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 370 MBq lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu.

Celkové množství radioaktivity na injekční lahvičku činí v době infuze 7 400 MBq. Vzhledem k fixní volumetrické aktivitě 370 MBq/ml v době kalibrace se objem roztoku v injekční lahvičce pohybuje mezi 20,5–25,0 ml, 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 0,498 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 až 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

Přípravek Lutathera je indikován 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

Důležité bezpečnostní pokyny

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 7 400 MBq. Doporučený interval mezi infuzemi je 8 týdnů (±1 týden).

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 obsahující L-lysin a L-arginin po dobu 4 hodin (viz složení v tabulkách 1 a 2). Infuzi roztoku aminokyselin je třeba zahájit 30 minut před započetím infuze přípravku Lutathera. Upřednostňovanou metodou je infuze roztoku aminokyselin a přípravku Lutathera samostatným žilním vstupem v každé paži pacienta. Pokud však nejsou možná dvě samostatná intravenózní podání kvůli špatnému žilnímu přístupu nebo institucionální/klinické preferenci, roztok aminokyselin a přípravek Lutathera mohou být infundovány stejnou kanylou přes třícestný ventil, přičemž je třeba vzít v úvahu rychlost průtoku a udržování žilního přístupu. Dávka roztoku aminokyselin by se neměla snižovat, i když je podávána snížená dávka přípravku Lutathera.

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

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 L-lysinu **ekvivalent k 20,7 g L-argininu	

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

Tabulka 2 Parametry komerčních aminokyselinových roztoků

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

Monitorace léčby
Před podáním přípravku a během léčby přípravkem Lutathera je třeba provádět laboratorní testy k posouzení stavu pacienta a případné úpravě terapeutického protokolu (ohledně dávky, intervalu nebo počtu infuzí) (viz tabulka 3).

Minimálně je před každou infuzí potřeba provést tyto testy:
- hematologie (hemoglobin [Hb], diferenciální počet leukocytů, počet trombocytů),
- testy funkce ledvin (sérový kreatinin a clearance kreatininu podle vzorce Cockrofta a Gaulta),
- testy jaterní funkce (alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST], sérový albumin, mezinárodní normalizovaný poměr (INR) a 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 (viz tabulka 3).

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).

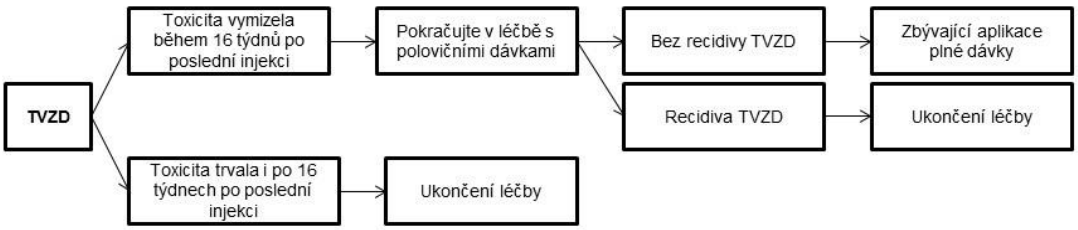
Tabulka 3 Doporučené úpravy dávky přípravku Lutathera pro nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek	Závažnost nežádoucího účinku	Úprava dávky
Trombocytopenie	První výskyt: Stupeň 2 (trombocyty < 75 - 50 x 10^9/l) 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 dávkovací interval delší než 16 týdnů.
	Opakující se stupeň 2, 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera.
Anemie a neutropenie	První výskyt anemie: Stupeň 3 (Hb < 8,0 g/dl); indikována transfuze Stupeň 4 (následky ohrožující život) První výskyt neutropenie: 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 dávkovací interval delší než 16 týdnů.
	Opakující se stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera.

