали.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачен, безцветен флакон от стъкло тип I, запушен с бромобутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка.

Всеки флакон съдържа обем, който варира от 20,5 до 25,0 ml разтвор, съответстващ на активност от 7 400 MBq към датата и часа на инфузия.

Флаконът в поставен в оловен контейнер за защитно екраниране.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Само за еднократна употреба.

#### Общо предупреждение

Радиофармацевтиците трябва да се получават, използват и прилагат само от оторизирани лица, в предназначени за целта клинични условия. Тяхното получаване, съхранение, използване, прехвърляне и изхвърляне са предмет на съответните наредби и/или лицензиране от компетентна официална организация.

Радиофармацевтиците трябва да се приготвят по начин, който отговаря на изискванията за радиационна безопасност и за фармацевтично качество. Трябва да се вземат подходящи асептични предпазни мерки.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

Ако в даден момент от приготвянето на лекарствения продукт целостта на оловния контейнер или флакона бъде нарушена, той не трябва да се използва.

Процедурите за прилагане трябва да се провеждат така, че да се намали рискът от контаминация на лекарствения продукт и от облъчване на операторите. Адекватното екраниране е задължително.

Необходимо е да се носят водонепромокаеми ръкавици и да се следват подходящи асептични техники при боравене с лекарствения продукт.

Приложението на радиофармацевтиците създава рискове за други хора от външно облъчване или контаминация от разливане на урина, повръщане и др. Поради това трябва да се вземат предпазни мерки за защита от радиацията съгласно националните разпоредби.

Този препарат е вероятно да доведе до относително висока радиационна доза при повечето пациенти. Приложението на 7 400 MBq може да доведе до значителен риск за околната среда.

Това може да засегне други лица, пребиваващи в същото домакинство, както и пациентите подложени на лечението, или други хора, в зависимост от нивото на приложената активност, и поради това трябва да бъдат следвани правилата за радиационна защита (вж. точка 4.4). Трябва да се предприемат съответните предпазни мерки съгласно националните разпоредби относно активността, елиминирана от пациентите, за да се избегне каквато и да е контаминация.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Advanced Accelerator Applications  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
Франция

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1226/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 септември 2017 г.

Дата на последно подновяване: 08 юли 2022 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

## **11. ДОЗИМЕТРИЯ**

Следните заключения относно лечението с Lutathera се определят от дозиметричните оценки на радиацията, извършени в клиничните проучвания:

- Критичният орган е костният мозък. Въпреки това, при препоръчителната кумулативна доза Lutathera от 29 600 MBq (4 приложения по 7 400 MBq), не се наблюдава корелация между хематологичната токсичност и общата приложена радиоактивност или дозата, абсорбирана от костния мозък, нито в проучването Erasmus фаза I/II, нито в проучването NETTER-1 фаза III.
- Бъбрекът не е критичен орган, ако едновременно се прилага инфузия на подходящ разтвор, съдържащ аминокиселини (вж. точка 4.2).

Като цяло резултатите от дозиметричния анализ, извършен в дозиметричното подпроучване NETTER-1 фаза III и в проучването Erasmus фаза I/II, са сходни и показват, че схемата на прилагане на Lutathera (4 приложения от 7 400 MBq) е безопасна.

**Таблица 11 Изчислени стойности на абсорбираната доза лутеций (<sup>177</sup>Lu) оксодотреотид от проучването NETTER-1 фаза III (резултат от Olinda)**

Орган	Доза, абсорбирана от органа за единица активност (mGy/MBq) (n = 20)	
	Средна стойност	SD
Надбъбречни жлези	0,037	0,016
Мозък	0,027	0,016
Гърди	0,027	0,015
Стена на жлъчния мехур	0,042	0,019
Стена на долните отдели на дебелото черво	0,029	0,016
Тънки черва	0,031	0,015
Стомашна стена	0,032	0,015
Стена на горните отдели на дебелото черво	0,032	0,015
Стена на сърцето	0,032	0,015
Бъбреци	0,654	0,295
Черен дроб*	0,299	0,226
Бели дробове	0,031	0,015
Мускули	0,029	0,015
Яйчници***	0,031	0,013
Панкреас	0,038	0,016
Червен костен мозък	0,035	0,029
Остеогенни клетки	0,151	0,268
Кожа	0,027	0,015
Слезка	0,846	0,804
Тестиси**	0,026	0,018
Тимус	0,028	0,015
Щитовидна жлеза	0,027	0,016
Стена на пикочния мехур	0,437	0,176
Матка***	0,032	0,013
Цяло тяло	0,052	0,027

\*n=18 (двама пациенти са изключени, тъй като дозата, абсорбирана от черния дроб, е изменена от ъптейка на чернодробните метастази)

\*\*n=11 (само пациенти от мъжки пол)

\*\*\*n=9 (само пациенти от женски пол)

Радиационната доза в конкретни органи, които може да не са таргетния орган на терапията, може да бъде повлияна значително от патофизиологичните промени, индуцирани от процеса на заболяването. Това трябва да бъде взето предвид при използване на следващата информация.

## 12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

### Указания за приготвяне

- Използвайте асептична техника и радиационна защита, когато прилагате разтвора Lutathera. Използвайте щипци, когато боравите с флакона, за да се сведе до минимум експозицията на радиация.
- Визуално проверете продукта под защитен екран за видими частици и промяна на цвета преди приложението. Изхвърлете флакона при налични частици и/или промяна на цвета.
- Проверете опаковката за повреди и използвайте калибрирана система за измерване на радиоактивност, за да определите дали е налично радиоактивно замърсяване. Не използвайте продукта, ако целостта на флакона или оловния контейнер е нарушена.
- Не инжектирайте разтвора Lutathera директно в друг интравенозен разтвор.
- Потвърдете количеството доставена радиоактивност от Lutathera на пациента с калибрирана система за измерване на радиоактивността преди и след всяко приложение на Lutathera, за да удостоверите, че действителното количество приложена радиоактивност е равно на планираното количество.
- Не прилагайте Lutathera като интравенозен болус.
- Малко след началото на инфузията проследете радиоактивното излъчване от пациента, като използвате калибрирана система за измерване на радиоактивност, за да сте сигурни, че дозата е доставена. По време на инфузията радиоактивното излъчване от пациента трябва постоянно да се увеличава, докато това от флакона Lutathera да намалява.
- Препоръчва се внимателно проследяване на жизнените показатели на пациента по време на инфузията.

