

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutathera 370 MBq/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Cechy fizyczne

Okres półtrwania lutetu-177 wynosi 6,647 dni. Lutet-177 ulega rozpadowi, któremu towarzyszy emisja cząstek β^- , do stabilnego hafnu-177 z najliczniej występującymi cząstkami β^- (79.3%) o maksymalnej energii 0,498 MeV. Średnia energia cząstek beta wynosi w przybliżeniu 0,13 MeV. Rozpadowi towarzyszy również promieniowanie gamma o niskiej energii wynoszące przykładowo 113 keV (6,2%) i 208 keV (11%).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub jasno żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ważne instrukcje dotyczące bezpieczeństwa stosowania

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

Identyfikacja pacjenta

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

Dawkowanie

Dorośli

Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Lutathera u dorosłych obejmuje 4 infuzje po 7 400 MBq każda. Zalecany odstęp pomiędzy każdym podaniem wynosi 8 tygodni (± 1 tydzień).

Informacje o modyfikacjach dawki w ramach postępowania z ciężkimi lub nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi leku podano w odpowiednim punkcie niżej.

Roztwór aminokwasów

W celu ochrony nerek roztwór aminokwasów zawierający L-lizynę i L-argininę należy podawać dożylnie przez 4 godziny (patrz skład w Tabelach 1 i 2). Infuzję roztworu aminokwasów należy rozpocząć na 30 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Lutathera. Preferowaną metodą postępowania jest infuzja roztworu aminokwasów i produktu leczniczego Lutathera przez oddzielny dostęp dożylny, każdy na innym ramieniu pacjenta. Jeśli jednak założenie dwóch linii dożylnych nie jest możliwe z uwagi na słaby dostęp dożylny lub preferencje obowiązujące w danej instytucji/warunki kliniczne, roztwór aminokwasów i produktu leczniczego Lutathera może być podawany we wlewie przez tę samą linię infuzyjną wyposażoną w zawór trójdrożny, uwzględniając prędkość przepływu i utrzymanie dostępu żylnego. Nie należy zmniejszać dawki roztworu aminokwasów, nawet w przypadku podawania zmniejszonej dawki produktu leczniczego Lutathera.

Roztwór aminokwasów zawierający tylko L-lizynę i L-argininę w ilościach podanych w Tabeli 1 uważa się za produkt leczniczy z wyboru w związku z mniejszą całkowitą objętością do podania i mniejszą osmolalnością.

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

Tabela 1 Skład złożonego roztworu aminokwasów

Związek	Ilość
L-lizyna HCl	25 g*
L-arginina HCl	25 g**
Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do infuzji lub woda do wstrzykiwań	1 l
*co odpowiada 20,0 g L-lizyny	
**co odpowiada 20,7 g L-argininy	

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

Tabela 2 Specyfikacja dostępnych w sprzedaży roztworów aminokwasów

Charakterystyka	Specyfikacja
L-lizyna HCl	Od 18 do 25 g*
L-arginina HCl	Od 18 do 25 g**
Objętość	Od 1 l do 2 l
Osmolalność	<1 200 mOsmol/kg
* co odpowiada 14,4-20 g L-lizyny	
**co odpowiada 14,9-20,7 g L-argininy	

Monitorowanie leczenia

Przed każdym podaniem i podczas leczenia produktem Lutathera wymagane jest przeprowadzanie testów laboratoryjnych oceniających stan pacjenta i dostosowujących w razie potrzeby protokół terapeutyczny (dawkę, odstępy pomiędzy kolejnymi infuzjami i liczbę infuzji) (patrz Tabela 3).

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

- Badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny [Hb], liczbę białych krwinek z rozmazem, liczbę płytek krwi)
- Czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny wyliczone według wzoru Cockcrofta-Gaulta)
- Ocenę parametrów biochemicznych czynności wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [ALT], aminotransferazy asparaginianowej [AST], stężenie albumin surowicy, międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR] i stężenie bilirubiny)

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

Modyfikacja dawki

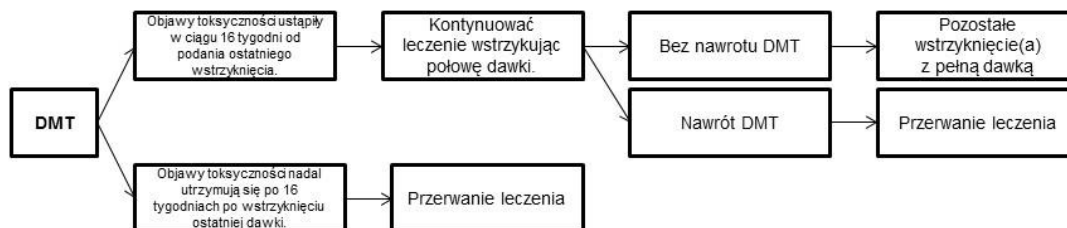
Postępowanie z ciężkimi lub nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania podawania leku (wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami z 8 tygodni maksymalnie do 16 tygodni), zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem Lutathera (patrz Tabela 3 i Ilustracja 1).

Tabela 3 Zalecane modyfikacje dawki produktu Lutathera z powodu działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie działania niepożądanego	Modyfikacja dawki
Małopłytkowość	Pierwszy epizod: Stopień 2 (płytki krwi <75 - 50 x 10 ⁹ /l) Stopień 3 (płytki krwi <50 - 25 x 10 ⁹ /l) Stopień 4 (płytki krwi <25 x 10 ⁹ /l)	Wstrzymać podanie dawki aż do całkowitego lub częściowego ustąpienia (stopień 0 do 1). Wznović podawanie produktu leczniczego Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem działania niepożądanego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje małopłytkowości stopnia 2, 3 lub 4, należy podać produkt leczniczy Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu. Należy trwale zakończyć leczenie produktem Lutathera w przypadku wystąpienia małopłytkowości stopnia 2 lub większego wymagającej zastosowania odstępu między dawkami dłuższego niż 16 tygodni.
	Nawrót działania niepożądanego w stopniu 2, 3 lub 4	Trwale zakończyć leczenie produktem Lutathera.
Niedokrwistość i neutropenia	Pierwszy epizod niedokrwistości: Stopień 3 (Hb <8,0 g/dl) ; wskazana transfuzja Stopień 4 (następstwa zagrażające życiu)	Wstrzymać podanie dawki aż do całkowitego lub częściowego ustąpienia (stopień 0, 1 lub 2). Wznović podawanie produktu leczniczego Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem działania niepożądanego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje niedokrwistości lub neutropenii stopnia 3 lub 4, należy podać produkt leczniczy Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu.
	Pierwszy epizod neutropenii: Stopień 3 (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) <1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /l) Stopień 4 (ANC <0,5 x 10 ⁹ /l)	Należy trwale zakończyć leczenie produktem Lutathera w przypadku wystąpienia niedokrwistości lub neutropenii stopnia 3 lub większego wymagających zastosowania odstępu między dawkami dłuższego niż 16 tygodni.
	Nawrót działania niepożądanego w stopniu 3 lub 4	Trwale zakończyć leczenie produktem Lutathera.

Nefrotoksyczność	<p>Pierwszy epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> Klirens kreatyniny poniżej 40 ml/min; obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta w oparciu o faktyczną masę ciała lub Zwiększenie względem początkowego stężenia kreatyniny w surowicy o 40% lub Zmniejszenie względem początkowego klirensu kreatyniny o 40%; obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta w oparciu o faktyczną masę ciała. 	<p>Wstrzymać podanie dawki aż do ustąpienia lub powrotu do wartości początkowych.</p> <p>Wznowić podawanie produktu leczniczego Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z ustąpieniem działania niepożądanego lub powrotem do stanu początkowego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje toksycznego działania na nerki, należy podać produkt leczniczy Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu.</p> <p>Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego Lutathera z powodu toksycznych działań na nerki wymagających zastosowania odstępu między dawkami dłuższego niż 16 tygodni.</p>
	Nawracająca nefrotoksyczność	Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego Lutathera.
Hepatotoksyczność	<p>Pierwszy epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bilirubinemia przekraczająca 3 razy górną granicę normy (stopnia 3 lub 4) lub Stężenie albumin w surowicy krwi mniejsze niż 30 g/l z INR >1,5 	<p>Wstrzymać podanie dawki aż do ustąpienia lub powrotu do wartości początkowych.</p> <p>Wznowić podawanie produktu leczniczego Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z ustąpieniem działania niepożądanego lub powrotem do stanu początkowego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje toksycznego działania na wątrobę, podać produkt leczniczy Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu.</p> <p>Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego Lutathera z powodu toksycznych działań na wątrobę wymagających zastosowania odstępu między dawkami dłuższego niż 16 tygodni.</p>
	Nawracająca hepatotoksyczność	Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego Lutathera.
Każde inne działanie niepożądane ¹ stopnia 3 lub stopnia 4 według CTCAE*	Pierwszy epizod stopnia 3 lub 4	<p>Wstrzymać podanie dawki aż do całkowitego lub częściowego ustąpienia (stopień 0 do 2).</p> <p>Wznowić podawanie produktu leczniczego Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem działania niepożądanego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje działania toksycznego stopnia 3 lub 4, należy podać produkt leczniczy Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu.</p> <p>Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego Lutathera z powodu działania niepożądanego stopnia 3 lub większego, wymagającego zastosowania odstępu między dawkami dłuższego niż 16 tygodni.</p>
	Nawrót działania w stopniu 3 lub 4	Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego Lutathera.
<p>¹ Nie ma konieczności modyfikacji dawki z powodu toksycznych działań hematologicznych stopnia 3 lub stopnia 4 tylko z powodu limfopenii.</p> <p>* CTCAE: Standardowe Kryteria Terminologiczne Działań Niepożądanych National Cancer Institute</p>		

Ilustracja 1 Przebieg instrukcji modyfikacji dawki



DMT: Toksyczność powodująca modyfikację dawki

Inne przyczyny, dla których należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego Lutathera obejmują wystąpienie innej choroby w trakcie leczenia (np. zakażenia układu moczowego), która w opinii lekarza mogłaby zwiększyć ryzyko związane z podaniem produktu leczniczego Lutathera i która może ustąpić lub ustabilizować się umożliwiając wznowienie leczenia; lub rozległa interwencja chirurgiczna, w przypadku której leczenie należy wstrzymać na 12 tygodni od daty wykonania zabiegu.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, ponieważ doświadczenie kliniczne nie wskazuje różnic w odpowiedzi pomiędzy starszymi i młodszymi pacjentami. Niemniej ponieważ u starszych pacjentów (w wieku ≥ 70 lat) opisano zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej, zaleca się ścisłą obserwację umożliwiającą niezwłoczną zmianę dawki (DMT) w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na możliwość zwiększonego narażenia na promieniowanie jonizujące u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest dokładne rozważenie dawki radioaktywności, jaka ma być podana. Nie badano profilu farmakokinetycznego ani bezpieczeństwa stosowania lutetu oksodotreatydu (^{177}Lu) u pacjentów z wyjściowymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min wyliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub schyłkową niewydolnością nerek. Leczenie produktem Lutathera u pacjentów z niewydolnością nerek i klirens kreatyniny < 30 ml/min jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się leczenia produktem Lutathera pacjentów z wyjściowym klirens kreatyniny < 40 ml/min (obliczonym za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta). Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek i klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min. Ponieważ jednak wiadomo, że ten produkt leczniczy jest wydalany głównie przez nerki, w trakcie leczenia należy częściej monitorować czynność nerek, ponieważ ci pacjenci mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia działań toksycznych. Dodatkowe informacje dotyczące leczenia pacjentów z toksycznymi działaniami na nerki patrz Tabela 3 w punkcie 4.2 i 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na możliwość zwiększonego narażenia na promieniowanie jonizujące u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne jest dokładne rozważenie dawki radioaktywności, jaka ma być podana. Nie badano profilu farmakokinetycznego i bezpieczeństwa lutetu oksodotreatydu (^{177}Lu) u pacjentów z wyjściowymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 razy górnej granicy normy, niezależnie od poziomu AST). Pacjenci z wyjściowymi zaburzeniami czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 razy górnej granicy normy lub z albuminemią < 30 g/l i INR $> 1,5$ powinni być leczeni produktem Lutathera wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z wyjściowymi łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dodatkowe informacje dotyczące leczenia pacjentów z toksycznymi działaniami na wątrobę patrz Tabela 3 punkt 4.2 i punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Lutathera u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu GEP-NET (z wyjątkiem nerwiaka zarodkowego [ang. *neuroblastoma*], nerwiaka zarodkowego zwojowego [ang. *neuroganglioblastoma*] i guza chromochłonnego [ang. *pheochromocytoma*]).

Sposób podawania

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

Instrukcja podawania

Zalecaną dawkę można podać metodą grawitacyjną, metodą z użyciem pompy perystaltycznej lub pompy strzykawkowej. Osoby z fachowego personelu medycznego prowadzące leczenie pacjenta mogą wykorzystać inne metody podania, uznawane za odpowiednie i bezpieczne, zwłaszcza, jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki.