Nežádoucí účinek	Závažnost nežádoucího účinku	Úprava dávky
Renální toxicita	První výskyt: • Clearance kreatininu méně než 40 ml/min; vypočítaná pomocí vzorce dle Cockcrofta a Gaulta se skutečnou tělesnou hmotností, nebo • 40% zvýšení od výchozího sérového kreatininu, nebo • 40% snížení od výchozího sérového kreatininu; vypočítané pomocí vzorce dle Cockcrofta a Gaulta se skutečnou tělesnou hmotností.	Nepodávejte dávku do úpravy nebo do návratu na výchozí hodnotu. U pacientů s 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 dávkovací interval delší než 16 týdnů.
	Opakovaná renální toxicita	Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera.
Hepatotoxicita	První výskyt: • Bilirubinemie vyšší než trojnásobek horní hranice normy (stupeň 3 nebo 4), nebo • Albuminemie nižší než 30 g/l s INR > 1,5	Nepodávejte další dávku do úpravy nebo do návratu na výchozí hodnotu. U pacientů s 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 dávkovací interval delší než 16 týdnů.
	Opakovaná hepatotoxicita.	Trvale ukončete léčbu přípravkem Lutathera.
Jakýkoli další nežádoucí účinek CTCAE* stupně 3 nebo 4[1]	První výskyt stupně 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 Lutathera pro nežádoucí účinek 3. nebo vyššího stupně vyžadující dávkovací interval delší než 16 týdnů.
	Opakující se stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem.

[1] U hematologických toxicit 3. nebo 4. stupně není nutná žádná úprava dávky pouze v důsledku lymfopenie.
* 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 přerušení 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 lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu u pacientů s výchozí těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min dle vzorce Cockcrofta a Gaulta) nebo s onemocněním ledvin v konečném stádiu nebyly ověřovány v klinických studiích. Léčba přípravkem Lutathera je u pacientů se 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 výchozí hodnotou 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 renální toxicitou 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. Farmakokinetický profil a bezpečnost lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu u pacientů s výchozí těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3násobek horní hranice normálu, bez ohledu na hladinu AST) nebyl ověřován v klinických studiích. Pacienti s výchozí poruchou funkce jater buď s celkovým bilirubinem > 3násobek horní hranice normálu nebo s albuminemii < 30 g/l a INR > 1,5 mají být léčeni přípravkem Lutathera pouze po pečlivém posouzení poměru přínosů a rizik. U pacientů s výchozí mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Další podrobnosti o léčbě pacientů s hepatotoxicitou najdete v tabulce 3 v bodě 4.2 a v bodě 4.4.

Pediatrická populace
Použití přípravku Lutathera v indikaci léčby GEP-NET (s vyloučením neuroblastomu, neuroganglioblastomu a feochromocytomu) u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

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

Pokyny k podání přípravku
Pro aplikaci doporučené dávky lze použít gravitační metodu, metodu peristaltické pumpy nebo metodu injekční pumpy. Ošetřující zdravotničtí pracovníci mohou používat jiné metody, které považují za vhodné a bezpečné, zejména pokud je nutné snížit dávku.

Při použití gravitační metody nebo metody peristaltické pumpy by měl být přípravek Lutathera podáván přímo z originálního kontejneru. Při podávání snížené dávky přípravku Lutathera po úpravě dávky z důvodu nežádoucího účinku je třeba použít metodu peristaltické pumpy nebo injekční pumpy (viz tabulka 3 v bodě 4.2). Použití gravitační metody k podávání snížené dávky přípravku Lutathera může vést k dodání nesprávného objemu přípravku Lutathera, pokud není dávka před podáním upravena. Bez ohledu na použitou metodu podání je třeba vzít v úvahu bezpečnostní opatření týkající se radiace (viz bod 6.6).

Celý postup podání přípravku Lutathera 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 ke způsobu přípravy a metodám intravenózního podání je uveden v bodě 12.

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 hematologických účinků je nutné sledovat krevní obraz před zahájením léčby a před každou dávkou přípravku Lutathera během léčby a do vymizení případné toxicity (viz bod 4.2). U pacientů s poruchou funkce kostní dřeně 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. Léčba pacientů se závažnou poruchou hematologické funkce na začátku léčby a během léčby (např. Hb < 4,9 mmol/l nebo 8 g/dl, trombocyty < 75 x 10^9/l nebo leukocyty < 2 x 10^9/l) se nedoporučuje, pokud není výhradně způsobena lymfopenií.

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

Lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid je téměř výhradně eliminován ledvinami, takže je nutné současně podávat roztok aminokyselin, obsahující L-lysin a L-arginin. Roztok aminokyselin brzdí zpětné vstřebávání lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu prostřednictvím proximálních tubulů, což výrazně snižuje dávku absorbovanou ledvinami (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 %.

