

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lutathera 370 MBq/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje ke dni a hodině kalibrace lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum 370 MBq.

Celkové množství radioaktivity na injekční lahvičku činí v době infuze 7400 MBq. Vzhledem k fixní volumetrické aktivitě 370 MBq/ml v době kalibrace se množství roztoku v injekční lahvičce upraví na objem 20,5–25,0 ml tak, aby byla v době infuze podána potřebná dávka radioaktivity.

Fyzikální vlastnosti

Lutecium-177 má poločas rozpadu 6,647 dne. Tento izotop se rozpadá s emisí β^- záření na stabilní hafnium-177, přičemž největší část paprsků β^- (79,3 %) má maximální energii 0,497 MeV. Průměrná energie tohoto beta záření je přibližně 0,13 MeV. Dochází také ke slabému gama záření, například s energií 113 keV (6,2 %) a 208 keV (11 %).

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,14 mmol (3,2 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lutathera se indikuje k léčbě neresekovatelných nebo metastázujících, progresivních a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), pozitivních na somatostatinový receptor, u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Lutathera smí podávat pouze osoby oprávněné k manipulaci s radiofarmaky v určených zdravotnických zařízeních (viz část 6.6) a poté, co pacienta vyhodnotil kvalifikovaný lékař.

Identifikace pacienta

Před zahájením léčby přípravkem Lutathera je nutno potvrdit nadměrnou expresi somatostatinových receptorů (scintigraficky nebo pomocí pozitronové emisní tomografie – PET) v nádorové tkáni, přičemž nádorová tkáň musí mít záchyt izotopu přinejmenším stejně vysoký jako normální jaterní tkáň.

Dávkování

Dospělí

Doporučený léčebný režim přípravkem Lutathera u dospělých se skládá ze čtyř infuzí po 7400 MBq. Doporučený interval mezi infuzemi je 8 týdnů.

Informace o úpravách dávky pro zvládnutí závažných nebo netolerovatelných nežádoucích účinků jsou uvedeny v příslušné části níže.

Roztok aminokyselin

K zajištění ochrany ledvin je nutno intravenózně podávat roztok aminokyselin po dobu 4 hodin. Infuzi roztoku aminokyselin je třeba zahájit 30 minut před započítáním infuze přípravku Lutathera.

Roztok aminokyselin lze namíchat podle složení uvedeného v tabulce 1, a to v souladu se směrnicemi nemocnice pro sterilní přípravu léčivých přípravků.

Tabulka 1 Složení směsného roztoku aminokyselin

Látka	Objem
L-lysin HCl	25 g*
L-arginin HCl	25 g**
Injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml, tj. 0,9 % (fyziologický roztok) nebo voda pro injekci	1 l
*ekvivalent k 20,0 g lysinu **ekvivalent k 20,7 g argininu	

Alternativně lze využít komerční aminokyselinové roztoky, odpovídající složení popsanému v tabulce 2.

Tabulka 2 Parametry komerčních aminokyselinových roztoků

Parametr	Technické údaje
Obsah L-lysinu HCl	18–25 g*
Obsah L-argininu HCl	18–25 g**
Objem	1–2 l
Osmolalita	< 1 200 mOsmol/kg
*ekvivalent k 14,4–20 g lysinu **ekvivalent k 14,9–20,7 g argininu	

Aminokyselinový roztok obsahující pouze lysin a arginin v množstvích specifikovaných v tabulce 1 je považován za optimální možnost, vzhledem k menšímu celkovému objemu a nižší osmolalitě.

Monitorace léčby

Před podáním přípravku a během léčby je třeba provádět laboratorní testy k posouzení stavu pacienta a případné úpravě terapeutického protokolu (ohledně dávky, intervalu nebo počtu infuzí).

Minimálně je před každou infuzí potřeba provést tyto testy:

- hematologie (hemoglobin [Hb], leukocyty a trombocyty),
- testy funkce ledvin (sérový kreatinin a clearance kreatininu),
- testy jaterní funkce (alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST], sérový albumin, bilirubin).

Tyto laboratorní testy je třeba provádět alespoň jednou za 2 až 4 týdny před podáním a také krátce před podáním přípravku. Doporučuje se je také provádět každé 4 týdny nejméně 3 měsíce po poslední infuzi přípravku Lutathera a dále každých 6 měsíců – k detekci případných opožděných nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Na základě výsledků testů možná bude třeba upravit dávkování.

Úprava dávky

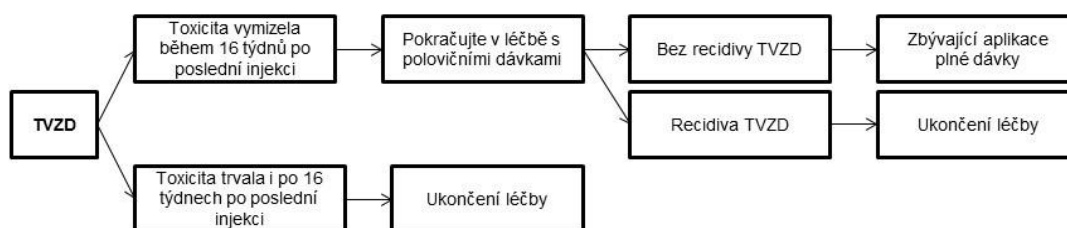
Zvládnutí závažných nebo netolerovatelných nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné přerušení léčby, prodloužení dávkovacího intervalu z 8 na 16 týdnů, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Lutathera (viz tabulka 3 a obrázek 1).

Tabulka 3 Doporučené úpravy dávky přípravku Lutathera pro nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek	Závažnost nežádoucího účinku	Úprava dávky
Trombocytopenie	Stupeň 2 (trombocyty < 75 - 50 x 10 ⁹ /l) ¹ Stupeň 3 (trombocyty < 50 - 25 x 10 ⁹ /l) Stupeň 4 (trombocyty < 25 x 10 ⁹ /l)	Nepodávejte další dávku až do úplné nebo částečné úpravy (stupeň 0 až 1). U pacientů, u nichž dojde k úplné nebo částečné úpravě obnovte léčbu přípravkem Lutathera v dávce 3 700 MBq (100 mCi). Pokud snížená dávka nevede k trombocytopenii stupně 2, 3 nebo 4, podejte v příští dávce 7 400 MBq (200 mCi) přípravku Lutathera. Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera při trombocytopenii 2. nebo vyššího stupně vyžadující zpoždění léčby 16 týdnů nebo déle.
	Opakující se stupeň 2, 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera.
Anemie a neutropenie	Stupeň 3 (Hb < 8,0 g/dl) ¹ ; indikována transfuze Stupeň 4 (následky ohrožující život) Stupeň 3 (absolutní počet neutrofilů (ANC) < 1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /l) Stupeň 4 (ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Nepodávejte další dávku až do úplné nebo částečné úpravy (stupeň 0, 1, nebo 2). U pacientů s úplnou nebo částečnou úpravou obnovte léčbu přípravkem Lutathera v dávce 3 700 MBq (100 mCi). Pokud snížená dávka nevede k anemii nebo neutropenii stupně 3 nebo 4, podejte v příští dávce 7 400 MBq (200 mCi) přípravku Lutathera. Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera při anemii nebo neutropenii 3. nebo vyššího stupně vyžadující zpoždění léčby 16 týdnů nebo déle.
	Opakující se stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera.
Renální toxicita	Definována jako: • Clearance kreatininu méně než 40 ml/min ¹ ; vypočítaná pomocí vzorce dle Cockcrofta a Gaulta se skutečnou tělesnou hmotností, nebo • 40% zvýšení výchozího sérového kreatininu, nebo • 40% snížení výchozího sérového kreatininu; vypočítané pomocí vzorce dle Cockcrofta a Gaulta se skutečnou tělesnou hmotností.	Nepodávejte dávku do úplné úpravy nebo do návratu na výchozí hodnotu. U pacientů s úplnou úpravou nebo návratem na výchozí hodnotu obnovte léčbu přípravkem Lutathera v dávce 3 700 MBq (100 mCi). Pokud snížená dávka nevede k renální toxicitě, podejte v příští dávce 7 400 MBq (200 mCi) přípravku Lutathera. Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera při renální toxicitě vyžadující zpoždění léčby 16 týdnů nebo déle.
	Opakovaná renální toxicita	Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera.

Nežádoucí účinek	Závažnost nežádoucího účinku	Úprava dávky
Hepatotoxicita	Definována jako: • Bilirubinemie vyšší než trojnásobek horní hranice normy (stupeň 3 nebo 4) ² , nebo • Albuminemie ² nižší než 30 g/l s mezinárodním normalizovaným poměrem (INR) > 1,5	Nepodávejte další dávku do úplné úpravy nebo do návratu na výchozí hodnotu. U pacientů s úplnou úpravou nebo návratem na výchozí hodnotu obnovte léčbu přípravkem Lutathera v dávce 3 700 MBq (100 mCi). Pokud snížená dávka nevede k hepatotoxicitě, podejte v příští dávce 7 400 MBq (200 mCi) přípravku Lutathera. Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera pro hepatotoxicitu vyžadující zpoždění léčby 16 týdnů nebo déle.
	Opakovaná hepatotoxicita.	Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera.
Jakákoli další toxicita CTCAE* stupně 3 nebo 4 možná související s přípravkem Lutathera	Stupeň 3 nebo 4	Nepodávejte další dávku až do úplné nebo částečné úpravy (stupeň 0 až 2). U pacientů s úplnou nebo částečnou úpravou obnovte léčbu přípravkem Lutathera v dávce 3 700 MBq (100 mCi). Pokud snížená dávka nevede k toxicitě stupně 3 nebo 4, podejte v příští dávce 7 400 MBq (200 mCi) přípravku Lutathera. Trvale ukončete léčbu přípravkem pro toxicitu 3. nebo vyššího stupně vyžadující zpoždění léčby 16 týdnů nebo déle.
	Opakující se stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem.
¹ Stejně prahové hodnoty platí také pro výchozí hodnoty v době zahájení léčby (viz bod 4.4). ² Pokud jsou na počátku léčby pozorovány stejné prahové hodnoty, je třeba zvážit zahájení léčby po posouzení přínosu a rizika (viz bod 4.4). * CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute (Terminologická kritéria nežádoucích účinků, Národní institut pro rakovinu)		

Obrázek 1 Přehled úprav dávky



TVZD: Toxicita vyžadující změnu dávky

Mezi další důvody, kdy je třeba zvážit dočasné přerušování podávání přípravku Lutathera, patří výskyt souběžného onemocnění (např. infekce močových cest), které by podle lékaře mohlo zvýšit rizika spojená s podáváním přípravku Lutathera a které má být vyřešeno nebo stabilizováno před pokračováním léčby, nebo větší chirurgický zákrok, kdy má být léčba pozastavena na 12 týdnů po operaci.

Specifické skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky, protože z klinických zkušeností nevyplývají žádné rozdíly v odpovědi mezi staršími a mladšími pacienty. Ovšem vzhledem ke zvýšenému riziku hematotoxicity, popsanému u starších pacientů (≥ 70 let), je tuto populaci vhodné pečlivě sledovat, aby byla možná rychlá úprava dávky (TVZD).

Porucha funkce ledvin

Podávanou dávku je třeba pečlivě zvážit u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože u těchto pacientů hrozí zvýšená expozice radiaci. Farmakokinetický profil a bezpečnost oxodotretotidu značeného luteciem (^{177}Lu) u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stádiu nebyly ověřovány v klinických studiích. Léčba přípravkem Lutathera je u pacientů se závažným selháním ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min kontraindikována (viz bod 4.3). Léčba přípravkem Lutathera u pacientů s výchozí hodnotou clearance kreatininu < 40 ml/min (za použití vzorce dle Cockcrofta a Gaulta) se nedoporučuje. U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu ≥ 40 ml/min se nedoporučuje žádná úprava dávky. Nicméně jelikož je známo, že tento léčivý přípravek je rozhodující měrou vylučován ledvinami, funkce ledvin má být během léčby častěji sledována, protože u těchto pacientů může být vyšší riziko toxicity.

Další podrobnosti o léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin najdete v tabulce 3 v bodě 4.2 a v bodě 4.4.

Porucha funkce jater

Podávanou dávku je třeba pečlivě zvážit u pacientů s poruchou funkce jater, protože u těchto pacientů hrozí zvýšená expozice radiaci. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky. Farmakokinetický profil a bezpečnost oxodotretotidu značeného luteciem (^{177}Lu) u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 násobek horní hranice normálu, bez ohledu na hladinu AST) nebyl ověřován v klinických studiích, proto mají být tyto pacienti léčeni přípravkem Lutathera pouze po pečlivém posouzení poměru přínosů a rizik.

Další podrobnosti o léčbě pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater najdete v tabulce 3 v bodě 4.2 a v bodě 4.4.

Pediatriká populace

Přípravek Lutathera nemá v indikaci léčby GEP-NET (s vyloučením neuroblastomu, neurognglioblastomu a feochromocytomu) u pediatriké populace žádné relevantní použití.

Způsob podání

Přípravek Lutathera je určen k intravenóznímu podání. Jedná se o radiofarmakum připravené k použití již při dodání, určené pouze k jednorázovému použití.

Přípravek je nutno podávat pomalou intravenózní infuzí po dobu přibližně 30 minut, a to současně s roztokem aminokyselin, aplikovaných intravenózní infuzí kontralaterálně. Tento léčivý přípravek nesmí být aplikován jako bolus.

Nejméně 30 minut před zahájením infuze aminokyselin je třeba provést premedikaci antiemetikem, aby se dosáhlo plné antiemetické účinnosti vybraného přípravku podle příslušných informací o přípravku.

Přípravek Lutathera se doporučuje podávat gravitační infuzí, která je podrobněji popsána dále v této části. Ošetřující lékaři mohou použít další metody považované za vhodné a bezpečné, včetně použití infuzních pump, zejména je-li nutné snížit dávku. Během podání je třeba zajistit doporučená preventivní opatření radiační bezpečnosti bez ohledu na metodu infuze (viz bod 6.6).

Přípravek Lutathera je třeba podávat přímo z původního obalu. Injekční lavička se nesmí otvírat, roztok se také nesmí přelévat do jiného obalu. Při aplikaci se má používat pouze jednorázový materiál. Léčivý přípravek je třeba podávat intravenózními katetrem, zavedeným do žíly pouze k tomuto účelu.

Požadavky

Skladování injekční lahvičky

- Uchovávejte buď v kontejneru z polymethylmethakrylátu – PMMA (transparentní odstíněný kontejner umožňující přímou vizuální kontrolu lahvičky),
- nebo v oloveném kontejneru, v němž je přípravek dodáván.

