

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

## 1. IME ZDRAVILA

Lutathera 370 MBq/ml raztopina za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Skupna količina radioaktivnosti na vialo z enim odmerkom je 7400 MBq ob datumu in uri infuzije. Glede na nespremenljivo volumetrično aktivnost 370 MBq/ml ob datumu in uri umerjanja je prostornina raztopine v viali v obsegu od 20,5 ml do 25,0 ml, da bi se zagotovila zahtevana količina radioaktivnosti ob datumu in uri infuzije.

### Fizikalne lastnosti

Lutecij-177 ima razpolovno dobo 6.647 dni. Lutecij-177 razpade z emisijo  $\beta^-$  na stabilni hafnij-177, pri čemer ima najbogatejša  $\beta^-$  (79,3 %) največjo energijo 0,498 MeV. Povprečna energija beta je približno 0,13 MeV. Oddaja tudi nizko vrednost energije gama, na primer pri 113 keV (6,2 %) in 208 keV (11 %).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna do nekoliko rumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lutathera je indicirano za zdravljenje neoperabilnih ali metastatskih, progresivnih, dobro diferenciranih (G1 in G2) gastroenteropankreatičnih neuroendokrinih tumorjev (GEP-NET - gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours) s pozitivnimi somatostatinskimi receptorji pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Pomembni varnostni napotki

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

#### Identifikacija ustreznih bolnikov

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lutathera je treba s slikanjem somatostatinskih receptorjev (scintigrafija ali pozitronska emisijska tomografija [PET]) potrditi prekomerno izražanje teh receptorjev v tumorskem tkivu, pri čemer mora biti privzem v tumorju vsaj tako visok kot običajni privzem v jetrih.

## Odmerjanje

### Odrasli

Priporočeni režim zdravljenja z zdravilom Lutathera pri odraslih sestavljajo 4 infuzije, vsaka s 7400 MBq. Priporočeni interval med vsakim apliciranjem je 8 tednov ( $\pm 1$  teden).

Informacije o prilagajanju odmerka za obvladovanje hudih oziroma nesprejemljivih neželenih učinkov zdravila so podane v ustreznem poglavju v nadaljevanju besedila.

### *Raztopina aminokislin*

Za zaščito ledvic je treba bolniku dati raztopino aminokislin, ki vsebuje L-lizin in L-arginin, z intravensko infuzijo v trajanju 4 ure (za sestavo glejte preglednici 1 in 2). Infundiranje raztopine aminokislin je treba začeti 30 minut pred začetkom infundiranja zdravila Lutathera. Najprimernejši način je infundiranje raztopine aminokislin in zdravila Lutathera skozi ločena venska dostopa na obeh bolnikovih rokah. Če ni mogoče vzpostaviti dveh ločenih intravenskih linij zaradi slabega žilnega dostopa ali drugačne prednostne izbire iz kliničnih/institucionalnih razlogov, je mogoče raztopino aminokislin in zdravilo Lutathera infundirati skozi isto linijo z uporabo trosmernega ventila in pri tem paziti na hitrost pretoka in vzdrževanje venskega dostopa. Odmerka raztopine aminokislin se ne sme zmanjšati, tudi če bolnik prejme manjši odmerek zdravila Lutathera.

Raztopina aminokislin, ki vsebuje samo L-lizin in L-arginin v količinah, specificiranih v preglednici 1, zaradi nižjega skupnega volumna, ki ga je treba infundirati, in nižje osmolalnosti predstavlja zdravilo prve izbire.

Raztopino aminokislin je mogoče pripraviti kot sestavljeno zdravilo v skladu z bolnišnično dobro prakso priprave sterilnih zdravil in na osnovi sestave, navedene v preglednici 1.

### **Preglednica 1 Sestava na mestu pripravljene raztopine aminokislin**

<b>Sestavina</b>	<b>Količina</b>
L-lizin HCl	25 g*
L-arginin HCl	25 g**
Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje ali voda za injicije	1 l
* kar ustreza 20,0 g L-lizina ** kar ustreza 20,7 g L-arginina	

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

### **Preglednica 2 Specifikacija komercialno dostopnih raztopin aminokislin**

<b>Lastnosti</b>	<b>Specifikacije</b>
L-lizin HCl	18–25 g*
L-arginin HCl	18–25 g**
Prostornina	1–2 l
Osmolalnost	< 1200 mOsm/kg
*kar ustreza 14,4–20 g L-lizina **kar ustreza 14,9–20,7 g L-arginina	

### *Nadzor zdravljenja*

Pred vsako aplikacijo in med zdravljenjem z zdravilom Lutathera je treba izvesti laboratorijske preiskave za oceno bolnikovega stanja in po potrebi prilagoditi protokol zdravljenja (odmerek, infuzijski interval, število infuzij) (glejte preglednico 3).

Pred vsako infuzijo so potrebne vsaj naslednje laboratorijske preiskave:

- hematološke (hemoglobin [Hb], število levkocitov z diferencialno krvno sliko in število trombocitov)
- delovanja ledvic (kreatinin v serumu in očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi formuli)
- delovanja jeter (alanin aminotransferaza [ALT], aspartat aminotransferaza [AST], albumin v serumu, mednarodno normalizirano razmerje (protrombinskega časa) [INR-international normalised ratio] in bilirubin).

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

#### Prilagajanje odmerka

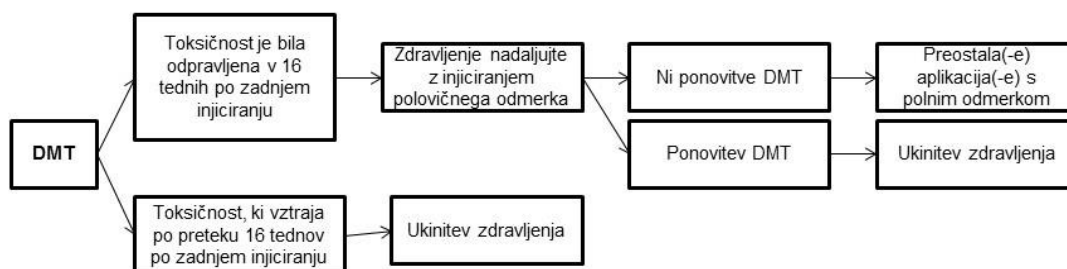
Za obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov je v nekaterih primerih treba začasno prekiniti odmerjanje (podaljšati odmerni interval z 8 tednov na največ 16 tednov), znižati odmerek ali dokončno ukiniti zdravljenje z zdravilom Lutathera (glejte preglednico 3 in sliko 1).

### Preglednica 3 Priporočene spremembe odmerjanja zdravila Lutathera v primeru neželenih učinkov

Neželeni učinek	Izraženost neželenega učinka	Sprememba odmerjanja
Trombocitopenija	prvi pojav: 2. stopnje (št. trombocitov <75-50 x 10 <sup>9</sup> /l)  3. stopnje (št. trombocitov <50-25 x 10 <sup>9</sup> /l)  4. stopnje (št. trombocitov <25 x 10 <sup>9</sup> /l)	Prekinite odmerjanje do popolnega ali delnega izboljšanja (stopnje 0 do 1).  Pri bolnikih s popolnim ali delnim izboljšanjem ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Lutathera z odmerkom 3700 MBq (100 mCi). Če apliciranje nižjega odmerka ne povzroči trombocitopenije 2., 3. oziroma 4. stopnje, pri naslednjem odmerjanju aplicirajte zdravilo Lutathera v odmerku 7400 MBq (200 mCi).  Če je zaradi trombocitopenije 2. ali višje stopnje treba podaljšati odmerni interval na več kot 16 tednov, zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukinite.
	ponovitev 2., 3. ali 4. stopnje	Zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukinite.
Anemija in nevtropenija	prvi pojav anemije: 3. stopnje (Hb <8,0 g/dl); indicirana transfuzija  4. stopnje (življenjsko nevarne posledice)	Prekinite odmerjanje do popolnega ali delnega izboljšanja (stopnje 0, 1 ali 2).  Pri bolnikih s popolnim ali delnim izboljšanjem ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Lutathera z odmerkom 3700 MBq (100 mCi). Če apliciranje nižjega odmerka ne povzroči anemije ali nevtropenije 3. oziroma 4. stopnje, pri naslednjem odmerjanju aplicirajte zdravilo Lutathera v odmerku 7400 MBq (200 mCi).
	prvi pojav nevtropenije: 3. stopnje (absolutno število nevtrofilcev [ANC-absolute neutrophil count] <1,0-0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)  4. stopnje (AŠN <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Če je zaradi anemije ali nevtropenije 3. ali višje stopnje treba podaljšati odmerni interval na več kot 16 tednov, zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukinite.
	ponovitev 3. ali 4. stopnje	Zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukinite.

Ledvična toksičnost	prvi pojav: <ul style="list-style-type: none"> <li>očistek kreatinina manj kot 40 ml/min; izračunan po Cockcroft-Gaultovi formuli z upoštevanjem dejanske telesne mase, ali</li> <li>40-odstotno zvišanje vrednosti kreatinina v serumu od izhodiščne vrednosti ali</li> <li>40-odstotno znižanje očistka kreatinina od izhodiščne vrednosti; izračunan po Cockcroft-Gaultovi formuli z upoštevanjem dejanske telesne mase</li> </ul>	Prekinite odmerjanje do izboljšanja ali vrnitve na izhodiščno vrednost.  Pri bolnikih z izboljšanjem ali vrnitvijo na izhodiščno vrednost ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Lutathera z odmerkom 3700 MBq (100 mCi). Če apliciranje nižjega odmerka ne povzroči ledvične toksičnosti, pri naslednjem odmerjanju aplicirajte zdravilo Lutathera v odmerku 7400 MBq (200 mCi).  Če je zaradi ledvične toksičnosti treba podaljšati odmerni interval na več kot 16 tednov, zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukinite.
	ponovitev ledvične toksičnosti	Zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukinite.
Jetrna toksičnost	prvi pojav: <ul style="list-style-type: none"> <li>bilirubinemija več kot 3-kratna vrednost zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) (3. ali 4. stopnje) ali</li> <li>albuminemija manj kot 30 g/l z INR &gt;1,5</li> </ul>	Prekinite odmerjanje do izboljšanja ali vrnitve na izhodiščno vrednost.  Pri bolnikih z izboljšanjem ali vrnitvijo na izhodiščno vrednost ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Lutathera z odmerkom 3700 MBq (100 mCi). Če apliciranje nižjega odmerka ne povzroči jetrne toksičnosti, pri naslednjem odmerjanju aplicirajte zdravilo Lutathera v odmerku 7400 MBq (200 mCi).  Če je zaradi jetrne toksičnosti treba podaljšati odmerni interval na več kot 16 tednov, zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukinite.
	ponovitev jetrne toksičnosti	Zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukinite.
Vsak drug neželeni učinek 3. ali 4. stopnje po kriterijih CTCAE* <sup>1</sup>	prvi pojav 3. ali 4. stopnje	Prekinite odmerjanje do popolnega ali delnega izboljšanja (stopnje 0 do 2).  Pri bolnikih s popolnim ali delnim izboljšanjem ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Lutathera z odmerkom 3700 MBq (100 mCi). Če apliciranje nižjega odmerka ne povzroči toksičnosti 3. oziroma 4. stopnje, pri naslednjem odmerjanju aplicirajte zdravilo Lutathera v odmerku 7400 MBq (200 mCi).  Če je zaradi neželenega učinka 3. ali višje stopnje treba podaljšati odmerni interval na več kot 16 tednov, zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukinite.
	ponovitev 3. ali 4. stopnje	Zdravljenje z zdravilom Lutathera dokončno ukinite.
<sup>1</sup> Če gre v primeru hematološke toksičnosti 3. ali 4. stopnje izključno za limfopenijo, sprememba odmerjanja ni potrebna. * CTCAE: Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke, (Common Terminology Criteria for Adverse Events), Državni inštitut za raka ZDA (National Cancer Institute)		

**Slika 1 Pregled navodil za prilagajanje odmerka**



DMT: toksičnost, zaradi katere treba prilagoditi odmerjanje (dose-modifying toxicity)

Drugi vzroki, zaradi katerih je treba razmisliti o začasni prekinitvi odmerjanja zdravila Lutathera, lahko vključujejo pojavljanje sočasne bolezni (na primer okužbe sečil), ki bi po zdravnikovem mnenju lahko povečala tveganje povezano z odmerjanjem zdravila Lutathera in jo je treba odpraviti ali stabilizirati pred nadaljevanjem zdravljenja, ter večji kirurški poseg, zaradi katerega je treba zdravljenje odložiti za 12 tednov po datumu kirurškega posega.

### Posebne populacije

#### *Starejši bolniki*

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno, saj klinične izkušnje niso pokazale razlik v odzivu pri starejših in mlajših bolnikih. Je pa bilo pri starejših bolnikih (starih  $\geq 70$  let) opisano povečano tveganje za pojav hematotoksičnosti, zato je pri tej populaciji priporočljivo skrbno spremljanje, ki omogoča takojšnjo prilagoditev odmerka (DMT).