## Интравенозни начини на приложение

### Указания за гравитационния метод (като се използва клампа или инфузионна помпа)

1. Поставете игла 2,5 cm, 20G (къса игла) във флакона Lutathera и с катетър я свържете към 500 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 0,9% (използва се да пренесе разтвора Lutathera по време на инфузията). Уверете се, че късата игла не докосва разтвора Lutathera във флакона и не свързвайте късата игла директно към пациента. Не позволявайте разтвора на натриев хлорид да тече във флакона Lutathera преди да започне инфузията на Lutathera и не инжектирайте разтвора Lutathera директно в разтвора на натриев хлорид.
2. Поставете втора игла, която е 9 cm, 18G (дълга игла) във флакона Lutathera, като се уверите, че дългата игла докосва дъното на флакона Lutathera и остава в това положение към дъното на флакона по време на цялата инфузия. Свържете дългата игла към пациента чрез интравенозен катетър, който предварително е напълнен със стерилен разтвор на натриев хлорид 0,9% и се използва за инфузията на Lutathera на пациента.
3. Използвайте клампа или инфузионна помпа, за да регулирате потока на разтвор на натриев хлорид през късата игла във флакона Lutathera. Разтворът на натриев хлорид, който навлиза във флакона през късата игла, ще придвижи разтвора Lutathera от флакона към пациента чрез интравенозен катетър, свързан към дългата игла за обща продължителност от  $30 \pm 10$  минути, със скорост на инфузията до 400 ml/h. Инфузията трябва да започне с по-ниска скорост от  $< 100$  ml/h за първите 5 до 10 минути и след това да се увеличи в зависимост от венозния статус на пациента. Трябва да се поддържа постоянно налягане във флакона през цялото време на инфузията.
4. Уверете се, че по време на инфузията нивото на разтвора във флакона Lutathera остава непроменено, чрез повтарящ се пряк визуален контрол, когато се използва прозрачен защитен контейнер, или чрез използването на щипци за боравене с флакона, когато се използва оловният контейнер за доставка.
5. Наблюдавайте потока Lutathera от флакона към пациента по време на цялата инфузия.
6. Разкачете флакона от линията с дългата игла и клапмирайте линията на разтвора на натриев хлорид, след като нивото на радиоактивност остане постоянно за поне пет минути.
7. След инфузията направете интравенозно промиване с 25 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 0,9% през интравенозния катетър на пациента.



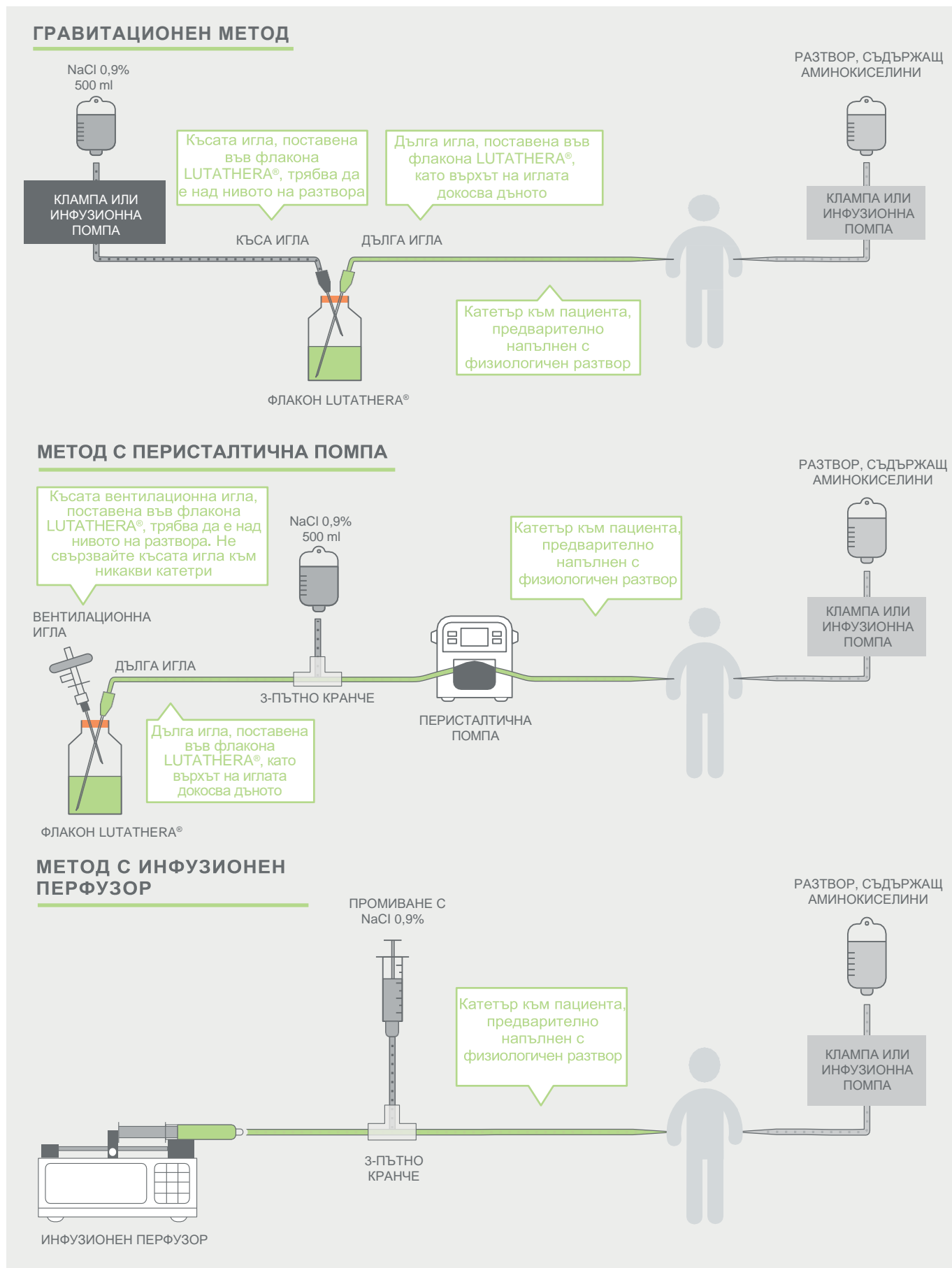
#### Указания за метода на перисталтичната помпа