Pacientům doporučte, aby zůstali hydratovaní (např. vypitím 1 sklenice vody každou hodinu) a močili často před podáním, v den podání a den po podání přípravku Lutathera.

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 s použitím vzorce dle Cockcrofta a Gaulta (viz bod 4.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin na počátku léčby nebo s abnormalitami ledvin nebo močových cest může být zvýšené riziko toxicity v důsledku zvýšené radiační expozice (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).

Hepatotoxicita

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, sérového albuminu a INR (viz bod 4.2).

Hypersenzitivita

V postmarketingovém prostředí byly u pacientů léčených přípravkem Lutathera hlášeny případy hypersenzitivních reakcí (včetně ojedinělých příhod angioedému) (viz bod 4.8). V případě závažných hypersenzitivních reakcí má být probíhající infuze přípravku Lutathera okamžitě přerušena. K okamžitému použití je třeba mít k dispozici vhodné léčivé přípravky a vybavení pro zvládnutí takových reakcí.

Nauzea a zvracení

Aby se zabránilo 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 průjmem 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

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. Dobu, kdy pacient může opustit kontrolovaný prostor nemocnice, tj. kdy expozice pro další osoby poklesne pod zákonem danou mez, musí stanovit zdravotnický pracovník.

Pacientům se má doporučit, aby zůstali hydratovaní (např. vypitím 1 sklenice vody za hodinu) a močili často před podáním, v den podání a den po podání přípravku Lutathera, aby se látka z těla snáze vyplavila. Rovněž by mělo být doporučeno, aby chodili každý den na stolici 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 musí být pacient poučen o nezbytných pravidlech 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.

Po každém podání je třeba zvážit následující obecná doporučení spolu s národními, místními a institucionálními postupy a předpisy:

- Je třeba omezit blízký kontakt (méně než 1 metr) s dalšími osobami po dobu 7 dnů.
- 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 spát v oddělené ložnici od ostatních lidí po dobu 7 dnů.
- 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 (katétr 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 použit nový katétr 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 jakýmikoli materiály, 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 ^{131}I 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.

Antikoncepce u mužů a žen

Ženám v reprodukčním věku je třeba doporučit, aby během léčby a 7 měsíců po poslední dávce přípravku Lutathera používaly účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Mužům s partnerkami v reprodukčním věku je třeba doporučit, aby během léčby a 4 měsíce po poslední dávce přípravku Lutathera používali účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

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. Pacienti se sníženou clearance kreatininu mohou mít zvýšené riziko přechodné hyperkalemie (viz „Renální toxicita“ v bodě 4.4).

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. Pacientům je třeba doporučit, aby zůstali hydratovaní (např. vypitím 1 sklenice vody za hodinu) a močili často před podáním, v den podání a den po podání přípravku, a usnadnili tak eliminaci 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 přerušení infuze aminokyselinového roztoku s přihlédnutím k poměru přínosu a rizika 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 injekční lahvičce, 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

Analoga somatostatinu

Somatostatin a jeho analoga se kompetitivně vážou na somatostatinové receptory a můžou 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.

Glukokortikoidy

Existují důkazy o tom, že glukokortikoidy mohou indukovat down-regulaci podtypu 2 somatostatinových receptorů (SSTR2). Proto je třeba se v rámci opatrnosti při léčbě přípravkem Lutathera vyhnout opakovanému podávání vysokých dávek glukokortikoidů. U pacientů, kteří glukokortikoidy užívali chronicky, je třeba pečlivě ověřit dostatečnou expresi somatostatinových receptorů. Není známo, zda občasné užívání glukokortikoidů k prevenci nauzey a zvracení během podávání přípravku Lutathera může vyvolat down-regulaci SSTR2. V rámci opatrnosti je třeba se vyhnout užívání glukokortikoidů i jako preventivní antiemetické léčbě. V případě, že se léčba podaná k prevenci nauzey a zvracení před infuzí roztoku aminokyselin ukáže jako nedostatečná, je možné použít jednotlivou dávku glukokortikoidů za předpokladu, že není podána před zahájením nebo do jedné hodiny po ukončení infuze přípravku Lutathera.

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.

Ženám v reprodukčním věku je třeba doporučit, aby během léčby a 7 měsíců po poslední dávce přípravku Lutathera používaly účinnou antikoncepci.

Mužům s partnerkami v reprodukčním věku je třeba doporučit, aby během léčby a 4 měsíce po poslední dávce přípravku Lutathera používali účinnou antikoncepci.