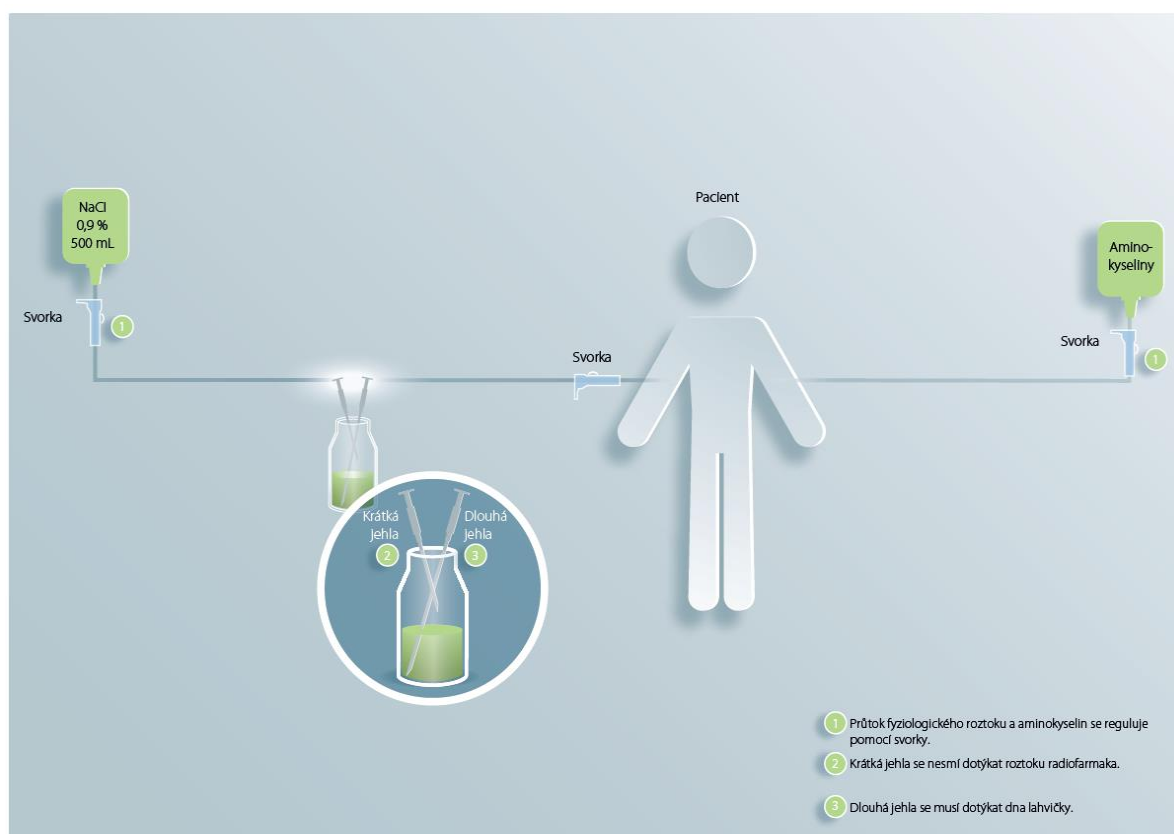
Příprava místnosti a vybavení

- Místnost aplikace přípravku:
 - Podlahy a nábytek mají být pokryty savým papírem, aby se zabránilo náhodné kontaminaci.
- Léčivé přípravky k podání:
 - jedna injekční lahvička přípravku Lutathera,
 - jeden vak s 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml – 0,9%),
 - vak(y) s roztokem aminokyselin,
 - antiemetikum.
- Pomůcky a vybavení:
 - dva infuzní stojany,
 - jedna dlouhá jehla (doporučeno 90 – 100 mm, velikost 18),
 - jedna krátká jehla (doporučeno 25 mm, velikost 20),
 - dva intravenózní sety pro gravitační infuzi se svorkou k regulaci nebo zastavení průtoku (jeden pro přípravek Lutathera, druhý pro roztok aminokyselin),
 - dva periferní intravenózní plastové katetry,
 - jedna sterilní hadička se svorkou k regulaci nebo zastavení průtoku,
 - klišťky (k manipulaci s injekční lahvičkou Lutathera),
 - kalibrovaný systém k měření radioaktivity a Geigerův čítač k monitorování radioaktivity přípravku Lutathera.

Připojení lahvičky Lutathera k hadičce (viz také obrázek 2)

- Hadička má být předem naplněna roztokem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a pak připojena k venóznímu katetru, již zavedenému do paže pacienta.
- Infuzní set má být připojen k vaku s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a předem naplněn otevřením svorky.
- Do lahvičky s přípravkem Lutathera má být zavedena krátká jehla tak, aby se nedotýkala roztoku radiofarmaka. Tím se vyrovná tlak a sníží se riziko úniku.
- Krátká jehla má být poté připojena k předem naplněnému infuznímu setu.
- Dlouhá jehla má být připojena k naplněné hadičce a potom zavedena do lahvičky s přípravkem Lutathera tak, aby se dotýkala jejího dna. Jen tak bude možné využít celý objem radiofarmaka.
- Průtok radiofarmaka se má regulovat pomocí svorek.

Obrázek 2 Gravitační infuze – přehled postupu zapojení hadičky



Postup podání (gravitační infuze)

Během infuze proud injekčního roztoku 0,9% chloridu sodného zvyšuje tlak v lahvičce Lutathera a tím usnadňuje vytékání přípravku do katetru zavedeného do periferní žíly pacienta.

Během infuze se doporučuje pečlivé monitorování vitálních funkcí.

1. Do periferní žíly na každé ruce pacienta má být zaveden jeden intravenózní plastový katetr.
2. Katetry mají být připojeny k infuznímu setu (jeden k setu Lutathera, druhý k roztoku aminokyselin).
3. Nejméně 30 minut před zahájením infuze aminokyselin je třeba provést premedikaci antiemetiky (viz bod 4.2).
4. Podávání aminokyselin je třeba zahájit 30 minut před infuzí Lutathera, a to rychlostí 250 až 500 ml/h (v závislosti na objemu). Aminokyseliny se podávají po dobu čtyř hodin. Při silné nevolnosti nebo zvracení během aplikace aminokyselin lze podat antiemetikum jiné farmakologické třídy.
5. Radioaktivitu v lahvičce Lutathera je třeba změřit bezprostředně před použitím, a to pomocí kalibrovaného systému k měření radioaktivity.
6. Infuze přípravku Lutathera má začít 30 minut po začátku infuze aminokyselin, a to rychlostí přibližně 400 ml/h (tato rychlost je pouze orientační; infuze má začít nižší rychlostí < 100 ml/h po dobu prvních 5 až 10 minut a poté má být rychlost zvýšena v závislosti na stavu žil pacienta). Přípravek Lutathera je třeba podávat 30 ± 10 minut. Po celou dobu infuze je třeba udržovat konstantní tlak uvnitř lahvičky přípravku.
7. Podávání přípravku je třeba zahájit prvně otevřením hadičky připojené k periferní žíle pacienta a následně má být otevřen infuzní set připojený k vaku injekčního roztoku 0,9% chloridu sodného. Zvýšení nebo snížení tlaku uvnitř lahvičky je třeba kompenzovat úpravou výšky infuzního stojanu. Pokud je to možné, mělo by být zabráněno pohybům pacientovy paže (flexe nebo extenze do krajní polohy může vést ke kompresi žíly).
8. Po celou dobu infuze je třeba sledovat tok přípravku z lahvičky do těla pacienta. Krátce po zahájení infuze je třeba změřit radioaktivní záření přes hrudník pacienta pomocí Geigerova čítače a ověřit tak přítomnost přípravku v krvi. Další kontroly záření je vhodné provádět každých pět minut na úrovni hrudníku pacienta a lahvičky. Během infuze by mělo záření z hrudníku pacienta neustále stoupat, zatímco z lahvičky by mělo klesat.
9. Lahvičku je třeba udržovat pod rovnoměrným tlakem, aby byl podán celý objem přípravku. Hladina roztoku v lahvičce by měla po celou dobu infuze zůstat konstantní. Vizuální kontroly hladiny roztoku je třeba opakovat během infuze přímou vizuální kontrolou (při použití PMMA kontejneru), nebo použitím kleští pro manipulaci s lahvičkou (při použití olověného přepravního kontejneru).
10. Infuze má být ukončena, jakmile záření z lahvičky bude po několik minut (nebo při dvou po sobě jdoucích měřeních) stabilní. Toto je jediné kritérium, na jehož základě se lze přesvědčit o dokončení infuze. Objem injekčního roztoku 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného, potřebného k podání celé infuze, se může lišit.
11. Celkové podané množství radioaktivity je rovno aktivitě v lahvičce před infuzí minus její zbytková aktivita po infuzi. Měření je třeba provádět pomocí kalibrovaného systému.

Celý postup podání přípravku Lutathera gravitační infuzí najdete v následující tabulce:

Tabulka 4 Postup pro podání antiemetika, roztoku aminokyselin a přípravku Lutathera

Podané látky	Čas zahájení (min)	Rychlost infuze (ml/h)	Doba trvání
Antiemetikum	Nejméně 30 minut před roztokem aminokyselin	Podle příbalové informace	Podle příbalové informace
Roztok aminokyselin, připravený v nemocnici (1 l) nebo komerční (1–2 l)	0	250 – 500 v závislosti na objemu	4 hodiny
Lutathera s injekčním roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného	30	Až 400	30 ± 10 minut

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 12.

Pokyny k přípravě pacienta viz bod 4.4.

Doporučení pro případ extravazace viz bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Zjištěné nebo předpokládané těhotenství nebo případy, kdy těhotenství nebylo vyloučeno (viz bod 4.6).
- Selhání ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Individuální odůvodnění přínosu/rizika

U každého pacienta musí být expozice radiaci odůvodněna pravděpodobným přínosem. Podaná dávka musí v každém případě být ta nejnižší, která ještě zajistí potřebné terapeutické účinky.

Vzhledem k mechanismu účinku a tolerančnímu profilu přípravku Lutathera se nedoporučuje zahájit léčbu přípravkem Lutathera u pacientů s negativními nebo smíšenými viscerálními lézemi somatostatinového receptoru podle zobrazení somatostatinového receptoru.

Myelosuprese

Vzhledem k možnému výskytu nežádoucích účinků je nutné sledovat krevní obraz před zahájením léčby a během léčby a do vymizení případné toxicity (viz bod 4.2). U pacientů se zhoršenou hematologickou funkcí a u pacientů, kteří podstoupili předchozí chemoterapii nebo externí radioterapii (zahrnující více než 25 % kostní dřeně), může být během léčby přípravkem Lutathera vyšší riziko hematologické toxicity. Zahájení léčby se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou hematologické funkce na začátku léčby (např. Hb < 4,9 mmol/l nebo 8 g/dl, trombocyty < 75 g/l nebo $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ nebo leukocyty < 2 g/l nebo $2000/\text{mm}^3$) (kromě lymfopenie).

Myelodysplastický syndrom a akutní leukemie

Po léčbě přípravkem Lutathera byl pozorován pozdní nástup myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní leukémie (AL) (viz bod 4.8), které se vyskytly přibližně 29 měsíců (9 – 45) u MDS a 55 měsíců (32 – 125) u AL po první infuzi přípravku Lutathera. Etiologie sekundárních myeloidních novotvarů souvisejících s terapií (t-MN) je nejasná. Jako potenciální rizika a/nebo prediktivní faktory pro MDS/AL jsou považovány faktory jako věk > 70 let, porucha funkce ledvin, výchozí cytopenie, předchozí počet terapií, předchozí expozice chemoterapeutickým látkám (konkrétně alkylačním látkám) a předchozí radioterapie.

Renální toxicita

Oxodotreotid značený luteciem (^{177}Lu) je téměř výhradně eliminován ledvinami, takže je nutné současně podávat roztok aminokyselin, obsahující L-lysin a L-arginin. Roztok aminokyselin brzdí zpětné vstřebávání oxodotreotidu značeného luteciem (^{177}Lu) prostřednictvím proximálních tubulů, což výrazně snižuje radiační zatížení ledvin (viz bod 4.2). Při podávání doporučené souběžné infuze roztoku aminokyselin po dobu čtyř hodin bylo hlášeno snížení expozice ledvin radioaktivnímu záření v průměru o 47 %.

Při úpravách dávky přípravku Lutathera se doporučuje ponechat roztok aminokyselin v původním objemu.

Pacientům doporučte co nejčastější močení během podávání roztoku aminokyselin a několik hodin poté.

Před zahájením léčby, během ní a alespoň jeden rok po ní je nutno kontrolovat funkci ledvin podle koncentrace kreatininu v séru a vypočtené clearance kreatininu (viz bod 4.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin na počátku léčby nebo s morfoloickými abnormalitami ledvin nebo močových cest může být vyšší riziko toxicity. Léčba přípravkem Lutathera u pacientů s clearance kreatininu < 40 ml/min (s použitím vzorce dle Cockcrofta a Gaulta) na začátku léčby se nedoporučuje. U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu ≥ 40 ml/min se doporučuje častější sledování funkce ledvin (viz bod 4.2).

U pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min je třeba vzít v úvahu také zvýšené riziko přechodné hyperkalemie způsobené roztokem aminokyselin (viz Varování a opatření týkající se současně podávaného renálního protektivního roztoku aminokyselin).

Jaterní toxicita

Vzhledem k tomu, že mnoho pacientů léčených přípravkem Lutathera má jaterní metastázy, změny v jaterní funkci mohou být u pacientů poměrně časté. Pacienti s jaterními metastázami nebo s již dříve pokročilým poškozením jater mohou být vystaveni zvýšenému riziku hepatotoxicity v důsledku radiační expozice. Proto se během léčby doporučuje sledovat sérové hladiny ALT, AST, bilirubinu a sérového albuminu (viz bod 4.2).

Pacienti s výchozí poruchou funkce jater buď s celkovou hladinou bilirubinu > 3 násobkem horní hranice normálu, nebo s albuminemií < 30 g/l a INR $> 1,5$, mají být léčeni přípravkem Lutathera pouze po pečlivém posouzení přínosu a rizika (viz bod 4.2).

Nauzea a zvracení

Aby se předešlo nevolnosti a zvracení souvisejícím s léčbou, je třeba podat intravenózní bolus antiemetika alespoň 30 minut před zahájením infuze roztoku aminokyselin k dosažení plné antiemetické účinnosti (viz bod 4.2).