1. Поставете филтърна игла 2,5 cm, 20 G (къса вентилационна игла) във флакона с Lutathera. Уверете се, че късата игла не докосва разтвора Lutathera във флакона и не свързвайте късата игла директно към пациента или към перисталтичната помпа.
2. Поставете втора игла, която е 9 cm, 18G (дълга игла) във флакона Lutathera, като се уверите, че дългата игла докосва дъното на флакона Lutathera и остава в това положение към дъното на флакона по време на цялата инфузия. Свържете дългата игла и стерилния разтвор на натриев хлорид 0,9% към 3-пътно кранче чрез подходяща тръбичка.
3. Свържете изхода на 3-пътното кранче към тръбичката, инсталирана на входа на перисталтичната помпа, следвайки инструкциите на производителя на помпата.
4. Напълнете линията, като отворите 3-пътното кранче и изпомпвате разтвора Lutathera през тръбичката, докато достигне изхода на кранчето.
5. Напълнете интравенозния катетър, който ще бъде свързан към пациента, като отворите 3-пътното кранче към стерилния разтвор на натриев хлорид 0,9%, докато той излезе през края на тръбичката на катетъра.
6. Свържете готовия интравенозен катетър към пациента и настройте 3-пътното кранче така, че разтворът Lutathera да е на линията на перисталтичната помпа.
7. Влейте подходящ обем от разтвора Lutathera за период от 30±10 минути, за да се достави желаната радиоактивност.
8. Когато желаната радиоактивност от Lutathera е доставена, спрете перисталтичната помпа и после сменете позицията на 3-пътното кранче така, че перисталтичната помпа да е на линията със стерилния разтвор на натриев хлорид 0,9%. Рестартирайте перисталтичната помпа и извършете интравенозно промиване чрез вливане на 25 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 0,9% през интравенозния катетър на пациента.

#### Указания за метода на инфузионния перфузор

1. Изтеглете подходящ обем от разтвора на Lutathera, за да доставите желаната радиоактивност, като използвате спринцовка за еднократна употреба, снабдена с предпазител на спринцовката и стерилна игла за еднократна употреба, която е 9 cm, 18G (дълга игла). За да се подпомогне изтеглянето на разтвора, е възможно да се използва филтърна игла 2,5 cm, 20G (къса вентилационна игла) с цел да се намали съпротивлението от флакона под налягане. Уверете се, че късата игла не докосва разтвора Lutathera във флакона.
2. Поставете спринцовката в екранираната помпа и включете 3-пътното кранче между спринцовката и интравенозен катетър, който е предварително напълнен със стерилен разтвор на натриев хлорид 0,9%, и който се използва за приложение на Lutathera на пациента.
3. Влейте подходящ обем от разтвора Lutathera за период от 30±10 минути, за да се достави желаната радиоактивност.
4. Когато желаната радиоактивност от Lutathera е доставена, спрете инфузионния перфузор и после сменете позицията на 3-пътното кранче така, че да промиете перфузора с 25 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 0,9%. Рестартирайте инфузионния перфузор.
5. След като промивката на инфузионния перфузор приключи, направете интравенозно промиване с 25 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 0,9% през интравенозния катетър на пациента.

**Фигура 5** Общ преглед на начините на приложение



Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Lutathera във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на дистрибуция и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Обучителната програма има за цел повишаване на информираността на пациентите относно риска от радиотоксичност при професионална експозиция и случайна експозиция на пептиднорецепторна радионуклидна терапия и предоставяне на информация относно необходимите предпазни мерки, които те трябва да вземат, за да ограничат ненужна експозиция на себе си и околните.

ПРУ следва да осигури във всяка държава членка, където Lutathera ще се продава, всички пациенти/обгрижващи лица, на които се очаква да се прилага Lutathera, да имат достъп до/да им бъдат предоставени обучителни материали за пациента, съдържащи:

- Листовката
- Ръководство за пациента

**Ръководството за пациента** следва да съдържа следните основни елементи:

- Кратко въведение в процедурата за лечение и приложение
- Информация за предпазните мерки, които трябва да вземе пациентът преди, по време на и след процедурата по приложението, в болницата и у дома, за да ограничи ненужната експозиция на радиация на себе си и околните.
- Информация, че PRRT може да причини сериозни нежелани реакции по време на или след лечението и че всички нежелани реакции трябва да бъдат съобщавани на лекаря.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КОНТЕЙНЕР С ОЛОВНА ЗАЩИТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lutathera 370 MBq/ml инфузионен разтвор  
лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един ml съдържа 370 MBq лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид към часа на калибриране.  
Обемна активност към часа на калибриране: 370 MBq/ml - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Оцетна киселина, натриев ацетат, гентизинова киселина, аскорбинова киселина,  
диетилентриаминпентаоцетна киселина, натриев хлорид, натриев хидроксид, вода за инжекции.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор

Флакон №: {X}

Обем: {Y} ml

Активност към часа на инфузията: {Z} MBq - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение.  
Еднодозов флакон.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от йонизираща радиация (оловен екран).

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Advanced Accelerator Applications  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1226/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Lutathera 370 MBq/ml инфузионен разтвор  
лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Еднодозов флакон

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

Флакон №: {X}  
Обем: {Y} ml  
Обемна активност към часа на калибриране: 370 MBq/ml - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}  
Активност към часа на инфузията: {Z} MBq - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

**6. ДРУГО**



**Производител**

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

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

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Lutathera 370 MBq/ml инфузионен разтвор лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид

**Прочетете внимателно цялата листовка преди прилагането на това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или друг медицински специалист, който ще наблюдава процедурата.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lutathera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lutathera
3. Как се използва Lutathera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Lutathera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Lutathera и за какво се използва

##### Какво представлява Lutathera

Lutathera съдържа лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид. Това лекарство е радиофармацевтичен продукт, предназначен единствено за лечение.

##### За какво се използва Lutathera

Lutathera се използва за лечение на възрастни с определени тумори (гастро-ентеро-панкреатични невроендокринни тумори), които не могат да бъдат отстранени напълно чрез оперативна намеса, разпространили са се в организма Ви (те са метастатични) и вече не се влияят от текущото Ви лечение.