Těhotenství

U lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu nebyly provedeny žádné studie ověřující vliv na reprodukční funkce u zvířat.

Radioizotopová vyšetření u těhotných žen způsobí i radiační zátěž plodu. Podávání lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu 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 lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid vylučuje do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků ionizujícího záření na kojené 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 lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu na plodnost u mužů a žen nebyly provedeny. Ionizující záření lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu 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 podávaného roztoku aminokyselin na ochranu ledvin.

Vzhledem k toxicitě přípravku Lutathera na kostní dřeň 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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 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	Není známo
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 jednoliniovou dysplazií Nefrogenní anémie Selhání kostní dřeně Tombocytopenická purpura	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Angioedém
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	
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	
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 artralgii, bolest končetin, zad, kostí a ve slabinách, 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

Myelosuprese
Většinou mírná/střední 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).

Ve studii NETTER-1 byla nejnižší hodnota (nadir) počtu trombocytů zjištěna v mediánu 5,1 měsíce po první dávce. Z 59 pacientů, u kterých se rozvinula trombocytopenie, došlo u 68 % k regeneraci trombocytů na výchozí nebo normální úroveň. Medián doby do obnovy trombocytů byl 2 měsíce. Patnáct z devatenácti pacientů, u nichž nebyla zdokumentována obnova trombocytů, mělo post-nadir počtu trombocytů.

Renální toxicita
Lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid je vylučován ledvinami.

Dlouhodobý trend progresivního zhoršování glomerulární filtrace prokázaný 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 podbod „Porucha funkce ledvin“) a bod 4.4. Podávání přípravku Lutathera je kontraindikováno při selhání ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min (viz bod 4.3).

Neuroendokrinní 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 a je podáván osobami oprávněnými nakládat s radiofarmaky po vyšetření pacienta kvalifikovaným lékařem. 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: diferenciální počet leukocytů, 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

Lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid má vysokou afinitu k somatostatinovým receptorům podtypu 2 (SSTR2). Váže se na maligní buňky se zvýšenou expresí SSTR2.

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

Farmakodynamické účinky

Peptid oxodotreotid nemá při použitých koncentracích (asi 10 µg/ml celkem ve volné i radioaktivně značené formě) žádné klinicky relevantní farmakodynamické účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost

NETTER-1
Studie NETTER-1 fáze III byla multicentrická, stratifikovaná, otevřená hodnoticí a randomizovaná studie s komparátorem a paralelními skupinami, v níž se porovnávala léčba přípravkem Lutathera (4 dávky po 7 400 MBq, jedná dávka každých 8 týdnů [±1 týden]) se současným podáváním roztoku aminokyselin a nejlepší podpůrnou péčí (dlouhodobě působící [LAR – long-acting release] oktreotid v množství 30 mg po každé dávce přípravku Lutathera a každé 4 týdny po ukončení léčby přípravkem Lutathera pro léčbu příznaků, nahrazen krátkodobě působícím oktreotidem po dobu 4 týdnů před podáním přípravku Lutathera) s vysokými dávkami LAR oktreotidu (60 mg každé 4 týdny) u pacientů s inoperabilními, progredujícími karcinoidními tumory střední části zažívacího traktu s pozitivním nálezem somatostatinového receptoru. Primárním cílovým ukazatelem studie bylo přežití bez progrese (PFS) hodnocené podle kritérií odpovědi u pevných tumorů (RECIST v1.1), na základě zaslepeného hodnocení nezávislé přezkumné komise. Sekundárními cílovými ukazateli účinnosti byly četnost objektivní odpovědi (ORR), celkové přežití (OS), doba do progrese 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 oktreotidu 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 progrese 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 uzávření 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 progrese onemocnění nebo úmrtí ve prospěch ramene s přípravekm Lutathera.