Souběžné použití analogů somatostatinu

Somatostatin a jeho analoga se kompetitivně váží na somatostatinové receptory a mohou ovlivňovat účinnost přípravku Lutathera (viz bod 4.5).

Neuroendokrinní hormonální krize

Po léčbě přípravkem Lutathera může dojít k metabolické krizi způsobené nadměrným uvolněním hormonů nebo bioaktivních látek. V některých případech (např. u pacientů se špatnou farmakologickou kompenzací příznaků) je tedy vhodné zvážit observaci formou jednodenní hospitalizace. V případě hormonální krize se doporučuje zajistit intravenózní podávání vysokých dávek analogů somatostatinu, intravenózní podání tekutin, kortikoidy a korekci elektrolytové dysbalance u pacientů s průjemem nebo zvracením.

Syndrom nádorového rozpadu

Byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu po radioterapii léčivými přípravky obsahujícími lutecium-177. Vyšší riziko této komplikace je u pacientů s anamnézou ledvinové insuficience a vysokou nádorovou zátěží, takže tyto pacienty je třeba léčit se zvýšenou opatrností. Při zahájení léčby a v jejím průběhu je třeba kontrolovat renální funkci a bilanci elektrolytů.

Pravidla ochrany před radioaktivním zářením

Přípravek Lutathera je třeba vždy podávat intravenózním katetrem, zavedeným pouze k tomuto účelu. Správnou pozici katetru je třeba kontrolovat před infuzí i dále v jejím průběhu.

Pacienty léčené přípravkem Lutathera izolujte od ostatních, a to během podání přípravku a potom až do doby, než jejich záření klesne pod zákonem danou mez, obvykle 4–5 hodin po podání přípravku. Doby, kdy pacient může opustit kontrolovaný prostor nemocnice, tj. kdy expozice pro další osoby poklesne pod zákonem danou mez, musí stanovit radiolog.

Pacientům se má doporučit, aby po podání přípravku Lutathera co nejčastěji močili. Zároveň by také měli být instruováni, aby v den infuze a den poté pili podstatné množství vody (jednu sklenici za hodinu), aby se látka z těla snáze vyplavila. Rovněž by mělo být doporučeno, aby chodili každý den na toaletu a v případě potřeby používali projímadlo. Moč a výkaly je nutno likvidovat v souladu s místními předpisy.

Pokud nedošlo ke kontaminaci pacientovy pokožky, například vinou netěsnosti infuzního systému nebo močové inkontinence, pokožka a obsah zvratků patrně nebudou radioaktivní. Přesto se však při zajišťování standardní péče nebo vyšetření zdravotnickými přístroji či jinými prostředky, které přijdou do kontaktu s kůží (např. při EKG) doporučují dodržovat základní ochranná opatření, jako je použití rukavic, instalace materiálu/elektrody před zahájením infuze radiofarmaka a jejich výměnu po měření, a případně kontrola radioaktivní kontaminace těchto prostředků po jejich použití.

Před propuštěním pacienta musí radiolog vysvětlit potřebná pravidla ochrany před radiací při styku s dalšími členy stejné domácnosti a třetími stranami, a všeobecná ochranná opatření, která pacient po léčbě musí dodržovat během každodenních činností (jak je uvedeno v následujícím odstavci a v příbalové informaci), aby se minimalizovala expozice ostatních osob radiaci. Je třeba omezit blízký kontakt (méně než 1 metr) s dalšími osobami po dobu 7 dnů po každém podání přípravku Lutathera. U dětí a/nebo těhotných žen má být blízký kontakt (méně než 1 metr) omezen na méně než 15 minut denně po dobu 7 dnů. Pacienti mají po každém podání přípravku Lutathera spát 7 dní v oddělené ložnici od ostatních lidí. Pacienti mají spát v oddělených ložnicích od dětí a/nebo těhotných žen po dobu 15 dnů.

Doporučená opatření v případě extravazace

Je třeba nosit rukavice nepropustné pro vodu. Je nutno okamžitě zastavit infuzi léčivého přípravku a odstranit zařízení, zajišťující podávání léku (katetr atd.). Je třeba informovat radiologa a farmaceuta, který má na starosti radiofarmaka.

Veškeré materiály obsažené v zařízení na podávání je zapotřebí ponechat, aby bylo možno změřit zbytkovou radioaktivitu a aktivitu látky, která byla skutečně podána a určit absorbované množství. Místo extravazace je třeba označit neodstranitelným popisovačem a pokud je to možné, vyfotografovat. Doporučujeme také zapsat čas, kdy došlo k extravazaci a odhadované množství úniku. Pro pokračování infuze přípravku Lutathera je povinné použít nový katetr a pokud možno jej umístit do protilehlého žilního vstupu.

Na straně, kde došlo k extravazaci, není možno podávat žádný další léčivý přípravek. Aby se urychlilo rozptýlení léčivého přípravku a zabránilo se jeho uložení v tkáni, doporučuje se zvýšit proudění krve zvednutím postižené paže. V závislosti na situaci je třeba zvážit aspiraci uniklé kapaliny, propláchnutí injekcí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) určeného k injekční aplikaci, nebo aplikaci teplého obkladu nebo vyhřívací dečky, aby se urychlila vazodilatace.

Je zapotřebí léčit symptomy, zejména zánět a/nebo bolest. Podle situace by měl radiolog pacienta informovat o rizicích, spojených s poraněním při extravazaci a poskytnout rady týkající se možného řešení a potřebných následných požadavků. Místo, kde k extravazaci došlo, se musí sledovat až do propuštění pacienta z nemocnice. V závislosti na závažnosti by se tato událost měla prohlásit za nežádoucí účinek.

Pacienti s močovou inkontinencí

Během prvních 2 dnů po podání tohoto léčivého přípravku je třeba přijmout zvláštní opatření u pacientů s močovou inkontinencí, aby nedošlo k radioaktivní kontaminaci okolí. To zahrnuje i náležité zacházení s jakýmkoli materiálem, které mohou být kontaminovány močí.

Pacienti s metastázami v mozku

Žádné údaje o účinnosti u pacientů s metastázami na mozku nejsou k dispozici, v těchto případech proveďte posouzení přínosu a rizika individuálně.

Sekundární maligní neoplazma

Expozice ionizujícímu záření je spojena s rozvojem rakoviny a potenciálním vývojem dědičných vad. Dávka radiace, která vzniká při terapeutické expozici, může vést ke zvýšenému výskytu rakoviny a mutací. Ve všech případech je nezbytné zajistit, aby rizika spojená s expozicí radiaci byla menší, než rizika plynoucí z nemoci samotné.

Ostatní pacienti s rizikovými faktory

Pacienti s některým z níže uvedených stavů jsou náchylnější k rozvoji nežádoucích účinků. Proto se během léčby doporučuje tyto pacienty častěji sledovat. V případě toxicity vyžadující změnu dávky viz tabulka 3.

- Kostní metastázy;
- Předchozí onkologické radiometabolické terapie sloučeninami ¹³¹I nebo jakákoli jiná terapie využívající nestíněné radioaktivní zdroje;
- Anamnéza dalších maligních nádorů, pokud není pacient považován za pacienta v remisi po dobu nejméně 5 let.

Zvláštní upozornění a opatření týkající se současně podávaného roztoku aminokyselin pro ochranu ledvin

Hyperkalemie

U pacientů, kterým je podáván arginin a lysin může dojít k přechodnému zvýšení sérových hladin draslíku, které se obvykle vrátí k normálním hodnotám do 24 hodin od začátku infuze roztoku aminokyselin. Sérové hladiny draslíku musí být testovány před každým podáním roztoku aminokyselin. V případě hyperkalemie je třeba zkontrolovat anamnézu hyperkalemie a současně podávaných léčivých přípravků. Před zahájením infuze je třeba odpovídajícím způsobem upravit hyperkalemii.

V případě již existující klinicky významné hyperkalemie musí druhé monitorování před infuzí roztoku aminokyselin potvrdit úspěšnou korekci hyperkalemie. Pacient má být pečlivě sledován ohledně známek a příznaků hyperkalemie, např. dušnost, slabost, necitlivost, bolest na hrudi a srdeční projevy (poruchy vedení a srdeční arytmie). Před propuštěním pacienta má být proveden elektrokardiogram (EKG).

Během infuze je třeba sledovat vitální funkce bez ohledu na výchozí hladinu draslíku v séru. Pacienti mají být poučeni, aby v den infuze vypili značné množství vody (nejméně 1 sklenici každou hodinu), aby zůstali hydratovaní a usnadnili vylučování přebytečného sérového draslíku.

Pokud se během infuze roztoku aminokyselin objeví příznaky hyperkalemie, musí být přijata vhodná nápravná opatření. V případě závažné symptomatické hyperkalemie je třeba zvážit přerušování infuze aminokyselinového roztoku s přihlédnutím k poměru rizika a přínosu ochrany ledvin oproti akutní hyperkalemii.

Srdeční selhání

Vzhledem k možnému výskytu klinických komplikací souvisejících s objemovým přetížením je třeba opatrnosti při užívání argininu a lysinu u pacientů se závažným srdečním selháním definovaných jako třída III nebo třída IV v klasifikaci NYHA (New York Heart Association). Pacienti se závažným srdečním selháním definovaným jako třída III nebo třída IV v klasifikaci NYHA mají být léčeni pouze po pečlivém posouzení přínosu a rizika s přihlédnutím k objemu a osmolalitě roztoku aminokyselin.

Metabolická acidóza

Metabolická acidóza byla pozorována u komplexních roztoků aminokyselin podávaných jako součást protokolů celkové parenterální výživy (TPN). Posuny acidobazické rovnováhy mění rovnováhu extracelulárního a intracelulárního draslíku a rozvoj acidózy může být spojen s rychlým zvýšením plazmatického draslíku.

Zvláštní upozornění

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje až 3,5 mmol (81,1 mg) sodíku v jedné dávce, což odpovídá 4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Varování s ohledem na riziko pro životní prostředí jsou uvedena v bodu 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Somatostatin a jeho analoga se kompetitivně vážou na somatostatinové receptory a mohou narušovat účinnost přípravku Lutathera. Po dobu 30 dní před aplikací tohoto léčivého přípravku by proto neměly být podávány dlouhodobě působící analoga. V případě potřeby lze pacientům podávat krátkodobě působící analoga somatostatinu až 24 hodin před aplikací přípravku Lutathera.

Existují důkazy o tom, že kortikosteroidy mohou indukovat down-regulaci SST2 receptorů, Proto by se mělo v rámci opatrnosti při léčbě přípravkem Lutathera vyhnout opakovanému podávání vysokých dávek glukokortikosteroidů. U pacientů, kteří kortikoidy užívali chronicky, je třeba pečlivě ověřit dostatečnou expresi somatostatinových receptorů. Není známo, zda existuje nějaké vzájemné působení mezi glukokortikosteroidy, užívanými intermitentně za účelem prevence nauzey a zvracení během podávání přípravku Lutathera. Proto by se mělo vyhnout užívání glukokortikosteroidů jako preventivního antiemetika. V případě, kdy je dříve poskytnutá léčba nauzey a zvracení nedostatečná, je možno použít jednotlivou dávku glukokortikosteroidů, pokud není podána před započítáním nebo jednu hodinu po ukončení infuze přípravku Lutathera.

Absence inhibičního a významného indukčního účinku na enzymy lidského cytochromu CYP450, a absence specifických interakcí s P-glykoproteinem (efluxním transportérem) nebo transportéry OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP zjištěná v předklinických studiích naznačuje, že Lutathera má jen nízkou pravděpodobnost jiných významných interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Pokud je plánováno podání radiofarmak ženě, která může otěhotnět, je nutné zjistit, zda není těhotná. Každou ženu, u které se nedostavila menstruace, je třeba považovat za těhotnou, pokud se neprokáže opak. Pokud nelze vyloučit těhotenství pacientky (absence či značná nepravidelnost menstruace atd.), je vhodné jí (je-li to možné) nabídnout alternativní metodu bez použití ionizujícího záření. Před podáním přípravku Lutathera je třeba vyloučit těhotenství pomocí přiměřeného a validovaného testu.

Antikoncepce u mužů a žen

Přípravek Lutathera může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Během léčby přípravkem Lutathera a nejméně 6 měsíců po skončení léčby je nutno přijímat vhodná opatření k zabránění těhotenství; to se týká jak mužů, tak žen.

Těhotenství

U přípravku Lutathera nebyly provedeny žádné studie ověřující vliv na reprodukční funkce u zvířat. Radioizotopová vyšetření u těhotných žen způsobí i radiační zátěž plodu. Podávání oxodotreotidu značeného luteciem (^{177}Lu) je vzhledem k riziku spojenému s ionizujícím zářením kontraindikováno během potvrzeného, suspektního nebo nevyloučeného těhotenství (viz bod 4.3). Těhotné ženy mají být informovány o riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se oxodotreotid značený luteciem (^{177}Lu) vylučuje do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků ionizujícího záření na kojene děti. Během léčby tímto léčivým přípravkem je třeba se vyhnout kojení. Pokud je nezbytná léčba přípravkem Lutathera během kojení, dítě musí být odstaveno.

Fertilita

Žádné studie na zvířatech k posouzení vlivu oxodotreotidu značeného luteciem (^{177}Lu) na plodnost u mužů a žen nebyly provedeny. Ionizující záření oxodotreotidu značeného luteciem (^{177}Lu) může mít dočasné toxické účinky na ženské a mužské pohlavní žlázy. Pokud si pacient/pacientka přeje mít po léčbě děti, doporučuje se konzultace v genetické poradně. U pacientů/pacientek lze před zahájením léčby provést kryokonzervaci spermií nebo vajíček.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lutathera nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před řízením či obsluhou strojů je však třeba vzít v potaz i celkový stav pacienta a možné nežádoucí účinky na léčbu.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnné informace o bezpečnostním profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Lutathera byl stanoven na základě souhrnných údajů od pacientů v klinických studiích (NETTER-1 fáze III a Erasmus fáze I/II – nizozemští pacienti) a z programů použití ze soucitu.

Nejčastějšími nežádoucími reakcemi u pacientů užívajících přípravek Lutathera byly nauzea (58,9 %) a zvracení (45,5 %), které se objevily na začátku infuze. Příčina těchto potíží není jasná vzhledem k dávivému účinku souběžně podávané infuze roztoku aminokyselin na ochranu ledvin.

Vzhledem k toxicitě přípravku Lutathera na kostní dřev má většina nežádoucích účinků souvislost s hematologickou toxicitou: trombocytopenie (25 %), lymfopenie (22,3 %), anémie (13,4 %), pancytopenie (10,2 %).