#### *Ledvična okvara*

Pri teh bolnikih obstaja možnost povečane izpostavljenosti sevanju, zato je treba tehtno premisliti o aktivnosti, ki se jo aplicira bolnikom z okvaro ledvic. Farmakokinetični profil in varnost uporabe lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksidotretotida pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (z očistkom kreatinina  $< 30$  ml/min po Cockcroft-Gaultovi formuli) ali končno ledvično odpovedjo prisotno ob izhodišču nista bila raziskana. Zdravljenje z zdravilom Lutathera je kontraindicirano pri bolnikih z ledvično odpovedjo z očistkom kreatinina  $< 30$  ml/min (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo očistka kreatinina  $< 40$  ml/min (po Cockcroft-Gaultovi formuli) uporaba zdravila Lutathera ni priporočena. Pri bolnikih z okvaro ledvic z izhodiščno vrednostjo očistka kreatinina  $\geq 40$  ml/min ni priporočeno posebno prilagajanje odmerjanja. Ker pa je znano, da se to zdravilo v glavnem izloča preko ledvic, je treba med zdravljenjem pogosteje spremljati ledvično funkcijo, saj je pri teh bolnikih povečano tveganje za toksičnost.

Za dodatne informacije o zdravljenju bolnikov z ledvično toksičnostjo glejte preglednico 3 v poglavju 4.2 in poglavje 4.4.

#### *Jetrna okvara*

Pri teh bolnikih obstaja možnost povečane izpostavljenosti sevanju, zato je treba tehtno premisliti o aktivnosti, ki se jo aplicira bolnikom z okvaro jeter. Farmakokinetični profil in varnost lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksidotretotida pri bolnikih, pri katerih je ob izhodišču prisotna huda jetrna okvara (vrednost celokupnega bilirubina  $> 3$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) ne glede na vrednost aspartat aminotransferaze), nista bila raziskana. Bolnike z okvaro jeter ob izhodišču z bodisi koncentracijo celokupnega bilirubina, ki presega 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, ali s koncentracijo albuminov v krvi  $< 30$  g/l in z vrednostjo INR  $> 1,5$  je mogoče zdraviti z zdravilom Lutathera samo po skrbni presoji razmerja med koristmi in tveganji. Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro ob izhodišču ni priporočeno prilagajanje odmerjanja.

Za dodatne informacije o zdravljenju bolnikov z jetrno toksičnostjo glejte preglednico 3 v poglavju 4.2 in poglavje 4.4.

### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Lutathera ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja GEP-NET (razen nevroblastoma, nevroanglioblastoma in feokromocitoma).

### Način uporabe

Zdravilo Lutathera je namenjeno intravenski uporabi. Je radiofarmak, pripravljen na uporabo, in je samo za enkratno uporabo.

### Navodila za apliciranje zdravila

Priporočene odmerke je mogoče aplicirati z gravitacijsko metodo, s pomočjo peristaltične črpalke ali s pomočjo injekcijske črpalke. Lečeči zdravnik se lahko odloči za uporabo drugih metod, če presodi, da so ustrezne in varne, zlasti kadar je potrebno odmerjanje nižjega odmerka.

Pri uporabi z gravitacijsko metodo ali s peristaltično črpalko je treba zdravilo Lutathera infundirati neposredno iz originalnega vsebnika. Metodo s peristaltično črpalko ali metodo z injekcijsko črpalko je treba uporabiti za odmerjanje nižjega odmerka zdravila Lutathera, kadar je potrebna sprememba odmerjanja zaradi neželenega učinka (glejte preglednico 3 v poglavju 4.2). Pri odmerjanju nižjega odmerka zdravila Lutathera z gravitacijsko metodo bi lahko bolniku aplicirali napačno količino zdravila Lutathera, če odmerka pred tem ne bi prilagodili. Ne glede na izbrano metodo apliciranja je treba upoštevati previdnostne ukrepe za zaščito pred sevanjem (glejte poglavje 6.6).

Naslednja preglednica povzema celoten postopek apliciranja zdravila Lutathera:

#### **Preglednica 4 Postopek aplikacije antiemetika, raztopine aminokislin in zdravila Lutathera**

<b>Aplicirana sredstva</b>	<b>Čas začetka (min)</b>	<b>Hitrost infundiranja (ml/h)</b>	<b>Trajanje</b>
Antiemetik	najmanj 30 minut pred infuzijo raztopine aminokislin	v skladu z informacijami za predpisovanje	v skladu z informacijami za predpisovanje
Raztopina aminokislin, pripravljena <i>ex tempore</i> (1 l) ali komercialno dostopna (1–2 l)	0	250–500 odvisno od volumna	4 ure
Zdravilo Lutathera z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje	30	največ 400	30 ± 10 minut

Za navodila glede metode priprave in intravenskih metod apliciranja glejte poglavje 12.

Za priporočila v primeru ekstravazacije glejte poglavje 4.4.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Presoja tveganja in koristi pri posameznem bolniku

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

Glede na mehanizem delovanja in profil tolerance za zdravilo Lutathera, zdravljenja ni priporočljivo začeti pri bolnikih z odsotnostjo somatostatinskih receptorjev ali z mešanim izvidom preiskave, ki zazna somatostatinske receptorje v visceralnih lezijah.

##### Mielosupresija

Zaradi možnosti hematoloških neželenih učinkov je treba krvno sliko spremljati ob izhodišču, med zdravljenjem pred vsakim odmerjanjem zdravila Lutathera in do izboljšanja morebitne toksičnosti (glejte poglavje 4.2). Bolniki z moteno funkcijo kostnega mozga in tisti, ki so predhodno prejeli kemoterapijo ali radioterapijo z zunanjim virom sevanja (ki je zajemala več kot 25 % kostnega mozga), imajo v času zdravljenja z zdravilom Lutathera lahko povečano tveganje za hematološko toksičnost. Zdravljenje ni priporočeno pri bolnikih s hudimi motnjami hematološke funkcije ob izhodišču in med zdravljenjem (na primer Hb <4,9 mmol/l oziroma 8 g/dl, trombociti <75 x 10<sup>9</sup>/l ali levkociti <2 x 10<sup>9</sup>/l), razen če gre izključno za limfopenijo.

##### Mielodisplastični sindrom in akutna levkemija

Po zdravljenju z zdravilom Lutathera so opažali pojavljanje mielodisplastičnega sindroma (MDS) s poznim začetkom in akutne levkemije (AL) (glejte poglavje 4.8), in sicer s pojavljanjem približno 29 mesecev (od 9 do 45) po prvi infuziji zdravila Lutathera za mielodisplastični sindrom in 55 mesecev (od 32 do 125) po prvi infuziji zdravila Lutathera za akutno levkemijo. Etiologija teh z zdravljenjem povezanih sekundarnih mieloidnih neoplazem (t-MNs) je nejasna. Med domnevne dejavnike tveganja in/ali napovedne dejavnike za razvoj mielodisplastičnega sindroma oziroma akutne levkemije štejejo starost >70 let, zmanjšana ledvična funkcija, citopenija ob izhodišču, število predhodnih zdravljenj, predhodna izpostavljenost kemoterapiji (zlasti alkilirajočim agensom) in predhodna radioterapija.

##### Ledvična toksičnost

Lutecijev (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid se izloča skoraj izključno preko ledvičnega sistema, zato je treba obvezno sočasno aplicirati raztopino aminokislin, ki vsebuje aminokislini L-lizin in L-arginin. Raztopina aminokislin bo pomagala zmanjšati reabsorpcijo lutecijevega (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotida skozi proksimalne tubule, kar bo omogočilo pomembno zmanjšanje absorbiranega odmerka v ledvicah (glejte poglavje 4.2). Kadar so bolnikom dovajali priporočeno sočasno infuzijo raztopine aminokislin v 4-urnem časovnem obdobju, so poročali o povprečnem zmanjšanju izpostavljenosti ledvic sevanju za približno 47 %.

Bolnike je treba spodbujati, da poskrbijo za hidriranost in da pogosto urinirajo prej, na dan prejema infuzije in en dan po prejemu infuzije zdravila Lutathera (npr. naj spišejo 1 kozarec vode vsako uro).

Delovanje ledvic, ki ga določa serumska koncentracija kreatinina in očistek kreatinina, izračunan po Cockcroft-Gaultovi formuli, je treba oceniti v izhodišču, med zdravljenjem in vsaj v prvem letu po zdravljenju (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z ledvično okvaro ob izhodišču ali z nepravilnostmi ledvic ali sečil je tveganje za toksičnost zaradi povečane izpostavljenosti sevanju lahko povečano (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina <50 ml/min je treba upoštevati tudi povečano tveganje za prehodno hiperkaliemijo zaradi prejetanja raztopine aminokislin (glejte Opozorila in previdnostni ukrepi glede sočasne uporabe raztopine aminokislin za zaščito ledvic).



### Jetrna toksičnost

Veliko bolnikov, ki so napoteni na zdravljenje z zdravilom Lutathera, ima metastaze v jetrih, zato so ugotovitve bolnikov s spremenjeno izhodiščno jetrno funkcijo lahko pogoste. Pri bolnikih z metastazami v jetrih ali z že prej prisotno napredovalo okvaro jeter je tveganje za jetrno toksičnost zaradi izpostavljenosti sevanju lahko povečano. Zaradi tega je med zdravljenjem priporočljivo spremljati vrednosti ALT, AST, bilirubina, albumina v serumu in INR (glejte poglavje 4.2).

### Preobčutljivost

V okviru izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lutathera, poročali o primerih preobčutljivostnih reakcij (vključno s posameznimi primeri angioedema) (glejte poglavje 4.8). V primeru resnih preobčutljivostnih reakcij je treba infuzijo zdravila Lutathera takoj prekiniti. Ustrezna zdravila in oprema za obvladovanje takih reakcij morajo biti na voljo za takojšnjo uporabo.

### Navzea in bruhanje

Za preprečevanje z zdravljenjem povezanih navzee in bruhanja je treba intravenski bolus antiemetika injicirati najmanj 30 minut pred začetkom infundiranja raztopine aminokislin, da doseže polno antiemetično učinkovitost (glejte poglavje 4.2).

### Sočasna uporaba somatostatinskih analogov

Somatostatin in njegovi analogi se kompetitivno vežejo na somatostatinske receptorje in lahko vplivajo na učinkovitost zdravila Lutathera (glejte poglavje 4.5).

### Nevroendokrine hormonske krize

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

### Sindrom tumorske lize

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

### Pravila za zaščito proti sevanju

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Lutathera, je treba ločiti od drugih bolnikov med apliciranjem in dokler ne dosežejo meja emisije sevanja, ki jih določa veljavna zakonodaja, običajno v obdobju 4-5 ur po aplikaciji zdravila. Zdravstveni delavec mora določiti, kdaj lahko bolnik zapusti nadzorovano območje bolnišnice, tj. ko izpostavljenost drugih oseb sevanju ne presega več zakonsko predpisanih mejnih vrednosti.

Bolnike je treba spodbuditi, da poskrbijo za hidriranost in da pogosto urinirajo prej, na dan prejema infuzije in en dan po prejemu infuzije zdravila Lutathera (npr. naj spijejo 1 kozarec vode vsako uro), da bi spodbudili izločanje. Spodbuditi jih je treba tudi k temu, da vsak dan odvajajo blato in da po potrebi uporabijo odvajalo. Urin in iztrebke je treba odstraniti v skladu z nacionalnimi predpisi.

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

Bolnika je treba pred odpustom poučiti o ustreznih pravilih za zaščito pred sevanjem pri stiku z drugimi člani istega gospodinjstva in v širši družbi, poleg tega pa tudi splošne previdnostne ukrepe, ki jih mora izvajati med vsakodnevnimi dejavnostmi po zdravljenju (kot je navedeno v naslednjem odstavku in v navodilu za uporabo), da se zmanjša izpostavitve drugih oseb sevanju.

Po vsaki aplikaciji zdravila je treba poleg nacionalnih, lokalnih in institucionalnih postopkov in predpisov upoštevati tudi naslednja splošna priporočila:

- v prvih 7 dneh je treba omejiti tesne stike (na razdalji manj kot 1 meter) z drugimi ljudmi,
- tesni stiki (na razdalji manj kot 1 meter) z otroki in nosečnicami morajo biti 7 dni omejeni na manj kot 15 minut na dan,
- bolniki 7 dni ne smejo spati v isti spalnici kot drugi ljudje,
- bolniki 15 dni ne smejo spati v isti spalnici kot otroci in/ali nosečnice.

#### Priporočeni ukrepi v primeru ekstravazacije

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

Vse materiale v pripomočku za apliciranje je treba shraniti, tako da je mogoče merjenje preostale radioaktivnosti in dejansko aplicirane aktivnosti, ter izračunati absorbirani odmerek. Območje ekstravazacije je treba označiti z neizbrisnim pisalom, po možnosti pa ga tudi fotografirati. Priporočljivo je tudi zabeležiti čas ekstravazacije in ocenjen volumen ekstravazirane tekočine.

V nadaljevanju infuzije zdravila Lutathera je treba obvezno uporabiti novi kateter, ki ga je treba po možnosti vstaviti v kontralateralni venski dostop.

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

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

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

#### Bolniki z urinsko inkontinenco

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

## Bolniki z metastazami v možganih

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

## Sekundarni maligni tumorji

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

## Drugi bolniki z dejavniki tveganja

Bolniki, ki imajo katerokoli od spodaj navedenih bolezni, so bolj nagnjeni k razvoju neželenih učinkov, zato je pri takih bolnikih med zdravljenjem priporočeno pogostejše spremljanje. V primeru toksičnosti, zaradi katere je treba spremeniti odmerek, glejte preglednico 3.