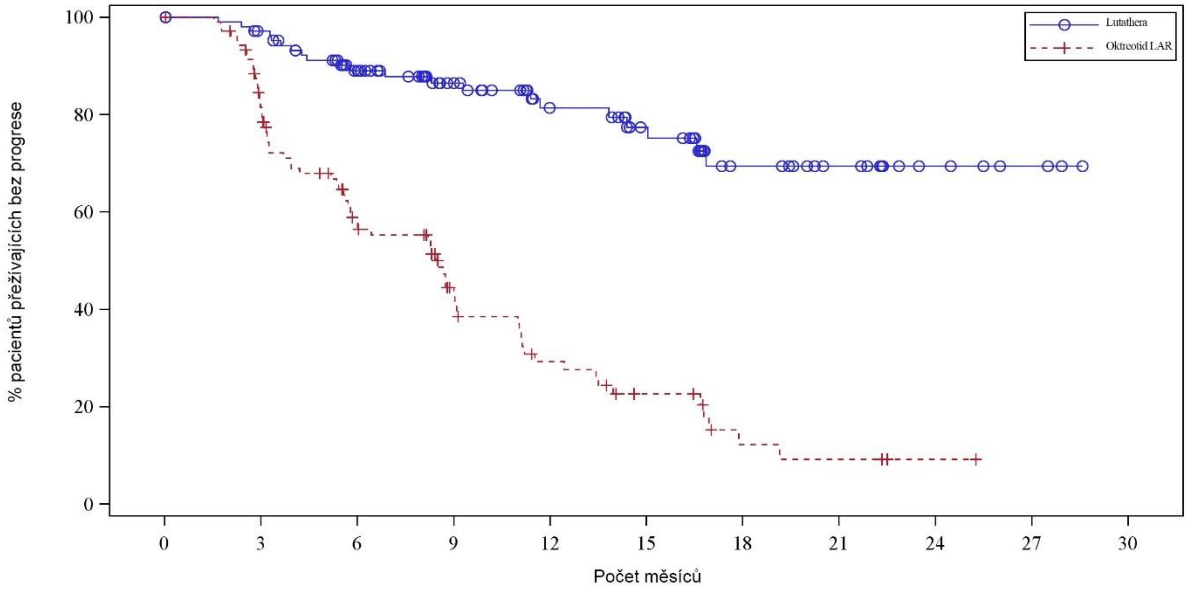
Tabulka 6 PFS zjištěné ve studii NETTER-1 fáze III u pacientů s progresivními karcinoidními nádory střední části zažívacího traktu - datum uzavření 24. července 2015 (úplný datový soubor k analýze [FAS], N = 229)

	Léčba	
	Lutathera a oktreotid LAR	**Vysoká dávka oktreotidu LAR**
N	116	113
Pacienti s příhodami	21	70
Cenzorovaní 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.

Kaplanův-Meierův graf PFS z celého souboru k analýze (FAS) k datu uzavření 24. července 2015 je znázorněn na obrázku 2.

Obrázek 2 Kaplanovy-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 oktreotidu 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 oktreotidu LAR byl 8,5 měsíců. Poměr rizik u ramene s přípravkem Lutathera v porovnání s ramenem s vysokou dávkou oktreotidu LAR činil 0,21 (95% CI: 0,14; 0,33), což znamená 79% snížení rizika progrese onemocnění nebo úmrtí ve prospěch ramene s přípravkem Lutathera.

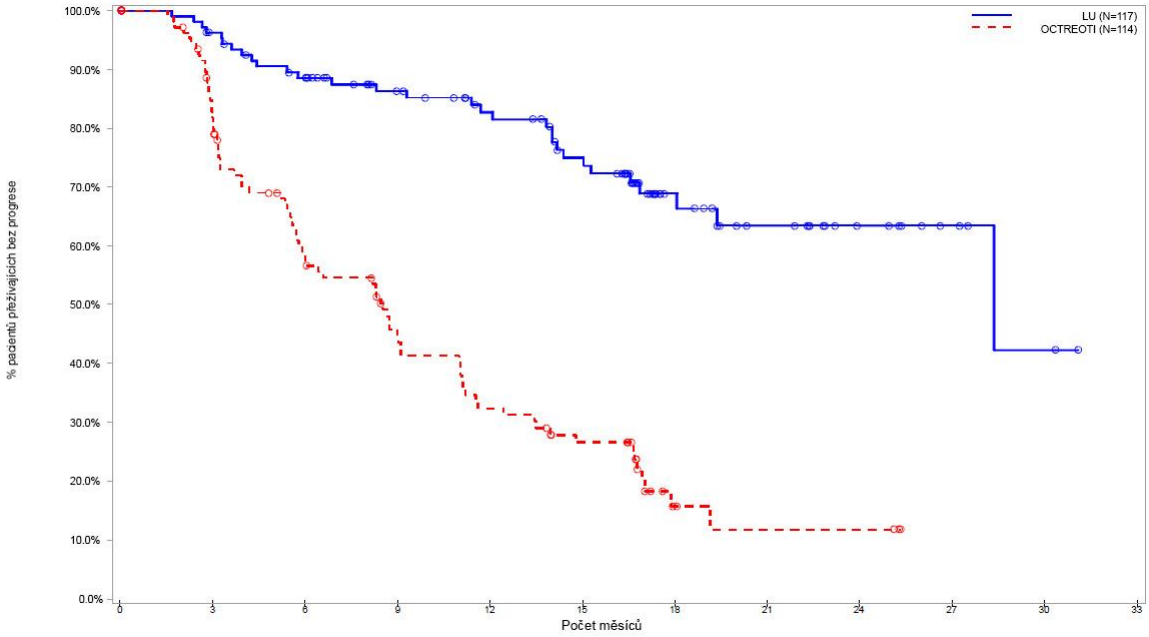
Tabulka 7 PFS zjištěné ve studii NETTER-1 fáze III studie u pacientů s progresivními karcinoidními nádory střední části zažívacího traktu – datum uzavření 30. června 2016, (FAS, N=231)