Dalšími velmi často hlášenými nežádoucími účinky jsou únava (27,7 %) a snížená chuť k jídlu (13,4 %).

V době závěrečné analýzy NETTER-1, po střední době sledování v délce 76 měsíců v každém rameni studie, zůstal bezpečnostní profil konzistentní s dříve hlášeným.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 5 a seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů systému MedDRA (SOC). Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 5 Četnost nežádoucích účinků hlášených z klinických studií a postmarketingového sledování

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace			Zánět spojivek Infekce dýchacích cest Zánět močového měchýře Zánět plic Herpes zoster Herpes zoster ophthalmicus Chřipka Stafylokokové infekce Streptokoková bakteriémie
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Refrakterní cytopenie s víceliniovou dysplazií (myelodysplastický syndrom)	Akutní myeloidní leukémie Akutní leukémie Chronická myelomonocytární leukémie
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ² Lymfopenie ³ Anémie ⁴ Pancytopenie	Leukopenie ⁵ Neutropenie ⁶	Refrakterní cytopenie s jednoniovou dysplazií Nefrogenní anémie Selhání kostní dřeně Tombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Endokrinní poruchy		Sekundární hypotyreóza	Hypotyreóza Diabetes mellitus Karcinoidní krize Hyperparatyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykémie Dehydratace Hypomagnezémie Hyponatrémie	Hypoglykémie Hypernatrémie Hypofosfatémie Syndrom nádorového rozpadu Hyperkalcémie Hypokalcémie Hypoalbuminémie Metabolická acidóza
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Úzkost Halucinace Dezorientace
Poruchy nervového systému		Závrať Dysgeuzie Bolest hlavy ¹⁰ Letargie Synkopa	Mravenčení Encefalopatie jater Parestézie Parosmie Somnolence Komprese míchy
Poruchy oka			Poruchy oka
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo
Srdeční poruchy		Prodloužený QT interval na EKG	Fibrilace síní Palpitace Infarkt myokardu Angina pectoris Kardiogenní šok
Cévní poruchy		Hypertenze ⁷ Zarudnutí Nával horka Hypotenze	Vazodilatace Studené periferní části těla Bledost Ortostatická hypotenze Zánět žil

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Bolest v ústech a hltanu Pleurální výpotek Zvýšené vylučování hlenu Pocit dušení
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení	Břišní distenze Průjem Bolesti břicha Zácpa Bolest horní poloviny břicha Dyspepsie Gastritida	Suchá ústa Nadýmání Ascites Gastrointestinální bolest Stomatitida Hematochezie Břišní diskomfort Střevní obstrukce Kolitida Akutní pankreatitida Rektální krvácení Meléna Bolest dolní poloviny břicha Hematemeze Hemoragický ascites Ileus
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinémie ⁹	Snížené pankreatické enzymy Poškození jater Cholestáza Jaterní kongesce Jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie	Vyrážka Suchá kůže Otok obličeje Hyperhidróza Generalizovaný pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletální bolest ⁸ Svalové spasmy	
Poruchy ledvin a močových cest		Akutní poškození ledvin Hematurie Renální selhání Proteinurie	Leukocyturie Močová inkontinence Snížená glomerulární filtrace Porucha ledvin Akutní prerenální selhání Porucha funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ¹	Reakce v místě injekce ¹¹ Periferní edém Bolesti v místě podávání Zimnice Onemocnění podobné chřipce	Rezistence v místě injekce Hrudní diskomfort Bolest na hrudi Pyrexie Malátnost Bolest Úmrtí Abnormální pocity
Vyšetření		Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Zvýšení hladiny GGT Zvýšená hladiny ALT** Zvýšená hladiny AST*** Zvýšená hladiny ALP **** v krvi	Snížení hladiny draslíku v krvi Zvýšení hladiny močoviny v krvi Zvýšené hodnoty glykovaného hemoglobinu Snížený hematokrit Bílkovina v moči Snížená tělesná hmotnost Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi Katecholaminy v krvi Zvýšení hladiny c-reaktivního proteinu
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Zlomenina klíční kosti

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Chirurgické a léčebné postupy		Transfuze	Drenáž břišní dutiny Dialýza Zavedení žaludeční sondy Zavedení stentu Drenáž abscesu Odběr kostní dřeně Polypektomie
Sociální okolnosti			Tělesné postižení

¹ Zahrnuje slabost a únavu

² Zahrnuje trombocytopenii a pokles trombocytů

³ Zahrnuje lymfopenii a pokles lymfocytů

⁴ Zahrnuje anémii a pokles hemoglobinu

⁵ Zahrnuje leukopenii a pokles leukocytů

⁶ Zahrnuje neutropenii a pokles neutrofilů

⁷ Zahrnuje hypertenzi a hypertenzní krizi

⁸ Zahrnuje artralgiu, bolest končetin, zad, kostí a ve slabínách, muskuloskeletální bolest hrudníku a bolest krku

⁹ Zahrnuje zvýšení hladiny bilirubinu v krvi a hyperbilirubinémii

¹⁰ Zahrnuje bolest hlavy a migrénu

¹¹ Zahrnuje reakci, přecitlivělost, zatvrdnutí a otok v místě injekce

* Gamaglutamyltransferáza

** Alaninaminotransferáza

*** Aspartátaminotransferáza

**** Alkalická fosfatáza

Popis vybraných nežádoucích účinků

Toxicita na kostní dřeň

Toxicita na kostní dřeň (myelo- a hematotoxicita), která se projevuje jako reverzibilní či přechodný pokles všech hodnot krevního obrazu (cytopenie ve všech kombinacích, tj. pancytopenie, bicytopenie, izolované monocytopenie – anémie, neutropenie, lymfocytopenie a trombocytopenie). Navzdory pozorované významné selektivní depleci B buněk nedochází po peptid-receptor radionuklidové terapii (PRRT) ke zvýšení výskytu infekčních komplikací. Po terapii přípravkem Lutathera byly hlášeny případy nevratných patologických změn hematologického typu, tj. vznik premaligních a maligních novotvarů krve (tj. myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie).

Nefrotoxicita

Oxodotreotid značený luteciem (¹⁷⁷Lu) je vylučován ledvinami.

Dlouhodobý trend progresivního zhoršování glomerulární filtrace prokázány v klinických studiích potvrzuje, že nefropatie způsobená přípravkem Lutathera je chronickým ledvinovým onemocněním, které se postupně rozvíjí v průběhu měsíců či let po expozici. Před zahájením léčby přípravkem Lutathera u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje individuálně posoudit poměr rizika a přínosu. Další podrobnosti viz bod 4.2 (tabulka 3) a bod 4.4. Podávání přípravku Lutathera je kontraindikováno při těžkém selhání ledvin (viz bod 4.3).

Hormonální krize

Hormonální krize způsobená uvolněním bioaktivních látek (pravděpodobně v důsledku rozpadu buněk neuroendokrinního nádoru) byla pozorována pouze vzácně a vyřešila se při vhodné léčbě (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Lutathera je nepravděpodobné, protože je dodáván již připravený k aplikaci jako jednorázová dávka s předem stanoveným množstvím radioaktivity. V případě předávkování lze očekávat vyšší četnost nežádoucích účinků způsobených radiotoxicitou.

V případě podání nadměrné dávky radioaktivity v přípravku Lutathera je třeba absorbovanou dávku u pacienta pokud možno snížit podporou vylučování radioizotopu z organismu, a to častým močením nebo forsírovanou diurézou v prvních 48 hodinách po infuzi. Je vhodné odhadnout aplikovanou efektivní dávku.

Dále uvedené laboratorní testy je třeba provádět jednou týdně, po dobu 10 týdnů po aplikaci:

- Hematologická monitorace: leukocyty, trombocyty a hemoglobin
- Monitorace chemického složení krve: sérový kreatinin a glykémie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Terapeutická radiofarmaka, jiná terapeutická radiofarmaka, ATC kód: V10XX04

Mechanismus účinku

Oxodotreotid značený luteciem (^{177}Lu) má vysokou afinitu k somatostatinovým receptorům typu 2 (SST2). Váže se na maligní buňky se zvýšenou expresí těchto receptorů.

Lutecium-177 je radioizotop emitující záření β s maximální hloubkou penetrace do tkáně 2,2 mm (střední hloubka je 0,67 mm), což je dostatečné k eliminaci cílových nádorových buněk při omezeném účinku na sousední, normální buňky.

Farmakodynamické účinky

Peptid oxodotreotid nemá při použitých koncentracích (asi 10 $\mu\text{g/ml}$ celkem ve volné i radioaktivně značené formě) žádné klinicky relevantní farmakodynamické účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie NETTER-1 fáze III byla multicentrická, stratifikovaná, otevřená hodnocí a randomizovaná studie s komparátorem a paralelními skupinami, v níž se porovnávala léčba přípravkem Lutathera (4 dávky po 7 400 MBq v intervalu 8 týdnů) se současným podáváním roztoku aminokyselin a nejlepší podpůrnou péčí (BSC; dlouhodobě působící [LAR – long-acting release] oktretid v množství 30 mg každé 4 týdny pro léčbu příznaků, nahrazen krátkodobě působícím oktretidem po dobu 4 týdnů před podáním přípravku Lutathera) s vysokými dávkami LAR oktretidu (60 mg každé 4 týdny) u pacientů s inoperabilními, progredujícími karcinoidními tumory střední části zažívacího traktu s pozitivním nálezem somatostatinového receptoru. Primárním ukazatelem studie bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené podle kritérií odpovědi u pevných tumorů (RECIST 1.1), posuzované nezávislým radiologem. Sekundárními ukazateli byly četnost objektivní odpovědi (ORR), celkové přežití (OS), doba do progresu nádoru, bezpečnost a snášenlivost léčivého přípravku a kvalita života související se zdravím (HRQoL).

V době primární analýzy bylo randomizováno 229 pacientů, a to do skupiny léčené přípravkem Lutathera (n = 116) nebo vysokou dávkou 60 mg oktretidu LAR (n = 113). Demografické údaje a počáteční parametry onemocnění byly u obou léčených ramen dobře vyrovnané s mediánem věku 64 let a 82,1 % zastoupením bělochů v celkové populaci.

V době primární PFS analýzy (datum uzavření 24. července 2015) bylo v rameni s přípravkem Lutathera 21 centrálně potvrzených případů progresse nebo úmrtí a 70 případů v rameni léčeném vysokými dávkami oktreotidu LAR (tabulka 6). PFS se mezi léčenými rameny významně lišilo ($p < 0,0001$). Medián PFS u ramene s přípravkem Lutathera nebyl k datu uzavření dosažen, medián PFS u ramene s vysokou dávkou oktreotidu LAR činil 8,5 měsíce. Poměr rizik (HR) u ramene s přípravkem Lutathera v porovnání s ramenem léčeným vysokou dávkou oktreotidu LAR činil 0,18 (95% CI: 0,11 - 0,29), což ukazuje na 82% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí ve prospěch ramene s přípravkem Lutathera.

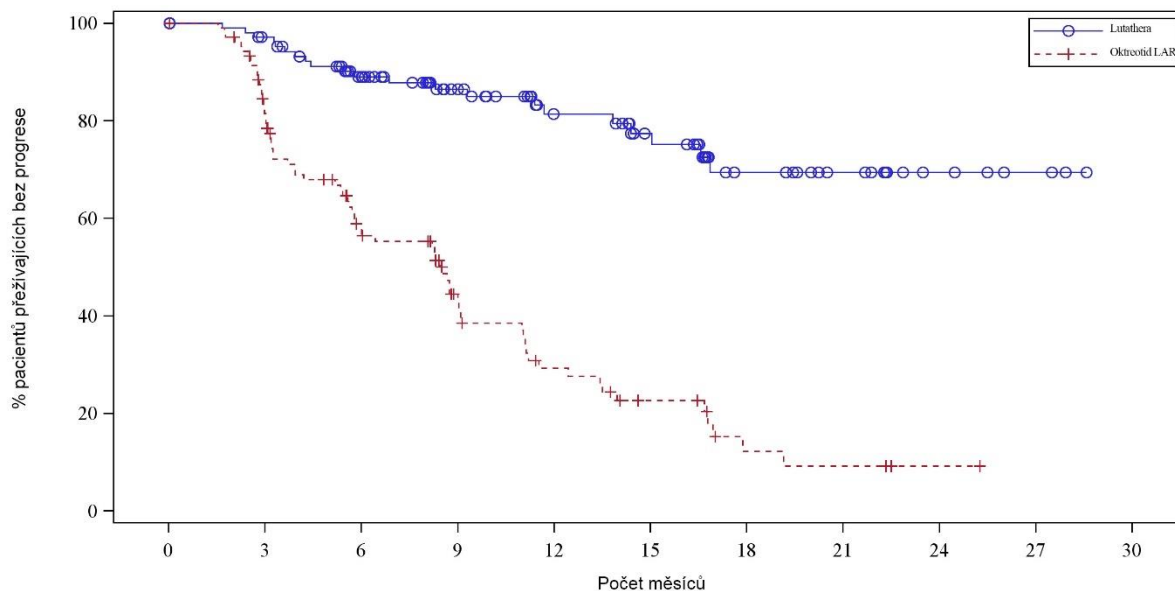
Tabulka 6 PFS zjištěné ve studii NETTER-1 fáze III u pacientů s progresivními karcinoidními nádory střední části zažívacího traktu - datum uzavření 24. července 2015 (úplný datový soubor k analýze [FAS], N = 229)

	Léčba	
	Lutathera a oktreotid LAR	Vysoká dávka oktreotidu LAR
N	116	113
Pacienti s příhodami	21	70
Cenzurovaní pacienti	95	43
Medián v měsících (95% CI)	Nedosažen	8,5 (5,8; 9,1)
Hodnota p stanovena log-rank testem	< 0,0001	
Poměr rizika (95% CI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: počet pacientů, CI: interval spolehlivosti.

Kaplan-Meierova křivka PFS z celého souboru k analýze (FAS) k datu uzavření 24. července 2015 je znázorněna na obrázku 3.

Obrázek 3 Kaplan-Meierovy křivky PFS u pacientů s progresivními karcinoidními nádory střední části zažívacího traktu - datum uzavření 24. července 2015 (fáze III studie NETTER-1; FAS, N = 229)



K datu uzavření post-hoc analýzy (datum uzavření 30. června 2016), která zahrnovala dva další randomizované pacienty (N=231), byl počet centrálně potvrzených progresí choroby nebo úmrtí 30 událostí v rameni s přípravkem Lutathera a 78 událostí v rameni s vysokou dávkou oktretotidu LAR (tabulka 7). Počet osob, u nichž nedošlo k progresi (PFS) se u těchto dvou léčebných ramen významně lišil ($p < 0.0001$). Medián PFS u ramene s přípravkem Lutathera činil 28,4 měsíce, zatímco medián PFS u ramene s vysokou dávkou oktretotidu LAR byl 8,5 měsíců. Poměr rizik u ramene s přípravkem Lutathera v porovnání s ramenem s vysokou dávkou oktretotidu LAR činil 0,21 (95% CI: 0,14 – 0,33), což znamená 79% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí ve prospěch ramene s přípravkem Lutathera.