Stosując metodę grawitacyjną lub pompę perystaltyczną produkt leczniczy Lutathera należy podawać w infuzji bezpośrednio z oryginalnego pojemnika. Metodę z użyciem pompy perystaltycznej lub pompy strzykawkowej należy stosować podając zmniejszoną dawkę produktu leczniczego Lutathera po modyfikacji dawki z powodu działania niepożądanego (patrz Tabela 3 w punkcie 4.2). Zastosowanie metody grawitacyjnej do podania zmniejszonej dawki produktu leczniczego Lutathera może spowodować podanie nieprawidłowej objętości produktu leczniczego Lutathera, jeśli dawka nie zostanie dostosowana przed podaniem. Należy uwzględnić środki ochrony radiologicznej dotyczące bezpieczeństwa niezależnie od wybranej metody podania (patrz punkt 6.6).

W poniższej tabeli podsumowano całą procedurę podawania produktu leczniczego Lutathera:

Tabela 4 Procedura podania produktu leczniczego przeciwwymiotnego, roztworu aminokwasów i produktu leczniczego Lutathera

Podane produkty lecznicze	Czas rozpoczęcia (min)	Szybkość infuzji (ml/h)	Czas trwania
Produkt leczniczy przeciwwymiotny	Co najmniej 30 minut przed podaniem roztworu aminokwasów	Zgodnie z informacją o produkcie	Zgodnie z informacją o produkcie
Roztwór aminokwasów, przygotowany odręcznie (1 l) lub dostępny w sprzedaży (od 1 l do 2 l)	0	250 – 500 w zależności od objętości	4 godziny
Produkt leczniczy Lutathera z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań	30	Maksymalnie 400	30 ± 10 minut

Instrukcja dotycząca metody przygotowania i metod podania dożylnego, patrz punkt 12.

Zalecenia w przypadku wynaczynienia, patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

Biorąc pod uwagę mechanizm działania i profil tolerancji produktu leczniczego Lutathera nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z negatywnymi lub mieszanymi zmianami trzewnymi pod względem obecności receptorów dla somatostatyny, zgodnie z wynikami obrazowania w kierunku receptora somatostatyny.

Mielosupresja

Z uwagi na potencjalne wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych należy kontrolować morfologię krwi przed rozpoczęciem leczenia i przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Lutathera podczas leczenia oraz do ustąpienia wszelkich ewentualnych działań toksycznych (patrz punkt 4.2). Pacjenci z zaburzeniami czynności szpiku kostnego oraz pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub teloradioterapię (obejmującą ponad 25% szpiku kostnego) mogą podlegać większemu ryzyku toksycznych działań hematologicznych podczas leczenia produktem Lutathera. Nie zaleca się leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia (np. Hb $<4,9$ mmol/l lub 8 g/dl, płytki krwi $<75 \times 10^9/l$ lub leukocyty $<2 \times 10^9/l$), chyba, że zaburzenia są spowodowane wyłącznie limfopenią.

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka

Późne wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki (AL) obserwowano po leczeniu produktem leczniczym Lutathera (patrz punkt 4.8), występujące po około 29 miesiącach (9 – 45) w przypadku MDS i po 55 miesiącach (32 - 125) w przypadku AL po pierwszej infuzji produktu leczniczego Lutathera. Nie jest znana etiologia wtórnych nowotworów szpiku kostnego związanych z leczeniem (t-MNs). Sugeruje się, że czynniki takie jak wiek >70 lat, zaburzenia czynności nerek, cytopenie przed rozpoczęciem leczenia, liczba wcześniejszych terapii, wcześniejsze narażenie na produkty lecznicze chemioterapeutyczne (szczególnie produkty lecznicze alkilujące) i wcześniejsza radioterapia stanowią potencjalne ryzyko i (lub) czynniki prognostyczne MDS lub AL.

Toksyczny wpływ na nerki

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

Pacjentów należy zachęcić do utrzymywania stanu nawodnienia i częstego oddawania moczu przed, w dniu infuzji i w kolejnym dniu po podaniu produktu leczniczego Lutathera (np. picie 1 szklanki wody co godzinę).

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia lub z anomaliami układu moczowego mogą podlegać zwiększonemu ryzyku działań toksycznych z powodu zwiększonego narażenia na napromienianie (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min należy także uwzględnić zwiększone ryzyko przemijającej hiperkaliemii z powodu podania roztworu aminokwasów (patrz Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące jednoczesnego podawania roztworu aminokwasów o ochronnym działaniu na nerki).

Toksyczne działanie na wątrobę

Ponieważ u wielu pacjentów kierowanych do leczenia produktem leczniczym Lutathera występują przerzuty do wątroby, u pacjentów często mogą występować zmiany w parametrach biochemicznych czynności wątroby przed leczeniem. Pacjenci z przerzutami do wątroby lub istniejącymi wcześniej zaawansowanymi zaburzeniami czynności wątroby mogą podlegać zwiększonemu ryzyku działań toksycznych na wątrobę z powodu ekspozycji na promieniowanie. Dlatego zaleca się monitorowanie aktywności ALT, AST, stężenia bilirubiny, albumin w surowicy oraz wartości INR podczas leczenia (patrz punkt 4.2).

Nadwrażliwość

W okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lutathera zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości (w tym pojedyncze zdarzenia obrzęku naczynioruchowego) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości trwającą infuzję produktu leczniczego Lutathera należy natychmiast zakończyć. Należy zapewnić natychmiastowy dostęp do odpowiednich produktów leczniczych i sprzętu niezbędnego w postępowaniu z takimi reakcjami.

Nudności i wymioty

Aby zapobiec nudnościom i wymiotom związanym z leczeniem na co najmniej 30 minut przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów należy podać w bolusie dożylnym produkt leczniczy przeciwwymiotny, aby osiągnąć pełną skuteczność przeciwwymiotną produktu (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie analogów somatostatyny

Somatostatyna i jej analogi wiążą się kompetycyjnie z receptorami somatostatyny i mogą zakłócać skuteczność produktu leczniczego Lutathera (patrz punkt 4.5).

Neuroendokrynnny przełom hormonalny

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

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza po terapii produktami leczniczymi zawierającymi lutet-177. Pacjenci z niewydolnością nerek i dużą łączną objętością guzów mogą być w grupie podwyższonego ryzyka i w ich przypadku należy zachować większą ostrożność. Należy ocenić czynność nerek oraz równowagę elektrolitową w punkcie wyjściowym oraz w trakcie leczenia.

Zasady ochrony radiologicznej

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Lutathera powinni być izolowani od innych osób podczas podawania i do czasu osiągnięcia limitów promieniowania określonych przez obowiązujące przepisy, zwykle w ciągu 4-5 godzin od podania produktu leczniczego. Osoba z fachowego personelu medycznego powinna określić, kiedy pacjent może opuścić kontrolowany obszar szpitala, tj. kiedy narażenie na promieniowanie jonizujące osób trzecich nie przekracza limitów określonych w przepisach.

Po podaniu produktu leczniczego Lutathera pacjent powinien być zachęcany do utrzymywania stanu nawodnienia i częstego oddawania moczu przed, w dniu podania i w kolejnym dniu po podaniu produktu leczniczego Lutathera (np. picie 1 szklanki wody co godzinę) w celu ułatwienia usuwania. Ponadto należy zalecić pacjentowi codzienne wypróżnienia, a w razie potrzeby użycie środka o działaniu przeczyszczającym. Mocz i kał należy usuwać zgodnie z krajowymi zarządzeniami.

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

Zanim pacjent zostanie wypisany ze szpitala należy przekazać pacjentowi zasady niezbędnej ochrony przed promieniowaniem podczas kontaktów z członkami tego samego gospodarstwa domowego i ogółem społeczeństwa oraz ogólne środki ostrożności, których pacjent powinien przestrzegać podczas codziennych czynności po leczeniu (podanych w kolejnym akapicie i w ulotce załączonej do opakowania) w celu ograniczenia do minimum ekspozycji innych osób na promieniowanie.

Po każdym podaniu należy wziąć pod uwagę następujące zalecenia ogólne, a także procedury i regulacje obowiązujące na szczeblu krajowym, lokalnym i w danej instytucji:

- W ciągu 7 dni należy unikać bliskich kontaktów (w odległości mniejszej niż 1 metr) z innymi osobami.
- W przypadku dzieci i (lub) kobiet w ciąży bliski kontakt (w odległości mniejszej niż 1 metr) należy ograniczyć do czasu poniżej 15 minut na dobę przez 7 dni.
- Pacjenci powinni spać w oddzielnej sypialni niż inne osoby przez 7 dni.
- Pacjenci nie powinni spać w tej samej sypialni z dziećmi i (lub) kobietami w ciąży przez 15 dni.

Zalecane pomiary w przypadku wynaczynienia

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

Wszystkie materiały urządzeń do podawania powinny być zatrzymane w celu pomiaru aktywności resztkowej i aktywności rzeczywiście podanej oraz na koniec należy określić dawkę pochłoniętą. Obszar wynaczynienia należy zaznaczyć niezmywalnym markerem i, jeśli możliwe, wykonać zdjęcie. Ponadto zaleca się zapisanie godziny wynaczynienia i szacunkowej objętości wynaczynienia.

Aby kontynuować infuzję produktu leczniczego Lutathera, konieczne jest użycie nowego cewnika, jeśli możliwe, założonego w żyłę w drugim ramieniu.

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

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

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

Pacjenci z nietrzymaniem moczu

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

Pacjenci z przerzutami do mózgu

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

Wtórne nowotwory złośliwe

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

Inni pacjenci z czynnikami ryzyka

Pacjenci zgłaszający się z którymkolwiek z wymienionych poniżej stanów są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych. Dlatego zaleca się częstsze monitorowanie tych pacjentów podczas leczenia. W przypadku wystąpienia działań toksycznych wymagających modyfikacji dawki, patrz Tabela 3.

- Przerzuty do kości;
- Stosowanie wcześniej onkologicznego leczenia radiometabolicznego związkami radiojodu (¹³¹I) lub jakiegokolwiek innego leczenia z użyciem nieosłoniętych źródeł promieniotwórczości;
- Występowanie w wywiadzie innych nowotworów złośliwych, chyba, że pacjenta uznaje się za osobę w remisji choroby od co najmniej 5 lat.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Należy zalecić pacjentkom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Lutathera (patrz punkt 4.6).

Pacjentom, których partnerki są w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Lutathera (patrz punkt 4.6).

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące jednoczesnego podawania roztworu aminokwasów o działaniu ochronnym na nerki

Hiperkaliemia

U pacjentów otrzymujących argininę i lizynę może wystąpić przejściowe zwiększenie stężenia potasu w surowicy, które zazwyczaj powraca do normy w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji aminokwasów. Pacjenci ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia przejściowej hiperkaliemii (patrz „Toksyczny wpływ na nerki” w punkcie 4.4).

Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć przed każdym podaniem roztworu aminokwasów. W przypadku hiperkaliemii należy sprawdzić u pacjenta występowanie w wywiadzie hiperkaliemii i jednocześnie stosowane produkty lecznicze. Hiperkaliemię należy odpowiednio skorygować przed rozpoczęciem infuzji.

W przypadku współistniejącej, klinicznie istotnej hiperkaliemii, przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów konieczne jest wykonanie drugiego oznaczenia, które potwierdzi, że hiperkaliemia została skorygowana. Pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hiperkaliemii, np. duszności, osłabienia, drętwienia, bólu w klatce piersiowej i objawów ze strony serca (zaburzeń przewodzenia i arytmii serca). Przed wypisaniem pacjenta ze szpitala należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG).

Podczas infuzji należy monitorować parametry życiowe, niezależnie od wyjściowego stężenia potasu w surowicy. Należy zachęcić pacjentów do utrzymywania stanu nawodnienia i częstego oddawania moczu przed, w dniu podania i w kolejnym dniu po podaniu (np. picie 1 szklanki wody co godzinę) co ułatwi eliminację nadmiaru potasu z surowicy.

W przypadku, gdy objawy hiperkaliemii pojawią się podczas infuzji roztworu aminokwasów, należy zastosować odpowiednie środki korygujące. W razie wystąpienia ciężkich objawów hiperkaliemii należy rozważyć zakończenie infuzji roztworu aminokwasów, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka z ochronnego działania na nerki w porównaniu z ostrą hiperkaliemią.

Niewydolność serca

Ze względu na możliwe powikłania kliniczne związane z hiperwolemią należy zachować ostrożność stosując argininę i lizynę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca definiowaną jako niewydolność stopnia III lub stopnia IV w klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA – New York Heart Association). Pacjenci z ciężką niewydolnością serca definiowaną jako niewydolność stopnia III lub stopnia IV w klasyfikacji NYHA powinni być leczeni wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka uwzględniając objętość i osmolalność roztworu aminokwasów.

Kwasica metaboliczna

Po podaniu złożonych roztworów aminokwasów według protokołów kompleksowego żywienia pozajelitowego (TPN) obserwowano występowanie kwasicy metabolicznej. Zmiany równowagi kwasowo-zasadowej zmieniają równowagę pomiędzy potasem zewnątrzkomórkowym i wewnątrzkomórkowym, a rozwój kwasicy może przebiegać z szybkim zwiększeniem stężenia potasu w osoczu.