- kostne metastaze;
- prehodna onkološka radiometabolna terapija s pripravki joda I<sup>131</sup> ali katerokoli drugo zdravljenje z uporabo odprtih virov sevanja;
- anamneza drugih malignih tumorjev, razen če je pri bolniku že najmanj 5 let opredeljeno, da je v remisiji.

## Kontracepcija pri moških in ženskah

Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 7 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Lutathera (glejte poglavje 4.6).

Bolnikom moškega spola, katerih partnerke so v rodni dobi, je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila Lutathera (glejte poglavje 4.6).

## Opozorila in previdnostni ukrepi glede sočasne uporabe raztopine aminokislin za zaščito ledvic

### Hiperkaliemija

Pri bolnikih, ki prejemajo arginin in lizin, lahko pride do prehodnega zvišanja ravni kalija v serumu. Vrednosti se običajno vrnejo na normalno raven v 24 urah od začetka infundiranja raztopine aminokislin. Pri bolnikih z zmanjšanim očistkom kreatinina je lahko povečano tveganje za prehodno hiperkaliemijo (glejte "Ledvična toksičnost" v poglavju 4.4).

Pred vsakim apliciranjem raztopine aminokislin je treba določiti vrednost kalija v serumu. V primeru hiperkaliemije je treba preveriti morebitno hiperkaliemijo v anamnezi in sočasno prejemanje drugih zdravil. Hiperkaliemijo je treba ustrezno korigirati pred začetkom infundiranja.

V primeru že prej prisotne klinično pomembne hiperkaliemije je treba s ponovno izmerjeno vrednostjo kalija pred infundiranjem raztopine aminokislin potrditi, da je bila hiperkaliemija uspešno korigirana. Bolnika je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov hiperkaliemije, kot so dispneja, šibkost, odrevenelost, bolečina v prsnem košu in znaki motenj delovanja srca (motnje prevajanja in aritmije). Pred odpustom je treba bolniku posneti elektrokardiogram (EKG).

Med infundiranjem je treba pri bolniku spremljati vitalne znake ne glede na izhodiščne vrednosti kalija v serumu. Bolnike je treba spodbuditi, da poskrbijo za hidriranost in da pogosto urinirajo prej, na dan prejema infuzije in en dan po prejemu infuzije (npr. naj spijejo 1 kozarec vode vsako uro), da bodo olajšali izločanje presežnega kalija v serumu.

Če se hiperkaliemija razvije med infundiranjem raztopine aminokislin, je treba uvesti ustrezne korektivne ukrepe. Če gre za hudo simptomatsko hiperkaliemijo, je treba razmisliti o prekinitvi infundiranja raztopine aminokislin in pri tem upoštevati koristi in tveganja zaščite ledvic in akutne hiperkaliemije.

#### Srčno popuščanje

Zaradi možnosti, da pride do kliničnih zapletov v povezavi z volumsko preobremenitvijo, je potrebna previdnost pri uporabi arginina in lizina pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, opredeljenim s stopnjo III ali stopnjo IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association). Bolnike s hudim srčnim popuščanjem, opredeljenim s stopnjo III ali stopnjo IV po klasifikaciji NYHA, je mogoče zdraviti samo po skrbni oceni koristi in tveganj in pri tem upoštevati volumen in osmolalnost raztopine aminokislin.

#### Presnovna acidoza

Presnovno acidozo so opazili pri apliciranju kompleksnih raztopin aminokislin v okviru protokolov popolne parenteralne prehrane. Premik acidobaznega ravnovesja vpliva na ravnovesje med zunajcelično in znotrajcelično koncentracijo kalija in razvoj acidoze je lahko povezan s hitrim zvišanjem koncentracije kalija v plazmi.

#### Posebna opozorila

##### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje do 3,5 mmol (81,1 mg) natrija na vialo, kar je enako 4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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

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

### Somatostatinski analogi

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

### Glukokortikoidi

Obstajajo dokazi, da lahko glukokortikoidi inducirajo zmanjšanje izražanja somatostatinskih receptorjev podtipa 2 (SSTR2 - subtype 2 somatostatin receptors). Zato se je treba iz previdnosti izogniti večkratnemu apliciranju visokih odmerkov glukokortikoidov med zdravljenjem z zdravilom Lutathera. Bolnike z anamnezo kronične uporabe glukokortikoidov je treba skrbno oceniti glede zadostnega izražanja somatostatinskega receptorja. Ni znano, ali občasna uporaba glukokortikoidov za preprečevanje navzee in bruhanja med aplikacijo zdravila Lutathera lahko inducira zmanjšanje izražanja receptorjev SSTR2. Zato se je treba iz previdnosti izogibati tudi uporabi glukokortikoidov za antiemetično zdravljenje. Če se izkaže, da zdravilo za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ga je bolnik prejel pred infuzijo raztopine aminokislin, ne zadostuje, je mogoče uporabiti enkratni odmerek glukokortikoida, če ni tega prejel že pred začetkom infundiranja zdravila Lutathera ali eno uro po njem.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

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

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravilo Lutathera lahko škoduje plodu, če ga prejema nosečnica.

Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 7 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Lutathera.

Bolnikom moškega spola, katerih partnerke so v rodni dobi, je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila Lutathera.

### Nosečnost

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

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

### Dojenje

Ni znano ali se lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotretid izloča v materino mleko. Tveganja, povezanega z ionizirajočim sevanjem, za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem s tem zdravilom se je treba izogibati dojenju. Če je v času dojenja potrebno zdravljenje z zdravilom Lutathera, je otroka treba odstaviti.

### Plodnost

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

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

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

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

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

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

V času zaključne analize študije NETTER-1 je po medianem trajanju spremljanja bolnikov 76 mesecev pri vsaki od študijskih skupin, varnostni profil ostal enak predhodno prijavljenemu varnostnemu profilu.

### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 5 glede na pogostnost in organske sisteme MedDRA (SOC-System Organ Class). Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 5 Pogostost neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v času spremljanja zdravila v obdobju trženja**

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

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

<b>Bolezni sečil</b>		Akutna poškodba ledvic Hematurija Ledvična odpoved Proteinurija	Levkociturija Urinarna inkontinenca Zmanjšana hitrost glomerularne filtracije Ledvična bolezen Akutna predledvična odpoved Ledvična okvara	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	Utrujenost <sup>1</sup>	Reakcije na mestu injiciranja <sup>11</sup> Periferni edem Bolečina na mestu aplikacije Mrzlica Gripni podobna bolezen	Zatrdlina na mestu injiciranja Nelagodje v prsnem košu Bolečina v prsnem košu Pireksija Splošno slabo počutje Bolečina Smrt Neobičajno počutje	
<b>Preiskave</b>		Zvečanje vrednosti kreatinina v krvi Zvečanje vrednosti GGT* Zvečanje vrednosti ALT** Zvečanje vrednosti AST** Zvečanje vrednosti AF**** v krvi	Zmanjšanje vrednosti kalija v krvi Zvečanje vrednosti sečnine v krvi Zvečanje vrednosti glikiranega hemoglobina Zmanjšanje vrednosti hematokrita Proteini v urinu Zmanjšanje telesne mase Zvečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi Zvečanje vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi Kateholamini v krvi Zvečanje vrednosti C-reaktivnega proteina	
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>			Zlom ključnice	
<b>Kirurški in drugi medicinski posegi</b>		Transfuzija	Drenaža trebušne votline Dializa Vstavev gastrointestinalne cevke Vstavev žilne opornice Drenaža abscesa Odvzem kostnega mozga Polipektomija	
<b>Socialne okoliščine</b>			Telesna prizadetost	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* gama-glutamilttransferaza

\*\* alanin aminotransferaza

\*\*\* aspartat aminotransferaza

\*\*\*\* alkalna fosfataza



## Opis izbranih neželenih učinkov

### Mielosupresija

Večinoma blag/zmeren toksični učinek na kostni mozeg (mielo/hematotoksičnost) se kaže s povratnim/prehodnim zmanjšanjem števila krvnih celic, ki vpliva na vse vrste celic (citopenije v vseh kombinacijah, tj. pancitopenija, bicitopenije, izolirane monocitopenije – anemija, nevtropenija, limfocitopenija in trombocitopenija). Kljub opaženi pomembni selektivni izgubi B-celic se zvečanje pojavnosti komplikacij z okužbami po radionuklidni terapiji s peptidnimi receptorji (PRRT-peptide receptor radionuclide therapy) ne pojavi. Po zdravljenju z zdravilom Lutathera so poročali o primerih nepovratnih hematoloških patologij, tj. predmalignih in malignih krvnih neoplazmah (tj. mielodisplastičnega sindroma oziroma akutne mieloidne levkemije).

V študiji NETTER-1 je do najnižjega števila trombocitov prišlo pri mediani vrednosti 5,1 meseca po prejemu prvega odmerka. Od 59 bolnikov, pri katerih je prišlo do trombocitopenije, je pri 68 % prišlo do obnovitve števila trombocitov do izhodiščnih ali normalnih vrednosti. Mediana časa do obnovitve števila trombocitov je bila 2 meseca. Pri petnajstih od devetnajstih bolnikov, pri kateri obnovev števila trombocitov ni bila dokumentirana, so zabeležili zvišanje po doseženem najnižjem številu trombocitov (post-nadir).

### Ledvična toksičnost

Lutecijev (<sup>177</sup>Lu) oksidotretoidid se izloča skozi ledvice.

V kliničnih študijah dokazano dolgoročno progresivno poslabšanje funkcije glomerularne filtracije potrjuje, da je nefropatija, povezana z zdravilom Lutathera, kronična bolezen ledvic, ki se razvija progresivno več mesecev ali let po izpostavljenosti. Pred zdravljenjem bolnikov z blago ali zmerno ledvično okvaro z zdravilom Lutathera je priporočljivo oceniti koristi in tveganja pri posamezniku. Za dodatne podrobnosti glejte poglavje 4.2 (preglednica 3 in podpoglavje “Ledvična okvara”) in poglavje 4.4. Uporaba zdravila Lutathera je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično odpovedjo z očistkom kreatinina <30 ml/min (glejte poglavje 4.3).

### Nevroendokrine hormonske krize

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

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje zdravila Lutathera je malo verjetno, saj se to zdravilo dobavlja kot enkratni odmerek in pripravljeno za uporabo ter vsebuje predhodno določeno količino radioaktivnosti, aplicira pa ga osebe, ki je pooblaščen za rokovanje z radiofarmaceutskimi zdravili, in šele po tem, ko bolnika pregleda usposobljen zdravnik. V primeru prevelikega odmerjanja je pričakovati zvečanje pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z radiotoksičnostjo.

V primeru aplikacije prevelikega odmerka sevanja z zdravilom Lutathera je treba absorbirani odmerek pri bolniku zmanjšati, kadar je to mogoče, tako da se poveča izločanje radionuklida iz telesa s pogostim uriniranjem ali prisilno diurezo in pogostim praznjenjem mehurja v 48 urah po infuziji. V pomoč je lahko ocena učinkovitosti odmerka, ki je bil bolniku apliciran.

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

- hematološke preiskave: število levkocitov z diferencialno krvno sliko, trombocite in hemoglobin;
- biokemijske preiskave krvi: serumsko koncentracijo kreatinina in glikemijo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Radioterapevtiki, Drugi radioterapevtiki, oznaka ATC: V10XX04

#### Mehanizem delovanja

Lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid ima visoko afiniteto za podtip 2 somatostatinskih receptorjev (SSTR2). Veže se na maligne celice, ki čezmerno izražajo receptorje SSTR2.

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

#### Farmakodinamični učinki

Pri uporabljeni koncentraciji (skupaj približno 10  $\mu\text{g/ml}$  skupaj za proste in radiološko označene oblike) peptid oksodotreotid ne povzroča nikakršnih klinično pomembnih farmakodinamičnih učinkov.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Študija NETTER-1

Študija NETTER-1 III. faze je bila multicentrična stratificirana, odprta, randomizirana, s primerjalnim zdravilom kontrolirana študija z vzporednimi študijskimi skupinami za primerjavo zdravljenja z zdravilom Lutathera (4 odmerki po 7400 MBq, en odmerek vsakih 8 tednov [ $\pm 1$  teden]) sočasno z raztopino aminokislin in najboljšo podporno oskrbo (30 mg oktreotida z dolgotrajnim sproščanjem [LAR] po vsakem prejemu odmerka zdravila Lutathera in nato vsake 4 tedne po zaključku zdravljenja z zdravilom Lutathera za nadzor simptomov, nato oktreotid s kratkotrajnim delovanjem v obdobju 4 tednov pred aplikacijo zdravila Lutathera) z visokim odmerkom oktreotida LAR (60 mg vsake 4 tedne) pri bolnikih z neoperabilnimi, progresivnimi, karcinoidnimi tumorji s pozitivnimi somatostatinskimi receptorji v srednjem črevesju. Primarni opazovani dogodek študije je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - Progression-free survival), ocenjeno glede na merila odzivnosti pri solidnih tumorjih (RECIST v1.1) na podlagi ocene slepih podatkov s strani neodvisnega odbora za pregled. Sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti so vključevali stopnjo objektivnega odziva na zdravljenje (ORR - Objective response rate), stopnjo preživetja (OS - Overall survival), čas do napredovanja tumorja (TTP - Time to tumour progression), varnost in prenašanje zdravila ter kakovost življenja, povezano z zdravjem (HRQoL – Health related quality of life).