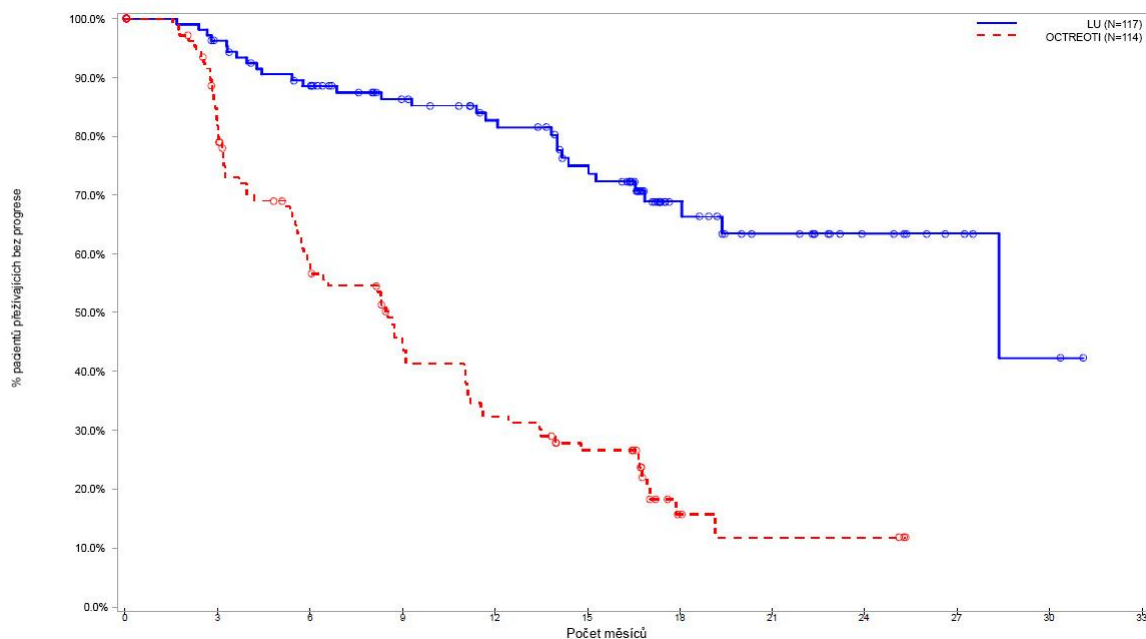
Tabulka 7 PFS zjištěné ve studii NETTER-1 fáze III studie u pacientů s progresivními karcinoidními nádory střední části zažívacího traktu – datum uzavření 30. června 2016, (FAS, N=231)

	Léčba	
	Lutathera a oktretotid LAR	Vysoká dávka oktretotidu LAR
N	117	114
Pacienti, u nichž došlo k událostem	30	78
Cenzurovaní pacienti	87	36
Medián v měsících (95%-CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-hodnota testu log-rank	< 0,0001	
Poměr rizik (95%-CI)	0,214 (0,139 ; 0,331)	

N: počet pacientů, CI: interval spolehlivosti.

Kaplan-Maierovy křivky PFS pro celkový analyzovaný soubor (FAS) k datu ukončení 20. června 2016 jsou znázorněny na obrázku 4.

Obrázek 4 Kaplan-Maierovy křivky PFS u pacientů s progresivními karcinoidními nádory střední části zažívacího traktu – datum uzavření 30. července 2016 (fáze III studie NETTER-1; FAS, N=231)



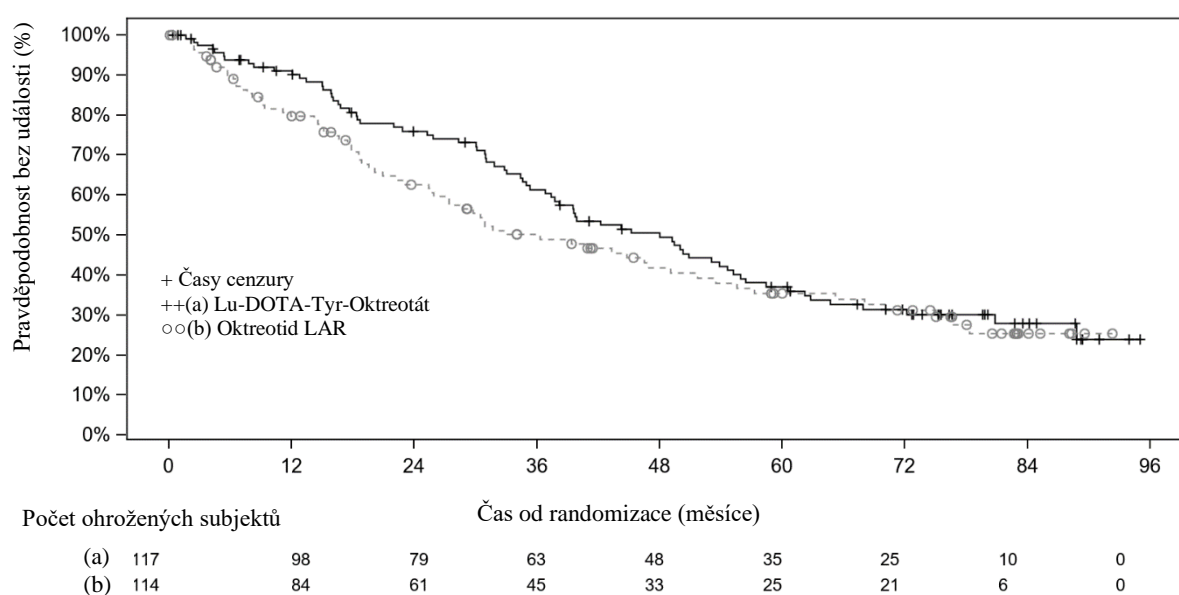
V době průběžné analýzy celkového přežití (overall survival – OS) (datum uzavření 24. července 2015) došlo k 17 úmrtím v rameni s přípravkem Lutathera a k 31 úmrtí v rameni s vysokou dávkou oktreotidu LAR, což vedlo k HR 0,459 (99,9915% CI: 0,140; 1,506) ve prospěch ramene s přípravkem Lutathera. Medián OS nebyl ke dni uzavření dosažen u ramene s přípravkem Lutathera, zatímco u ramene s vysokou dávkou oktreotidu to bylo 27,4 měsíce. Průběžné výsledky OS nedosáhly statistické významnosti. Aktualizace provedená o rok později (datum uzavření 30. června 2016), zahrnující dva další randomizované pacienty (N=231), ukázala podobný trend s 28 úmrtími v rameni s přípravkem Lutathera a 43 úmrtími v rameni s vysokou dávkou oktreotidu LAR, což vedlo k HR 0,536 ve prospěch ramene s přípravkem Lutathera. Medián OS stále nebyl dosažen k datu uzavření v rameni s přípravkem Lutathera, zatímco v rameni s vysokou dávkou oktreotidu LAR to bylo 27,4 měsíce.

V době konečné analýzy OS, ke které došlo 5 let po posledním randomizovaném pacientovi (N=231, datum uzavření 18. ledna 2021), byla střední doba sledování 76 měsíců v každém rameni studie. V rameni s přípravkem Lutathera došlo k 73 úmrtím (62,4 %) a k 69 úmrtím došlo v rameni s vysokou dávkou oktreotidu LAR (60,5 %), což vedlo k HR 0,84 (95% CI: 0,60; 1,17; nestratifikovaný log-rank test $p=0,3039$, oboustranný) ve prospěch ramene s přípravkem Lutathera. Medián OS byl prodloužen o klinicky relevantní rozsah 11,7 měsíce u pacientů randomizovaných do ramene s přípravkem Lutathera ve srovnání s pacienty randomizovanými do ramene s vysokou dávkou oktreotidu LAR, s mediánem OS 48,0 měsíců (95% CI: 37,4; 55,2) a 36,3 měsíců (95% CI: 25,9; 51,7). Konečné výsledky OS nedosáhly statistické významnosti. V rameni s vysokou dávkou oktreotidu LAR dostalo 22,8 % pacientů následnou léčbu radioligandem (včetně oxodotreotidu značeného luteciem (^{177}Lu)) do 24 měsíců od randomizace a 36 % pacientů do konečného data uzavření OS, což spolu s dalšími faktory mohlo ovlivnit OS u této podskupiny pacientů.

Za přítomnosti neúměrných rizik byla v době konečné analýzy OS provedena další analýza citlivosti (omezená průměrná doba přežití – Restricted mean survival time), aby se dále odhadl účinek léčby. 60 měsíců po randomizaci byl průměrný přínos OS o 5,1 měsíce (95% CI: -0,5; 10,7) delší v rameni s přípravkem Lutathera ve srovnání s ramenem s vysokou dávkou oktreotidu LAR.

Kaplan-Maierův graf OS pro úplný analytický soubor (FAS) k datu uzavření 18. ledna 2021 je znázorněn na obrázku 5.

Obrázek 5 Kaplan-Maierovy křivky OS u pacientů s progresivními karcinoidními nádory střední části zažívacího traktu – datum uzavření 18. ledna 2021 (fáze III studie NETTER-1; FAS, N=231)



Tabulka 8 OS podle omezené průměrné doby přežití (RMST) pozorované ve fázi III studie NETTER-1 u pacientů s progresivními karcinoidními nádory střední části zažívacího traktu (FAS)

		Lutathera a oktreotid LAR N=117	Vysoká dávka oktreotidu LAR N=114
24 měsíců	Úmrtí, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95% CI)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Rozdíl (95% CI)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 měsíců	Úmrtí, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95% CI)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Rozdíl (95% CI)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 měsíců	Úmrtí, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95% CI)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Rozdíl (95% CI)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 měsíců	Úmrtí, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95% CI)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Rozdíl (95% CI)	5,1 (-0,5; 10,7)	

Kvalita života z hlediska zdraví (HRQoL – Health-Related Quality of Life) byla hodnocena prostřednictvím dotazníku kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC QLQ-C30) (obecný nástroj) a prostřednictvím modulu pro hodnocení neuroendokrinního nádoru (EORTC QLQ-GI.NET-21).

U pacientů v rameni léčeném přípravkem Lutathera naznačují výsledky zlepšení celkové globální kvality života z hlediska zdraví až do 84. týdne v porovnání s pacienty v rameni léčeném vysokými dávkami oktreotidu LAR.

Studie Erasmus fáze I/II byla monocentrická otevřená studie s jednou větví, ověřující účinnost přípravku Lutathera (čtyři dávky po 7 400 MBq, aplikované v intervalu 8 týdnů) podávaného současně s roztokem aminokyselin u pacientů trpících nádory s pozitivním nálezem somatostatinového receptoru. Průměrný věk pacientů ve studii byl 60 roku. Většina pacientů byli Nizozemci (811), zbývající (403) pak občané jiných evropských i mimoevropských zemí. Hlavní analýza byla provedena u 811 nizozemských pacientů s různými typy nádorů s expresí somatostatinového receptoru. Hodnoty ORR (včetně úplné [CR] a částečné odpovědi [PR] podle kritérií RECIST) a doby trvání odpovědi (DoR) pro nizozemskou populaci ze souboru FAS s gastroenteropankreatickými nádory (GEP) a bronchiálními nádory NET (360 pacientů) jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9 Nejlepší odpověď, ORR a DoR pozorované ve studii Erasmus fáze I/II u nizozemských pacientů s nádory GEP a bronchiálními nádory typu NET – (FAS, N =360)

Typ nádoru	N	CR		PR		SO		ORR			DoR (měsíce)			
		n	%	n	%	N	%	n	%	95% CI	Medián	95% CI		
Vše*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	16,3	12,2	17,8
Bronchiální	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Pankreatu	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Proximální část GI traktu**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Střední část GI traktu	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Distální kolon	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď; SO = stabilní onemocnění; ORR = objektivní odpověď (CR + PR); DoR = doba trvání odpovědi

* Celý zažívací trakt od jícnu až po rektum; **Tumory NET jícnu, žaludku a proximální části duodena, nepočítají se nádory bronchiální a slinivky břišní

Mediány PFS a OS (celkové a pro jednotlivé typy nádorů) pro nizozemskou populaci ze souboru FAS s nádory GEP a bronchiálními NET (360 pacientů) viz tabulka 10.

Tabulka 10 Hodnoty PFS a OS pozorované ve studii Erasmus fáze I/II u nizozemských pacientů s nádory GEP a bronchiálními nádory typu NET – (FAS, N = 360)

	N	PŘEŽITÍ BEZ PROGRESE Čas (měsíce)			CELKOVÉ PŘEŽITÍ Čas (měsíce)		
		Medián	95% CI		Medián	95% CI	
Vše*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronchiální	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pankreatu	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Jícen, žaludek a proximální část duodena**	12	43,9	10,9			21,3	
Střední část GI traktu	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Distální kolon	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = přežití bez progresse; OS = celkové přežití

* Celý zažívací trakt od jícnu až po rektum; **Tumory NET jícnu, žaludku a proximální části duodena, nepočítají se nádory bronchiální a slinivky břišní

Ve studii Erasmus fáze I/II 188 pacientů (52 %) dostávalo a 172 (48 %) nedostávalo oktreotid LAR během léčby přípravkem Lutathera. Žádný statisticky významný rozdíl v PFS mezi podskupinou pacientů, kteří nedostávali oktreotid (25,4 měsíců [95% CI 22,8-30,6]) a podskupinou, která dostávala doprovodnou léčbu s oktreotidem LAR (30,9 months [95% CI 25,6-34,8]) (p= 0,747) nebyl mezi těmito skupinami pozorován.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lutathera u všech podskupin pediatrické populace, léčených na nádory GEP-NET (kromě neuroblastomu, neuroganglioblastomu a feochromocytomu). Viz bod 4.2 pro informace o použití u dětí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tento léčivý přípravek se podává nitrožilně a je okamžitě a zcela biologicky dostupný.