##### Как действа Lutathera

Туморът трябва да има соматостатинови рецептори на повърхността на клетките, за да може лекарството да бъде ефективно. Lutathera се свързва с тези рецептори и излъчва радиоактивност директно в туморните клетки, причинявайки тяхната смърт.

Употребата на Lutathera е свързана с излагане на известни количества радиоактивност. Вашият лекар специалист по нуклеарна медицина е счел, че клиничната полза, която ще получите от процедурата с радиофармацевтика, превишава риска от радиация.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lutathera

##### Lutathera не трябва да се използва

- ако сте алергични към лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или ако не е потвърдено, че не сте бременна;
- ако имате сериозно увреждане на бъбреците.

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Lutathera, тъй като може да причини:

- вторичен рак на кръвта (миелодиспластичен синдром или остра левкемия), който може да възникне в редки случаи няколко години след приключване на лечението с Lutathera.

Ако някое от изброените се отнася за Вас преди или по време на лечението с Lutathera, кажете на Вашия лекар или друг медицински специалист:

- ако имате или сте имали слабост, умора, задух, лоша концентрация, инфекции, температура, кървене или поява на синини по-лесно от обичайното, или трудно спиране на кървенето (признаци и симптоми на миелосупресия - потискане на функцията на костния мозък).
- ако сте имали някакъв друг вид раково заболяване през последните 5 години, костни метастази или предишно лечение на раково заболяване (химиотерапия), или лъчетерапия.
- ако имате или сте имали подуване на краката и глезените, прекомерно уриниране или недостатъчно уриниране, сърбеж или трудно си поемате дъх (признаци и симптоми на хронично бъбречно заболяване).
- ако имате или сте имали сърбежи, пожълтяване на кожата, пожълтяване на бялото на очите Ви, гадене или повръщане, умора, липса на апетит, болка в горната дясна част на корема, тъмна или кафява урина или ако имате кървене или Ви се появяват синини по-лесно от обичайно (признаци и симптоми на чернодробно заболяване).
- ако имате задух, слабост, изтръпване, болка в гърдите, сърцебиене или необичаен сърдечен ритъм (признаци и симптоми на високи нива на калий в кръвта, също известно като хиперкалиемия).
- ако имате задух, затруднено дишане, когато лежите, или подуване на ходилата или краката (признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност).
- ако имате вроден дефект на бъбреците или пикочните пътища.
- ако страдате от неволно изпускане на урина.

Незабавно уведомете Вашия лекар или друг медицински специалист, ако получите някое от изброените след началото на лечението с Lutathera:

- оток на лицето/гърлото и/или затруднено дишане (признаци и симптоми на ангиоедем).
- зачервяване, диария, затруднено дишане с хрипове или кашлица, замаяност, виене на свят (признаци и симптоми на невроендокринна хормонална криза), които може да възникнат в рамките на първите 24 часа след приложение на Lutathera.
- ако се чувствате уморени, имате липса на апетит, усещате променен сърдечен ритъм, затруднявате се да мислите (признаци и симптоми на метаболитна ацидоза).
- ако имате мускулни спазми, мускулна слабост, обърканост или задух (признаци и симптоми на синдром на туморен разпад). Лечението с Lutathera (лутециев (<sup>177</sup>Lu) оксодотреотид) може да причини синдром на туморен разпад поради бързото разпадане на туморни клетки. Това може да доведе до отклонения в резултатите от кръвни изследвания, неравномерен пулс, бъбречна недостатъчност или припадъци в рамките на една седмица лечение. Вашият лекар ще назначава кръвни изследвания, за да следи този синдром.

Освен ако Вашият лекар не е преценил, че клиничната полза от лечението надвишава възможните рискове, няма да получите това лекарство:

- ако някога сте получили външна лъчетерапия на повече от 25% от костния мозък.
- ако имате сериозно увреждане на сърцето.
- ако имате сериозни отклонения в броя на кръвните клетки.
- ако имате сериозно увреждане на черния дроб.
- ако се окаже, че Вашият тумор няма достатъчно соматостатинови рецептори.

## **Преди приложението на Lutathera Вие трябва:**

- да пиете много вода с цел да уринирате възможно най-често по време на първите часове след инфузията.



### **Деца и юноши**

Безопасността и ефикасността на това лекарство не са установени при деца и юноши на възраст под 18 години. Говорете с Вашия лекар или специалист по нуклеарна медицина, ако сте на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Lutathera**

Трябва да кажете на Вашия лекар или специалист по нуклеарна медицина, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, получени без рецепта, тъй като те може да попречат на лечението. Това включва по-специално соматостатинови аналози или глюкокортикоиди (наричани също кортикостероиди). Ако приемате соматостатинови аналози, от Вас може да бъде поискано да спрете и/или да коригирате лечението си за кратък период от време.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали Вашето лекарство е някое от лекарствата, изброени по-горе.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или специалист по нуклеарна медицина преди прилагането на това лекарство.

Lutathera е противопоказан при бременни жени, тъй като йонизиращата радиация е опасна за нероденото дете. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с това лекарство. Ако е необходимо лечение с Lutathera по време на кърмене, кърмачето трябва да се отбие.

Трябва да уведомите Вашия лекар и/или специалист по нуклеарна медицина преди прилагането на Lutathera, ако съществува вероятност да сте бременна, ако сте пропуснали месечния си цикъл или ако кърмите.

В случай на съмнение е важно да се консултирате с Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина или друг медицински специалист, който ще наблюдава процедурата.

Пациентите от женски пол трябва да използват ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението с Lutathera и в рамките на 7 месеца след приключване на лечението.

Пациентите от мъжки пол трябва да използват ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и в рамките на 4 месеца след приключване на лечението.

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар или друг медицински специалист ще провери дали сте бременна, като Ви направи тест за бременност, ако е необходимо, преди започване на лечението с Lutathera.

Ако забременеете или считате, че може да сте бременна след започване на лечението с Lutathera, незабавно уведомете Вашия лекар и/или специалист по нуклеарна медицина.

Радиацията, излъчваща се от лекарството, може потенциално да понижи Вашия фертилитет. Препоръчва се консултация със специалист по генетика, ако желаете да имате деца след лечението. Може да Ви бъде предложено съхраняване на сперма или яйцеклетки преди лечението.

### **Шофиране и работа с машини**

Счита се, че е малко вероятно Lutathera да засегне Вашата способност да шофирате или работите с машини. Въпреки това Вашето общо състояние и възможните нежелани реакции към лечението трябва да бъдат взети предвид, преди шофиране или работа с машини.