V času primarne analize je bilo 229 bolnikov naključno izbranih za prejemanje zdravila Lutathera (n = 116) ali visokega odmerka oktreotida LAR (n = 113). Demografski podatki in izhodiščne karakteristike bolezni so bili dobro uravnoteženi pri obeh zdravljenih skupinah, s srednjo starostjo 64 let in z 82,1 % belcev v celotni študijski populaciji.

Ob času, določenem za primarno analizo PFS (presečni datum 24. julij 2015), je število centralno potrjenih napredovanj bolezni ali smrti znašalo 21 dogodkov pri skupini, ki je prejela zdravilo Lutathera, in 70 dogodkov pri skupini, ki je prejela visok odmerek oktreetida LAR (preglednica 6). Vrednost PFS se je pomembno razlikovala ( $p < 0,0001$ ) med zdravljenima skupinama. Mediana PFS v skupini z zdravilom Lutathera do presečnega datuma ni bila dosežena, medtem ko je mediana PFS v skupini z visokim odmerkom oktreetida LAR znašala 8,5 mesecev. Razmerje ogroženosti (HR-hazard ratio) za skupino z zdravilom Lutathera v primerjavi s skupino z visokim odmerkom oktreetida LAR je bilo 0,18 (95-% IZ: 0,11; 0,29), kar kaže na 82 % manjše tveganje za napredovanje bolezni ali smrt pri skupini z zdravilom Lutathera.

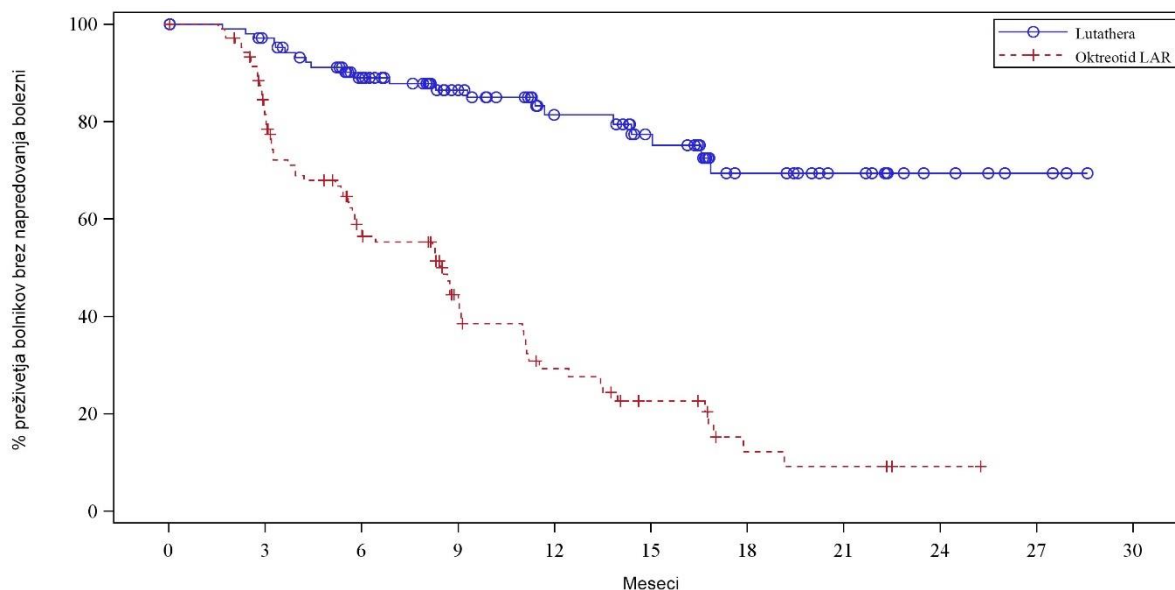
**Preglednica 6 PFS, opažena v študiji NETTER-1 faze III pri bolnikih s progresivnimi karcinoidnimi tumorji v srednjem črevesju - presečni datum 24. julij 2015 (celotna skupina bolnikov [FAS-ful analyses set], N=229)**

	Zdravljenje	
	Lutathera in oktreetid LAR	Visok odmerek oktreetida LAR
N	116	113
Bolniki z dogodki	21	70
Okrnjeni (cenzurirani) vzorec bolnikov	95	43
Mediana v mesecih (95-% IZ)	Ni bila dosežena	8,5 (5,8; 9,1)
p-vrednost v testu Log-rank	<0,0001	
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: število bolnikov, IZ: interval zaupanja.

Diagram Kaplan-Meier PFS za celotno skupino bolnikov (FAS) na presečni datum 24. julija 2015 je prikazan na sliki 2.

**Slika 2 PFS Kaplan Meier krivulje za bolnike s progresivnimi karcinoidnimi tumorji v srednjem črevesju - presečni datum 24. julij 2015 (Študija NETTER-1 faze III; FAS, N=229)**



Na datum, določen za naknadno statistično analizo, ki je vključevala dva dodatna randomizirana bolnika (N=231) (presečni datum 30. junij 2016), je bilo število centralno potrjenih napredovanj bolezni ali smrti 30 pri skupini, ki je prejela zdravilo Lutathera, in 78 dogodkov pri skupini, ki je prejela visok odmerek oktreotida LAR (preglednica 7). Vrednost PFS se je pomembno razlikovala ( $p < 0,0001$ ) med zdravljenima skupinama. Mediana PFS za skupino z zdravilom Lutathera je bila 28,4 meseca, mediana PFS za skupino z visokim odmerkom oktreotida LAR pa 8,5 meseca. Razmerje ogroženosti za skupino z zdravilom Lutathera v primerjavi s skupino z visokim odmerkom oktreotida LAR je bilo 0,21 (95-% IZ: 0,14; 0,33), kar kaže na 79 % manjše tveganje za napredovanje bolezni ali smrt pri skupini z zdravilom Lutathera v primerjavi z oktreotidom LAR.

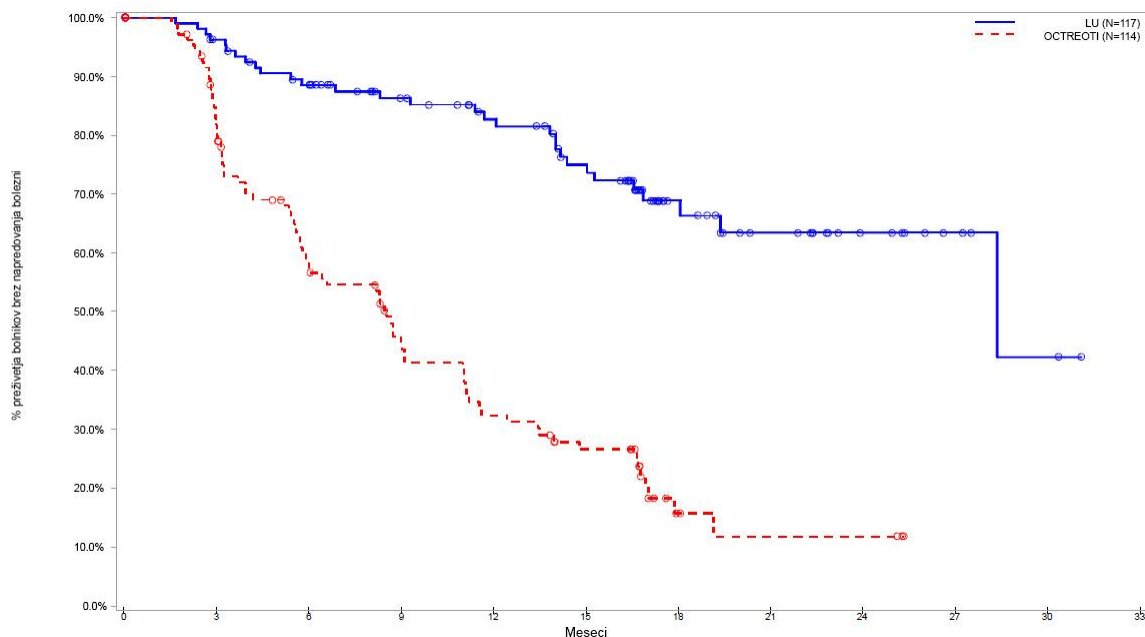
**Preglednica 7 PFS, opažena v študiji NETTER-1 faze III pri bolnikih s progresivnimi karcinoidnimi tumorji v srednjem črevesju - presečni datum 30. junij 2016 (FAS, N = 231)**

	Zdravljenje	
	Lutathera in oktreotid LAR	Visok odmerek oktreotida LAR
N	117	114
Bolniki z dogodki	30	78
Okrnjeni (cenzurirani) vzorec bolnikov	87	36
Mediana v mesecih (95-% IZ)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-vrednost v testu Log rank	< 0,0001	
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: število bolnikov, IZ: interval zaupanja.

Diagram Kaplan Meier PFS za skupino bolnikov FAS na presečni datum 30. junija 2016 je prikazan na sliki 3.

**Slika 3 Kaplan Meierjevi krivulji PFS za bolnike s progresivnimi karcinoidnimi tumorji v srednjem črevesju - presečni datum 30. junij 2016 (študija NETTER-1 faze III; FAS, N = 231)**

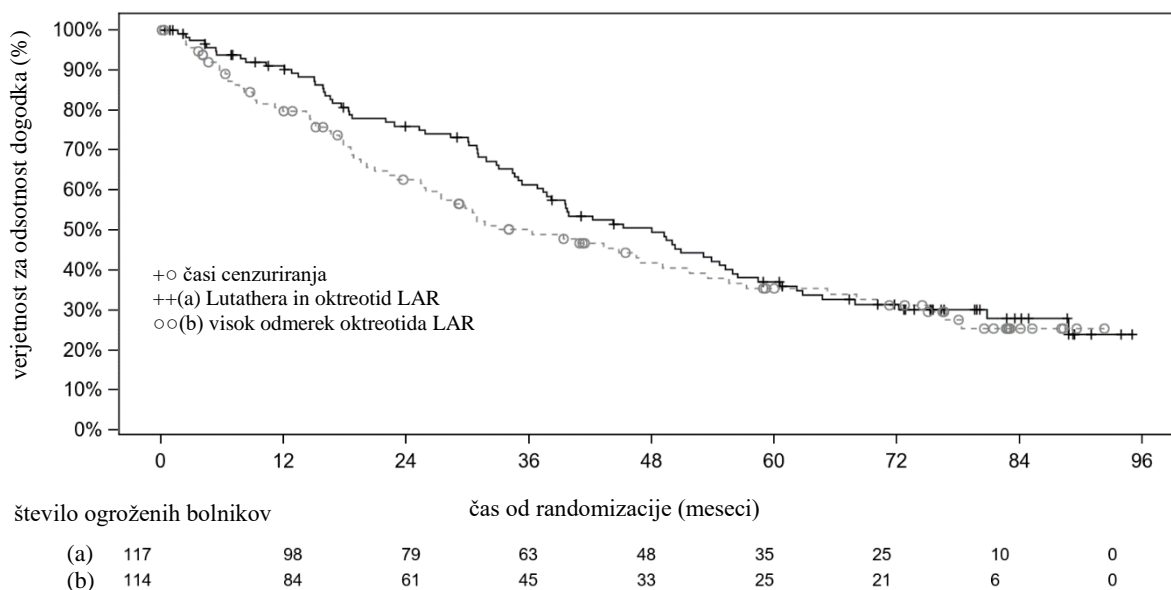


V času vmesne analize OS (presečni datum 24. julij 2015) je v skupini z zdravilom Lutathera umrlo 17 bolnikov, v skupini z visokim odmerkom oktreetida LAR pa 31 bolnikov, kar pomeni razmerje ogroženosti (HR) 0,459 (99,9915-% IZ: 0,140; 1,506) v korist skupine z zdravilom Lutathera. Mediana OS v skupini z zdravilom Lutathera do presečnega datuma ni bila dosežena, v skupini z visokim odmerkom oktreetida LAR pa je znašala 27,4 meseca. Rezultati vmesne analize OS niso dosegli statistične značilnosti. Pri dopoljnjeni analizi, ki so jo izvedli približno eno leto kasneje (presečni datum 30. junij 2016) in je vključevala podatke dveh dodatno randomiziranih bolnikov (N=231), so rezultati pokazali podoben trend: 28 bolnikov je umrlo v skupini z zdravilom Lutathera in 43 v skupini z visokim odmerkom oktreetida LAR, kar pomeni razmerje ogroženosti (HR) 0,536 v korist skupine z zdravilom Lutathera. Mediana OS v skupini z zdravilom Lutathera do presečnega datuma še vedno ni bila dosežena, v skupini z visokim odmerkom oktreetida LAR pa je znašala 27,4 meseca.