Záchyt v orgánech

Čtyři hodiny po podání dochází k rychlému záchytu oxodotreotidu značeného luteciem (^{177}Lu) v ledvinách, nádorových lézích, játrech a slezině a u některých pacientů i v hypofýze a štítné žláze. Současné podávání roztoku aminokyselin snižuje absorpci v ledvinách a zvyšuje eliminaci radioaktivity (viz bod 4.4). Biodistribuční testy ukazují, že je oxodotreotid značený luteciem (^{177}Lu) rychle odstraňován z krve.

Analýza prováděná s lidskou plazmou k posouzení vazby analogické neradioaktivní sloučeniny (oxodotreotid značený luteciem (^{175}Lu)) ukázala, že se asi 50 % sloučeniny váže na bílkoviny plazmy. Transchelace lutecia z oxodotreotidu značeného luteciem (^{175}Lu) na sérové proteiny nebyla pozorována.

Biotransformace

Z analýzy vzorků moči od 20 pacientů zařazených do dozimetrické, farmakokinetické a EKG podstudie ke studii NETTER-1 fáze III vyplývá, že je oxodotreotid značený luteciem (^{177}Lu) špatně metabolizován a je vylučován především ledvinami jako intaktní sloučenina.

Analýzy vzorků moči získaných ve 48 hodinách po infuzi, provedené pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) ukázaly, že radiochemická čistota oxodotreotidu značeného luteciem (^{177}Lu) činí ve většině analyzovaných vzorků téměř 100 % (přičemž nejnižší čistota byla vyšší než 92 %). Zdá se tedy, že je tato sloučenina vylučována v moči převážně v neporušené formě.

Tento poznatek také potvrzuje, co bylo již dříve zjištěno ve studii Erasmus fáze I/II (HPLC analýzou moči získané od jednoho pacienta hodinu po podání 1,85 MBq oxodotreotidu značeného luteciem (^{177}Lu)), tj. že hlavní část (91 %) této látky byla vyloučena v nezměněné podobě. Podobné závěry přinesly i metabolické testy *in vitro* u lidských hepatocytů, kde nebyla pozorována žádná metabolická degradace oxodotreotidu značeného luteciem (^{175}Lu).

Eliminace

Na základě údajů shromážděných během studií Erasmus I/II a NETTER-1 fáze III lze říci, že je oxodotreotid značený luteciem (^{177}Lu) primárně eliminován ledvinami: asi 60 % tohoto léčivého přípravku je vyloučeno v moči do 24 hodin a asi 65 % během 48 hodin po podání.

Starší pacienti

Farmakokinetický profil u starších pacientů (≥ 75 roků) nebyl stanoven. Údaje nejsou dostupné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické testy na potkanech prokázaly dobrou snášenlivost jednorázové intravenózní injekce až do dávky 4 550 MBq/kg, bez jakéhokoli úhynu. Při testování „chladné“ látky (neradioaktivní oxodotreotid značený luteciem (^{175}Lu)) podávané v jednorázové intravenózní injekci potkanům (v dávkách až 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) a psům (až 3 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) byla „chladná“ látka dobře snášena u obou druhů a nedošlo k žádnému úhynu. Při 4 aplikacích (jednou za 2 týdny) této „chladné“ látky potkanům (1 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) a psům (80 $\mu\text{g}/\text{kg}$) nebyla pozorována toxicita. Tento léčivý přípravek není určen k pravidelnému nebo kontinuálnímu podávání.

Dlouhodobé studie karcinogenity a studie mutagenity nebyly provedeny.

Neklinické údaje o podávání „chladné“ látky (neradioaktivní oxodotreotid značený luteciem (¹⁷⁵Lu)) získané z konvenčních bezpečnostních farmakologických zkoušek a testů toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina octová
Natrium-acetát
Kyselina gentisová
Kyselina askorbová
Kyselina pentetová
Chlorid sodný
Hydroxid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 4.2.

6.3 Doba použitelnosti

72 hodin od doby kalibrace.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu (v olověném stínění), aby bylo okolí chráněno před ionizujícím zářením.

Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledná, bezbarvá injekční lahvička ze skla typu I se zátkou z brombutylové pryže a hliníkovou pertlí.

Jedna injekční lahvička obsahuje 20,5 až 25,0 ml roztoku, což odpovídá aktivitě 7 400 MBq v době infuze.

Lahvička je uzavřena do olověného pouzdra, které zajišťuje ochranné stínění.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Obecná varování

Radiofarmaka mohou získávat, používat a aplikovat pouze autorizované osoby v určených klinických podmínkách. Jejich příjem, uchovávání, použití, přesuny a likvidace podléhají předpisům a podmínkám povolení kompetentního orgánu.

Radiofarmaka je nutno připravovat způsobem, který splňuje požadavky jak na radiační ochranu, tak na farmaceutickou kvalitu. Je třeba přijmout odpovídající aseptická opatření.

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Jestliže při přípravě tohoto přípravku dojde k narušení celistvosti olověného kontejneru nebo injekční lahvičky, přípravek nesmí být použit.

Podání musí být provedeno tak, aby bylo riziko kontaminace přípravku a ozáření obsluhy minimální. Je nutno zajistit adekvátní stínění.

Při práci s tímto léčivým přípravkem je nutné používat nepromokavé rukavice a pracovat asepticky.

Podání radiofarmak způsobuje ohrožení dalších osob ve smyslu vnějšího ozáření nebo kontaminace z rozlité moči, zvratků, atd. Musí být proto podniknuta opatření v rámci radiační ochrany v souladu s národními nařízeními.

Velikost povrchové a akumulované dávky závisí na mnoha faktorech. Kriticky důležité je měření na místě a během práce, které je třeba zajistit za účelem přesnějšího a poučného stanovení celkové radiační dávky obdržené personálem. Zdravotnickému personálu se doporučuje, aby omezil dobu úzkého kontaktu s pacienty, kterým byl injekčně podán přípravek Lutathera. Doporučuje se monitorovat pacienty pomocí průmyslové kamery. Vzhledem k poločasu rozpadu izotopu lutecia-177 se doporučuje zamezit vnitřní kontaminaci těla. Při přímém kontaktu s radiofarmakem (lahvička/stříkačka) je nutné používat vysoce kvalitní ochranné rukavice (z latexu či nitrilu). K minimalizaci ozáření se snažte pracovat s přípravkem co nejkratší dobu, na co největší vzdálenost a pokud možno s využitím stínění (minimalizujte manipulaci s lavičkou a využívejte materiály dodané výrobcem).

Podání tohoto přípravku u většiny pacientů pravděpodobně způsobí ozáření poměrně vysokou dávkou. Podávání dávky 7 400 MBq může mít za následek významné ohrožení životního prostředí. To může znepokojovat ostatní, kteří žijí ve stejné domácnosti jako jednotlivci podstupující léčbu, nebo širokou veřejnost v závislosti na úrovni podané dávky, proto by se měla dodržovat pravidla radioprotekce (bod 4.4). Zajistěte vhodná opatření k zamezení kontaminace radioaktivitou vylučovanou pacientem podle místních předpisů.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint-Genis-Pouilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1226/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. září 2017

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Dále uvedené závěry ohledně léčby přípravkem Lutathera byly vyvozeny při posouzení dozimetrických dat získaných z klinických studií:

- Kritickým orgánem je kostní dřev. Při doporučené kumulativní dávce přípravku Lutathera ve výši 29 600 MBq (4 dávky po 7 400 MBq) však nebyla pozorována žádná korelace mezi hematologickou toxicitou a celkovou dávkou podané radioaktivity nebo dávkou absorbovanou kostní dřeví ani ve fázi I/II studie Erasmus, ani ve fázi III studie NETTER 1.
- Ledviny nejsou kriticky ohroženy, pokud je podání přípravku doprovázeno infuzí vhodného roztoku aminokyselin.

Celkově lze říci, že výsledky dozimetrické analýzy provedené v rámci dozimetrické podstudie u studie NETTER-1 fáze III souhlasí s poznatky ze studie Erasmus fáze I/II a signalizují bezpečnost použitého léčebného režimu přípravkem Lutathera, tj. 4 dávek po 7 400 MBq.

Tabulka 11 Odhady absorbovaných dávek oxodotreotidu značeného luteciem (¹⁷⁷Lu) ve studii NETTER-1 fáze III (výstup z programu OLINDA)

Orgán	Dávka absorbovaná orgánem (mGy/MBq) (n = 20)	
	Střední hodnota	SO
Nadledviny	0,04	0,02
Mozek	0,03	0,02
Prsy	0,03	0,01
Stěna žlučníku	0,04	0,02
Stěna dolní části tlustého střeva	0,03	0,02
Tenké střevo	0,03	0,02
Stěna žaludku	0,03	0,02
Stěna horní části tlustého střeva	0,03	0,02
Srdeční stěna	0,03	0,02
Ledviny	0,65	0,29
Játra	0,49	0,62
Plíce	0,03	0,01
Sval	0,03	0,02
Vaječníky**	0,03	0,01
Pankreas	0,04	0,02
Kostní dřev	0,03	0,03
Osteogenní buňky	0,15	0,27
Kůže	0,03	0,01
Slezina	0,85	0,80
Varlata*	0,03	0,02
Brzlík	0,03	0,02
Štítná žláza	0,03	0,02
Stěna močového měchýře	0,45	0,18
Děloha**	0,03	0,01
Celé tělo	0,05	0,03

*n = 11 (pouze muži)

**n = 9 (pouze ženy)

Dávky ozáření jednotlivých orgánů, které nemusí být cílovými orgány terapie, mohou být významně ovlivněny patofyziologickými změnami, vyvolanými postupem choroby. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu při použití následujících informací.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Kontroly kvality

Roztok je před použitím nutno vizuálně zkontrolovat, zda nenesе známky poškození a znečištění; používat se mohou pouze čiré roztoky bez viditelných částic. Vizualní kontrolu roztoku je z bezpečnostních důvodů třeba provádět na odstíněném stínítku. Injekční lavičky nesmějí být otevřeny.

Pokud při přípravě tohoto přípravku dojde k narušení olověného kontejneru nebo lahvičky, přípravek se nesmí použít.

Před infuzí je nutno změřením radioaktivity v injekční lahvičce (pomocí vhodného kalibrovaného systému) ověřit, zda skutečná aktivita lahvičky v době infuze odpovídá plánované dávce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky (viz bod 6.6).

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před zavedením přípravku Lutathera v jednotlivých členských státech musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) odsouhlasit s kompetentním národním orgánem obsah a formu vzdělávacího programu, včetně prostředků komunikace, modalit distribuce a veškerých dalších aspektů programu.

Vzdělávací program je zaměřen na zvyšování povědomí pacientů, pokud jde o riziko radiotoxicity během expozice při práci a při neúmyslné expozici při terapii radioaktivními peptidy a na poskytování informací, týkajících se nezbytných předběžných opatření, které je třeba přijmout, aby se omezila zbytečná expozice jak jich samotných, tak osob, s nimiž přijdou do styku.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby každý členský stát, kde se přípravek Lutathera distribuuje, všichni pacienti/pečující osoby, u nichž se očekává, že jim bude přípravek Lutathera podáván, měli přístup/byl jim poskytnut vzdělávací materiál pro pacienta, který obsahuje:

- Příbalovou informaci
- Průvodce pro pacienta

Průvodce pro pacienta bude obsahovat následující klíčové prvky:

- Krátký úvod k léčbě a způsobu podávání
- Informace o předběžných opatřeních, které by pacient měl dodržovat před, během a po podání léku v nemocnici a doma, aby se omezila zbytečná expozice radiaci jak pacienta samotného, tak i jeho doprovodu.
- Informace o tom, že radioaktivní peptidy mohou mít během léčby a po léčbě závažné vedlejší účinky a že by měli veškeré vedlejší účinky oznámit lékařům.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OLOVĚNÝ KONTEJNER

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lutathera 370 MBq/ml infuzní roztok
lutetium (^{177}Lu) oxodotreotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje ke dni a hodině kalibrace lutetium (^{177}Lu) oxodotreotidum 370 MBq
Volumetrická radioaktivita při kalibraci: 370 MBq/ml – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC }

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, natrium-acetát, kyselina gentisová, kyselina askorbová, kyselina pentetová, chlorid sodný, hydroxid sodný, voda pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

Injekční lahvička č.: {X}

Objem: {Y} ml

Aktivita v době infuze: {Z} MBq – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC }

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Jednodávková injekční lahvička.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ



8. POUŽITELNOST

EXP: {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu (v oloveném stínění), aby bylo okolí chráněno před ionizujícím zářením.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint-Genis-Pouilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1226/001

13. ČÍSLO ŠARŽE:

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lutathera 370 MBq/ml infuzní roztok
lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Jednodávková injekční lahvička.

3. POUŽITELNOST

EXP: {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

4. ČÍSLO ŠARŽE:

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Injekční lahvička č.: {X}
Objem: {Y} ml
Volumetrická radioaktivita při kalibraci: 370 MBq/ml – {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}
Aktivita v době infuze: {Z} MBq – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

6. JINÉ



Výrobce

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

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lutathera 370 MBq/ml infuzní roztok lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nukleární medicíny, který bude na výkon dohlížet.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nukleární medicíny. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Lutathera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než vám bude přípravek Lutathera podán
3. Jak se Lutathera používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lutathera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lutathera a k čemu se používá

Co je přípravek Lutathera

Přípravek Lutathera obsahuje lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum. Tento léčivý přípravek je radiofarmakum určené pouze k léčbě.

K čemu se přípravek Lutathera používá

Lutathera se používá k léčbě některých (gastroenteropankreatických neuroendokrinních) nádorů, které nelze zcela odstranit chirurgicky, rozšířily se již v těle (metastázuji) a už nereagují na vaši současnou léčbu.

Jak přípravek Lutathera funguje

Aby byl přípravek účinný, nádor musí mít na povrchu svých buněk tzv. somatostatinové receptory. Lutathera se na tyto receptory váže a vysílá radioaktivní záření přímo do nádorových buněk, čímž je zničí.

Použití přípravku Lutathera znamená vystavení radioaktivnímu záření. Váš ošetřující lékař a lékař nukleární medicíny však dospěli k názoru, že klinický přínos výkonu s radiofarmakem převyšuje riziko způsobené ozářením.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lutathera používat

Přípravek Lutathera nesmí být použit

- jestliže jste alergický(á) na oxodotreotid značený luteciem (¹⁷⁷Lu) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná, myslíte si, že byste mohla být těhotná nebo pokud nebylo potvrzeno, že nejste těhotná.
- jestliže máte vážně poškozené ledviny.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Lutathera se poraďte se svým lékařem – přípravek může způsobit:

- druhotné nádorové onemocnění krve (myelodysplastický syndrom nebo akutní leukémii), které se ve vzácných případech může objevit i několik let po dokončení léčby.