Szczególne ostrzeżenia

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera maksymalnie 3,5 mmol (81,1 mg) sodu na fiolkę, co odpowiada 4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Środki ostrożności dotyczące narażenia środowiska podano w punkcie 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Analogi somatostatyny

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

Glikokortykoidy

Istnieją pewne dowody potwierdzające, że glikokortykoidy mogą powodować zmniejszenie ekspresji podtypu 2 receptorów somatostatyny (SSTR2). Dlatego w ramach ostrożności należy unikać wielokrotnego podawania dużych dawek glikokortykoidów podczas leczenia produktem leczniczym Lutathera. Pacjenci przewlekle stosujący glikokortykoidy powinni być dokładnie oceniani w zakresie dostatecznej ekspresji receptorów dla somatostatyny. Nie wiadomo, czy przerywane stosowanie glikokortykoidów w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom podczas podawania produktu leczniczego Lutathera może spowodować zmniejszenie ekspresji SSTR2. W ramach ostrożności należy także unikać stosowania glikokortykoidów jako produktów leczniczych zapobiegających wymiotom. W przypadku, gdy leczenie podane w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom przed infuzją roztworu aminokwasów okaże się nieskuteczne, można podać pojedynczą dawkę glikokortykoidów, pod warunkiem, że nie zostaną one podane przed rozpoczęciem lub w ciągu godziny po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Lutathera.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Produkt leczniczy Lutathera może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy lek jest podawany kobiecie w ciąży.

Należy zalecić pacjentkom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Lutathera.

Pacjentom, których partnerki są w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Lutathera.

Ciąża

Nie przeprowadzono żadnych badań funkcji rozrodczych u zwierząt z użyciem lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu).

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) przenika do mleka ludzkiego.

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

W momencie końcowej fazy badania NETTER-1, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 76 miesięcy w każdym ramieniu badania, profil bezpieczeństwa pozostał zgodny z wcześniej zgłoszonym.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane w Tabeli 5 według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5 Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja MedDRA układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie spojówek Zakażenie układu oddechowego Zapalenie pęcherza moczowego Zapalenie płuc Półpasiec Półpasiec oczny Grypa Zakażenia gronkowcowe Bakteriemia gronkowcowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową (zespół mielodysplastyczny)	Ostra białaczka szpikowa Ostra białaczka Przewlekła białaczka mielomonocytoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia ² Limfopenia ³ Niedokrwistość ⁴ Pancytopenia	Leukopenia ⁵ Neutropenia ⁶	Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową Niedokrwistość nerkopochodna Zaburzenia szpiku kostnego Plamica małopłytkowa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia endokrynologiczne		Wtórna niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy Cukrzyca Przełom rakowiaka Nadczynność przytarczyc	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia Odwodnienie Hipomagnezemia Hiponatremia	Hipoglikemia Hipernatremia Hipofosfatemia Zespół rozpadu guza nowotworowego Hiperkalcemia Hipokalcemia Hipoalbuminemia Kwasica metaboliczna	

Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Lęk Omamy Dezorientacja	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Zaburzenia smaku Ból głowy ¹⁰ Letarg Omdlenie	Mrowienie Encefalopatia wątrobowa Parestezje Omamy węchowe Senność Ucisk na rdzeń kręgowy	
Zaburzenia oka			Zaburzenia oka	
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia pracy serca		Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Migotanie przedsionków Kołatanie serca Zawał serca Dławica piersiowa Wstrząs kardiogeny	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie ⁷ Nagle zaczerwienienie twarzy Uderzenia gorąca Niedociśnienie	Rozszerzenie naczyń krwionośnych Obwodowe uczucie zimna Bładość Hipotonia ortostatyczna Zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Ból części ustnej gardła Wysięk opłucnowy Wzmoczone wydzielanie płwociny Uczucie dławienia	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty	Wzdęcie brzucha Biegunka Ból brzucha Zaparcie Ból w nadbrzuszu Niestrawność Zapalenie żołądka	Suchość w ustach Wzdęcia Wodobrzusze Bóle żołądkowo-jelitowe Zapalenie jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Dyskomfort w jamie brzusznej Niedrożność jelit Zapalenie okrężnicy Ostre zapalenie trzustki Krwawienie z odbytu Smoliste stolce Ból w podbrzuszu Krwawe wymioty Puchlina brzuszna krwista Niedrożność jelit	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia ⁹	Zmniejszenie stężenia enzymów trzustkowych Uszkodzenie wątrobowokomórkowe Cholestaza Przekrwienie wątroby Niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie	Wysypka Suchość skóry Obrzęk twarzy Nadmierne pocenie się Uogólniony świąd	

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy ⁸ Skurcz mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ostre uszkodzenie nerek Krwiomocz Niewydolność nerek Proteinuria	Leukocyturia Nietrzymanie moczu Zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej Zaburzenia czynności nerek Ostra przednerkowa niewydolność nerek Zaburzenie czynności nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Męczliwość ¹	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ¹¹ Obrzęki obwodowe Ból w miejscu podania Dreszcze Objawy grypopodobne	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Dyskomfort w klatce piersiowej Ból w klatce piersiowej Gorączka Złe samopoczucie Ból Zgony Samopoczucie odbiegające od normy	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia GGT* Zwiększenie stężenia ALT** Zwiększenie stężenia AST*** Zwiększenie stężenia ALP**** we krwi	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej Zmniejszenie stężenia hematokrytu Białko w moczu Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Katecholaminy we krwi Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Złamanie obojczyka	
Procedury medyczne i chirurgiczne		Przetoczenie krwi	Drenaż jamy brzusznej Dializa Wprowadzenie zgłębnika do przewodu pokarmowego Założenie stentu Drenaż ropnia Pobranie szpiku kostnego Polipektomia	

Uwarunkowania społeczne			Niepełnosprawność fizyczna	
--------------------------------	--	--	----------------------------	--

¹ Obejmuje astenię i męczliwość

² Obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek

³ Obejmuje limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów

⁴ Obejmuje niedokrwistość i zmniejszenie stężenia hemoglobiny

⁵ Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek

⁶ Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilii

⁷ Obejmuje nadciśnienie i przełom nadciśnieniowy

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

⁹ Obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemię

¹⁰ Obejmuje ból głowy i migrenę

¹¹ Obejmuje reakcję w miejscu podania, nadwrażliwość w miejscu podania, stwardnienie w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania

* Gamma-glutamylotransferaza

** Aminotransferaza alaninowa

*** Aminotransferaza asparaginianowa

**** Fosfataza alkaliczna

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Działanie toksyczne na szpik kostny, przeważnie o nasileniu łagodnym/umiarkowanym objawiające się jako odwracalne, przemijające zmniejszenie liczby krwinek dotyczące wszystkich linii komórek (cytopenia we wszystkich kombinacjach, tj. pancytopenia, bicytopenia, pojedyncze monocytopenie – niedokrwistość, neutropenia, limfocytopenia i trombocytopenia). Pomimo obserwowanego znacznego wybiórczego niedoboru komórek B, nie występuje zwiększenie częstości powikłań o charakterze zakaźnym po leczeniu z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe (PRRT). Po PRRT z użyciem produktu leczniczego Lutathera obserwowano przypadki nieodwracalnych chorób hematologicznych tj. stanów przednowotworowych i nowotworowych chorób krwi (odpowiednio zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek szpikowych).

W badaniu NETTER-1 najmniejsza liczba płytek krwi wystąpiła po medianie 5,1 miesiąca od przyjęcia pierwszej dawki. Spośród 59 pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość u 68% liczba płytek krwi powróciła do wartości wyjściowych lub do wartości z zakresu normy. Mediana czasu do regeneracji liczby płytek krwi wyniosła 2 miesiące. U piętnastu z dziewiętnastu pacjentów bez udokumentowanej regeneracji płytek krwi liczba płytek krwi była wyższa niż nadir ich wartości.

Toksyczny wpływ na nerki

Lutetu oksodotretyd (¹⁷⁷Lu) jest wydalany przez nerki.

Długotrwały trend dotyczący postępującego pogarszania czynności filtracji kłębuszkowej wykazany w badaniach klinicznych potwierdza, że nefropatia związana z produktem leczniczym Lutathera jest przewlekłą chorobą nerek, która rozwija się w miesiącach i latach następujących po narażeniu na produkt leczniczy. Zaleca się przeprowadzenie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lutathera u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dodatkowe informacje szczegółowe patrz punkt 4.2 (Tabela 3 oraz podpunkt „Zaburzenia czynności nerek”) i punkt 4.4. Stosowanie produktu leczniczego Lutathera jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny <30 ml/min (patrz punkt 4.3).

Neuroendokrynnny przełom hormonalny

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie nie jest prawdopodobne w przypadku produktu leczniczego Lutathera, ponieważ produkt leczniczy jest dostarczany jako produkt w „pojedynczej dawce” i „gotowy do użycia” zawierający określoną dawkę aktywności i jest podawany przez osoby upoważnione do postępowania z radiofarmaceutykami po dokonaniu oceny pacjenta przez wykwalifikowanego lekarza. W przypadku przedawkowania należy oczekiwać zwiększenia częstości działań niepożądanych związanych z radiotoksycznością.

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

Co tydzień przez kolejne 10 tygodni należy prowadzić poniższe testy laboratoryjne:

- Monitorowanie parametrów hematologicznych: białych krwinek z rozmazem, płytek krwi i hemoglobiny
- Monitorowanie składu chemicznego krwi: stężenie kreatyniny w surowicy i glikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Radiofarmaceutyki lecznicze, Inne radiofarmaceutyki lecznicze, kod ATC: V10XX04

Mechanizm działania

Lutetu oksodotreotyd (^{177}Lu) wykazuje duże powinowactwo do podtypu 2 receptorów dla somatostatyny (SSTR2). Wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję SSTR2.

Lutet-177 jest radionuklidem emitującym promieniowanie β^- o maksymalnym zakresie penetracji w tkankach wynoszącym 2,2 mm (średni zakres penetracji wynosi 0,67 mm), powodującym zniszczenie docelowych komórek guza przy ograniczonym działaniu na sąsiednie zdrowe komórki.

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

NETTER-1

Badanie III fazy NETTER-1 było wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem ze stratyfikacją, z grupą kontrolną otrzymującą produkt leczniczy porównawczy, prowadzonym w grupach równoległych, porównującym leczenie produktem leczniczym Lutathera (4 dawki 7 400 MBq, jedna dawka co 8 tygodni [± 1 tydzień]) podawanym w skojarzeniu z roztworem aminokwasów i najlepszym leczeniem podtrzymującym (oktreotyd o przedłużonym uwalnianiu [LAR] 30 mg po każdej dawce produktu leczniczego Lutathera i co 4 tygodnie po zakończeniu leczenia produktem Lutathera w celu kontrolowania objawów, zastąpiony przez krótko działający oktreotyd w 4 tygodniowym okresie przed podaniem produktu leczniczego Lutathera) z dużą dawką oktreotydu LAR (60 mg co 4 tygodnie) u pacjentów z nieoperacyjnymi, progresywnymi rakowiakami jelita środkowego z ekspresją receptorów somatostatyny. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival* [PFS]) oceniane według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST w. 1.1), na podstawie zaślepionej oceny niezależnego komitetu oceniającego. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnej odpowiedzi (ang. ORR), całkowite przeżycie (ang. *overall survival* [OS]), czas do progresji guza (ang. *time to tumour progression* [TTP]), bezpieczeństwo stosowania i tolerancję produktu leczniczego oraz jakość życia (ang. *health related quality of life* [HRQoL]).

W momencie przeprowadzania analizy pierwotnej 229 pacjentów objęto randomizacją do grupy otrzymującej produkt leczniczy Lutathera (n=116) lub oktreotyd LAR w dużej dawce (n=113). Dane demograficzne oraz wyjściowa charakterystyka choroby były wyrównane w obu grupach z medianą wieku wynoszącą 64 lata i 82,1% pacjentów rasy białej w populacji ogólnej.

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy PFS (data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r.), liczba potwierdzonych centralnie progresji choroby lub zgonów wynosiła 21 zdarzeń w grupie leczonej produktem leczniczym Lutathera i 70 zdarzeń w grupie leczonej dużą dawką oktreotydem LAR (Tabela 6). Wartość PFS różniła się statystycznie (p<0,0001) pomiędzy grupami leczenia. Mediana PFS dla produktu leczniczego Lutathera nie została osiągnięta w czasie analizy, natomiast dla oktreotydu LAR wynosiła 8,5 miesiąca. Współczynnik ryzyka (HR) dla produktu leczniczego Lutathera wynosił 0,18 (95% CI: 0,11; 0,29), wskazując zmniejszenie o 82% ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera w porównaniu do dużej dawki oktreotydu LAR.