V času zaključne analize OS, ki so jo izvedli 5 let po randomizaciji zadnjega bolnika (N=231, presečni datum 18. januar 2021), je znašalo mediano trajanje spremljanja bolnikov 76 mesecev pri vsaki od študijskih skupin. V skupini z zdravilom Lutathera je umrlo 73 bolnikov (62,4 %), v skupini z visokim odmerkom oktreetida LAR pa 69 bolnikov (60,5 %), kar pomeni razmerje ogroženosti (HR) 0,84 (95-% IZ: 0,60; 1,17; nestratificiran Log-rank test p=0,3039, dvostransko testiranje) v korist skupine z zdravilom Lutathera. Pri bolnikih, ki so bili randomizirani na prejemanje zdravila Lutathera, je bilo mediano OS 48,0 mesecev (95-% IZ: 37,4; 55,2), in je bilo v klinično pomembnem obsegu daljše za 11,7 meseca v primerjavi z bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje visokega odmerka oktreetida LAR z medianim OS 36,3 meseca (95-% IZ: 25,9; 51,7). Rezultati zaključne analize OS niso dosegli statistične značilnosti. V skupini z visokim odmerkom oktreetida LAR je 22,8 % bolnikov naknadno prejelo zdravljenje z radioligandom (kar vključuje lutecijev (<sup>177</sup>Lu) oksodotretid) v 24 mesecih po randomizaciji, 36 % bolnikov pa je naknadno prejelo zdravljenje z radioligandom do presečnega datuma za zaključno analizo OS, kar bi skupaj z drugimi dejavniki lahko vplivalo na OS v tej podskupini bolnikov.

Kaplan Meierjevi krivulji OS za skupino bolnikov FAS na presečni datum 18. januar 2021 sta prikazani na sliki 4.

**Slika 4** Kaplan Meierjevi krivulji OS za bolnike s progresivnimi karcinoidnimi tumorji v srednjem črevesju - presečni datum 18. januar 2021 (študija NETTER-1 faze III; FAS, N=231)



Zaradi prisotnosti nesorazmernih tveganj so v času zaključne analize celokupnega preživetja izvedli dodatno analizo občutljivosti (omejeno povprečje trajanja preživetja) za natančnejšo oceno učinka zdravljenja (preglednica 8). 60 mesecev po randomizaciji se je v skupini z zdravilom Lutathera pokazalo povprečno 5,1 meseca daljše celokupno preživetje (95-% IZ: -0,5; 10,7) kot v skupini z visokim odmerkom oktreotida LAR.

**Preglednica 8 OS glede na omejeno povprečje trajanja preživetja (RMST - restricted mean survival time) po podatkih študije NETTER-1 faze III pri bolnikih s progresivnimi karcinoidnimi tumorji v srednjem črevesju (FAS, N=231)**

		<b>Lutathera in oktreotid LAR N=117</b>	<b>Visok odmerek oktreotida LAR N=114</b>
24 mesecev	Smrti, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95-% IZ)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Razlika (95-% IZ)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 mesecev	Smrti, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95-% IZ)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Razlika (95-% IZ)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 mesecev	Smrti, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95-% IZ)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Razlika (95-% IZ)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 mesecev	Smrti, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95-% IZ)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Razlika (95-% IZ)	5,1 (-0,5; 10,7)	

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

Pri bolnikih v skupini z zdravilom Lutathera rezultati kažejo na splošno izboljšanje kakovosti življenja, povezane z zdravjem, do 84. tedna, v primerjavi z bolniki v skupini z visokim odmerkom oktreotida LAR.

#### Študija ERASMUS

Študija Erasmus faze I/II je bila monocentrična, odprta študija z eno skupino za preverjanje učinkovitosti zdravila Lutathera (4 odmerki po 7400 MBq, en odmerek vsakih 8 tednov) sočasno z raztopino aminokislin pri bolnikih s tumorji s pozitivnimi somatostatinskimi receptorji. Mediana starost bolnikov, vključenih v študijo, je bila 59 let. Večina bolnikov je bilo Nizozemcev (811), ostali (403) pa so bili prebivalci različnih evropskih in neevropskih držav. Glavna analiza je vključevala 811 nizozemskih bolnikov z različnimi vrstami nevroendokrinih tumorjev (NET) s pozitivnimi somatostatinskimi receptorji. Podatki ORR (vključno s popolnim odzivom [CR] in delnim odzivom [PR] v skladu z merili RECIST) in trajanje odziva (DoR-duration of response) za FAS nizozemske populacije z gastroenteropankreatičnimi (GEP) in bronhialnimi nevroendokrinih tumorji (360 bolnikov) in po vrstah tumorjev so predstavljeni v preglednici 9.

**Preglednica 9 Opažen najboljši odziv, ORR in DoR v študiji Erasmus faze I/II pri nizozemskih bolnikih z GEP in bronhialnimi NET – (FAS, N=360)**

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

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

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

Podatki za skupno mediano vrednost PFS in OS za FAS nizozemske populacije z GEP in bronhialnimi NET in po vrstah tumorjev so predstavljeni v preglednici 10.

**Preglednica 10 PFS in OS, opaženi v študiji Erasmus faze I/II faze pri nizozemskih bolnikih z GEP in bronhialnimi NET – (FAS, N=360)**

	N	PFS			OS		
		Čas (mesecev)			Čas (mesecev)		
		Mediana	95 % IZ		Mediana	95 % IZ	
Vsi NET*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronhialni	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pankreatični	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Sprednje črevesje**	12	43,9	10,9	NO	ND	21,3	NO
Srednje črevesje	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Zadnje črevesje	13	29,4	18,9	35,0	ND	NO	NO

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (Progression Free Survival); OS = stopnja preživetja (Overall Survival); NO = ni odkrit, ND = ni doseženo;

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

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

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lutathera za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju GEP-NET (razen neuroblastoma, nevroganglioblastoma in feokromocitoma) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

To zdravilo se aplicira intravensko in je takoj ter popolnoma biološko uporabno.

### Porazdelitev

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

Transhelacije lutecija-177 iz lutecijevega ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotida v serumske proteine niso opazili.

### Privzem v organih

V prvih 4 urah po aplikaciji distribucijski vzorec lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotida kaže hiter privzem v ledvicah, tumorskih lezijah, jetrih in vranici in pri nekaterih bolnikih v hipofizi ter v ščitnici. Sočasna aplikacija raztopine aminokislin zmanjša privzem v ledvicah, kar izboljša izločanje radioaktivnosti (glejte poglavje 4.4). Študije biološke distribucije kažejo, da se lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid hitro izloči iz krvi.

### Biotransformacija

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

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

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

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

### Izločanje

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

### Starejši bolniki

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



## Ocena interakcijskega potenciala *in vitro*

### Presnovne in interakcije na podlagi transporterjev

Odsotnost inhibicije ali znatne indukcije humanih encimov CYP450 in odsotnost specifične interakcije s P-glikoproteinom (efluksnim transporterjem) ali s transporterji OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 in BCRP v predkliničnih študijah kaže na majhno verjetnost, da bi bilo zdravilo Lutathera vključeno v pomembne presnovne interakcije ali v interakcije na podlagi transporterjev.

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

Toksikološke študije pri podganah so pokazale dobro prenašanje ene intravenske injekcije do 4550 MBq/kg, pri čemer smrti niso opazili. Pri testiranju hladne spojine (neradioaktivnega lutecijevega (<sup>175</sup>Lu) oksodotreotida) v obliki posamične intravenske injekcije pri podganah in psih v odmerkih do 20 000 µg/kg (podgane) in 3200 µg/kg (psi) so živali hladno spojino (neradioaktivni lutecijev (<sup>175</sup>Lu) oksodotreotid) dobro prenašale, smrti niso opazili. Po 4 ponovljenih aplikacijah 1250 µg/kg hladne spojine vsaka 2 tedna pri podganah in 80 µg/kg pri psih niso opazili toksičnosti. Zdravilo ni namenjeno redni ali neprekinjeni aplikaciji.

Študije mutagenosti in dolgoročne karcinogenosti niso bile izvedene. Neklinični podatki za hladno spojino (neradioaktivni lutecijev (<sup>175</sup>Lu) oksodotreotid) na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 12.

### **6.3 Rok uporabnosti**

72 ur od datuma in ure umerjanja.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

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

Radiofarmake je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Ena viala vsebuje količino v obsegu od 20,5 do 25,0 ml raztopine, kar ustreza aktivnosti 7400 MBq na datum in čas infuzije.

Viala je zaprta v zaščitnem svinčenem vsebniku.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Za enkratno uporabo.

### Splošna opozorila

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

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

Za navodila glede priprave zdravila pred aplikacijo glejte poglavje 12.

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

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

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

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

Ta pripravek bo verjetno povzročil relativno visoke odmerke sevanja večini bolnikov. Apliciranje 7400 MBq lahko povzroči pomembno nevarnost za okolje.

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

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

EU/1/17/1226/001

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

Datum prve odobritve: 26. september 2017  
Datum zadnjega podaljšanja: 8. julij 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

## **11. DOZIMetriJA**

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

- kritičen organ je kostni mozeg, vendar pri priporočenem skupnem odmerku zdravila Lutathera v višini 29 600 MBq (4 aplikacije po 7400 MBq) v študijah Erasmus faze I/II in NETTER-1 faze III niso opazili korelacije med hematološko toksičnostjo in skupno aplicirano radioaktivnostjo.
- Ledvice niso kritičen organ, če je izvedena sočasna infuzija ustrezne raztopine aminokislin (glejte poglavje 4.2).

V splošnem so rezultati dozimetrične analize, izvedene v podštudiji o dozimetriji študije NETTER-1 faze III in študije Erasmus faze I/II, skladni in kažejo, da je režim odmerjanja zdravila Lutathera (4 aplikacije po 7400 MBq) varen.

**Preglednica 11** Ocene absorbiranega odmerka za lutecijev (<sup>177</sup>Lu) oksidotretid iz študije NETTER-1 faze III (izid Olinda)

Organ	Absorbirani odmerek v organih na enoto aktivnosti (mGy/MBq) (n = 20)	
	Povprečje	SD
Nadledvični žlezi	0,037	0,016
Možgani	0,027	0,016
Prsi	0,027	0,015
Stena žolčnika	0,042	0,019
Stena spodnjega debelega črevesa	0,029	0,016
Tanko črevo	0,031	0,015
Stena želodca	0,032	0,015
Stena zgornjega debelega črevesa	0,032	0,015
Stena srca	0,032	0,015
Ledvice	0,654	0,295
Jetra*	0,299	0,226
Pljuča	0,031	0,015
Mišice	0,029	0,015
Jajčniki***	0,031	0,013
Trebušna slinavka	0,038	0,016
Rdeči kostni mozeg	0,035	0,029
Osteogenske celice	0,151	0,268
Koža	0,027	0,015
Vranica	0,846	0,804
Testisi**	0,026	0,018
Timus	0,028	0,015
Ščitnica	0,027	0,016
Stena sečnega mehurja	0,437	0,176
Maternica***	0,032	0,013
Celotno telo	0,052	0,027

\*n=18 (dva bolnika sta izključena iz analize, ker je bil njun podatek o absorbiranem odmerku v jetrih pristranski zaradi absorpcije v jetrnih metastazah)

\*\*n=11 (samo moški)

\*\*\*n=9 (samo ženske)

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

## 12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

### Navodila za pripravo

- Pri apliciranju raztopine zdravila Lutathera uporabljajte aseptične tehnike in opremo za zaščito pred sevanjem. Za zmanjšanje izpostavljenosti sevanju pri rokovanju z vialo uporabljajte prijemalke.
- Pred apliciranjem vizualno preglejte pripravek glede vsebnosti delcev in spremembe barve, pregled opravite pod zaščitnim zaslonom. Če so prisotni delci in/ali je spremenjena barva, vialo zavrzite.
- Preglejte ovojnino in se prepričajte, da ni poškodovana, z ustreznim umerjenim sistemom za meritev radioaktivnosti pa preverite, da ne gre za radioaktivno kontaminacijo. Če je ogrožena integriteta svinčenega vsebnika ali viala, zdravila ne smete uporabiti.
- Raztopine zdravila Lutathera ne injicirajte neposredno v katero od drugih intravenskih raztopin.
- Pred apliciranjem zdravila Lutathera in po njem z ustreznim umerjenim sistemom za merjenje radioaktivnosti vsakokrat izmerite količino radioaktivnosti zdravila Lutathera, ki jo prejme bolnik, in s tem potrdite, da je dejansko aplicirana količina radioaktivnosti enaka načrtovani.
- Zdravila Lutathera ne aplicirajte v obliki intravenske bolusne injekcije.
- Kmalu po začetku infuzije z umerjenim sistemom za merjenje radioaktivnosti spremljajte količino radioaktivnosti, ki jo oddaja bolnik, da se prepričate, da je prejel odmerek. Med potekom infuzije se mora radioaktivnost, ki jo oddaja bolnik, enakomerno povečevati, oddajanje radioaktivnosti iz viala z zdravilom Lutathera pa zmanjševati.
- Med infundiranjem je priporočeno skrbno spremljanje bolnikovih vitalnih znakov.