### **Lutathera съдържа натрий**

Това лекарство съдържа до 81,1 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 4% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

### **3. Как се използва Lutathera**

Съществуват строги закони относно употребата, работата и изхвърлянето на радиофармацевтичните продукти. Lutathera ще се използва само в специално контролирани зони. С това лекарство ще работят и ще го прилагат върху Вас само хора, които са обучени да го използват безопасно. Тези лица ще обърнат специално внимание на безопасната употреба на това лекарство и ще Ви уведомяват за своите действия.

#### **Какво количество Lutathera се прилага**

Препоръчителната доза е 7 400 MBq (мегабекерел, единицата, която се използва за изразяване на радиоактивност), която се прилага като еднократна инфузия приблизително веднъж на всеки 8 седмици, общо 4 пъти.

#### **Прилагане на Lutathera и провеждане на процедурата**

Lutathera се прилага директно във вена.

Поради радиацията, излъчвана от това лекарство, по време на процедурата по приложението трябва бъдете изолирани от други пациенти, които не получават същото лечение. Лекарят или друг медицински специалист ще Ви информира кога можете да напуснете контролираната зона или болницата.

В допълнение на Lutathera ще Ви бъде направена инфузия на аминокиселини, за да бъдат предпазени Вашите бъбреци. Това може да причини гадене и повръщане. Поради това, преди началото на лечението, ще Ви бъде направена инжекция с антиеметик, което ще помогне за намаляване на тези симптоми.

#### **Времетраене на процедурата по приложение**

Вашият лекар специалист по нуклеарна медицина или друг медицински специалист ще Ви информира относно обичайното времетраене на процедурата.

Инфузията Lutathera отнема  $30 \pm 10$  минути, но цялата процедура по приложението ще отнеме приблизително 5 часа. Вашият лекар редовно ще проследява Вашето състояние по време на приложението.

#### **Наблюдение на лечението**

Лечението с Lutathera може да окаже влияние върху кръвните клетки, черния дроб и бъбреците (вижте точка 4). Поради това Вашият лекар ще изисква от Вас да се подлагате на редовни кръвни изследвания, за да може да се провери дали за Вас е подходящо да приемате това лечение и по време на лечението да се установят потенциалните нежелани реакции възможно най-скоро. Ако е необходимо, електрическата активност на сърцето Ви също ще бъде проверена преди да Ви изпишат от болницата (чрез изследване, наречено електрокардиограма или ЕКГ). Въз основа на резултатите Вашият лекар може да реши да отложи, промени или спре Вашето лечение с това лекарство, ако е необходимо.

#### **След приложението на Lutathera**

Ще Ви препоръчат да приемате достатъчно вода (напр. по 1 чаша вода на всеки час), за да можете да уринирате възможно най-често в деня на инфузията и на следващия ден, и да се опитате да ходите по голяма нужда всеки ден, за да отстраните лекарството от организма си. Тъй като това лекарство е радиоактивно, ще трябва да следвате инструкциите, описани по-долу, за свеждане до минимум на излагането на радиация на други хора, освен ако не е указано друго от Вашия лекар.

Въз основа на текущите познания и опит в тази област и характеристиките на лекарството, се очаква рисковете за хората, които живеят заедно с Вас и други хора, да са ниски.

#### Контакт с други членове на Вашето домакинство

Трябва да ограничите близкия контакт (под 1 метър) с хората, които живеят с Вас, в рамките на 7 дни след приложението на Lutathera. Трябва да спите в отделна от други хора спалня в рамките на 7 дни след приложението на Lutathera.

#### Контакт с деца и/или бременни

След приложението на Lutathera е силно препоръчително да ограничите близкия контакт (под 1 метър) с деца и/или бременни до по-малко от 15 минути на ден в рамките на 7 дни. Трябва да спите в отделна от деца и/или бременни спалня в рамките на 15 дни след приложението на Lutathera.

#### Използване на тоалетни

Силно се препоръчва да ходите по голяма нужда всеки ден и да използвате слабителни средства, ако е необходимо. Освен това, пийте течности често и се опитвайте да уринирате възможно най-често в деня, когато получите лечението и на следващия ден. Следвайте съвета на Вашия лекар или друг медицински специалист за това какво количество течности да изпивате.

Вземете специални предпазни мерки, за да се избегне замърсяване, по време на периода от 7 дни след лечението (това важи за всички пациенти, независимо от пола):

- Винаги трябва да сте в седнало положение, когато използвате тоалетната.
- От съществено значение е да използвате тоалетна хартия всеки път, когато използвате тоалетната.
- Винаги мийте ръцете си добре след като използвате тоалетната.
- Изхвърляйте в тоалетната, пускайки водата, всички кърпички и/или тоалетна хартия веднага след употреба.
- Изхвърляйте в тоалетната, пускайки водата, всички салфетки или други предмети, които съдържат телесни отпадъци, като кръв, урина и изпражнения. Предмети, които не могат да се изхвърлят в тоалетната, като дамски превръзки и превързочни материали, трябва да се поставят в отделни найлонови торбички за изхвърляне на отпадъци (съгласно „Препоръки за изхвърляне на отпадъци“ по-долу).

#### Душ и пране

Вземете специални предпазни мерки по време на периода от 7 дни след лечението:

- Вземайте душ всеки ден.
- Изпирайте Вашето бельо, пижама, чаршафи и всички дрехи, върху които има пот, кръв или урина, отделно от прането на другите членове на Вашето домакинство, като използвате стандартен цикъл на изпиране. Не е необходимо да използвате белина и не са необходими допълнителните изплаквания.

#### Хора с намалена подвижност

За предпочитане е хората, които са приковани на легло или имат намалена подвижност, да получават помощ от болногледач. Препоръчва се когато болногледачът предоставя помощ в банята, да носи ръкавици за еднократна употреба в рамките на 7 дни след приложението. Всяко специално медицинско оборудване, което може да бъде замърсено с телесните Ви течности (т.е. катетри, торбички за колостомия, подлога, иригатори), трябва незабавно да се изпразва в тоалетната и след това да се почиства. Обгрижващите лица, които почистват повръщано, кръв, урина или изпражнения, трябва да използват найлонови ръкавици, които трябва да се изхвърлят в отделна найлонова торбичка за отпадъци (вижте „Препоръки за изхвърляне на отпадъци“ по-долу).