Pokud se Vás cokoli z uvedeného týká před nebo během léčby přípravkem Lutathera, řekněte to svému lékaři nebo jinému zdravotnickému pracovníkovi:

- jestliže se u vás objeví, nebo se dříve v minulosti objevila slabost, únava, dušnost, poruchy soustředění, časté infekce, horečka, snadné krvácení nebo potíže se zastavením krvácení (známky a příznaky myelosuprese).
- jestliže jste během posledních 5 let prodělal(a) jiný typ rakoviny, kostní metastázy, nebo předchozí protinádorovou léčbu (chemoterapii) nebo radiační terapii,
- jestliže se u vás objeví, nebo se dříve v minulosti objevily oteklé nohy a kotníky, příliš mnoho moči nebo málo moči, svědění nebo potíže s dechem (známky a příznaky chronického onemocnění ledvin),
- jestliže se u vás objeví, nebo se dříve v minulosti objevila svědivá žlutá kůže, nažloutlé oční bělmo, pocit na zvracení nebo zvracení, únava, nechutenství, bolest v pravé horní části břicha, tmavá nebo hnědá moč nebo krvácení nebo se Vám tvoří modřiny snadněji než obvykle (známky a příznaky onemocnění jater),
- jestliže se u vás objeví dušnost, slabost, necitlivost, bolest na hrudi, bušení srdce nebo abnormální srdeční rytmus (známky a příznaky vysoké hladiny draslíku v krvi, známé také jako hyperkalemie),
- jestliže se u vás objeví dušnost, potíže s dýcháním vleže nebo otoky chodidel nebo nohou (známky a příznaky srdečního selhání),
- jestliže nemáte správně vyvinuté ledviny nebo močové ústrojí,
- jestliže trpíte močovou inkontinencí.

Léčba přípravkem Lutathera (oxodotreotid značený luteciem (^{177}Lu)) může vyvolat syndrom nádorového rozpadu, způsobeného rychlým rozpadem nádorových buněk. Tento jev může během týdne po podání přípravku způsobit neobvyklé výsledky krevních testů, nepravidelnosti v srdeční činnosti, selhání ledvin nebo epileptické záchvaty. Váš lékař Vám nařídí krevní testy, aby mohl sledovat případné projevy tohoto syndromu. Informujte lékaře, pokud se u vás objeví svalové křeče či svalová slabost, zmatenost nebo dýchavičnost.

Pokud váš lékař neuváží, že klinický přínos léčby převáží možná rizika, nebude vám tento přípravek podán:

- jestliže jste někdy podstoupil(a) léčebné ozařování vnějším zdrojem na více než 25 % kostní dřeni,
- jestliže máte vážně narušenou činnost srdce,
- jestliže máte výrazně nižší počty krvinek,
- jestliže máte vážně narušenou funkci jater,
- jestliže nádor podle všeho nemá dostatečný počet somatostatinových receptorů.

Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku nebyla ověřena u dětí a dospívajících mladších 18 let. Pokud jste mladší 18 let, poraďte se svým lékařem nukleární medicíny.

Další léčivé přípravky a Lutathera

Informujte svého lékaře nukleární medicíny o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně analogů somatostatinu nebo glukokortikoidů (též zvaných kortikosteroidy), protože mohou vaši léčbu narušovat. Pokud užíváte analogy somatostatinu, možná budete tuto léčbu muset krátkodobě pozastavit a/nebo upravit léčbu.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nukleární medicíny dříve, než vám bude tento přípravek podán.

Přípravek Lutathera je u těhotných žen kontraindikován, protože ionizující záření je pro nenarozené dítě nebezpečné. Během léčby tímto přípravkem je nutné ukončit kojení. Pokud je během kojení zapotřebí léčby přípravkem Lutathera, musí se dítě odstavit.

Pokud je možné, že jste těhotná, opozdila se vám menstruace či kojíte, musíte o tom před podáním přípravku informovat lékaře nukleární medicíny. Případné pochybnosti proberte s lékařem nukleární medicíny, který bude na výkon dohlížet.

Během léčby přípravkem Lutathera a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení je nutno používat vhodné metody antikoncepce k zabránění těhotenství; tato zásada se týká jak mužů, tak žen.

Záření vycházející z tohoto léčivého přípravku může snížit vaši plodnost. Pokud budete chtít mít po léčbě děti, doporučuje se konzultace s genetickým poradcem. U pacientů/pacientek lze před zahájením léčby nabídnout uchování spermií, nebo vajíček.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je považováno za nepravděpodobné, že by přípravek Lutathera narušil vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před řízením či obsluhou strojů je však třeba vzít v potaz i váš celkový stav a možné nežádoucí účinky na léčbu.

Lutathera obsahuje sodík

Tento lékařský přípravek obsahuje 81,1 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se Lutathera používá

Existují přísné zákony ohledně použití, manipulace a likvidace radiofarmaceutických přípravků. Přípravek Lutathera lze používat pouze ve zvláštních kontrolovaných prostorech. Manipulovat s ním a podávat jej mohou pouze kvalifikované osoby, vyškolené v jeho bezpečném použití. Tyto osoby se zvláště starají o bezpečné použití tohoto přípravku a budou Vás informovat o své činnosti.

Jaké množství přípravku Lutathera je podáno

Doporučená dávka přípravku je 7 400 MBq (megabecquerelů, což je jednotka množství radioaktivity), která se podává formou jedné infuze, jednou za 8 týdnů, a to celkem 4-krát.

Podání přípravku Lutathera a provedení výkonu

Lutathera se podává přímo do žíly.

Vzhledem k radiaci vyzařované tímto přípravkem během jeho podání, musíte být izolováni od ostatních pacientů, kteří takto léčeni nejsou. Lékař vám poví, kdy můžete kontrolovaný prostor nebo nemocnici opustit.

Kromě přípravku Lutathera dostanete i infuzi aminokyselin k ochraně ledvin. Tato infuze může způsobit nevolnost a zvracení, a proto před zahájením léčby dostanete také injekci s antiemetikem (látka tlumící zvracení), která pomůže zmírnit tyto příznaky.

Délka výkonu podání přípravku

Váš lékař nukleární medicíny Vám sdělí, jak dlouho bude výkon přibližně trvat.

Infuze přípravku Lutathera trvá 30 ±10 minut, celý výkon však zabere přibližně 5 hodin. Lékař bude pravidelně sledovat váš stav během podání přípravku.

Sledování léčby

Léčba přípravkem Lutathera může mít dopad na krvinky, játra a ledviny (viz bod 4). Lékař vás proto požádá o absolvování pravidelných krevních testů k ověření, zda je pro vás léčba vhodná a během léčby k co nejvčasnějšímu zjištění případných vedlejších účinků. Na základě výsledků pak může léčbu odložit, upravit nebo, pokud to bude nutné, zcela ukončit.

Po podání přípravku Lutathera

V den infuze a následující den budete požádán(a), abyste pil(a) dostatečné množství vody (1 sklenici každou hodinu), abyste mohl(a) každou hodinu močit, a pokusil(a) se chodit každý den na toaletu, což je nutné k odstranění přípravku z těla.

Tento léčivý přípravek je radioaktivní; budete proto muset dodržovat dále uvedené pokyny, aby nedošlo ke zbytečnému ozáření dalších osob.

Na základě současných znalostí a zkušeností v této oblasti a vlastností přípravku se odhaduje, že zdravotní riziko pro lidi, kteří s vámi žijí, a pro širokou veřejnost je nízké. K zajištění maximální bezpečnosti svého okolí však musíte dodržovat následující pravidla. Ta jsou výsledkem mnohaletých zkušeností s využitím radioaktivních látek v medicíně a zohledňují doporučení vydaná mezinárodními organizacemi.

Kontakt s dalšími členy Vaší domácnosti

Po dobu 7 dnů po podání přípravku Lutathera omezte blízký kontakt (méně než 1 metr) s lidmi, kteří s Vámi žijí. Po podání přípravku Lutathera spěte v ložnici odděleně od ostatních lidí po dobu 7 dnů.

Kontakt s dětmi a/nebo těhotnými ženami

Po podání přípravku Lutathera se důrazně doporučuje omezit blízký kontakt (méně než 1 metr) s dětmi a/nebo těhotnými ženami na méně než 15 minut denně po dobu 7 dnů. Po podání přípravku Lutathera spěte v ložnici odděleně od dětí a/nebo těhotných žen po dobu 15 dnů.

Použití toalety

Důrazně se doporučuje chodit každý den na toaletu a v případě potřeby použít projímadlo. Navíc často pijte a snažte se močit každou hodinu v den podání přípravku a den poté. Dodržujte pitný režim podle pokynů lékaře.

Dodržujte zvláštní opatření během 7 dnů po léčbě (to se týká všech pacientů bez ohledu na pohlaví):

- Při použití toalety musíte vždy sedět.
- Je nezbytné použít toaletní papír při každém použití toalety.
- Po použití toalety si vždy pečlivě umyjte ruce, abyste zabránili kontaminaci klik u dveří.
- Použité papírové utěrky a toaletní papír splachujte do záchodu ihned po použití.
- Použité papírové kapesníčky nebo jiné materiály s obsahem tělesných výměšků, jako je krev, moč a stolice, splachujte do záchodu. Materiál, který nelze spláchnout, například menstruační vložky a obvazy, je nutno vhodit do samostatných plastových pytlů na likvidaci odpadu (dle pokynů v níže uvedeném bodu „Doporučení pro zacházení s odpadem“).

Sprchování a praní prádla

Dodržujte zvláštní opatření během 7 dnů po léčbě:

- Každý den se sprchujte.
- Spodní prádlo, pyžamo, prostěradla a jakékoli oblečení obsahující pot, krev nebo moč perte odděleně od prádla ostatních členů rodiny, a to standardním pracím cyklem. Není nutné používat chlorové (bělicí) přípravky ani delší máchání.

Lidé se sníženou pohyblivostí

Osobám upoutaným na lůžko nebo se sníženou pohyblivostí by měl, pokud možno, zajistit asistenci pečovateli. Při poskytování asistence na toaletě se doporučuje, aby pečovatel po dobu 7 dní po podání přípravku používal jednorázové rukavice. Jakékoliv speciální zdravotnické pomůcky, které mohou být kontaminovány tělesnými tekutinami (např. katétry, kolostomické sáčky, nádoby na moč, vodní trysky) je nutné okamžitě vyprázdnit do toalety a vyčistit. Pečovatelé, kteří uklízí zvratky, krev, moč nebo stolici mají používat plastové rukavice, které pak vyhodí do samostatného plastového pytle na likvidaci odpadu (viz „Doporučení pro zacházení s odpadem“).

Doporučení pro zacházení s odpadem

Všechny předměty, které mají být vyhozeny, by měly být zlikvidovány v samostatném plastovém pytlíku na odpad, který bude použit pouze pro tento účel. Plastové pytle na likvidaci odpadu uchovávejte odděleně od běžného domácího odpadu a mimo dosah dětí a zvířat.

Personál nemocnice Vám sdělí, jak a kdy likvidovat tyto pytle s odpadem. Můžete být požádáni, abyste pytle s odpadem přinesli zpět do Vašeho léčebného zařízení, nebo je můžete skladovat po dobu 70 dní a poté vyhodit do běžného komunálního odpadu.

Hospitalizace a akutní péče

Pokud v době 3 měsíců po léčbě z nějakého důvodu potřebujete rychlou lékařskou pomoc nebo jste byl(a) neočekávaně hospitalizován(a), informujte zdravotnického pracovníka o povaze, datu a dávkách radiologické léčby. Tento úkol si usnadníte, pokud s sebou budete neustále nosit propouštěcí zprávu nemocnice.

Cestování

Pokud budete v době tří měsíců po léčbě cestovat, vezměte si s sebou svou propouštěcí zprávu.

Další opatření

Lékař nukleární medicíny vám sdělí, zda máte po podání tohoto přípravku provádět jakákoli další zvláštní opatření. S případnými dotazy se obraťte na svého lékaře nukleární medicíny.

Jestliže vám bylo podáno více přípravku Lutathera, než mělo

Předávkování je nepravděpodobné, protože obdržíte pouze jednu dávku přípravku pečlivě kontrolovanou lékařem nukleární medicíny, který na léčbu dohlíží. V případě předávkování však bude zajištěna odpovídající léčba.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání přípravku Lutathera, zeptejte se lékaře nukleární medicíny, který na výkon dohlíží.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vedlejší účinky přípravku Lutathera souvisí především s jeho radioaktivitou.

Nejčastějším nežádoucím účinkem u tohoto přípravku je negativní vliv na kostní dřev. To se může projevit snížením počtu různých typů krvinek, z nichž nejdůležitější jsou červené krvinky (zajišťují dopravu kyslíku z plic do různých orgánů), krevní destičky (napomáhají srážení krve) a další, například bílé krvinky (pomáhají v boji s infekcí). Snížení počtu krvinek se může objevit u mnoha pacientů a je mnohdy pouze dočasné, ve vzácných případech však může přetrvávat dlouho nebo být trvalé.