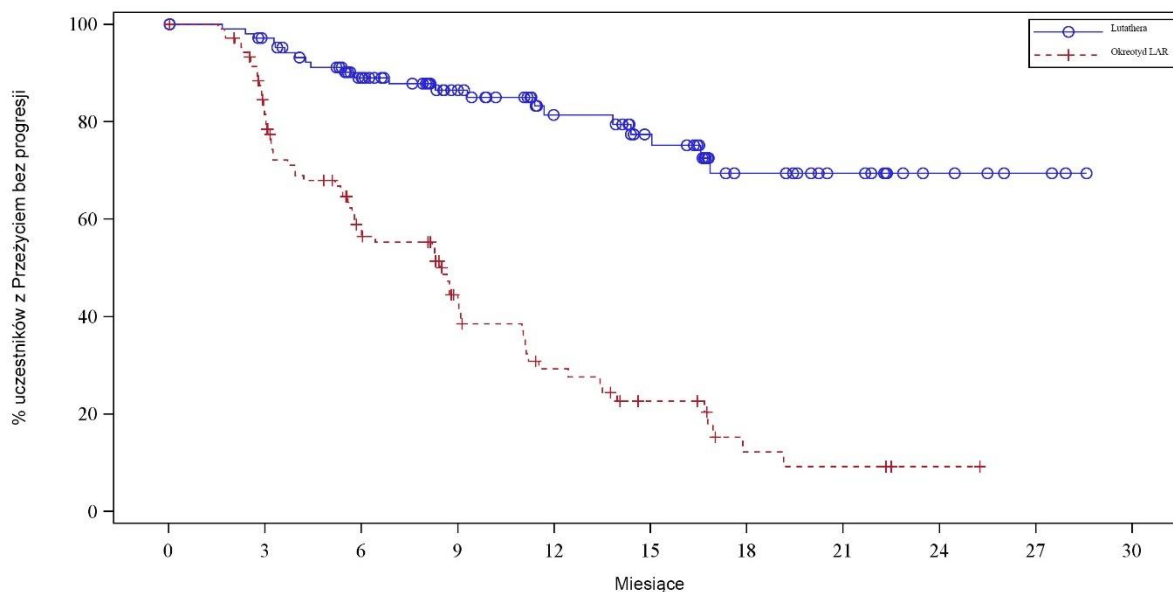
Tabela 6 PFS obserwowane w badaniu III fazy NETTER-1 u pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r. (pełny zestaw analizy [FAS], N=229)

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

N: liczba pacjentów, CI: przedział ufności.

Wykres Kaplana-Meiera PFS dla pełnego zestawu analizy (FAS) z datą graniczną danych 24 lipca 2015 r. przedstawiono w Ilustracji 2.

Ilustracja 2 Krzywe Kaplana-Meiera PFS pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego – data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r. (Badanie III fazy NETTER-1; FAS, N=229)



W dniu analizy statystycznej post-hoc (data graniczna zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r.), uwzględniając dodatkowo 2 randomizowanych pacjentów (N=231), liczba centralnie potwierdzonych przypadków progresji choroby lub zgonów wynosiła 30 zdarzeń w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera i 78 zdarzeń w grupie otrzymującej dużą dawkę oktreotydu LAR (Tabela 7). PFS znamienne różnił się ($p < 0,0001$) pomiędzy grupami leczenia. Mediana PFS dla produktu leczniczego Lutathera wynosiła 28,4 miesiąca, natomiast w grupie otrzymującej dużą dawkę oktreotydu LAR wynosiła 8,5 miesiąca. Współczynnik ryzyka dla produktu leczniczego Lutathera wynosił 0,21 (95% CI: 0,14; 0,33), wskazując 79% zmniejszenie ryzyka dla pacjenta w zakresie progresji lub zgonu w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera w porównaniu do dużej dawki oktreotydu LAR.

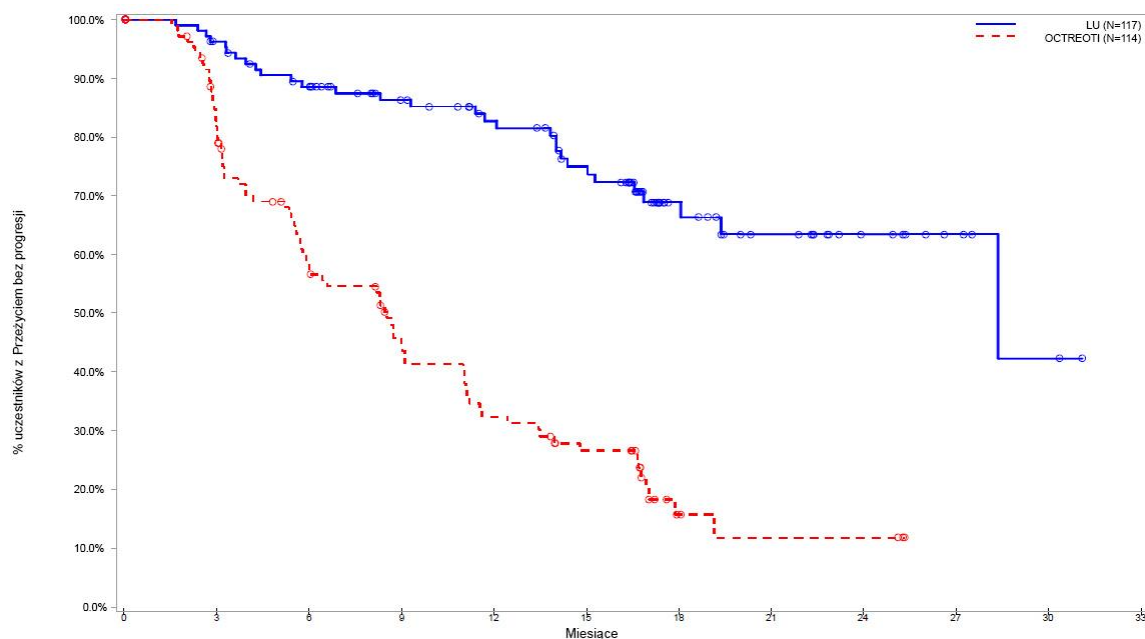
Tabela 7 PFS obserwowane w badaniu III fazy NETTER-1 u pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. (pełny zestaw analizy (FAS), N=231)

	Lek	
	Lutathera i oktretyd LAR	Duża dawka oktreotydu LAR
N	117	114
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby	30	78
Pacjenci nie uwzględnieni w analizie	87	36
Mediana w miesiącach (95%-CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Wartość p testu log-rank	<0,0001	
Współczynnik ryzyka (95%-CI)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: liczba pacjentów, CI: przedział ufności

Wykres PFS Kaplana-Meiera dla FAS z datą zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. przedstawiono na Ilustracji 3.

Ilustracja 3 Krzywe PFS Kaplana-Meiera pacjentów z progresywnymi rakowiakami jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. (badanie III fazy NETTER-1; FAS, N=231)

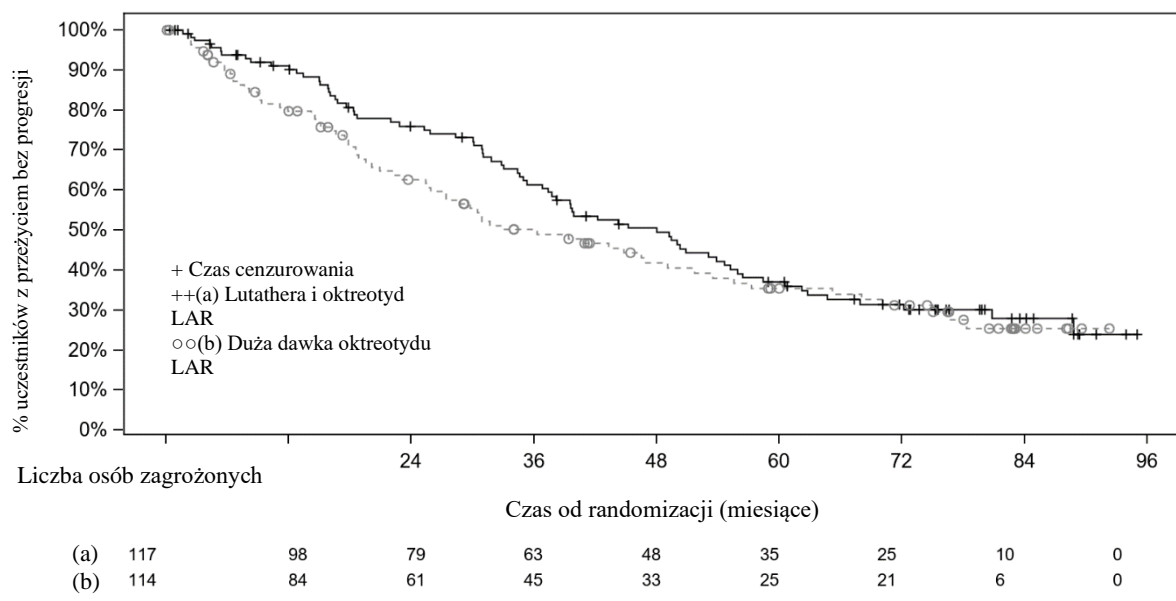


Na moment przeprowadzania śródkresowej analizy współczynnika całkowitego przeżycia OS (data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r.) stwierdzono 17 zgonów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera i 31 zgonów w grupie otrzymującej oktreotydyd LAR w dużej dawce, co dało współczynnik ryzyka równy 0,459 (HR 99,9915% CI: 0,140; 1,506) na korzyść produktu Lutathera. Mediana współczynnika OS nie została osiągnięta w grupie produktu leczniczego Lutathera w czasie odcięcia danych, podczas gdy w grupie z oktreotydem LAR podawanym w dużych dawkach wynosiła 27,4 miesiąca. Śródkresowe wyniki współczynnika OS nie osiągnęły istotności statystycznej. Aktualizacja przeprowadzona około rok później (data zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r.) obejmująca dwóch dodatkowych pacjentów z randomizacją (N=231) wykazała podobny trend z 28 zgonami w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera i 43 zgonami w grupie otrzymującej oktreotydyd LAR w dużej dawce, co dało współczynnik ryzyka HR 0,536 na korzyść produktu leczniczego Lutathera. Mediana współczynnika OS nie została osiągnięta w grupie produktu leczniczego Lutathera w czasie odcięcia danych, podczas gdy w grupie z oktreotydem LAR podawanym w dużych dawkach wynosiła 27,4 miesiąca.

W momencie końcowej analizy współczynnika OS, która miała miejsce 5 lat po randomizacji ostatniego pacjenta (N=231, data graniczna 18 stycznia 2021 r.), mediana czasu obserwacji wynosiła 76 miesięcy w każdej badanej grupie. Odnotowano 73 zgony w grupie z produktem leczniczym Lutathera (62,4%) i 69 zgonów w grupie z oktreotydem LAR w dużej dawce (60,5%), co daje współczynnik ryzyka HR 0,84 (95% CI: 0,60; 1,17; Long-rank test p=0,3039, dwustronny) na korzyść produktu leczniczego Lutathera. Mediana współczynnika OS została wydłużona o klinicznie istotny zakres 11,7 miesiąca u pacjentów randomizowanych w grupie z produktem leczniczym Lutathera w porównaniu z pacjentami randomizowanymi w grupie z oktreotydem LAR w dużej dawce, z medianą OS wynoszącą odpowiednio 48 miesięcy (95% CI: 37,4; 55,2) i 36,3 miesiąca (95% CI: 25,9; 51,7). Ostateczne wyniki współczynnika OS nie osiągnęły istotności statystycznej. W grupie przyjmującej oktreotydyd LAR w dużej dawce 22,8% pacjentów otrzymało kolejne leczenie radioligandem (w tym oksodotreotydu (¹⁷⁷Lu)) w ciągu 24 miesięcy od randomizacji, a 36% pacjentów otrzymało kolejne leczenie radioligandem do daty końcowego odcięcia danych współczynnika OS, co wraz z innymi czynnikami mogło wpłynąć na współczynnik OS w tej podgrupie pacjentów.

Wykres PFS Kaplana Meiera dla FAS z datą zamknięcia bazy danych 18 stycznia 2021 r. przedstawiono na Ilustracji 4.

Ilustracja 4 Krzywe PFS Kaplana-Meiera pacjentów z progresywnymi rakowiakami jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 18 stycznia 2021 r. (badanie III fazy NETTER-1; FAS, N=231)



W obecności nieproporcjonalnych zagrożeń przeprowadzono dodatkową analizę wrażliwości (*ang. restricted mean survival time*) w czasie końcowej analizy współczynnika OS w celu dalszego oszacowania efektu leczenia (Tabela 8). W 60. miesiącu po randomizacji współczynnik całkowitego przeżycia OS był o 5,1 miesiąca (95% CI: -0,5; 10,7) dłuższy w grupie przyjmującej produkt leczniczy Lutathera w porównaniu z grupą otrzymującą oktreotyd LAR w dużej dawce.

Tabela 8 OS według ograniczonego średniego czasu przeżycia (*ang. restricted mean survival time, RMST*) obserwowane w badaniu III fazy NETTER 1 u pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego (FAS, N=231)

		Lutathera i oktreotyd LAR N=117	Duża dawka oktreotydu LAR N=114
24 miesiące	Zgony, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95% CI)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Różnica (95% CI)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 miesięcy	Zgony, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95% CI)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Różnica (95% CI)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 miesięcy	Zgony, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95% CI)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Różnica (95% CI)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 miesięcy	Zgony, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95% CI)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Różnica (95% CI)	5,1 (-0,5; 10,7)	

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

Wyniki wskazują na poprawę całościowej oceny ogólnej jakości życia zależnej od stanu zdrowia do 84. tygodnia w przypadku pacjentów leczonych produktem Lutathera w porównaniu z pacjentami leczonymi okreotydem LAR w dużych dawkach.