#### Препоръки за изхвърляне на отпадъци

Всичко, което е за изхвърляне, трябва да се изхвърля в отделна найлонова торбичка за отпадъци, определена да се използва само за тази цел. Съхранявайте найлоновите торбички за изхвърляне на отпадъци отделно от другите битови отпадъци и далеч от деца и животни.

Член на персонала на болницата ще Ви информира как и кога да изхвърляте тези торбички за изхвърляне на отпадъци. Може да Ви помолят да донесете торбичките за изхвърляне на отпадъци обратно в болничното заведение или, след изтичането на 70 дни, можете да изхвърлите торбичките за изхвърляне на отпадъци както другите битови отпадъци.

#### Постъпване в болница и спешна помощ

Ако поради някаква причина се нуждаете от спешна медицинска помощ или неочаквано сте приети в болница по време на период от 3 месеца след Вашето лечение, трябва да информирате медицинските специалисти за естеството, датата и дозата на Вашето радиоактивно лечение. За улеснение, носете със себе си по всяко време епикриза, с която са Ви изписали от болницата.

#### Пътувания

Носете Вашата епикриза при всяко пътуване в периода от поне 3 месеца след лечението.

#### Други предпазни мерки

Лекарят или друг медицински специалист ще Ви уведоми, ако е необходимо да се предприемат някакви други специални предпазни мерки след прилагането на това лекарство. Свържете се с Вашия лекар или специалист по нуклеарна медицина, ако имате въпроси.

#### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Lutathera**

Предозирането е малко вероятно, защото ще получите само една доза Lutathera, прецизно контролирана от лекаря специалист по нуклеарна медицина или друг медицински специалист, наблюдаващ процедурата. Независимо от това, в случай на предозиране, ще получите подходящо лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Lutathera, моля, попитайте Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина или друг медицински специалист, който наблюдава процедурата.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции на Lutathera са свързани главно с радиоактивността.

Най-честата нежелана реакция, наблюдавана при пациентите, лекувани с Lutathera, е ефектът върху костния мозък. Това може да доведе до намаляване на броя на различните видове кръвни клетки, най-важното – на червените кръвни клетки (отговорни за преноса на кислород от белите дробове до различните органи), тромбоцитите (специални клетки, които спомагат за съсирването на кръвта) и други кръвни клетки, като белите кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекциите). Това се случва при много пациенти и често е временно. Въпреки това, в редки случаи понижаването на броя на кръвните клетки може да бъде продължително и/или постоянно.

В резултат на това, понижаването на броя на различните видове кръвни клетки може да Ви изложи на риск от кървене, умора, задух и инфекции. Ако това Ви се случи, Вашият лекар може да реши да отложи, да промени или да преустанови приложението на лечението.

## **Някои нежелани реакции може да са сериозни**

Ако получите някоя сериозна нежелана реакция, **незабавно информирайте Вашия лекар.**

**Много чести:** могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Кървене или поява на синини по-лесно от обичайното или трудно спиране на кървенето (възможни признаци на ниски нива на тромбоцити в кръвта) (тромбоцитопения)
- Инфекции с признаци като повишена температура, възпалено гърло или афти в устата (възможни признаци на ниски нива на бели кръвни клетки) (лимфопения)
- Умора, слабост, бледа кожа или затруднено дишане (възможни признаци на ниски нива на червени кръвни клетки) (анемия)
- Умора, слабост, бледа кожа, затруднено дишане, кървене или поява на синини по-лесно от обичайното или трудно спиране на кървенето, и инфекции с признаци като температура, втрисане, възпалено гърло или афти в устата (възможни признаци на ниски нива на кръвни клетки) (панцитопения)

**Чести:** могат да засегнат до 1 на 10 души

- Рак на костния мозък, водещ до образуване на кръвни клетки с неправилна форма и вид или на такива, които не функционират правилно, с признаци и симптоми на анемия, лимфопения, неутропения и/или тромбоцитопения (миелодиспластичен синдром)
- Инфекции с признаци като повишена температура, възпалено гърло или афти в устата (възможни признаци на ниски нива на бели кръвни клетки) (левкопения и неутропения)
- Надаване на тегло, умора, косопад, мускулна слабост, усещане за студ (възможни признаци на намалена функция на щитовидната жлеза) (вторичен хипотиреоидизъм)
- Жажда, отделяне на малко количество урина, загуба на тегло, суха зачервена кожа, раздразнителност (възможни признаци на дехидратация)
- Преходна загуба на съзнание, последвана от спонтанно възстановяване (синкоп)
- Неравномерен сърдечен ритъм (промени в електрическата активност на сърцето) (удължаване QT-интервала при електрокардиограма)
- Замайване, виене на свят (възможни признаци на ниско кръвно налягане) (хипотония)
- Отделяне на урина по-рядко от обикновено или отделяне на много по-малки количества урина от обикновено (възможни признаци на проблеми с бъбреците) (бъбречна недостатъчност и остро бъбречно увреждане)

**Нечести:** могат да засегнат до 1 на 100 души

- Възпалено гърло, хрема, затруднено или болезнено дишане и повишена температура (възможни признаци на инфекция на дихателните пътища)
- Кашлица, затруднено или болезнено дишане, хрипове, болка в гърдите при дишане, повишена температура (възможни симптоми на инфекция на долните дихателни пътища) (пневмония)
- Обрив с малки мехури пълни с течност, появяващи се на зачервена кожа, признаци на вирусна инфекция, която може да е потенциално тежка (херпес зостер)
- Вирусна инфекция на очите (офталмичен херпес зостер)
- Стафилококова инфекция
- Наличие на бактерии в кръвта (стрептококова бактериемия)
- Постоянна умора, чести или тежки инфекции, лесно кървене, загуба на тегло (възможни симптоми на рак на костния мозък) (остра миелоидна левкемия, остра левкемия и хронична миеломоноцитна левкемия)
- Рак на костния мозък, водещ до образуване на кръвни клетки с неправилна форма и вид или на такива, които не функционират правилно, с признаци и симптоми на анемия (рефракторна цитопения с еднолинейна дисплазия)
- Анемия, причинена от проблеми с бъбреците (нефрогенна анемия)
- Болка или счупване на кости, умора, по-чести инфекции, промени в честотата на уриниране, обърканост, жажда, гадене или повръщане, загуба на тегло (възможни симптоми на недостатъчност на костния мозък)
- Кървене и/или поява на синини под кожата (възможни признаци на ниски нива на тромбоцити в кръвта) (тромбоцитопенична пурпура)