Snížené množství krvinek může znamenat vyšší riziko krvácení, únavu, dušnost a infekce. V takovém případě lékař může další podávání přípravků odložit, upravit nebo zcela ukončit.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli závažné nežádoucí účinky, **sdělte to okamžitě svému lékaři.**

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- Spontánní krvácení nebo podlitiny (možné známky nízké hladiny krevních destiček) (trombocytopenie)
- Horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech způsobené infekcemi (možné známky nízké hladiny bílých krvinek) (lymfopenie)
- Únava, slabost, bledá kůže (možné známky nízké hladiny červených krvinek) (anemie)
- Bledá kůže, slabost, spontánní krvácení nebo podlitiny a časté infekce se známkami, jako je horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech (možné známky nízké hladiny krevních buněk) (pancytopenie)

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- Rakovina kostní dřeně, která má za následek špatně vytvořené krvinky nebo ty, které nepracují správně, se známkami a příznaky anemie (myelodysplastický syndrom)
- Horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech způsobené infekcemi (možné známky nízké hladiny bílých krvinek) (leukopenie a neutropenie)
- Přírůstek tělesné hmotnosti, únava, ztráta vlasů, svalová slabost, pocit chladu (možné známky snížené funkce štítné žlázy) (sekundární hypotyreóza)
- Žízeň, nízký výdej moči, úbytek tělesné hmotnosti, suchá zarudlá kůže, podrážděnost (možné známky dehydratace)
- Přechodná, omezená ztráta vědomí následovaná spontánním zotavením (synkopa)
- Nepravidelný srdeční rytmus (změna elektrické aktivity srdce)
- Závratě, točení hlavy (možné příznaky nízkého krevního tlaku)
- Vylučování moči méně často než obvykle nebo vylučování mnohem menšího množství moči než obvykle (možné známky problémů s ledvinami) (selhání ledvin a akutní poškození ledvin)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- Bolest v krku, rýma, obtížné nebo bolestivé dýchání a horečka (možné známky infekce dýchacích cest)
- Kašel, obtížné nebo bolestivé dýchání, sípání, bolest na hrudi při dýchání, horečka (možné známky infekce dolních cest dýchacích) (pneumonie)
- Vyrážka z malých puchýřů vyplněných tekutinou, objevující se na zarudlé pokožce, známky potenciálně závažné virové infekce (herpes zoster)
- Virová infekce očí (oční herpes zoster)
- Stafylokokové infekce
- Přítomnost bakterií v krvi (Streptokoková bakteremie)
- Přetrvávající únava, časté nebo závažné infekce, snadné krvácení, úbytek tělesné hmotnosti (možné známky rakoviny kostní dřeně) (akutní myeloidní leukemie, akutní leukemie a chronická myelomonocytická leukemie)
- Rakovina kostní dřeně, která má za následek špatně vytvořené krvinky nebo ty, které nepracují správně, se známkami a příznaky anemie (refrakterní cytopenie s unilinéární dysplazií)
- Anemie způsobená problémy s ledvinami (nefrogenní anemie)
- Bolest nebo zlomeniny kostí, únava, zvýšený výskyt infekcí, změny frekvence močení, zmatenost, žízeň, nevolnost nebo zvracení, úbytek hmotnosti (možné příznaky selhání kostní dřeně)
- Krvácení a/nebo podlitiny pod kůží (možné známky nízké hladiny krevních destiček) (trombocytopenická purpura)
- Vyrážka, svědění, kopřivka, dušnost nebo obtížné dýchání, sípání nebo kašel, točení hlavy, závratě, poruchy vědomí, nízký tlak, s mírným svěděním celého těla nebo bez něj, zarudnutí kůže, otok obličeje/krku, modré zbarvení rtů, jazyka nebo kůže (příznaky závažné alergické reakce) (přecitlivělost)
- Nadměrná žízeň, vysoký výdej moči, zvýšená chuť k jídlu s úbytkem tělesné hmotnosti, únava (příznaky vysoké hladiny cukru v krvi) (diabetes mellitus)
- Zčervenání obličeje, zarudnutí, a náhlý nával tepla v obličeji, který je někdy zaměňován s návaly horka v období menopauzy, průjem, zrychlený tep, sípání, náhlý pokles krevního tlaku (možné známky karcinoidové krize)
- Pocit na zvracení, pocení, slabost, závratě, třes, bolest hlavy (známka nízké hladiny cukru v krvi)
- Rychlé a mělké dýchání, zmatenost, únava, bolest hlavy, ospalost, nechutenství, žloutenka, zvýšená srdeční frekvence, možné známky metabolické acidózy, ke které dochází, když tělo produkuje nadměrné množství kyseliny nebo když ledviny neodstraňují z těla dostatek kyseliny (metabolická acidóza)
- Vidění, pocitování nebo slyšení věcí/vjemů, které nejsou skutečné (halucinace)
- Porucha vědomí v důsledku selhání jater (možné známky jaterní encefalopatie)
- Tlak na míšní nervy, který může být způsoben nádorem nebo jinou lézí (komprese míchy)

- Nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní)
- Náhlá a zdrcující bolest na hrudi, únava, nepravidelný srdeční rytmus (možné příznaky srdečního záchvatu) (infarkt myokardu)
- Zdrcující bolest na hrudi (možné příznaky srdečních obtíží) (angina pectoris)
- Kolaps způsobený srdečním problémem, během kterého můžete být bez dechu, blednout, pociťovat studený pot a sucho v ústech (kardiogenní šok)
- Závratě, mdloby při vstávání, pokles krevního tlaku při vstávání (ortostatická hypotenze)
- Otok a zarudnutí žíly (známka flebitidy – zánětu žíly)
- Bolest na hrudi, kašel, škytavka, rychlé dýchání (známky hromadění tekutin mezi vrstvami tkáně, které lemují plíce a hrudní dutinu) (pleurální výpotek)
- Otok břicha v důsledku hromadění tekutiny (ascites)
- Zácpa, oteklé břicho, bolest břicha (střevní obstrukce)
- Průjem, bolest břicha, horečka (možné známky zánětu tlustého střeva)
- Zvracení, říhání, bolest horní a dolní části břicha, s pocitem na zvracení a zvracením nebo bez nich (možné známky zánětu slinivky břišní) (akutní pankreatitida)
- Zvracení krve (hematemeze)
- Akutní bolest a otok břicha v důsledku hromadění tekutiny (hemoragický ascites)
- Bolest břicha, celkový pocit nevolnosti (ileus)
- Snížené hladiny pankreatických enzymů v krvi
- Žlutá kůže a oči, pocit na zvracení, ztráta chuti k jídlu, tmavá moč (známky problémů s játry) (hepatocelulární poškození)
- Žluté oči a kůže (cholestáza) (známky problémů s játry)
- Poranění jater nebo překrvení jater
- Selhání jater
- Akutní prerenální selhání (snížený průtok krve ledvinami)
- Úmrtí
- Zlomenina klíční kosti

Další možné nežádoucí účinky

Mezi další nežádoucí účinky patří níže uvedené. Pokud se tyto nežádoucí účinky zhorší, informujte prosím o tom svého lékaře, lékárníka nebo zdravotnického pracovníka.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Únava (vyčerpání)

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- Nadměrná žízeň, vysoký výdej moči, zvýšená chuť k jídlu s úbytkem tělesné hmotnosti (známky vysoké hladiny cukru v krvi)
- Poruchy spánku
- Závrať
- Poruchy chuti (dysgeuzie)
- Bolest hlavy
- Pocit nedostatku energie, únava (letargie)
- Bolest hlavy, závrať (známky vysokého krevního tlaku)
- Návaly a pocity horka
- Dušnost, namáhavé dýchání (dyspnoe)
- Otok, pocit plnosti v břiše
- Průjem
- Bolest břicha
- Zácpa
- Bolest v horní části břicha
- Trávicí potíže, bolest nebo nepříjemný pocit v horní středové části břicha (dyspepsie)

- Bolest žaludku, pocit na zvracení (gastritida)
- Žlutá kůže a oči, možné příznaky vysokého množství žlučového pigmentu (bilirubinu) v krvi
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Bolest svalů, kostí nebo kloubů
- Svalové křeče
- Krev v moči
- Abnormální výsledky testu moči (přítomnost sérových proteinů)
- Kožní reakce, jako je zarudnutí nebo otok a bolest v místě vpichu
- Oteklé ruce, kotníky nebo chodidla (periferní edém)
- Bolest v místě vpichu
- Zimnice
- Únava, zimnice, bolest v krku, bolesti kloubů nebo svalů

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- Výtok z oka se svěděním, zarudnutím a otokem (známky konjunktivitidy)
- Bolestivé a časté močení (možné příznaky zánětu močového měchýře) (cystitida)
- Příznaky podobné chřipce (chřipka)
- Přírůstek tělesné hmotnosti, únava, vypadávání vlasů, svalová slabost, pocit chladu (známky snížené funkce štítné žlázy) (hypothyreóza)
- Bolest kostí a kloubů, nadměrné močení, bolest břicha, slabost, únava (známky nadměrné činnosti příštítných tělísek) (hyperparatyreóza)
- Pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční rytmus, zakalení moči, únava a/nebo nepříjemné pocity v oblasti kloubů spojené s abnormálními laboratorními hodnotami - vysoká hladina draslíku, kyseliny močové a fosforu a nízká hladina vápníku v krvi (známky odumírání nádorových buněk)
- Nadměrná emoční tíseň, ztrápenost (úzkost)
- Dezorientace
- Pocit hmyzu lezoucího po kůži (formikace)
- Pocit mravenčení (píchání, pálení, brnění nebo znecitlivění) (parestázie)
- Zkreslené čichové vnímání (parosmie)
- Ospalost (somnia)
- Problémy s očima
- Závrať, pocit točení (vertigo)
- Rychlý nebo nepravidelný srdeční rytmus (palpitace)
- Zarudnutí a/nebo zčervenání obličeje v důsledku rozšíření krevních cév (vazodilatace)
- Chlad rukou a nohou
- Bledá kůže (bledost)
- Bolest v krku (orofaryngeální bolest)
- Zvýšené množství hlenu
- Pocit dušení
- Suchá ústa
- Nadýmání
- Bolest trávicího traktu
- Vředy v ústech se zánětem dásní (stomatitida)
- Jasně červená krev ve stolici (hematochezie)
- Nepříjemné pocity v oblasti břicha
- Krvácení z konečníku (rektální krvácení)
- Černá stolice (meléna)
- Bolest v dolní části břicha
- Vyrážka
- Suchá kůže
- Oteklý obličej
- Nadměrné pocení (hyperhidróza)
- Svědění celého těla (generalizovaný pruritus)

- Abnormální výsledky testu moči (přítomnost leukocytů - bílých krvinek)
- Nedobrovolný únik moči (močová inkontinence)
- Výsledek testu, který naznačuje problémy s ledvinami (snížená rychlost glomerulární filtrace)
- Problémy s ledvinami
- Porucha funkce ledvin
- Abnormální ztvrdnutí, otok nebo bulka v kůži v místě vpichu (hmota v místě vpichu injekce)
- Únava, nepříjemné pocity v oblasti hrudi, motání hlavy, pocit bušení srdce (možné příznaky problémů se srdcem)
- Bolest na hrudi
- Horečka (pyrexie)
- Celkový pocit nevolnosti (malátnost)
- Bolest
- Neobvyklý pocit
- Úbytek tělesné hmotnosti
- Tělesné postižení

Během léčby přípravkem Lutathera můžete mít také nežádoucí účinky v podobě neobvyklých výsledků krevních testů, které mohou poskytnout lékaři informace o fungování některých částí těla

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- Vysoká hladina následujících enzymů:
 - Gama-glutamyltransferázy, alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, alkalické fosfatázy v krvi
- Vysoká hladina kreatininu v krvi
- Nízké hladiny hořčíku a sodíku v krvi

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- Vysoká hladina následujících enzymů:
 - Kreatinfosfokinázy v krvi, která může naznačovat poškození svalů, například srdce
 - Laktátdehydrogenázy v krvi, která poskytuje informace o zdraví určitých orgánů
- Nízké hladiny draslíku, fosfátu, vápníku a albuminu v krvi
- Vysoké hladiny sodíku, vápníku, močoviny, glykosylovaného hemoglobinu, katecholaminů a c-reaktivního proteinu v krvi
- Nízká hladina červených krvinek (snížený hematokrit)
- Přítomnost bílkovin v moči

Během léčby přípravkem Lutathera můžete podstoupit také chirurgické/lékařské zákroky

Časté

- Krevní transfúze

Méně časté

- Odsátí tekutiny z peritoneální dutiny, prostoru mezi břišní stěnou a orgány (drenáž dutiny břišní)
- Filtrování krve, aby se Vaše tělo zbavilo škodlivých odpadů, přebytečné soli a vody (dialýza)
- Umístění stentu (zdravotnický prostředek pro udržení průchodnosti cév apod.)
- Odsátí hnisu z abscesu – dutiny v zanícené tkáni vyplněné hnisem
- Zavedení trubice do trávicího traktu
- Odběr (sběr) kmenových buněk z kostní dřeně (odběr kostní dřeně)
- Odstranění polypů z nitra tlustého střeva (polypektomie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lutathera uchovávat

Tento přípravek nebudete muset uchovávat; je uchováván pod dohledem odborníka v k tomu určených prostorách. Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky. Následující informace jsou určeny pouze pro odborníky:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Přípravek Lutathera nepoužívejte po uplynutí data a doby použitelnosti uvedených na štítku za EXP.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby bylo okolí chráněno před ionizujícím zářením (olověné stínění).

6. Obsah balení a další informace

Co Lutathera obsahuje

- Léčivou látkou je lutetium (^{177}Lu) oxodotreotidum. Jeden ml infuzního roztoku obsahuje ke dni a hodině kalibrace lutetium (^{177}Lu) oxodotreotidum 370 MBq.
- Pomocnými látkami jsou: kyselina octová, natrium-acetát, kyselina gentisová, kyselina askorbová, kyselina pentetová, chlorid sodný, hydroxid sodný, voda pro injekci (viz bod 2, „Lutathera obsahuje sodík“).

Jak Lutathera vypadá a co obsahuje toto balení

Lutathera je čirý a bezbarvý roztok pro infuzi, dodávaný v injekční lahvičce z bezbarvého skla, uzavřené pryžovou zátkou a hliníkovým těsněním. Jedna injekční lahvička obsahuje 20,5 až 25,0 ml roztoku, což odpovídá aktivitě 7 400 MBq v době infuze.

Lahvička je uzavřena do plastem hermeticky uzavřeného olověného pouzdra, které zajišťuje ochranné stínění.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint-Genis-Pouilly
Francie

Výrobci

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

I.D.B. Holland B.V.
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +31 13 5079 558

България

Advanced Accelerator Applications
Франция
Тел: +33 4 50 99 30 70

Česká republika

M.G.P. spol. s r.o.
Tel: +420 602 303 094

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

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

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900

España

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

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 4 50 99 30 70

Hrvatska

Advanced Accelerator Applications
Francuska
Tel. +33 4 50 99 30 70

Ireland

Advanced Accelerator Applications
France
Tel: +44 207 25 85 200

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

Luxembourg/Luxemburg

I.D.B. Holland B.V.
Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +31 13 5079 558

Magyarország

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

Malta

Advanced Accelerator Applications
Franza
Tel: +33 4 50 99 30 70

Nederland

I.D.B. Holland B.V.
Tel: +31 13 5079 558

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

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

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

Advanced Accelerator Applications
Franța
Tel: +33 4 50 99 30 70

Slovenija

Advanced Accelerator Applications
Francija
Tel: +33 4 50 99 30 70

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

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

Italia
Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Tel: +39 0215 561211

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

Κύπρος
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 22920 63900

Sverige
SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Advanced Accelerator Applications
France
Tel: +44 207 25 85 200

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Úplný Souhrn údajů o přípravku Lutathera je k dispozici jako samostatný dokument v balení přípravku, aby měl zdravotnický personál další vědecké a praktické informace o podávání a použití tohoto radiofarmaka.

Viz Souhrn údajů o přípravku.