ERASMUS

Badanie I/II fazy Erasmus było jednoosrodkowym, otwartym badaniem z jedną grupą mającym na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego Lutathera (4 dawki po 7 400 MBq każda, jedna dawka podawana co 8 tygodni) w skojarzeniu z roztworem aminokwasów u pacjentów z guzami z ekspresją receptorów dla somatostatyny. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 59 lat. Większość pacjentów stanowili Holendrzy (811), a pozostałą część (403) stanowili mieszkańcy różnych krajów europejskich i osoby spoza Europy. Główna analiza obejmowała 811 holenderskich pacjentów z różnymi typami guzów neuroendokrynych (NET) z ekspresją receptorów somatostatyny. Wartość współczynnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie ORR (w tym całkowita odpowiedź [CR] i częściowa odpowiedź [PR] zgodnie z kryteriami RECIST) i czas trwania odpowiedzi (DoR) dla populacji holenderskiej FAS z guzami neuroendokrynymi trzustki i przewodu pokarmowego (GEP) oraz oskrzeli (360 pacjentów) oraz według typu guza przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9 Najlepsza odpowiedź ORR i DoR obserwowana w badaniu I/II fazy Erasmus u holenderskich pacjentów z GEP-NET i NET oskrzeli – (FAS, N=360)

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

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

* Obejmuje foregut, midgut, hindgut; **Foregut NET przedniej części jelita inne niż oskrzelowe i trzustkowe

Całkowitą medianę PFS i OS dla FAS populacji holenderskiej z GEP-NET i NET oskrzeli oraz według typu guza przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10 PFS i OS obserwowane w badaniu I/II fazy Erasmus u holenderskich pacjentów z GEP-NET i NET oskrzeli – (FAS, N=360)

	N	PFS			OS		
		Czas (w miesiącach)			Czas (w miesiącach)		
		Median a	95% CI		Median a	95% CI	
Wszystkie NET*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Oskrzelowy	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Trzustkowy	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Foregut**	12	43,9	10,9	ND	NR	21,3	ND
Midgut	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Hindgut	13	29,4	18,9	35,0	NR	ND	ND

PFS = przeżycie bez progresji choroby; OS = całkowite przeżycie; ND = Nie wykryto, NR = Nie osiągnięto

* Obejmuje foregut, midgut, hindgut; **Foregut NET przedniej części jelita inne niż oskrzelowe i trzustkowe

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Nie obserwowano transchelatacji lutetu-177 pochodzącego z lutetu oksodotretydu (^{175}Lu) do białek surowicy.

Wychwył przez narządy

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

Metabolizm

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

Analiza przeprowadzona za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) próbek moczu pobranych od pacjentów w czasie do 48 godzin po infuzji wykazała, że lutet oksodotretyd (^{177}Lu) w postaci niezmięnionej stanowił niemal 100% w przypadku większości analizowanych próbek (z najniższą wartością wynoszącą ponad 92%), wskazując, że związek jest usuwany z moczem głównie w postaci niezmięnionej.

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

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

Eliminacja

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ocena *in vitro* potencjalnych interakcji

Interakcje metaboliczne i zależne od transporterów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne prowadzone na szczurach wykazały, że pojedyncze wstrzyknięcie dożylnie dawki do 4 550 MBq/kg mc. było dobrze tolerowane i nie obserwowano żadnych zgonów. Podczas testowania tzw. zimnego związku (nieradioaktywnego lutetu oksodotreotydu (^{175}Lu)) podawanego w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym u szczurów i psów w dawce do 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. (szczury) i 3 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. (psy), zimny związek (nieradioaktywny lutetu (^{175}Lu) oksodotreotydu) był dobrze tolerowany u obu gatunków zwierząt i nie obserwowano żadnych zgonów. Nie obserwowano działania toksycznego po podaniu 4 dawek co 2 tygodnie, wynoszących 1 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. tzw. zimnego związku u szczurów i 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. u psów. Ten produkt leczniczy nie jest przeznaczony do regularnego lub ciągłego podawania.

Nie prowadzono badań nad mutagennością ani długoterminowych badań działania rakotwórczego. Dane niekliniczne dotyczące tzw. zimnego związku (nieradioaktywnego lutetu (^{175}Lu) oksodotreotydu) wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają specjalnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy
Sodu octan
Kwas gentyzynowy
Kwas askorbinowy
Kwas pentetynowy
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 12.

6.3 Okres ważności

72 godziny od daty i godziny kalibracji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Nie zamrażać.

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

Wyłącznie do jednokrotnego użycia.

Ostrzeżenia ogólne

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

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

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

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

Procedury podawania należy prowadzić w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko skażenia produktu leczniczego i napromieniania operatora. Używanie odpowiednich osłon jest obowiązkowe.

Niezbędne jest noszenie wodoszczelnych rękawiczek i stosowanie odpowiedniej techniki aseptycznej podczas postępowania z tym produktem leczniczym.

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

Ten preparat radiofarmaceutyczny prawdopodobnie dostarczy względnie dużą dawkę promieniowania u wszystkich pacjentów. Podanie 7 400 MBq może spowodować znaczne zagrożenie dla środowiska.

Może to dotyczyć innych osób mieszkających w tym samym gospodarstwie domowym, co osoby poddawane leczeniu, lub ogółu społeczeństwa zależnie od podanego poziomu aktywności, dlatego należy przestrzegać zasad ochrony przed promieniowaniem (patrz punkt 4.4). W celu uniknięcia jakiegokolwiek skażenia należy podjąć odpowiednie środki ostrożności zgodnie z krajowymi przepisami odnośnie aktywności usuwanej przez organizm pacjenta.

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

Izotop lutetu-177 dla produktu leczniczego Lutathera może być przygotowany przy użyciu dwóch różnych źródeł stabilnych izotopów (lutetu-176 lub iterbu-176), co skutkuje różnym postępowaniem z odpadami. Użytkownik powinien zapoznać się z dostarczoną dokumentacją przed użyciem produktu leczniczego Lutathera, aby zapewnić odpowiednie postępowanie z odpadami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1226/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

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

- Narządem krytycznym jest szpik kostny, jednak przy zastosowaniu zalecanej dawki skumulowanej produktu leczniczego Lutathera 29 600 MBq (4 podania po 7 400 MBq), nie obserwowano żadnej korelacji pomiędzy objawami toksyczności hematologicznej, a podaną całkowitą dawką aktywności lub dawką pochłoniętą przez szpik kostny w badaniu I/II fazy Erasmus lub w badaniu III fazy NETTER-1.
- Nerki nie są krytycznym narządem, jeśli podawana jest równocześnie infuzja roztworu aminokwasów (patrz punkt 4.2).

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

Tabela 11 Szacowana dawka zaadsorbowana lutetu oksodotreotydu (¹⁷⁷Lu) na podstawie danych z badania III fazy NETTER-1 (dozymetria obliczona przy użyciu oprogramowania OLINDA)

Narząd	Dawka zaadsorbowana przez narząd (mGy/MBq) na jednostkę aktywności (n = 20)	
	Średnia	SD
Nadnercza	0,037	0,016
Mózg	0,027	0,016
Piersi	0,027	0,015
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,042	0,019
Ściana dolnej części jelita grubego	0,029	0,016
Jelito cienkie	0,031	0,015
Ściana żołądka	0,032	0,015
Ściana górnej części jelita grubego	0,032	0,015
Ściana serca	0,032	0,015
Nerki	0,654	0,295
Wątroba*	0,299	0,226
Płuca	0,031	0,015
Mięśnie	0,029	0,015
Jajniki***	0,031	0,013
Trzustka	0,038	0,016
Czerwony szpik kostny	0,035	0,029
Komórki osteogenne	0,151	0,268
Skóra	0,027	0,015
Śledziona	0,846	0,804
Jądra**	0,026	0,018
Grasica	0,028	0,015
Tarczycyca	0,027	0,016
Ściana pęcherza moczowego	0,437	0,176
Macica***	0,032	0,013
Całe ciało	0,052	0,027

*n=18 (dwóch pacjentów zostało wykluczonych, ponieważ na wielkość dawki pochłoniętej przez narząd mógł wpływać wychwyty przez przerzuty w wątrobie)

**n=11 (wyłącznie pacjenci płci męskiej)

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

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

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Użytkownik powinien zapoznać się z dostarczoną dokumentacją przed użyciem produktu leczniczego Lutathera, aby zapewnić odpowiednie postępowanie z odpadami (patrz punkt 6.6).

Instrukcja przygotowania

- Podczas podawania roztworu produktu leczniczego Lutathera należy przestrzegać zasad aseptyki i stosować osłony chroniące przed promieniowaniem. Aby zminimalizować narażenie na promieniowanie należy używać szczypiec podczas postępowania z fiolką.
- Przed podaniem produktu należy sprawdzić wzrokowo pod ekranem z osłoną, upewniając się, że nie zawiera widocznych cząstek i przebarwień. W razie stwierdzenia cząstek i (lub) przebarwień fiolkę należy wyrzucić.
- Należy sprawdzić, czy opakowanie nie jest uszkodzone, a za pomocą odpowiedniego skalibrowanego systemu do pomiaru aktywności potwierdzić brak zanieczyszczeń radioaktywnych. Nie używać produktu, jeśli integralność fiołki lub pojemnika z ołowiu została naruszona.
- Nie wstrzykiwać roztworu produktu leczniczego Lutathera bezpośrednio do żadnego innego roztworu do podawania dożylnego.
- Przed i po każdym podaniu produktu leczniczego Lutathera, za pomocą odpowiedniego skalibrowanego systemu do pomiaru aktywności potwierdzić, że rzeczywista ilość aktywności produktu leczniczego Lutathera, która ma być podana pacjentowi, jest równa planowanej ilości aktywności w czasie podania infuzji.
- Nie podawać produktu leczniczego Lutathera w bolusie dożylnym.
- Wkrótce po rozpoczęciu infuzji należy monitorować emisję radioaktywności przez pacjenta za pomocą odpowiedniego skalibrowanego systemu do pomiaru aktywności, aby upewnić się, że dawka leku jest podawana. Podczas infuzji emisja radioaktywności przez pacjenta powinna równomiernie wzrastać, natomiast emisja radioaktywności z fiołki z produktem leczniczym Lutathera powinna się zmniejszać.
- Zaleca się uważne monitorowanie parametrów życiowych pacjenta podczas infuzji.

Dożylna metoda podania

Instrukcja stosowania metody grawitacyjnej (z zaciskiem lub pompą infuzyjną)

1. Wprowadzić igłę o długości 2,5 cm w rozmiarze 20 gauge (krótka igła) do fiolki z produktem leczniczym Lutathera i połączyć ją za pomocą cewnika z 500 ml jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu (stosowanego do przeniesienia roztworu produktu leczniczego Lutathera podczas infuzji). Upewnić się, że krótka igła nie styka się z roztworem produktu leczniczego Lutathera w fiolce i nie podłączać krótkiej igły bezpośrednio pacjentowi. Nie pozwolić, by roztwór chlorku sodu wpływał do fiolki z produktem leczniczym Lutathera przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Lutathera i nie wstrzykiwać roztworu produktu leczniczego Lutathera bezpośrednio do roztworu chlorku sodu.
2. Wprowadzić drugą igłę, tj. igłę o długości 9 cm w rozmiarze 18 gauge (długa igła) do fiolki z produktem leczniczym Lutathera w taki sposób, by długa igła dotykała w pozycji nieruchomej dna fiolki z produktem leczniczym Lutathera przez cały czas trwania infuzji. Połączyć długą igłę z pacjentem przez cewnik dożylny, który został uprzednio wypełniony jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu i który jest stosowany do podawania produktu leczniczego Lutathera w infuzji pacjentowi.
3. Użyć zacisku lub pompy infuzyjnej do regulowania przepływu roztworu chlorku sodu przez krótką igłę do fiolki z produktem leczniczym Lutathera. Roztwór chlorku sodu wpływający do fiolki przez krótką igłę przeniesie roztwór produktu leczniczego Lutathera z fiolki do organizmu pacjenta przez cewnik dożylny połączony z długą igłą w łącznym czasie 30 ± 10 minut, z prędkością wlewu wynoszącą maksymalnie 400 ml/h. Infuzję należy rozpoczynać z mniejszą prędkością wynoszącą < 100 ml/h przez pierwsze 5 do 10 minut, a następnie prędkość wlewu należy zwiększać w zależności od stanu żył pacjenta. Przez cały czas trwania infuzji należy utrzymywać stałe ciśnienie wewnątrz fiolki.
4. W czasie trwania infuzji należy upewnić się, że ilość roztworu w fiolce z produktem leczniczym Lutathera pozostaje na stałym poziomie dokonując wielokrotnie bezpośredniej kontroli wzrokowej w przypadku korzystania z przezroczystego pojemnika z osłoną lub chwytając fiolkę za pomocą szczyptec w przypadku korzystania z ołowianego pojemnika do transportu.
5. Monitorować przepływ produktu leczniczego Lutathera z fiolki do organizmu pacjenta przez cały czas trwania infuzji.
6. Odłączyć fiolkę od linii infuzyjnej z długą igłą i zacisnąć linię do podawania roztworu chlorku sodu po tym, jak poziom radioaktywności ustabilizuje się na co najmniej pięć minut.
7. Po infuzji podać pacjentowi dożylnie 25 ml jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu przez cewnik dożylny.