- Обрив, сърбеж, уртикария, задух или затруднено дишане, хрипове или кашлица, виене на свят, замайване, промяна на нивото на съзнание, ниско кръвно налягане, със или без умерен генерализиран сърбеж, зачервяване на кожата, оток на лицето/гърлото, посиняване на устните, езика или кожата (признаци на тежка алергична реакция) (свръхчувствителност)
- Прекомерна жажда, отделяне на голямо количество урина, повишен апетит със загуба на тегло, умора (признаци на високи нива на кръвна захар) (диабет)
- Зачервяване на лицето, червенина и внезапно усещане за топлина на лицето, което понякога се бърка с горещите вълни при менопауза, диария, ускорен сърдечен ритъм, хрипове, внезапно спадане на кръвното налягане (възможни признаци на карциноидна криза)
- Гадене, изпотяване, слабост, замайване, треперене, главоболие (признаци на ниски нива на кръвна захар) (хипогликемия)
- Ускорено и повърхностно дишане, обърканост, умора, главоболие, сънливост, липса на апетит, жълтеница, повишена сърдечна честота са възможни признаци на метаболитна ацидоза, които се появяват, когато организъмът произвежда прекомерни количества киселина или когато бъбреците не отстраняват достатъчно киселина от организма (метаболитна ацидоза)
- Виждане, усещане или чуване на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Променено ниво на съзнание като резултат от чернодробна недостатъчност (възможни признаци на чернодробна енцефалопатия)
- Натиск върху гръбначномозъчните нерви, което може да бъде причинено от тумор или друга лезия (притискане на гръбначния мозък)
- Неравномерно сърцебиене (предсърдно мъждене)
- Внезапна и смазваща болка в гърдите, умора, неравномерно сърцебиене (възможни симптоми на инфаркт на сърцето)
- Смазваща болка в гърдите (възможни симптоми на проблем със сърцето) (стенокардия)
- Колапс, причинен от сърдечен проблем, по време на който може да останете без въздух, да пребледнеете, да почувствате студена пот и сухота в устата (кардиогенен шок)
- Замайване, прималяване при изправяне, понижаване на кръвното налягане при изправяне (ортостатична хипотония)
- Подуване и зачервяване на вена (признак на флебит)
- Болка в гърдите, кашлица, хълцане, ускорено дишане (признаци на задържане на течност между слоевете тъкан, намираща се между белите дробове и гърдната кухина) (плеврален излив)
- Подуване на корема поради задържане на течност (асцит)
- Запек, подут корем, коремна болка (запушване на червата)
- Диария, коремна болка, температура (възможни признаци на възпаление на дебелото черво) (колит)
- Повръщане, оригване, болка в горната и долната част на корема, със или без гадене и повръщане (възможни признаци на възпаление на панкреаса) (остър панкреатит)
- Повръщане на кръв (хематемеза)
- Остра болка и подуване на корема поради натрупване на течност (хеморагичен асцит)
- Болка в корема, общо неразположение (илеус)
- Понижени нива на панкреатичните ензими в кръвта (понижени панкреатични ензими)
- Пожълтяване на кожата и очите, гадене, загуба на апетит, тъмна урина (признаци за проблеми с черния дроб) (хепатоцелуларно увреждане)
- Пожълтяване на очите или кожата (признаци за проблеми с черния дроб) (холестаза)
- Застой на черния дроб (чернодробна конгестия)
- Чернодробна недостатъчност (чернодробна недостатъчност)
- Остра предбъбречна недостатъчност
- Смърт
- Счупване на ключицата

- С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата
- Оток на лицето/гърлото и/или затруднено дишане (признаци и симптоми на ангиоедем)

#### **Други възможни нежелани реакции**

Други нежелани реакции включват изброените по-долу реакции. Ако тези нежелани реакции станат тежки, кажете на Вашия лекар или друг медицински специалист.

**Много чести:** могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Липса на апетит
- Гадене
- Повръщане
- Умора (изтощение)

**Чести:** могат да засегнат до 1 на 10 души

- Прекомерна жажда, отделяне на голямо количество урина, повишен апетит със загуба на тегло (признаци на високи нива на кръвна захар) (хипергликемия)
- Нарушения на съня
- Замайване
- Промяна във вкуса (дисгеузия)
- Главоболие
- Усещане за липса на енергия, умора (летаргия)
- Главоболие, замаяване (признаци на високо кръвно налягане) (хипертония)
- Зачервяване и горещи вълни
- Задух, затруднено дишане (диспнея)
- Подуване, усещане за пълнота в корема
- Диария
- Болка в стомаха
- Запек
- Болка в горната част на корема
- Лошо храносмилане, болка или дискомфорт в горната средна част на корема (диспепсия)
- Болка в стомаха, гадене (гастрит)
- Пожълтяване на кожата и очите са възможни симптоми на високи количества на жлъчен пигмент (билирубин) в кръвта
- Косопад (алопеция)
- Болка в мускулите, костите или ставите
- Мускулни спазми
- Кръв в урината
- Отклонение в резултатите от изследване на урината (наличие на серумни протеини)
- Кожни реакции като зачервяване или оток и болка на мястото на инжектиране
- Подуване на ръцете, глезените или краката (периферен оток)
- Болка на мястото на инжектиране
- Втрисане
- Умора, втрисане, възпалено гърло, болки в ставите или мускулите (грипоподобно заболяване)

**Нечести:** могат да засегнат до 1 на 100 души

- Секрет от окото със сърбеж, зачервяване и подуване (признаци на конюнктивит)
- Болезнено и често уриниране (възможни симптоми на възпаление на пикочния мехур) (цистит)
- Грипни симптоми като умора, втрисане, възпалено гърло, болки в ставите или мускулите (грип)
- Надаване на тегло, умора, косопад, мускулна слабост, усещане за студ (признаци на намалена функция на щитовидна жлеза) (хипотиреоидизъм)
- Болки в костите и ставите, прекомерно уриниране, болка в корема, слабост, умора (признаци на свръх активна паращитовидна жлеза) (хиперпаратиреоидизъм)