	Léčba	
	Lutathera a oktreotid LAR	**Vysoká dávka oktreotidu 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; 0,330)	

N: počet pacientů, CI: interval spolehlivosti.

Kaplanův-Meierův graf PFS pro FAS k datu ukončení 30. června 2016 je znázorněn na obrázku 3.

Obrázek 3 Kaplanovy-Meierovy křivky PFS u pacientů s progresivními karcinoidními nádory střední části zažívacího traktu – datum uzavření 30. června 2016 (fáze III studie NETTER-1; FAS, N=231)

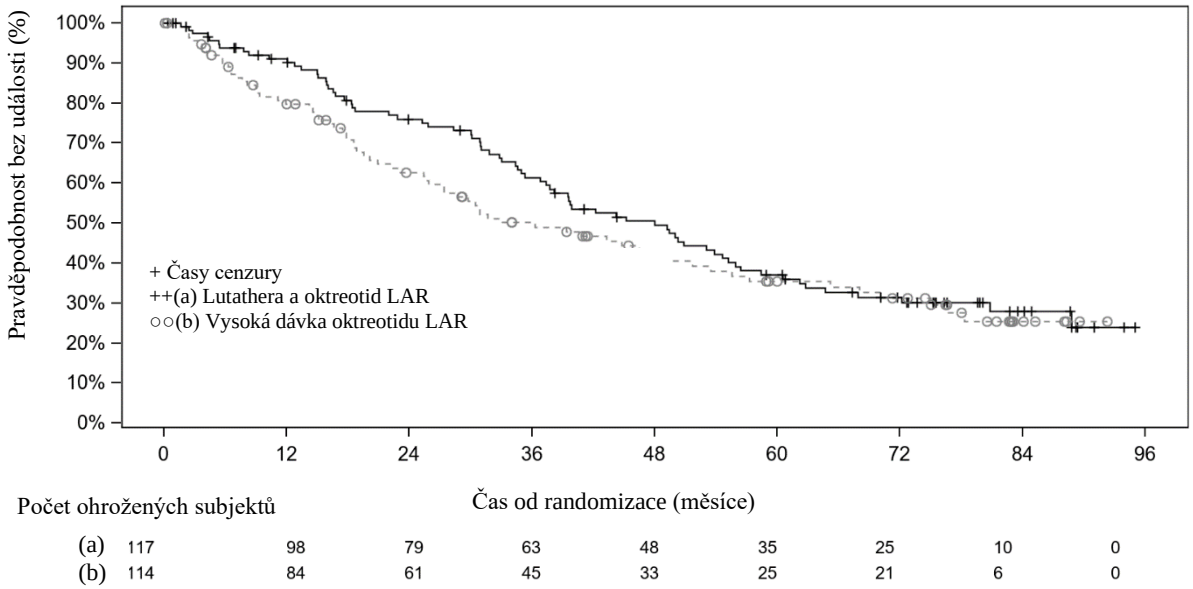


V době průběžné analýzy celkového přežití (overal survival – OS) (datum uzavření 24. července 2015) došlo k 17 úmrtím v rameni s přípravkem Lutathera a k 31 úmrtí v rameni s vysokou dávkou oktreotidu LAR, což vedlo k HR 0,459 (99,9915% CI: 0,140; 1,506) ve prospěch ramene s přípravkem Lutathera. Medián 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 poté, co byl randomizován poslední pacient (N=231, datum uzávavření 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 podstoupilo 22,8 % pacientů následnou léčbu radioligandem (včetně lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu) do 24 měsíců od randomizace a 36 % pacientů podstoupilo následnou léčbu radioligandem do konečného data uzavření OS, což spolu s dalšími faktory mohlo ovlivnit OS u této podskupiny pacientů.

Kaplanův-Meierův graf OS pro FAS k datu uzávření 18. ledna 2021 je znázorněn na obrázku 4.

Obrázek 4 Kaplanovy-Meierovy 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)



V případě neproporcionálních rizik byla při konečné analýze OS provedena další analýza citlivosti (omezená průměrná doba přežití – Restricted mean survival time), aby se dále odhadl účinek léčby (tabulka 8). 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.

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, N=231)

		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.

ERASMUS
Studie Erasmus fáze I/II byla monocentrická otevřená studie s jednou větví, ověřující účinnost přípravku Lutathera (4 dávky po 7 400 MBq, jedna dávka každých 8 týdnů) podávaného současně s roztokem aminokyselin u pacientů trpících nádory s pozitivním nálezem somatostatinového receptoru. Medián věku pacientů ve studii byl 59 let. Většina pacientů byli Nizozemci (811), zbývající (403) pak občané jiných evropských i mimoevropských zemí. Hlavní analýza zahrnovala 811 nizozemských pacientů s různými typy neuroendokrinních nádorů s expresí somatostatinového receptoru (NET). 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)

	N	**CR**		**PR**		**SO**		**ORR**				**DoR** (měsíce)		
Typ nádoru		**n**	**%**	**n**	**%**	**N**	**%**	**n**	**%**	**95% CI**		**Medián**	**95% CI**	