Instrukcja stosowania metody z pompą perystaltyczną

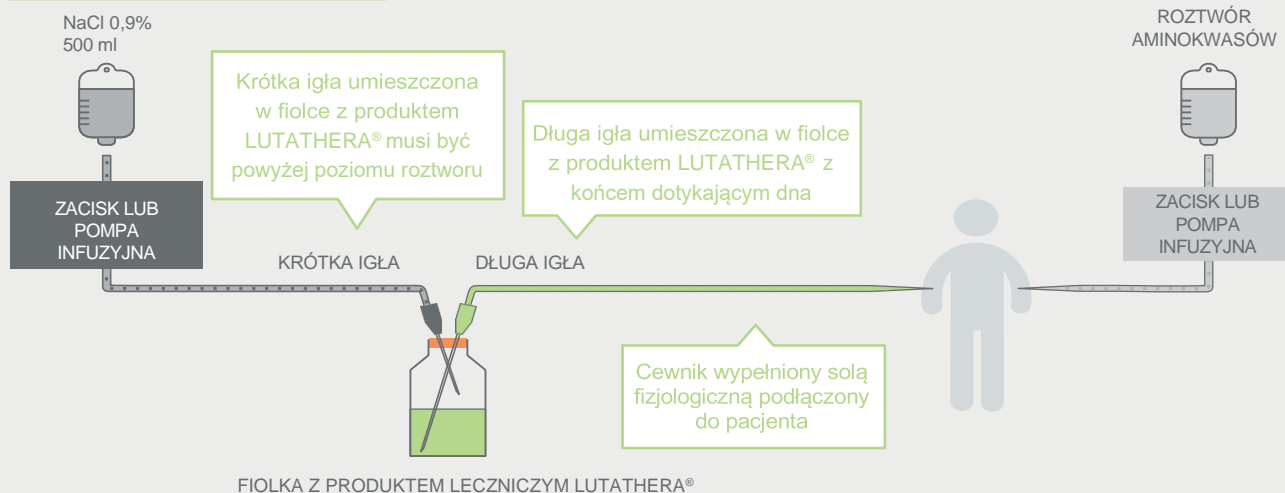
1. Wprowadzić igłę z filtrem o długości 2,5 cm w rozmiarze 20 gauge (krótka igła z odpowietrzeniem) do fiolki z produktem leczniczym Lutathera. Upewnić się, że krótka igła nie styka się z roztworem produktu leczniczego Lutathera w fiolce i nie łączyć krótkiej igły bezpośrednio z pacjentem lub z pompą perystaltyczną.
2. Wprowadzić drugą igłę, tj. igłę o długości 9 cm w rozmiarze 18 gauge (długa igła) do fiolki z produktem leczniczym Lutathera w taki sposób, by długa igła dotykała w pozycji nieruchomej dna fiolki z produktem leczniczym Lutathera przez cały czas trwania infuzji. Podłączyć długą igłę i jałowy 0,9% roztwór chlorku sodu z zaworem trójdrożnym przez odpowiednią rurkę.
3. Połączyć wyjście trójdrożnego zaworu z rurką założoną na wejściu do pompy perystaltycznej, zgodnie z instrukcją producenta pompy.
4. Wypełnić linię infuzyjną otwierając zawór trójdrożny i pompując roztwór z produktem leczniczym Lutathera przez rurkę aż do momentu, gdy roztwór dotrze do wylotu zaworu.
5. Wypełnić cewnik dożylny, który będzie połączony z pacjentem przez otwarcie trójdrożnego zaworu dla jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu i pompowanie jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu do czasu, aż dotrze on do zakończenia rurki z cewnikiem.
6. Połączyć wstępnie wypełniony cewnik dożylny z pacjentem i ustawić zawór trójdrożny w taki sposób, by roztwór produktu leczniczego Lutathera znajdował się na jednej linii z pompą perystaltyczną.
7. Podać odpowiednią objętość roztworu produktu leczniczego Lutathera w infuzji trwającej 30 ± 10 minut, aby dostarczyć żądaną radioaktywność pacjentowi.
8. Po dostarczeniu żądanej aktywności produktu leczniczego Lutathera pacjentowi zatrzymać pompę perystaltyczną, a następnie zmienić położenie zaworu trójdrożnego w taki sposób, by pompa perystaltyczna znajdowała się na jednej linii z jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu. Ponownie włączyć pompę perystaltyczną i podać pacjentowi w infuzji dożylny 25 ml jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu przez cewnik.

Instrukcja stosowania metody z pompą strzykawkową

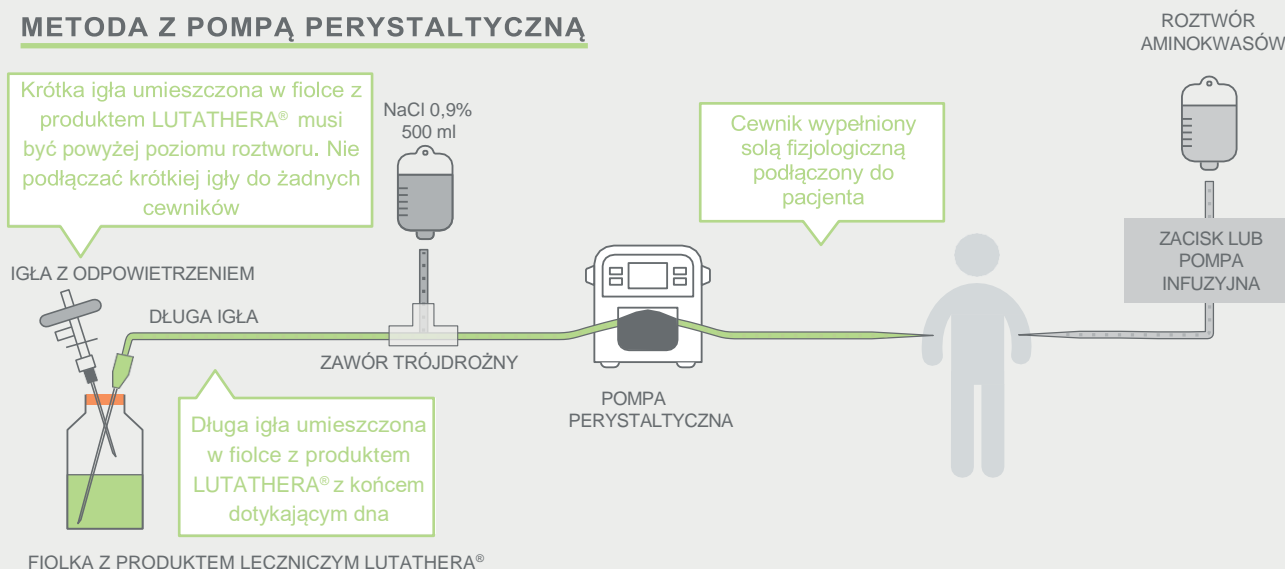
1. Pobrać odpowiednią objętość roztworu produktu leczniczego Lutathera potrzebnego do dostarczenia żądanej radioaktywności przy użyciu jednorazowej strzykawki wyposażonej w osłonę oraz jednorazowej jałowej igły o długości 9 cm w rozmiarze 18 gauge (długa igła). Aby ułatwić pobranie roztworu można użyć igły z filtrem o długości 2,5 cm w rozmiarze 20 gauge (krótka igła z odpowietrzeniem), co zmniejszy opór w fiolce pod ciśnieniem. Należy upewnić się, że krótka igła nie styka się z roztworem produktu leczniczego Lutathera w fiolce.
2. Zamocować strzykawkę w pompie z osłoną i umieścić zawór trójdrożny pomiędzy strzykawką a cewnikiem dożylnym, który został uprzednio wypełniony jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu i który jest stosowany do podawania produktu leczniczego Lutathera w infuzji pacjentowi.
3. Podać w infuzji odpowiednią objętość roztworu produktu leczniczego Lutathera w ciągu 30 ± 10 minut, aby dostarczyć żądaną aktywność pacjentowi.
4. Po dostarczeniu żądanej aktywności produktu leczniczego Lutathera pacjentowi zatrzymać pompę strzykawkową, a następnie zmienić położenie zaworu trójdrożnego w taki sposób, by przepłukać strzykawkę 25 ml jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu. Ponownie włączyć pompę strzykawkową.
5. Po przepłukaniu strzykawki podać pacjentowi dożylnie 25 ml jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu przez cewnik dożylny.

Ilustracja 5 Przegląd metod podawania

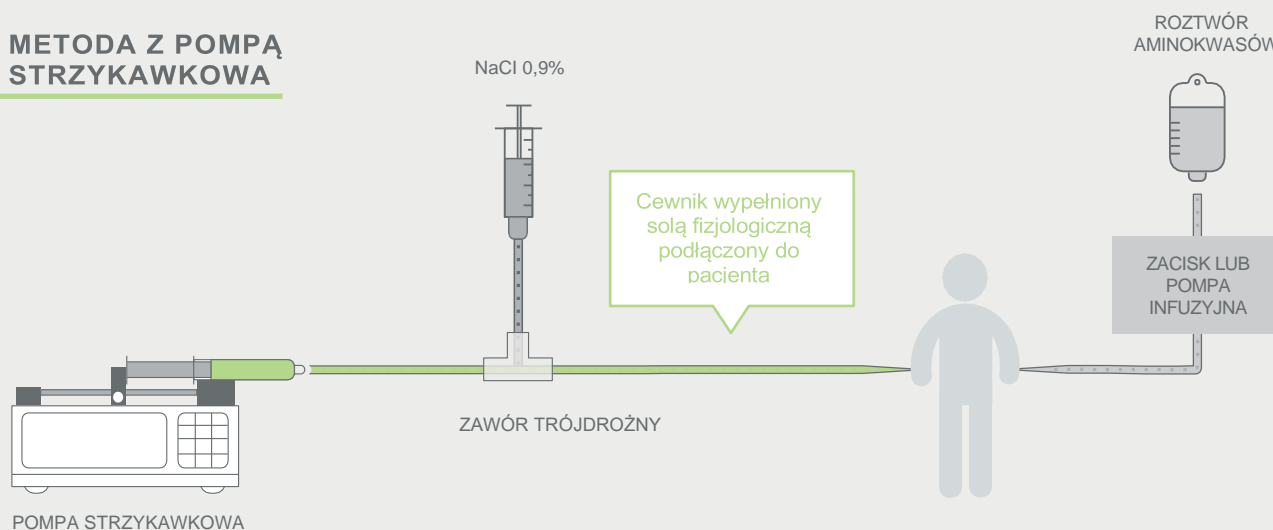
METODA GRAWITACYJNA



METODA Z POMPĄ PERYSTALTYCZNĄ



METODA Z POMPĄ STRZYKAWKOWĄ



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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

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

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

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

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

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

- Ulotkę dla pacjenta
- Przewodnik dla pacjenta

Przewodnik dla pacjenta powinien zawierać następujące podstawowe elementy:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POJEMNIK OSŁONOWY Z OŁOWIU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutathera 370 MBq/ml roztwór do infuzji
lutetu oksodotretyd (^{177}Lu)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

Fiolka nr: {X}

Objętość: {Y} ml

Aktywność w godzinie infuzji: {Z} MBq/ml - {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie dożylnie.

Fiolka jednodawkowa.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem jonizującym (osłona ołowiana).

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1226/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Lutathera 370 MBq/ml roztwór do infuzji
lutetu oksodotretyd (^{177}Lu)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Fiolka jednodawkowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

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

4. NUMER SERII

Nr serii:

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

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

6. INNE



Wytwórca

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

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

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lutathera 370 MBq/ml roztwór do infuzji lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu)

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub innej osoby z fachowego personelu medycznego, która nadzoruje badanie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Lutathera

Lutathera zawiera lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu). Lek ten jest preparatem radiofarmaceutycznym przeznaczonym wyłącznie do terapii.

W jakim celu stosuje się lek Lutathera

Lek Lutathera stosuje się w leczeniu osób dorosłych z określonymi nowotworami (guzami neuroendokrynnymi trzustki i przewodu pokarmowego), których nie można całkowicie usunąć z organizmu pacjenta podczas operacji, nastąpiły przerzuty nowotworu i nie ma już odpowiedzi na obecne leczenie.

Jak działa lek Lutathera

Aby lek był skuteczny na komórkach nowotworu muszą być obecne receptory dla somatostatyny. Lek Lutathera wiąże się z tymi receptorami i emituje promieniowanie jonizujące bezpośrednio do komórek nowotworowych powodując ich śmierć.