- Гадене, задух, неравномерно сърцебиене, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в стойностите на някои лабораторни показатели - висок калий, високи нива на пикочна киселина, високи нива на фосфор и ниски нива на калций в кръвта (признаци на умиращи туморни клетки) (синдром на туморен разпад)
- Прекомерен емоционален дистрес, безпокойство (тревожност)
- Дезориентация
- Усещане, че насекоми пълзят по кожата (мравучкане)
- Усещане за „иглички“ по кожата (боцкане, парене или изтръпване) (парестезии)
- Промяна в обонянието (паросмия)
- Сънливост (сомнолентност)
- Проблеми с очите
- Замайване с усещане за световъртеж (вертиго)
- Ускорено или неравномерно сърцебиене (палпитации)
- Червенина и/или зачервяване на лицето поради разширяване на кръвоносни съдове (вазодилатация)
- Студени ръце и крака
- Бледа кожа (бледност)
- Възпалено гърло (орофарингеална болка)
- Повишено отделяне на храчки
- Усещане за задавяне
- Сухота в устата
- Газове
- Стомашно-чревна болка
- Афти в устата с възпаление на венците (стоматит)
- Ярка, червена кръв в изпражненията (хематохезия)
- Дискомфорт в корема (коремна болка)
- Кървене от ануса (ректална хеморагия)
- Черни изпражнения (мелена)
- Болка в долната част на корема
- Обрив
- Суха кожа
- Оток на лицето
- Прекомерно изпотяване (хиперхидроза)
- Генерализиран сърбеж (генерализиран пруритус)
- Отклонение в резултатите при изследване на урина (наличие на левкоцити)
- Неволно изпускане на урина (инконтиненция на урина)
- Резултати от изследвания, които показват проблеми с бъбреците (намалена скорост на гломерулна филтрация)
- Проблеми с бъбреците
- Бъбречно увреждане
- Необичайно втвърдяване, подуване или бучка в кожата на мястото на инжекцията (бучка на мястото на инжектиране)
- Умора, дискомфорт в гръдния кош, болка, сърцебиене (възможни признаци на проблеми със сърцето) (дискомфорт в гръдния кош)
- Болка в гърдите
- Температура (пирексия)
- Общо усещане за неразположение
- Болка
- Необичайно усещане
- Загуба на тегло
- Физическа инвалидност



**По време на лечението с Lutathera може да имате нежелани реакции като отклонения в резултатите при кръвни изследвания, което може да даде информация на Вашия лекар за функционирането на някои органи от Вашето тяло**

**Чести:** могат да засегнат до 1 на 10 души

- Високи нива на следните ензими:
  - гама-глутамилтрансфераза, аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, алкална фосфатаза в кръвта
- Високи нива на креатинин в кръвта
- Ниски нива на магнезий и натрий в кръвта

**Нечести:** могат да засегнат до 1 на 100 души

- Високи нива на следните ензими:
  - креатинин фосфатаза в кръвта, което може да е признак на мускулно увреждане, също и на сърцето
  - лактат дехидрогеназа в кръвта, което дава информация за здравето на определени органи
- Ниски нива на калий, фосфат, калций и албумин в кръвта
- Високи нива на натрий, калций, урея, гликиран хемоглобин, катеколамин и С-реактивен протеин в кръвта
- Ниско ниво на червените кръвни клетки (понижен хематокрит)
- Наличие на протеин в урината

**По време на лечението с Lutathera, може да имате хирургични/медицински процедури**

**Чести**

- Кръвопреливане

**Нечести**

- Дрениране на течност от перитонеалната кухина, мястото между коремната стена и органите (дренаж на коремната кухина)
- Филтриране на кръвта, за да се освободи организма Ви от вредните отпадъци, излишната сол и вода (диализа)
- Поставяне на стент
- Дренаж на абсцес
- Поставяне на стомашно-чревна сонда
- Извличане (събиране) на стволови клетки от костния мозък (извличане на костен мозък)
- Отстраняване на полипи от вътрешната част на колона, наричан още дебело черво (полипектомия)

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или специалист по нуклеарна медицина. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как се съхранява Lutathera

Няма да се наложи да съхранявате това лекарство. То се съхранява под контрола на специалиста в подходящи помещения. Съхранението на радиофармацевтиците се осъществява в съответствие с националните разпоредби относно радиоактивните материали.

Следната информация е предназначена само за специалиста:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Lutathera не бива да се използва след срока на годност и часа, отбелязани върху етикета след „Годен до“.
- Да се съхранява под 25 С. Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от йонизираща радиация (оловен екран).

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Lutathera

- Активно вещество: лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид. Един милилитър от инфузионния разтвор съдържа 370 МВq лутециев ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид към датата и часа на калибриране.
- Други съставки: оцетна киселина, натриев ацетат, гентизинова киселина, аскорбинова киселина, диетилен триаминпентаоцетна киселина, натриев хлорид, натриев хидроксид, вода за инжекции (вижте точка 2 „Lutathera съдържа натрий“).

### Как изглежда Lutathera и какво съдържа опаковката

Lutathera е бистър, безцветен до бледожълт инфузионен разтвор, доставян в прозрачен, безцветен стъклен флакон тип I, затворен с бромобутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка.

Всеки флакон съдържа обем, който варира от 20,5 до 25,0 ml разтвор, съответстващ на активност от 7 400 МВq към датата и часа на инфузия.

Флаконът е поставен в оловен контейнер със защитно екраниране .

### Притежател на разрешението за употреба

Advanced Accelerator Applications  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
Франция

### Производители

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

SAM Nordic  
Sverige  
Tel: +46 8 720 58 22

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SAM Nordic  
Rootsi  
Tel: +46 8 720 58 22

**Ελλάδα**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900  
ή  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Lietuva**

SAM Nordic  
Švedija  
Tel: +46 8 720 58 22

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

SAM Nordic  
Sverige  
Tlf: +46 8 720 58 22

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Ísland**  
SAM Nordic  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 720 58 22

**Italia**  
Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**  
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900  
ή  
Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**  
SAM Nordic  
Zviedrija  
Tel: +46 8 720 58 22

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

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

**Sverige**  
SAM Nordic  
Tel: +46 8 720 58 22

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Пълната версия на КХП на Lutathera е предоставена като отделен документ в опаковката на продукта с цел предоставянето на медицинските специалисти на друга, допълнителна научна и практическа информация относно прилагането и употребата на този радиофармацевтик.

Моля, вижте КХП.