### Načini intravenskega apliciranja

#### Navodila za gravitacijsko metodo (z uporabo regulatorja pretoka ali infuzijske črpalke)

1. V vialo z zdravilom Lutathera vstavite iglo dolžine 2,5 cm in premera 20 G (kratko iglo) in jo s katetrom priključite na 500 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) (ki predstavlja nosilec raztopine zdravila Lutathera med infundiranjem). Pazite, da se kratka igla ne dotika raztopine zdravila Lutathera v viali in da kratke igle ne priključite neposredno na kateter, ki je vstavljen bolniku. Raztopina natrijevega klorida ne sme teči v vialo z zdravilom Lutathera pred začetkom infundiranja. Raztopine z zdravilom Lutathera ne smete injicirati neposredno v raztopino natrijevega klorida.
2. V vialo z zdravilom Lutathera vstavite še drugo iglo dolžine 9 cm in premera 18 G (dolgo iglo) in poskrbite, da se dolga igla dotika dna viala z zdravilom Lutathera in je stabilno nameščena v tem položaju ves čas infundiranja. Dolgo iglo priključite na intravenski kateter, ki je vstavljen bolniku in je napolnjen s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ter ga uporabljate za infundiranje zdravila Lutathera bolniku.
3. Z regulatorjem pretoka ali infuzijsko črpalko nastavite pretok raztopine natrijevega klorida skozi kratko iglo v vialo z zdravilom Lutathera. Po raztopini natrijevega klorida, ki teče v vialo skozi kratko iglo, se bo prenašala raztopina z zdravilom Lutathera od viala do bolnika po intravenskem katetru, ki je priključen na dolgo iglo, kar bo trajalo skupno  $30 \pm 10$  minut pri hitrosti infundiranja do 400 ml/h. Infundiranje je treba začeti z manjšo hitrostjo  $< 100$  ml/h v prvih 5 do 10 minutah, nato pa je treba hitrost povečati glede na bolnikovo stanje ven. Ves čas infundiranja je treba vzdrževati stalen tlak v viali.
4. Poskrbite, da bo raven raztopine v viali z zdravilom Lutathera ostala enaka ves čas infundiranja: raven raztopine večkrat preverite z neposrednim vizualnim pregledom, če uporabljate prosojen vsebnik za zaščito proti sevanju, oziroma z uporabo para prijemalk za rokovanje z vialo, če uporabljate svinčen transportni vsebnik.
5. Pretok zdravila Lutathera iz viala k bolniku nadzorujte ves čas infundiranja.
6. Ko raven radioaktivnosti ostane stabilna najmanj pet minut, izvlecite dolgo iglo iz viala in zaprite dotok raztopine natrijevega klorida.
7. Po zaključeni infuziji izvedite intravensko izpiranje s 25 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) skozi intravenski kateter, ki je vstavljen bolniku.

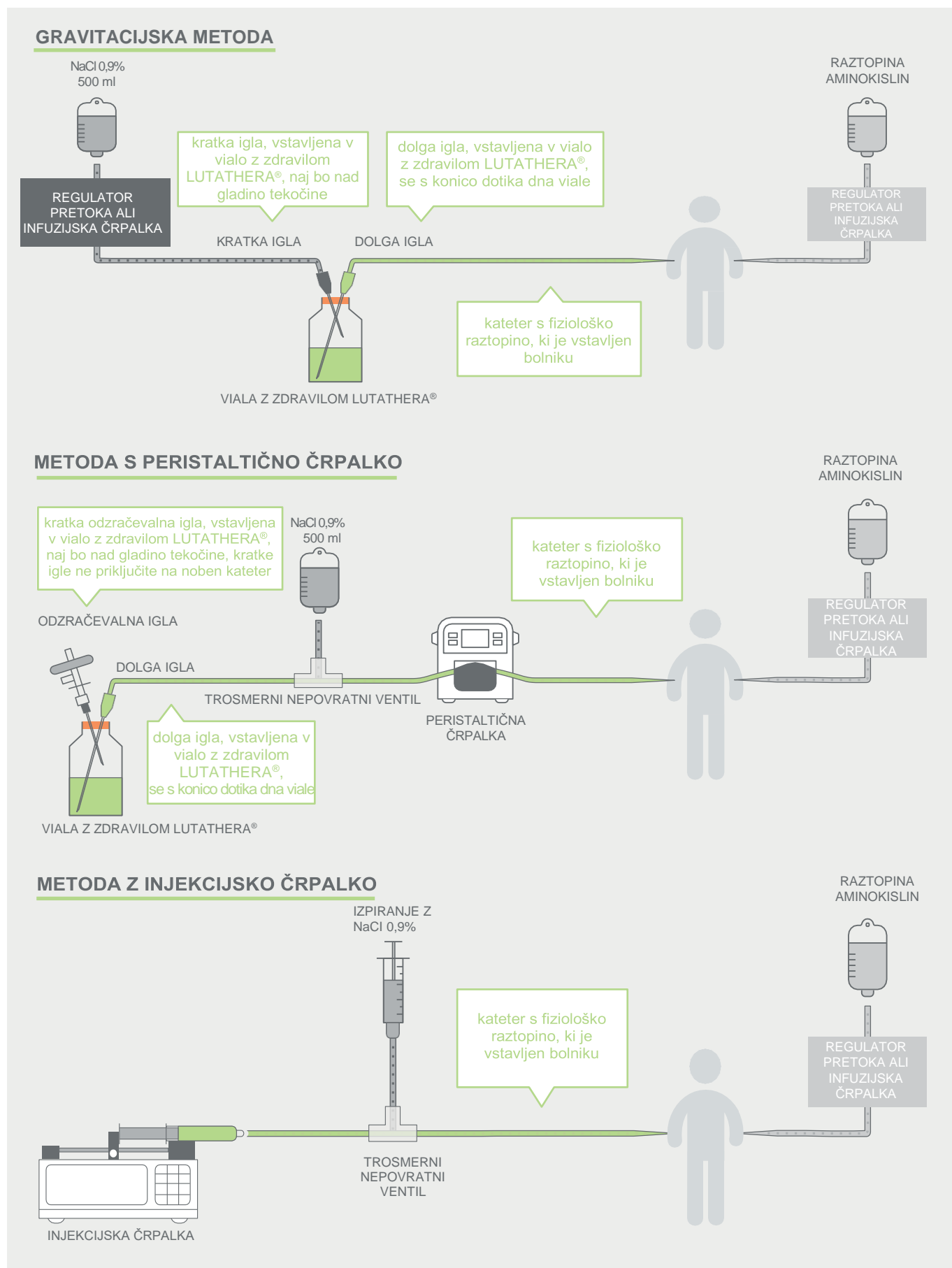
#### Navodila za metodo s peristaltično črpalko

1. V vialo z zdravilom Lutathera vstavite iglo dolžine 2,5 cm in premera 20 G s filtrom (kratko odzračevalno iglo). Pazite, da se kratka igla ne dotika raztopine zdravila Lutathera v viali in da kratke igle ne priključite neposredno na kateter, ki je vstavljen bolniku ali na peristaltično črpalko.
2. V vialo z zdravilom Lutathera vstavite še drugo iglo dolžine 9 cm in premera 18 G (dolgo iglo) in poskrbite, da se dolga igla dotika dna vialo z zdravilom Lutathera in je stabilno nameščena v tem položaju ves čas infundiranja. Dolgo iglo in sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) z ustreznim cevnim sistemom priključite na trosmerni nepovratni ventil.
3. En izhod trosmernega nepovratnega ventila priključite na cevni sistem, ki je povezan z vhodnim delom peristaltične črpalke po navodilih proizvajalca.
4. Pretok skozi infuzijsko linijo vzpostavite tako, da odprete trosmerni nepovratni ventil in raztopino zdravila Lutathera potiskate v cevni sistem, dokler ne doseže izhoda ventila.
5. Pretok skozi intravenski kateter, ki je vstavljen bolniku, vzpostavite tako, da odprete trosmerni nepovratni ventil za pretok sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) in raztopino potiskate v sistem, dokler ne doseže izhoda katetrskega sistema.
6. Napolnjen intravenski kateter vstavite bolniku in trosmerni nepovratni ventil nastavite tako, da bo raztopina zdravila Lutathera v liniji s peristaltično črpalko.
7. Za vnos želenega odmerka radioaktivnosti infundirajte ustrezen volumen raztopine zdravila Lutathera v času  $30 \pm 10$  minut.
8. Po prejemu želenega odmerka radioaktivnosti zdravila Lutathera ustavite peristaltično črpalko in spremenite nastavev trosmernega nepovratnega ventila tako, da bo peristaltična črpalka v liniji s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Vključite peristaltično črpalko in izvedite intravensko izpiranje s 25 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) skozi intravenski kateter, ki je vstavljen bolniku.

#### Navodila za metodo z injekcijsko črpalko

1. Aspirirajte ustrezen volumen raztopine zdravila Lutathera za odmerjanje zelene količine radioaktivnosti s pomočjo injekcijske brizge za enkratno uporabo z nameščeno ustrežno zaščito za brizge in s sterilno iglo za enkratno uporabo dolžine 9 cm in premera 18 G (dolge igle). Za lažje aspiriranje raztopine lahko dodatno uporabite iglo s filtrom dolžine 2,5 cm in premera 20 G (kratko odzračevalno iglo), s katero lahko zmanjšate podtlak v viali, ki zavira aspiriranje vsebine. Pazite, da se kratka igla ne dotika raztopine zdravila Lutathera v viali.
2. Injekcijsko brizgo priključite na črpalko z nameščeno zaščito, trosmerni nepovratni ventil pa vključite med injekcijsko brizgo in intravenski kateter, ki je napolnjen s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) in ga uporabljate za infundiranje zdravila Lutathera bolniku.
3. Za vnos želenega odmerka radioaktivnosti infundirajte ustrezen volumen raztopine zdravila Lutathera v času  $30 \pm 10$  minut.
4. Po prejemu želenega odmerka radioaktivnosti zdravila Lutathera ustavite injekcijsko črpalko in spremenite nastavev trosmernega nepovratnega ventila tako, da boste lahko izprali injekcijsko brizgo s 25 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Ponovno vključite injekcijsko črpalko.
5. Po zaključenem izpiranju injekcijske brizge, izvedite intravensko izpiranje s 25 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) skozi intravenski kateter, ki je vstavljen bolniku.

**Slika 5 Pregled metod apliciranja zdravila**



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



## **PRILOGA II**

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

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

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

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

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

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

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

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

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

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

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

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

- Navodilo za uporabo
- Vodnik za bolnike

Vodnik za bolnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:

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

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

## **A. OZNAČEVANJE**

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

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

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

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ocetna kislina, natrijev acetat, gentizinska kislina, askorbinska kislina, pentetinska kislina, natrijev klorid, natrijev hidroksid, voda za injekcije. Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za infundiranje

Viala št.: {X}

Prostornina: {Y} ml

Aktivnost v času infundiranja: {Z} MBq – {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

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

intravenska uporaba

Viala z enim odmerkom.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C! Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred ionizirajočim sevanjem (svinčena zaščita).

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

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

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

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

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

EU/1/17/1226/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

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

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

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

Navedba smiselno ni potrebna.

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

Navedba smiselno ni potrebna.



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

**VIALA**

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

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

**2. POSTOPEK UPORABE**

Viala z enim odmerkom.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

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

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

**6. DRUGI PODATKI**



**Proizvajalec**

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

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

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

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

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

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

#### **Kaj vsebuje navodilo**

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

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

##### **Kaj je zdravilo Lutathera**

Zdravilo Lutathera vsebuje lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid. To zdravilo je radiofarmaceutski pripravek, ki je namenjen samo za zdravljenje bolnikov.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Lutathera**

Zdravilo Lutathera uporabljamo za zdravljenje odraslih z nekaterimi tumorji (gastroenteropankreatičnimi nevroendokrini tumorji), ki jih iz telesa ni mogoče v celoti odstraniti z operacijo, so se razširili v telesu (metastatsko) in se ne odzivajo več na trenutno zdravljenje.

##### **Kako deluje zdravilo Lutathera**

Tumor mora imeti somatostatinske receptorje na površini svojih celic, da bi bilo zdravilo učinkovito. Zdravilo Lutathera se veže na te receptorje in oddaja radioaktivnost neposredno v tumorske celice, zaradi česar odmrejo.

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

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

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

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

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

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

- sekundarnega krvnega raka (mielodisplastični sindrom ali akutno levkemijo), ki se lahko pojavi v redkih primerih več let po zaključku zdravljenja z zdravilom Lutathera.

Če pred ali med zdravljenjem z zdravilom Lutathera za vas velja karkoli od spodaj navedenega, se posvetujte z zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem:

- če ste kdaj prej opazili ali zdaj opazate šibkost, utrujenost, zadihanost, težave s koncentracijo (zbranstvo), okužbe, zvišano telesno temperaturo, krvavitev ali podplutbe, ki nastanejo lažje kot običajno ali težave z ustavljanjem krvavitve (znaki in simptomi mielosupresije);
- če ste imeli v zadnjih 5 letih še katero drugo vrsto raka, če imate zasevke v kosteh ali če ste prejeli protitumorska zdravila (kemoterapija) ali ste bili obsevani (radioterapija);
- če ste imeli kdaj prej ali imate zdaj otekla stopala in gležnje, izločate preveč ali premalo urina, če opazate srbenje ali zadihanost (znaki in simptomi kronične bolezni ledvic);
- če ste kdaj prej opazili ali zdaj opazate srbečo rumeno kožo, porumenele beločnice v očeh, občutek slabosti ali bruhanje, utrujenost, izgubo apetita, bolečino v zgornjem desnem delu trebuha, temno ali rjavo obarvan urin ali pojavljanje krvavitev ali podplutb brez očitnega vzroka (znaki in simptomi bolezni jeter);
- če opazate zadihanost, šibkost, odrevenelost, bolečine v prsnem košu, palpitacije (neprijeten občutek močnega ali hitrega bitja srca) ali nenormalen srčni utrip (znaki in simptomi zvišane ravni kalija v krvi, kar imenujemo tudi hiperkaliemija);
- če opazate zadihanost, oteženo dihanje v ležečem položaju ali otekanje stopal ali nog (znaki in simptomi srčnega popuščanja);
- če imate razvojne nepravilnosti ledvic ali sečil,
- če imate težave z urinsko inkontinenco (uhajanjem urina).