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lutathera

Kiedy nie stosować leku Lutathera

- jeśli pacjent ma uczulenie na lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży, uważa, że może być w ciąży bądź nie zostało potwierdzone, że nie jest w ciąży
- u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

Jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji odnosi się do pacjenta przed lub w trakcie leczenia lekiem Lutathera, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub innemu pracownikowi służby zdrowia:

- jeśli u pacjenta występowało lub występuje osłabienie, uczucie zmęczenia, duszność, słaba koncentracja, zakażenia, gorączka, łatwiejsze niż zwykle krwawienia lub powstawanie siniaków bądź trudności z zatamowaniem krwawienia (przedmiotowe i podmiotowe objawy zahamowania czynności szpiku kostnego).
- jeśli u pacjenta występował inny rodzaj nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 5 lat, przerzut do kości, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia) lub radioterapia.
- jeśli u pacjenta występował lub występuje obrzęk stóp i obrzęki wokół kostek, wydalanie zbyt dużej lub niewystarczającej ilości moczu, swędzenie lub trudności ze złapaniem oddechu (przedmiotowe i podmiotowe objawy przewlekłej niewydolności nerek).
- jeśli u pacjenta występowało lub występuje swędzenie i zażółcenie skóry lub zażółcenie białkówki oczu, nudności lub wymioty, uczucie zmęczenia, utrata apetytu, ból w prawej górnej części brzucha, ciemne lub brązowe zabarwienie moczu bądź łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków (przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby).
- jeśli u pacjenta występuje duszność, osłabienie, drętwienie, ból w klatce piersiowej, kołatania serca lub nieprawidłowy rytm serca (przedmiotowe i podmiotowe objawy dużego stężenia potasu we krwi, znane również jako hiperkaliemia).
- jeśli u pacjenta występuje duszność, trudności z oddychaniem w pozycji leżącej bądź obrzęk stóp lub nóg (przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca).
- jeśli u pacjenta występuje nieprawidłowa budowa nerek lub dróg moczowych.
- jeśli u pacjenta występuje nietrzymanie moczu.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub inną osobę z fachowego personelu medycznego, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów po rozpoczęciu leczenia lekiem Lutathera:

- opuchnięcie twarzy/gardła i (lub) trudności z oddychaniem (przedmiotowe i podmiotowe objawy obrzęku naczynioruchowego).
- zaczerwienienie twarzy, biegunka, utrudnione oddychanie ze świszczącym oddechem lub kaszlem, zawroty głowy, uczucie oszołomienia (przedmiotowe i podmiotowe objawy neuroendokrynnego przełomu hormonalnego), które mogą wystąpić w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu leku Lutathera.
- uczucie zmęczenia, utrata apetytu, uczucie zmian rytmu pracy serca, trudności z logicznym myśleniem (przedmiotowe i podmiotowe objawy kwasicy metabolicznej).
- skurcze mięśniowe, osłabienie mięśni, splątanie lub duszność (przedmiotowe i podmiotowe objawy zespołu rozpadu guza). Leczenie lekiem Lutathera (lutetu oksodotretoid (^{177}Lu)) może powodować zespół rozpadu guza z powodu gwałtownego rozpadu komórek guza. Może objawić się nieprawidłowymi wynikami badań krwi, nieregularną akcją serca, niewydolnością nerek lub napadami drgawek w ciągu tygodnia od wdrożenia leczenia. Lekarz prowadzący zleci wykonanie badań krwi, aby monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia zespołu rozpadu guza.

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

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

Przed podaniem leku Lutathera pacjent powinien

- pić duże ilości wody, aby jak najczęściej oddawać mocz w pierwszych godzinach po infuzji.

Dzieci i młodzież

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

Lek Lutathera a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub lekarzowi medycyny nuklearnej o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach dostępnych bez recepty, ponieważ mogą one zakłócać leczenie. Dotyczy to w szczególności analogów somatostatyny lub glikokortykosteroidów (zwanym również kortykosteroidami). W szczególności pacjent może być poproszony o odstawienie i (lub) dostosowanie leczenia analogami somatostatyny przez krótki okres czasu.

W razie wątpliwości czy lek przyjmowany przez pacjenta jest jednym z leków wymienionych wyżej należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

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

Lek Lutathera jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, ponieważ promieniowanie jonizujące jest niebezpieczne dla nienarodzonego dziecka. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia tym lekiem. Jeśli leczenie lekiem Lutathera podczas karmienia piersią jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

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

Jeżeli nie ma pewności, ważne jest, aby poradzić się lekarza medycyny nuklearnej lub innej osoby z fachowego personelu medycznego, która będzie nadzorować procedurę.

Pacjentki powinny stosować skuteczne metody kontroli urodzeń podczas leczenia lekiem Lutathera i przez 7 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Pacjenci powinni stosować skuteczne metody kontroli urodzeń podczas leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę, lekarz prowadzący lub inna osoba z fachowego personelu medycznego sprawdzi, czy pacjentka jest w ciąży wykonując w razie konieczności test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia lekiem Lutathera.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub będzie podejrzewała ciążę po rozpoczęciu leczenia lekiem Lutathera, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu i (lub) lekarzowi medycyny nuklearnej.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Lutathera zawiera sól

Lek zawiera do 81,1 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiole. Odpowiada to 4% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Lutathera

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

Ile podaje się leku Lutathera

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

Podanie leku Lutathera i przebieg procedury

Lek Lutathera jest podawany bezpośrednio do żyły.

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

Oprócz leku Lutathera pacjent otrzyma infuzję aminokwasów w celu ochrony nerek. Może to wywołać nudności i wymioty, dlatego pacjent otrzyma również we wstrzyknięciu lek przeciwwymiotny, który pomoże zmniejszyć takie objawy.

Czas trwania procedury podania

Lekarz medycyny nuklearnej lub inna osoba z fachowego personelu medycznego poinformuje pacjenta o przewidywanym czasie trwania procedury.

Infuzja leku Lutathera trwa 30 ± 10 minut, jednak pełna procedura podania zajmie około 5 godzin. Lekarz będzie regularnie monitorował stan pacjenta w czasie podania.

Monitorowanie leczenia

Leczenie lekiem Lutathera może wpłynąć na komórki krwi, wątrobę i nerki (patrz punkt 4). W związku z tym lekarz prowadzący poprosi pacjenta o regularne wykonywanie badań krwi, w celu sprawdzenia, czy leczenie to jest właściwe i wykrycia jak najwcześniej wszelkich działań niepożądanych leku. W razie konieczności przed wypisaniem pacjenta ze szpitala zostanie także skontrolowana czynność elektryczna serca (za pomocą badania zwanego elektrokardiografią, w skrócie EKG). W razie konieczności na podstawie wyników badań lekarz może zdecydować o opóźnieniu, modyfikacji lub przerwaniu leczenia tym lekiem.

Po podaniu leku Lutathera

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

Ponieważ lek jest radioaktywny, pacjent musi przestrzegać instrukcji opisanych poniżej w celu ograniczenia narażenia innych osób na promieniowanie, chyba, że lekarz udzieli pacjentowi innych wskazówek.

Na podstawie aktualnej wiedzy i doświadczenia w tym zakresie oraz właściwości leku, szacuje się, że ryzyko zdrowia osób mieszkających z pacjentem i ogółu społeczeństwa jest niewielkie.

Kontakt z członkami gospodarstwa domowego pacjenta

Pacjent powinien ograniczyć bliski kontakt (w odległości mniejszej niż 1 metr) z osobami, z którymi mieszka przez 7 dni po otrzymaniu leku Lutathera. Pacjent powinien spać w oddzielnej sypialni przez 7 dni po otrzymaniu leku Lutathera.

Kontakt z dziećmi i (lub) kobietami w ciąży

Po otrzymaniu leku Lutathera zdecydowanie zaleca się ograniczenie bliskiego kontaktu (w odległości mniejszej niż 1 metr) z dziećmi i (lub) kobietami w ciąży do mniej niż 15 minut na dobę przez 7 dni po otrzymaniu leku Lutathera. Pacjent powinien spać w oddzielnej sypialni od dzieci i (lub) kobiet w ciąży, przez 15 dni po otrzymaniu leku Lutathera.

Korzystanie z toalety

Zdecydowanie zaleca się codzienne wypróżnianie i w razie konieczności stosowanie środków przeczyszczających. Ponadto należy często pić płyny i starać się jak najczęściej opróżniać pęcherz w dniu otrzymania leku i w kolejnym dniu. Należy postępować zgodnie z zaleceniem lekarza lub innych osób z fachowego personelu medycznego w zakresie ilości wypijanych płynów.

Należy podjąć specjalne środki ostrożności, aby uniknąć skażenia w ciągu 7 dni po przyjęciu leczenia (dotyczy to wszystkich pacjentów, niezależnie od płci):

- Należy korzystać z toalety w pozycji siedzącej.
- Absolutnie konieczne jest korzystanie za każdym razem z papieru toaletowego.
- Ponadto ważne jest umycie rąk.
- Należy spłukać wszystkie chusteczki i (lub) papier toaletowy w toalecie natychmiast po użyciu.
- Należy spłukać w toalecie wszelkie chusteczki lub inne przedmioty zawierające jakiegokolwiek płyny ustrojowe takie jak krew, mocz i kał. Przedmioty, których nie można spłukać w toalecie, takie jak podpaski i bandaże, należy umieścić w osobnych torbach na odpady z plastiku (zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie „Zalecenia dotyczące odpadów” poniżej).

Prysznic i pranie

Należy podjąć specjalne środki ostrożności w ciągu 7 dni po przyjęciu leczenia:

- Codziennie brać prysznic.
- Należy prać bieliznę, piżamę, prześcieradło i wszelkie części odzieży, które zawierają pot, krew lub mocz, oddzielnie od prania pozostałych osób mieszkających z pacjentem, stosując standardowy cykl prania. Nie ma konieczności stosowania wybielacza, ani dodatkowych cykli płukania.

Osoby z ograniczoną sprawnością ruchową

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

Zalecenia dotyczące wyrzucania odpadków

Wszystkie przedmioty, które powinny zostać wyrzucone, należy wyrzucić do osobnego plastikowego worka na odpady do użytku wyłącznie w tym celu. Należy trzymać plastikowe worki na odpadki oddzielnie od innych śmieci i poza zasięgiem dzieci i zwierząt.

Członek personelu szpitala poinformuje pacjenta jak i kiedy wyrzucać te worki z odpadkami.

Hospitalizacja i opieka w nagłych wypadkach

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

Podróż

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

Inne środki ostrożności

Lekarz lub inna osoba z fachowego personelu medycznego poinformuje pacjenta w razie konieczności zastosowania jakichkolwiek innych szczególnych środków ostrożności po otrzymaniu leku. W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub lekarza medycyny nuklearnej.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lutathera

Istnieje bardzo niewielkie prawdopodobieństwo przedawkowania, ponieważ lek Lutathera jest podawany w pojedynczej dawce w ściśle kontrolowanych warunkach przez lekarza medycyny nuklearnej lub inną osobę z fachowego personelu medycznego przeprowadzającą procedurę podania leku. Jednak w przypadku przedawkowania zostanie wdrożone odpowiednie leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Lutathera, należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej lub innej osoby z fachowego personelu medycznego nadzorującej procedurę.

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek poważne działania niepożądane, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10

- Łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków bądź trudności z zatamowaniem krwawienia (możliwe objawy małej liczby płytek krwi) (małopłytkowość)
- Zakażenia z takimi objawami jak gorączka, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej (możliwe objawy małej liczby białych krwinek) (limfopenia)
- Zmęczenie, osłabienie, bladość skóry lub duszność (możliwe objawy małej liczby czerwonych krwinek) (niedokrwistość)
- Zmęczenie, osłabienie, bladość skóry, duszność, łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków bądź trudności z zatamowaniem krwawienia i zakażenia z takimi objawami jak gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej (możliwe objawy małej liczby krwinek) (pancytopenia)

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10

- Stan paranowotworowy szpiku kostnego skutkujący słabo rozwiniętymi komórkami krwi lub niesfunkcjonującymi odpowiednio krwinkami, z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami niedokrwistości, limfopenii, neutropenii i (lub) małopłytkowości (zespół mielodysplastyczny)
- Zakażenia z takimi objawami, jak gorączka, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej (możliwe objawy małej liczby białych krwinek) (leukopenia i neutropenia)
- Przyrost masy ciała, zmęczenie, wypadanie włosów, osłabienie mięśni, uczucie zimna (możliwe objawy niedoczynności tarczycy) (wtórna niedoczynność tarczycy)
- Pragnienie, mała ilość wydalanego moczu, utrata masy ciała, sucha zaczerwieniona skóra, drażliwość (możliwe objawy odwodnienia)
- Przejściowa, samoograniczająca się utrata przytomności, po której następuje samoistny powrót świadomości (omdlenie)
- Niemiernie bicie serca (zmiana w czynności elektrycznej serca) (wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG)
- Zawroty głowy, uczucie oszołomienia (możliwe objawy niskiego ciśnienia krwi) (hipotensja)
- Oddawanie moczu rzadziej niż zwykle lub oddawanie znacznie mniejszych ilości moczu niż zwykle (możliwe objawy zaburzeń czynności nerek) (niewydolność nerek i ostre uszkodzenie nerek)