Všechny NET*	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 = Výskyt objektivní odpovědi (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 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)

		PŘEŽITÍ BEZ PROGRESE **Čas** (měsíce)			**CELKOVÉ PŘEŽITÍ** **Čas** (měsíce)		
		Medián	95% CI		Medián	95% CI	
Všechny NET*	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	ND	NR	21,3	ND
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	NR	ND	ND

PFS = přežití bez progrese; OS = celkové přežití; ND = nezjištěno, NR = nedosaženo
* 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 LAR (25,4 měsíců [95% CI 22,8; 30,6]) a podskupinou pacientů, 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) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Analýza provedená s lidskou plazmou za účelem stanovení rozsahu vazby neradioaktivní sloučeniny na plazmatické proteiny (lutecium-(^{175}Lu) oxodotreotid) ukázala, že se sloučenina asi z 50 % váže na plazmatické proteiny.

Transchelace lutecia-177 z lutecia-(^{175}Lu) oxodotreotidu na sérové proteiny nebyla pozorována.

Záchyt v orgánech

Do čtyř hodin po podání dochází k rychlému záchytu lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu 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 lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid rychle odstraňován z krve.

Biotransformace

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

Analýzy vzorků moči, získaných do 48 hodin po infuzi, provedené pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) ukázaly téměř 100 % nezměněného lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu ve většině analyzovaných vzorků (přičemž nejnižší hodnota 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 lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu), 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 lutecia-(^{175}Lu) oxodotreotidu.

Eliminace

Na základě údajů shromážděných během studií Erasmus I/II a NETTER-1 fáze III lze říci, že je lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid 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.

In vitro hodnocení interakčního potenciálu

Interakce založená na metabolismu a transportéru
Absence inhibice nebo významné indukce lidských enzymů CYP450 a absence specifických interakcí s P-glykoproteinem (efluxním transportérem) nebo OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP transportéry v předklinických studiích naznačují nízkou pravděpodobnost vyvolání významných interakcí zprostředkovaných metabolismem nebo transportérem u přípravku Lutathera.