Če po začetku zdravljenja z zdravilom Lutathera pride do katere od naslednjih težav, takoj povejte zdravniku ali drugemu zdravstvenemu delavcu:

- otekanje obraza/grla in/ali oteženo dihanje (znaki in simptomi angioedema);
- obilni, diareja, oteženo dihanje s piskanjem ali kašljem, omotica, občutek pred izgubo zavesti (znaki in simptomi nevroendokrine hormonske krize), kar se lahko pojavi v prvih 24 urah po prejemu zdravila Lutathera;
- če ste utrujeni, brez apetita, opazate spremembe srčnega utripa, ne morete jasno razmišljati (znaki in simptomi metabolne acidoze);
- če imate mišične krče, mišično oslabelost, zmedenost ali oteženo dihanje (znaki in simptomi sindroma tumorske lize). Zdravljenje z zdravilom Lutathera (lutecijev (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid) lahko povzroči sindrom tumorske lize zaradi hitre razgradnje tumorskih celic. To lahko povzroči nenormalne izvide krvnih preiskav, neredno bitje srca, odpoved ledvic ali epileptične napade v enem tednu po zdravljenju. Zdravnik vas bo napotil na krvne preiskave, da vas bo spremljal glede tega sindroma.

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

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

### **Pred prejemom zdravila Lutathera**

- pijte veliko vode, da boste lahko v prvih urah po infuziji čim pogosteje urinirali.

### **Otroci in mladostniki**

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

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

Obvestite vašega zdravnika ali zdravnika nuklearne medicine, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki jih dobite brez zdravniškega recepta, saj lahko ovirajo zdravljenje. To vključuje predvsem analoge somatostatina ali glukokortikoide (imenovane tudi kortikosteroidi). Če jemljete analoge somatostatina, vam bodo morda naročili, da zdravljenje z njimi za kratek čas prekinete in/ali ga prilagodite.

Če niste prepričani, ali zdravila, ki jih jemljete, sodijo med zgoraj navedena, vprašajte zdravnika ali farmacevta.

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

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

Zdravilo Lutathera je kontraindicirano pri nosečnicah, saj je ionizirajoče sevanje nevarno za nerojenega otroka. V času zdravljenja s tem zdravilom je treba dojenje prekiniti. Če je v času dojenja potrebno zdravljenje z zdravilom Lutathera, je otroka treba odstaviti.

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

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

Bolnice morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Lutathera in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja.

Bolniki moškega spola morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja.

Če ste ženska, ki lahko zanosi, bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lutathera zdravnik ali drug zdravstveni delavec preveril, da niste noseči, in opravil nosečnostni test, če bo potrebno.

Če po začetku zdravljenja z zdravilom Lutathera zanosite ali domnevate, da ste noseči, takoj obvestite svojega zdravnika in/ali zdravnika nuklearne medicine.

Sevanje, ki ga oddaja to zdravilo, lahko potencialno zmanjša vašo plodnost. Če želite imeti po zdravljenju otroke, je priporočljivo, da se posvetujete z genetskim svetovalcem. Morda vam bodo pred zdravljenjem ponudili shranjevanje sperme ali jajčec.

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

Ni verjetno, da bo zdravilo Lutathera vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev, vendar pa je treba pred vožnjo ali uporabo strojev upoštevati vaše splošno zdravstveno stanje in možne neželene učinke zdravljenja.

### **Zdravilo Lutathera vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje največ 81,1 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

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

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

#### **Koliko zdravila Lutathera je treba dati**

Priporočeni odmerek je 7400 MBq (megabequerel je enota za izražanje radioaktivnosti). Ta odmerek bolnik prejme 4-krat s po eno infuzijo približno vsakih 8 tednov.

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

Zdravilo Lutathera vam injicirajo neposredno v veno.

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

Skupaj z zdravilom Lutathera boste prejeli tudi infuzijo aminokislin, da bi zaščitili vaše ledvice. To lahko povzroča občutek siljenja na bruhanje in bruhanje, zato boste pred začetkom postopka prejeli tudi injekcijo z antiemetikom (zdravilom, ki preprečuje bruhanje), ki bo pripomoglo k zmanjšanju teh simptomov.

#### **Trajanje postopka odmerjanja zdravila**

Zdravnik nuklearne medicine ali drug zdravstveni delavec vas bo seznanil z običajnim časom za izvedbo postopka.

Infundiranje zdravila Lutathera traja 30 ±10 minut; celoten postopek odmerjanja pa traja približno 5 ur. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje v času odmerjanja zdravila.

#### **Spremljanje zdravljenja**

Zdravljenje z zdravilom Lutathera lahko vpliva na krvne celice, jetra in ledvice (glejte poglavje 4). Zdravnik vas bo zato napotil na redne preiskave krvi, da preveri, ali je primerno, da prejmete to zdravilo, in nato med zdravljenjem, da bi morebitne neželene učinke odkrili čim prej. Če bo potrebno, vam bodo pred odpustom iz bolnišnice posneli električno aktivnost srca (s preiskavo, ki jo imenujemo elektrokardiografija ali EKG). Na podlagi izvidov se lahko zdravnik odloči za odložitev, prilagoditev ali prekinitve zdravljenja s tem zdravilom, če je to potrebno.

#### **Po apliciranju zdravila Lutathera**

Naročili vam bomo, da morate piti dovolj vode (npr. 1 kozarec vode vsako uro), da boste lahko na dan infuzije in še dan po tem čim pogosteje urinirali, in da morate vsak dan poskusiti iti tudi na blato, da zdravilo izločite iz telesa.

To zdravilo je radioaktivno, zato boste morali upoštevati spodaj navedena navodila za zmanjšanje izpostavljenosti drugih ljudi sevanju, razen če vam drugače naroči zdravnik.

Na osnovi trenutnega znanja in izkušenj na tem področju in glede na lastnosti zdravila se ocenjuje, da so tveganja za zdravje oseb, ki živijo z vami, in širše javnosti nizka.

#### Stiki z drugimi člani gospodinjstva

7 dni po prejemu zdravila Lutathera morate omejiti tesne stike (na razdalji manj kot 1 meter) z ljudmi, ki živijo z vami. Po prejemu zdravila Lutathera 7 dni ne smete spati v isti spalnici kot drugi ljudje.

#### Stiki z otroki in/ali nosečnicami

Po prejemu zdravila Lutathera je zelo priporočljivo, da 7 dni tesne stike (na razdalji manj kot 1 meter) z otroki in/ali nosečnicami omejite na manj kot 15 minut na dan. Po prejemu zdravila Lutathera 15 dni ne smete spati v isti spalnici kot otroci in/ali nosečnice.

### Uporaba stranišča

Zelo priporočljivo je, da greste na blato vsak dan in po potrebi vzamete tudi odvajala. Poleg tega morate pogosto piti in poskusite čim pogosteje urinirati na dan prejema zdravila in dan po tem. Upoštevajte napotke zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca o tem, koliko tekočine morate piti.

V 7 dneh po zdravljenju izvajajte posebne previdnostne ukrepe, da ne pride do kontaminacije (kar velja za vse bolnike ne glede na spol):

- Pri uporabi stranišča se morate vedno uvesti na školjko.
- Pri uporabi stranišča vsakokrat obvezno uporabite toaletni papir.
- Po uporabi stranišča si vedno dobro umijte roke.
- Vse robčke in/ali ves toaletni papir takoj po uporabi odplaknite v stranišče.
- V stranišče odplaknite vse robčke in vse ostale predmete, ki vsebujejo karkoli iz vašega telesa, na primer kri, urin in blato. Predmete, ki jih ni mogoče odplakniti v stranišče, kot so higienski vložki in povoji, je treba odložiti v ločene plastične vrečke za odpadke iz plastike (v skladu s priporočili pod naslovom "Priporočila za odstranjevanje odpadkov" spodaj).

### Tuširanje in perilo

V 7 dneh po zdravljenju izvajajte posebne previdnostne ukrepe:

- Vsak dan se tuširajte.
- Svoje spodnje perilo, pižame, posteljnino in vsa oblačila, ki vsebujejo znoj, kri ali urin, operite ločeno od perila drugih članov gospodinjstva z običajnim programom pranja. Ni vam treba uporabljati belila ali dodatnega izpiranja.

### Osebe z omejeno mobilnostjo

Osebe, ki so nepokretne ali imajo omejeno mobilnost, bodo verjetno potrebovale pomoč negovalca. Priporočljivo je, da negovalec pri zagotavljanju pomoči v kopalnici nosi rokavice za enkratno uporabo 7 dni po aplikaciji zdravila. Kakršnekoli medicinske pripomočke ali opremo, kot so katetri, vrečke za kolostomo, nočne posode, vodne šobe ali karkoli, kar bi lahko kontaminirali s telesnimi tekočinami, je treba takoj izprazniti v stranišče in nato očistiti. Negovalci, ki čistijo bruhanje, kri, urin ali blato, morajo nositi plastične rokavice, ki jih je treba nato zavreči v ločeno plastično vrečko za odpadke (v skladu s priporočili pod naslovom "Priporočila za odstranjevanje odpadkov" spodaj).

### Priporočila za odstranjevanje odpadkov

Vse predmete, ki jih je treba zavreči, zavrzite v ločeno plastično vrečko za odpadke, ki se uporablja samo v ta namen. Plastične vrečke za odpadke hranite ločeno od drugih gospodinjskih odpadkov in nedosegljivo otrokom in živalim.

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

### Hospitalizacija in nega na urgenci

Če boste v 3 mesecih po zdravljenju iz kakršnega koli razloga potrebovali nujno medicinsko pomoč ali boste nepričakovano sprejeti v bolnišnico, morate zdravstvene delavce obvestiti o vrsti, datumu in odmerku vašega radioaktivnega zdravljenja. Da si to olajšate, je najbolje, da imate vedno pri sebi svojo odpustnico.

### Potovanje

Vsaj 3 mesece po zdravljenju imejte na vsakem potovanju svojo odpustnico vedno pri sebi.

### Drugi previdnostni ukrepi

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



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

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

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi zdravila Lutathera, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine ali drugim zdravstvenim delavcem, ki nadzoruje postopek.

#### **4. Možni neželeni učinki**

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

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

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

#### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni**

Če pride do katerega od resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika.**

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- krvavitve ali podplutbe, ki nastanejo lažje kot običajno, ali težave z ustavljanjem krvavitve (to so lahko znaki zmanjšane števila trombocitov) (trombocitopenija)
- okužbe z znaki, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali razjede ustne sluznice (to so lahko znaki zmanjšane števila belih krvnih celic) (limfopenija)
- utrujenost, šibkost, bleda koža ali zadihanost (to so lahko znaki zmanjšane števila rdečih krvnih celic) (anemija)
- utrujenost, šibkost, bleda koža, zadihanost, krvavitve ali podplutbe, ki nastanejo lažje kot običajno, ali težave z ustavljanjem krvavitve in okužbe z znaki, kot so zvišana telesna temperatura, mraženje, vneto grlo ali razjede ustne sluznice (to so lahko znaki zmanjšane števila krvnih celic) (pancitopenija)

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- rak kostnega mozga, ki povzroča pojavljanje nezrelih oblik celic in celic, ki ne delujejo ustrezno, z znaki in simptomi anemije, limfopenije, nevtropenije in/ali trombocitopenije (mielodisplastični sindrom)
- okužbe z znaki, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali razjede ustne sluznice (to so lahko znaki zmanjšane števila belih krvnih celic) (levkopenija in nevtropenija)
- povečanje telesne mase, utrujenost, izpadanje las, oslabelost mišic, občutek mraza (to so lahko znaki zmanjšane delovanja ščitnice) (sekundarni hipotiroidizem)
- žeja, zmanjšano izločanje urina, zmanjšanje telesne mase, suha pordela koža, razdražljivost (to so lahko znaki dehidriranosti)
- prehodna kratkotrajna nezavest, po kateri se zavest spontano povrne (sinkopa)
- nepravilen srčni utrip (sprememba električne aktivnosti srca) (podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu)
- omotičnost, občutek pred izgubo zavesti (to so lahko znaki nizkega krvnega tlaka) (hipotenzija)
- odvajanje urina manj pogosto kot običajno ali odvajanje precej manjše količine urina kot običajno (to je lahko znak motenj delovanja ledvic) (ledvična odpoved in akutna poškodba ledvic)