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100

- Ból gardła, wodnista wydzielina z nosa, trudności lub ból przy oddychaniu i gorączka (możliwe objawy zakażenia układu oddechowego)
- Kaszel, trudności lub ból przy oddychaniu, świszczący oddech, ból w klatce piersiowej podczas oddychania, gorączka (możliwe objawy zakażenia dolnych dróg oddechowych) (zapalenie płuc)
- Wysypka w postaci małych pęcherzy wypełnionych płynem, występujących na zaczerwienionej skórze, objawy zakażenia wirusowego, które mogą być ciężkie (półpasiec)
- Wirusowe zakażenie oczu (półpasiec oczny)
- Zakażenia gronkowcowe
- Obecność bakterii we krwi (bakteriemia paciorkowcowa)
- Uporczywe uczucie zmęczenia, częste lub ciężkie zakażenia, łatwe występowanie krwawień, utrata masy ciała (możliwe objawy nowotworu szpiku kostnego) (ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka i przewlekła białaczka mielomonocytowa)
- Rak szpiku kostnego skutkujący słabo rozwiniętymi komórkami krwi lub niesfunkcjonującymi odpowiednio krwinkami, z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami niedokrwistości (oporna na leczenie cytopenia z dysplazją jednoliniową)
- Niedokrwistość spowodowana problemami z nerkami (niedokrwistość nerkopochodna)
- Bóle lub złamania kości, uczucie zmęczenia, nasilenie zakażeń, zmiany w częstości oddawania moczu, splątanie, pragnienie, nudności lub wymioty, utrata masy ciała (możliwe objawy niewydolności szpiku kostnego)
- Krwawienia i (lub) powstawanie siniaków pod skórą (możliwe objawy małej liczby płytek krwi) (plamica małopłytkowa)
- Wysypka, swędzenie, pokrzywka, duszność lub trudności z oddychaniem, świszczący oddech lub kaszel, uczucie oszołomienia, zawroty głowy, zmiany w stanie świadomości, spadek ciśnienia krwi, z łagodnym uogólnionym swędzeniem lub bez, zaczerwienienie skóry, obrzęk twarzy/gardła, niebieskie przebarwienie warg, języka lub skóry (objawy ciężkiej reakcji alergicznej) (nadwrażliwość)
- Nadmierne pragnienie, duża ilość wydalanego moczu, zwiększony apetyt przy utracie masy ciała, zmęczenie (objawy dużego stężenia cukru we krwi) (cukrzyca)
- Zaczerwienienie twarzy, zaczerwienienie i nagłe uderzenie ciepła na twarz, które czasami jest mylone z uderzeniami gorąca w okresie menopauzy, biegunka, szybkie bicie serca, świszczący oddech, nagły spadek ciśnienia krwi (możliwe objawy przełomu rakowiaka)
- Nudności, poty, osłabienie, zawroty głowy, drżenie, ból głowy (objawy niskiego stężenia cukru we krwi) (hipoglikemia)

- Szybki i płytki oddech, splątanie, uczucie zmęczenia, ból głowy, senność, brak apetytu, żółtaczka, przyspieszona czynność serca, możliwe objawy kwasicy metabolicznej występujące, gdy organizm produkuje nadmierną ilość kwasu lub gdy nerki nie usuwają wystarczającej ilości kwasu z organizmu (kwasica metaboliczna)
- Widzenie, odczuwanie lub słyszenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- Zmieniony stan świadomości na skutek niewydolności wątroby (możliwe objawy encefalopatii wątrobowej)
- Ucisk na nerwy rdzenia kręgowego, który może być spowodowany guzem lub inną zmianą (ucisk na rdzeń kręgowy)
- Niemierny bicie serca (migotanie przedsionków)
- Nagły, przyspieszający ból w klatce piersiowej, zmęczenie, niemierny bicie serca (możliwe objawy ataku serca) (zawał mięśnia sercowego)
- Przyspieszający ból w klatce piersiowej (możliwe objawy choroby serca) (dusznica bolesna)
- Zapaść spowodowana problemem zdrowotnym, podczas której u pacjenta może wystąpić duszność, blednięcie skóry, zimne poty i suchota w jamie ustnej (wstrząs kardiogeny)
- Zawroty głowy, omdlenie po wstaniu, spadek ciśnienia krwi po wstaniu (hipotonia ortostatyczna)
- Obrzęk i zaczerwienienie żyły (objaw zapalenia żyły)
- Ból w klatce piersiowej, kaszel, czkawka, szybki oddech (objawy nagromadzenia płynu pomiędzy warstwami tkanki wyściełającej płuca i klatkę piersiową) (wysięk opłucnowy)
- Obrzęk jamy brzusznej spowodowany nagromadzeniem płynu (wodobrzusze)
- Zaparcie, obrzęk brzucha, ból brzucha (niedrożność jelit)
- Biegunka, ból brzucha, gorączka (możliwe objawy zapalenia jelita grubego) (zapalenie okrężnicy)
- Wymioty, odbijanie, ból w górnej i dolnej części brzucha z nudnościami i wymiotami lub bez (możliwe objawy zapalenia trzustki) (ostre zapalenie trzustki)
- Krwawe wymioty
- Ostry ból i obrzęk brzucha spowodowany nagromadzeniem płynu (wodobrzusze)
- Ból brzucha, złe samopoczucie ogólne (niedrożność jelit)
- Zmniejszona aktywność enzymów trzustkowych we krwi (zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych)
- Zażółcenie skóry i oczu, nudności, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu (objawy zaburzenia wątroby) (uszkodzenie wątrobowokomórkowe)
- Zażółcenie oczu lub skóry (objawy zaburzenia wątroby) (cholestaza)
- Przekrwienie wątroby
- Niewydolność wątroby
- Ostra przednerkowa niewydolność nerek
- Zgon
- Złamanie obojczyka

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Opuchnięcie twarzy/gardła i (lub) trudności z oddychaniem (przedmiotowe i podmiotowe objawy obrzęku naczynioruchowego)

Inne możliwe działania niepożądane

Inne możliwe działania niepożądane obejmują działania wymienione niżej. Jeśli te działania niepożądane nasiliły się, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub innemu pracownikowi służby zdrowia.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10

- Utrata apetytu
- Nudności
- Wymioty
- Zmęczenie (uczucie zmęczenia)

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10

- Nadmierne pragnienie, duża ilość oddawanego moczu, wzmożony apetyt przy jednoczesnej utracie masy ciała (objawy dużego stężenia cukru we krwi) (hiperglikemia)
- Zaburzenia snu
- Zawroty głowy
- Zaburzone odczuwanie smaku (zaburzenia smaku)
- Ból głowy
- Uczucie braku energii, uczucie zmęczenia (letarg)
- Ból głowy, zawroty głowy (objawy wysokiego ciśnienia krwi) (nadciśnienie)
- Zaczerwienienie twarzy lub uderzenia gorąca na twarz
- Duszność, utrudnione oddychanie (duszność)
- Obrzęk, uczucie sytości w brzuchu
- Biegunka
- Ból żołądka
- Zaparcie
- Ból w górnej części brzucha
- Niestrawność, ból lub uczucie dyskomfortu w środkowej górnej części brzucha (niestrawność)
- Ból brzucha, nudności (zapalenie błony śluzowej żołądka)
- Zażółcenie skóry i oczu, możliwe objawy dużej ilości we krwi barwnika zawartego w żółci (bilirubiny)
- Wypadanie włosów (łysienie)
- Ból mięśni, kości lub stawów
- Skurcze mięśni
- Krew w moczu
- Nieprawidłowe wyniki badań moczu (obecność białek surowicy)
- Reakcja skórna taka jak zaczerwienienie lub obrzęk i ból w miejscu wstrzyknięcia
- Obrzęk dłoni, obrzęki wokół kostek lub obrzęk stóp (obrzęki obwodowe)
- Ból w miejscu wstrzyknięcia
- Dreszcze
- Zmęczenie, dreszcze, ból gardła, ból stawów lub mięśni (choroba grypopodobna)

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100

- Wydzielina z oka ze swędzeniem, zaczerwienieniem i opuchnięciem (objawy zapalenia spojówek)
- Bolesne i częste oddawanie moczu (możliwe objawy zapalenia pęcherza) (zapalenie pęcherza)
- Objawy grypy, takie jak zmęczenie, dreszcze, ból gardła, bóle stawów lub mięśni (grypa)
- Przyrost masy ciała, zmęczenie, wypadanie włosów, osłabienie mięśni, uczucie zimna (objawy niedoczynności tarczycy) (niedoczynność tarczycy)
- Ból kości i stawów, nadmierne wydalanie moczu, ból brzucha, osłabienie, zmęczenie (objawy nadmiernej aktywności przytarczyc) (nadczynność przytarczyc)
- Nudności, duszność, niemierny rytm serca, zmętnienie moczu, zmęczenie i (lub) uczucie dyskomfortu w stawach związane z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych – dużym stężeniem potasu, kwasu moczowego i fosforu oraz małym stężeniem wapnia we krwi (objawy obumierania komórek nowotworowych) (zespół rozpadu guza)

- Nadmierny stres emocjonalny, niepokój (lęk)
- Dezorientacja
- Uczucie przypominające pełzanie owadów po skórze (mrowienie)
- Uczucie przypominające wbijanie igieł (kłucie, pieczenie, cierpięcie lub drętwienie) (parestezje)
- Zaburzone odczuwanie zapachów (omamy węchowe)
- Senność
- Zaburzenia oczu
- Zawroty głowy z uczuciem wirowania (zawroty głowy pochodzenia błędnikowego)
- Szybkie lub nieregularne bicie serca (kołatania)
- Zaczerwienienie i (lub) zaczerwienienie twarzy spowodowane rozszerzeniem naczyń krwionośnych (rozszerzenie naczyń krwionośnych)
- Uczucie zimna dłoni i stóp
- Bładość skóry (bładość)
- Ból gardła (ból części ustnej gardła)
- Wzmoczone wydzielanie płwociny
- Uczucie dławienia
- Suchość w ustach
- Wzdęcia
- Bóle żołądkowo-jelitowe
- Owrzodzenia w jamie ustnej z zapaleniem dziąseł (zapalenie jamy ustnej)
- Jasnoczerwona krew w kale (hematochezja)
- Dyskomfort w brzuchu (dyskomfort w jamie brzusznej)
- Krwawienie z odbytu
- Czarne stolce (smoliste stolce)
- Ból w dolnej części brzucha
- Wysypka
- Suchość skóry
- Obrzęk twarzy
- Nadmierne pocenie się
- Uogólnione swędzenie (świąd uogólniony)
- Nieprawidłowe wyniki badań moczu (obecność leukocytów)
- Mimowolny wyciek moczu (nieutrzymanie moczu)
- Wyniki badań wskazujące na zaburzenia nerek (zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej)
- Zaburzenia nerek
- Zaburzenia czynności nerek
- Nieprawidłowe stwardnienie, obrzęk lub guzek na skórze w miejscu wstrzyknięcia (zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia)
- Zmęczenie, dyskomfort w klatce piersiowej, ból, kołatania (możliwe objawy zaburzenia serca) (dyskomfort w klatce piersiowej)
- Ból w klatce piersiowej
- Gorączka
- Złe samopoczucie ogólne
- Ból
- Samopoczucie odbiegające od normy
- Utrata masy ciała
- Niepełnosprawność fizyczna

Podczas leczenia lekiem Lutathera u pacjenta mogą również wystąpić działania niepożądane polegające na nieprawidłowych wynikach badań krwi, które mogą dostarczyć lekarzowi informacji o funkcjonowaniu pewnych części ciała pacjenta

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10

- Wysoka aktywność następujących enzymów:
 - Gamma-glutamylotransferazy, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi
- Wysokie stężenie kreatyniny we krwi
- Niskie stężenie magnezu i sodu we krwi

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1000

- Wysoka aktywność następujących enzymów:
 - Fosfokinazy kreatynowej we krwi, która może wskazywać na uszkodzenie mięśni, takich jak mięsień serca
 - Dehydrogenazy mleczanowej we krwi, która dostarcza informacji o stanie zdrowia pewnych narządów
- Niskie stężenie potasu, fosforanu, wapnia i albuminy we krwi
- Niskie stężenie sodu, wapnia, mocznika, hemoglobiny glikowanej, katecholamin i białka c-reaktywnego we krwi
- Niski poziom czerwonych krwinek (zmniejszenie wartości hematokrytu)
- Obecność białka w moczu

Podczas leczenia lekiem Lutathera pacjent może być poddawany zabiegom chirurgicznym/medycznym

Często

- Transfuzja krwi

Niezbyt często

- Drenaż płynu z jamy otrzewnej, czyli przestrzeni pomiędzy ścianą brzucha a narządami (drenaż jamy brzusznej)
- Filtrowanie krwi w celu usunięcia z organizmu szkodliwych związków przemiany materii, nadmiaru soli i wody (dializa)
- Założenie stentu
- Drenaż ropnia
- Wprowadzenie zgłębnika do przewodu pokarmowego
- Pobranie komórek macierzystych ze szpiku kostnego pacjenta (pobranie szpiku kostnego)
- Usunięcie polipów z wnętrza okrężnicy zwanej także jelitem grubym (polipektomia)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub lekarzowi medycyny nuklearnej. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lutathera

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

Poniższa informacja przeznaczona jest wyłącznie dla specjalistów:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „Termin ważności”.
- Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem jonizującym (osłona ołowiana).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lutathera

- Substancją czynną leku jest lutetu oksodotretyd (^{177}Lu). Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 370 MBq lutetu oksodotretotydu (^{177}Lu) w dniu i w godzinie kalibracji.
- Pozostałe składniki to: kwas octowy, sodu octan, kwas gentyzynowy, kwas askorbinowy, kwas pentetynowy, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Lutathera zawiera sól”).

Jak wygląda lek Lutathera i co zawiera opakowanie

Lek Lutathera jest przezroczystym, roztworem do infuzji w kolorze bezbarwnym do jasnożółtego, dostarczany w fiolce z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej, zaplombowanym aluminiowym uszczelnieniem.

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

Fiolka jest zamknięta w ołowianym pojemniku z osłoną ochronną.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

Należy zapoznać się z ChPL.