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- vneto grlo, izcedek iz nosu, oteženo ali boleče dihanje in zvišana telesna temperatura (to so lahko znaki okužbe dihal)
- kašelj, oteženo ali boleče dihanje, piskajoče dihanje, bolečine v prsnem košu pri dihanju, zvišana telesna temperatura (to so lahko simptomi okužbe spodnjih dihal) (pljučnica)
- izpuščaj z majhnimi s tekočino napolnjenimi mehurčki, ki se pojavljajo na pordeli koži, znaki virusne okužbe, ki je lahko huda (herpes zoster)
- virusna okužba oči (očesni herpes zoster)
- stafilokokne okužbe
- prisotnost bakterij v krvi (streptokokna bakteriemija)
- nenehna utrujenost, pogoste ali hude okužbe, krvavitev brez ustrezne poškodbe, zmanjšanje telesne mase (to so lahko znaki raka kostnega mozga) (akutna mieloidna levkemija, akutna levkemija in kronična mielomonocitna levkemija)
- rak kostnega mozga, ki povzroča pojavljanje nezrelih oblik celic in celic, ki ne delujejo ustrezno, z znaki in simptomi anemije (refraktorna citopenija z displazijo ene celične linije)
- anemija, ki jo povzročajo težave z ledvicami (nfrogena anemija)
- bolečine v kosteh ali zlomi kosti, utrujenost, pogoste okužbe, spremenjena pogostost uriniranja, zmedenost, žeja, občutek slabosti ali bruhanje, zmanjšanje telesne mase (to so lahko simptomi odpovedi kostnega mozga)
- krvavitev in/ali podkožna podplutba (to so lahko znaki zmanjšanega števila trombocitov) (trombocitopenična purpura)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, zadihanost ali oteženo dihanje, piskajoče dihanje ali kašljanje, občutek pred izgubo zavesti, omotičnost, spremenjena raven zavesti, nizek krvni tlak s prisotnim blagim srbenjem po celem telesu ali brez srbenja, pordelost kože, otekanje v obraz in/ali žrelo oziroma grlo, pomodrelost ustnic, jezika ali kože (znaki hude alergijske reakcije) (preobčutljivost)
- prekomerna žeja, povečano uriniranje, povečan apetit z zmanjšanjem telesne mase, utrujenost (znaki zvišane ravni sladkorja v krvi) (sladkorna bolezen)
- oblivi obraza, rdečica in nenaden naval vročine v obraz, ki ga nekateri zamenjajo z vročinskimi oblivi po menopavzi, diareja, hiter srčni utrip, piskajoče dihanje, nenadno znižanje krvnega tlaka (to so lahko znaki karcinoidne krize)
- občutek slabosti (navzea), potenje, šibkost, omotičnost, tresenje, glavobol (znaki znižane ravni sladkorja v krvi) (hipoglikemija)
- hitro in plitvo dihanje, zmedenost, utrujenost, glavobol, zaspanost, izguba apetita, ikterus (zlatenica), pospešen srčni utrip, kar so lahko znaki metabolne acidoze, do katere pride, kadar v telesu nastaja preveč kislin ali kadar ledvice ne uspejo v zadostni meri odstraniti kislin iz telesa (metabolna acidoza)
- zaznavanje (vidno, čutno ali slišno) pojavov ali stvari, ki v resnici niso prisotni (halucinacije)
- spremenjena raven zavesti zaradi odpovedi jeter (to je lahko znak jetrne encefalopatije)
- pritisk na živce hrbtenjače, ki ga lahko povzroča tumor ali druga sprememba (kompresija hrbtenjače)
- nepravilen srčni utrip (atrijska fibrilacija)
- nenadna stiskajoča bolečina v prsnem košu, utrujenost, nepravilen srčni utrip (to so lahko simptomi srčnega infarkta) (miokardni infarkt)
- stiskajoča bolečina v prsnem košu (to je lahko simptom pri težavah s srcem) (angina pectoris)
- kolaps (nenaden padec krvnega tlaka) zaradi težav s srcem, pri katerem lahko lovite sapo, postanete bledi, oblije vas mrzel pot in dobite suha usta (kardiogeni šok)
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju v pokončni položaj, padec krvnega tlaka po vstajanju (ortostatska hipotenzija)
- oteklina in rdečina v poteku vene (znaka vnetja vene (flebitisa))
- bolečina v prsnem košu, kašelj, kolcanje, hitro dihanje (znaki zastajanja tekočine med dvema plastema prsne mreže, ki pokrivata pljuča in prsno votlino) (plevralni izliv)
- otekanje trebuha zaradi zastajanja tekočine (ascites)
- zaprtje (obstipacija), napihnjen trebuh, bolečine v trebuhu (intestinalna obstrukcija)

- diareja, bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura (to so lahko znaki vnetja v debelem črevesu) (kolitis)
- bruhanje, spahovanje, bolečina v zgornjem in spodnjem delu trebuha z občutkom slabosti in bruhanjem ali brez njiju (to so lahko znaki vnetja trebušne slinavke) (akutni pankreatitis)
- bruhanje krvi (hematemeza)
- akutna bolečina in oteklina v trebuhu zaradi zastajanja tekočine (hemoragični ascites)
- bolečine v trebuhu, splošno slabo počutje (ileus)
- znižana raven encimov trebušne slinavke v krvi (znižane vrednosti pankreatičnih encimov)
- rumena koža in oči, občutek slabosti, izguba apetita, temno obarvan urin (znaki motenj delovanja jeter) (hepatocelularna poškodba)
- rumene oči ali koža (znaki motenj delovanja jeter) (zastajanje žolča, holestaza)
- zastoj krvi v jetrih (jetrna kongestija)
- odpoved jeter (jetrna odpoved)
- akutna predledvična odpoved
- smrt
- zlom ključnice

**Neznana:** pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- otekanje obraza/grla in/ali težave z dihanjem (znaki in simptomi angioedema)

### **Drugi možni neželeni učinki**

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo spodaj naštetje. Če kateri od njih postane močno izražen, obvestite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- izguba apetita
- občutek slabosti
- bruhanje
- utrujenost

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- prekomerna žeja, povečano uriniranje, povečan apetit z zmanjšanjem telesne mase (znaki zvišane ravni sladkorja v krvi) (hiperglikemija)
- motnje spanja
- omotičnost
- motnje okušanja (disgevzija)
- glavobol
- občutek pomanjkanja energije, utrujenost (letargija)
- glavobol, omotičnost (znaka visokega krvnega tlaka) (hipertenzija)
- oblivi rdečice in vročinski oblivi
- zadihanost, dihanje z občutkom napora (dispneja)
- otekanje, občutek napihnjenosti trebuha
- diareja
- bolečine v trebuhu
- zaprtje
- bolečina v zgornjem delu trebuha
- tiščanje v trebuhu po obroku, bolečina ali neprijeten občutek v zgornjem srednjem delu trebuha (dispepsija)
- bolečine v trebuhu, občutek slabosti (gastritis)
- rumena koža in oči, kar je lahko simptom velike količine žolčnega barvila (bilirubina) v krvi
- izpadanje las (alopecija)
- bolečine v mišicah, kosteh ali sklepih
- mišični spazmi
- kri v urinu
- nenormalni rezultati preiskav urina (prisotnost serumskih beljakovin)

- kožne reakcije, kot so rdečina ali oteklina in bolečina na mestu injiciranja
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi)
- bolečine na mestu injiciranja
- mrazenje
- utrujenost, mrazenje, vneto grlo, bolečine v sklepih ali mišicah (gripi podobna bolezen)

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- vnetje oči s srbenjem, rdečino in oteklino (znaki vnetja očesne veznice ali konjunktivitisa)
- boleče in pogosto uriniranje (to je lahko simptom vnetja sečnega mehurja) (cistitis)
- simptomi gripe, kot so utrujenost, mrazenje, vneto grlo, bolečine v sklepih ali mišicah (influenca)
- povečanje telesne mase, utrujenost, izpadanje las, mišična šibkost, občutek mraza (znaki zmanjšane delovanja ščitnice) (hipotiroidizem)
- bolečine v kosteh in sklepih, prekomerno uriniranje, bolečine v trebuhu, šibkost, utrujenost (znaki prekomernega delovanja obščitnice) (hiperparatiroidizem)
- občutek slabosti, zadihanost, nepravilen srčni utrip, moten urin, utrujenost in/ali bolečine v sklepih v povezavi nenormalnimi izvidi laboratorijskih preiskav: visokimi vrednostmi kalija, sečne kisline in fosfatov ter nizkimi vrednostmi kalcija v krvi (znaki razpada tumorskih celic) (sindrom tumorske lize)
- izrazita psihična stiska in vznemirjenost (anksioznost)
- dezorientiranost
- občutek gomazenja insektov po koži (formikacija)
- mravljinčenje (občutek zbadanja, žarenja, skelenja ali odrevenelosti) (parestezija)
- nenavadno zaznavanje vonjev (parozmija)
- dremavost (somnia) (somnia)
- očne motnje
- omotičnost z občutkom vrtenja (vrtoglavica)
- hiter ali nepravilen srčni utrip (palpitacije)
- rdečina in/ali obrazni oblivi zaradi širjenja krvnih žil (vazodilatacija)
- hladne roke in stopala
- bledica kože
- vneto grlo (orofaringealna bolečina)
- povečano nastajanje sluzi
- občutek dušenja
- suha usta
- nabiranje plinov v prebavilih (flatulenca)
- bolečine v prebavilih (gastrointestinalna bolečina)
- ranice v ustni votlini z vnetjem dlesni (vnetje ustne sluznice, stomatitis)
- svetlo rdeča kri v blatu (hematohezija)
- neprijeten občutek v trebuhu (abdominalne bolečine)
- krvavitev iz zadnjika (rektalna krvavitev)
- črno blato (melena)
- bolečina v spodnjem delu trebuha
- izpuščaji
- suha koža
- otekanje v obraz
- prekomerno potenje (hiperhidroza)
- srbenje po celem telesu (generaliziran pruritus)
- nenormalni rezultati preiskav urina (prisotnost levkocitov)
- nehoteno uhajanje urina (urinska inkontinenca)
- izvidi preiskav, ki kažejo na motnje delovanja ledvic (zmanjšana glomerulna filtracija)
- motnje delovanja ledvic
- okvara ledvic

- nenormalna otrdelost, oteklina ali izboklina v koži na mestu injiciranja (zatrđlina na mestu injiciranja)
- utrujenost, neprijeten občutek v prsnem košu, bolečine, palpitacije (to so lahko znaki motenj delovanja srca) (nelagodje v prsnem košu)
- bolečine v prsnem košu
- zvišana telesna temperatura (pireksija)
- splošno slabo počutje
- bolečina
- neobičajno počutje
- zmanjšanje telesne mase
- telesna prizadetost

**Neželeni učinki v času zdravljenja z zdravilom Lutathera so lahko tudi nenormalni izvidi krvnih preiskav, s pomočjo katerih zdravnik ocenjuje delovanje posameznih delov telesa**

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zvišane vrednosti naslednjih encimov:
  - gama-glutamilttransferaza, alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza v krvi
- zvišana vrednost kreatinina v krvi
- znižane vrednosti magnezija in natrija v krvi

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zvišane vrednosti naslednjih encimov:
  - kreatin kinaze v krvi, kar lahko pomeni, da je prišlo do poškodbe mišičnine, kot je srčna mišica
  - laktat dehidrogenaze v krvi, na osnovi katere ocenjujejo zdravstveno stanje določenih organov
- znižane vrednosti kalija, fosfatov, kalcija in albuminov v krvi
- zvišane vrednosti natrija, kalcija, sečnine, glikiranega hemoglobina, kateholaminov in C-reaktivnega proteina v krvi
- znižana vrednost rdečih krvnih celic (znižan hematokrit)
- prisotnost beljakovin v urinu

**V času zdravljenja z zdravilom Lutathera vam bodo morda opravili katerega od kirurških/medicinskih posegov**

**Pogosti**

- transfuzija krvi

**Občasni**

- drenaža tekočine iz peritonealne votline, to je iz prostora med trebušno steno in organi v trebuhu (drenaža trebušne votline)
- filtriranje krvi z namenom odstranjevanja škodljivih odpadnih snovi, odvečne soli in vode iz telesa (dializa)
- vstavev žilne opornice
- drenaža abscesa (ognojka)
- vstavev gastrointestinalne cevke
- odvzem (zbiranje) matičnih celic iz kostnega mozga (zbiranje celic kostnega mozga)
- odstranitev polipov iz notranjosti kolona, ki ga imenujemo tudi debelo črevo (polipektomija)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom ali z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Lutathera**

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom specialistom:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Lutathera se ne sme uporabljati po datumu in uri izteka roka uporabnosti, ki sta navedena na nalepki poleg oznake EXP.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred ionizirajočim sevanjem (svinčena zaščita).

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Lutathera**

- Učinkovina je lutecijev (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid. En ml raztopine za infundiranje vsebuje 370 MBq lutecijevega (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotida ob datumu in uri umerjanja.
- Druge sestavine so: očetna kislina, natrijev acetat, gentizinska kislina, askorbinska kislina, pentetinska kislina, natrijev klorid, natrijev hidroksid, voda za injekcije (glejte poglavje 2 z naslovom Zdravilo Lutathera vsebuje natrij).

### **Izgled zdravila Lutathera in vsebina pakiranja**

Zdravilo Lutathera je bistra, brezbarvna do nekoliko rumena raztopina za infundiranje v viali iz prozornega brezbarvnega stekla tipa I, ki je zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zatesnjena z aluminijastim tesnilom.

Ena viala vsebuje količino raztopine v obsegu od 20,5 do 25,0 ml, kar ustreza aktivnosti 7 400 MBq na datum in čas infuzije.

Viala je zaprta v svinčenem vsebniku za zaščito pred sevanjem.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

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

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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano****Drugi viri informacij**

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

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

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

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.