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 lutecium-(^{175}Lu) oxodotreotid) podávané v jednorázové intravenózní injekci potkanům (v dávkách až 20 000 µg/kg) a psům (až 3 200 µg/kg) byla „chladná“ látka (neradioaktivní lutecium-(^{175}Lu) oxodotreotid) dobře snášena u obou druhů a nedošlo k žádnému úhynu. Při 4 aplikacích (jednou za 2 týdny) této „chladné“ látky potkanům (1 250 µg/kg) a psům (80 µg/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 lutecium-(^{175}Lu) oxodotreotid) získané na základě konvenčních bezpečnostních farmakologických studií bezpečnosti, 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 jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 12.

6.3 Doba použitelnosti

72 hodin od doby kalibrace.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 ºC.

Chraňte před mrazem.

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 objem roztoku v rozmezí 20,5 až 25,0 ml, 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.

<u>Obecná varování</u>

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.

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 (viz 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
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
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: 8. července 2022

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 dřeň. Při doporučené kumulativní dávce přípravku Lutathera ve výši 29 600 MBq (4 dávky po 7 400 MBq) všaknebyla pozorována žádná korelace mezi hematologickou toxicitou a celkovou dávkou podané radioaktivity nebo dávkou absorbovanou kostní dření 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 (viz bod 4.2).

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 lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu ve studii NETTER-1 fáze III (výstup z programu OLINDA)

Orgán	**Dávka absorbovaná orgánem na jednotku aktivity (mGy/MBq) (n = 20)**	
	Střední hodnota	**SO**
Nadledviny	0,037	0,016
Mozek	0,027	0,016
Prsy	0,027	0,015
Stěna žlučníku	0,042	0,019
Stěna dolní části tlustého střeva	0,029	0,016
Tenké střevo	0,031	0,015
Stěna žaludku	0,032	0,015
Stěna horní části tlustého střeva	0,032	0,015
Srdeční stěna	0,032	0,015
Ledviny	0,654	0,295
Játra*	0,299	0,226
Plíce	0,031	0,015
Sval	0,029	0,015
Vaječníky***	0,031	0,013
Pankreas	0,038	0,016
Kostní dřeň	0,035	0,029
Osteogenní buňky	0,151	0,268
Kůže	0,027	0,015
Slezina	0,846	0,804
Varlata**	0,026	0,018
Brzlík	0,028	0,015
Štítná žláza	0,027	0,016
Stěna močového měchýře	0,437	0,176
Děloha***	0,032	0,013
Celé tělo	0,052	0,027

*n = 18 (dva pacienti byli vyloučeni, protože dávka absorbovaná játry byla ovlivněna záchytem jaterních metastáz)
**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

Pokyny k přípravě

- Při podávání roztoku přípravku Lutathera použijte aseptickou techniku a radiační stínění. Při manipulaci s injekční lahvičkou použijte kleště, abyste minimalizovali expozici záření.
- Přípravek před podáním vizuálně zkontrolujte přes stínící obrazovku na přítomnost částic a změnu barvy. V případě přítomnosti částic a/nebo změny barvy injekční lahvičku zlikvidujte.
- Zkontrolujte obal, zda není poškozený, a použijte kalibrovaný systém měření radioaktivity, abyste zjistili, zda je přítomna radioaktivní kontaminace. Nepoužívejte přípravek, pokud je narušena celistvost injekční lahvičky nebo olověného kontejneru.
- Roztok přípravku Lutathera neaplikujte přímo do žádného jiného intravenózního roztoku.
- Před a po každém podání přípravku Lutathera potvrďte množství radioaktivity přípravku Lutathera podané pacientovi kalibrovaným systémem měření radioaktivity, abyste potvrdili, že skutečné množství podané radioaktivity odpovídá plánovanému množství.
- Nepodávejte přípravek Lutathera jako intravenózní bolus.
- Brzy po zahájení infuze monitorujte u pacienta emisi radioaktivity pomocí kalibrovaného systému měření radioaktivity, abyste se ujistili, že dávka byla dodána. Během infuze by se měla emise radioaktivity u pacienta postupně zvyšovat, zatímco emise v injekční lahvičce přípravku Lutathera by měla klesat.
- Během infuze se doporučuje pečlivé sledování životních funkcí pacienta.

Intravenózní způsoby podání

Pokyny pro gravitační metodu (za použití svorky nebo infuzní pumpy)

1. Vložte 2,5cm jehlu velikosti 20 gauge (krátká jehla) do injekční lahvičky přípravku Lutathera a připojte ji pomocí katétru k 500 ml 0,9% sterilního roztoku chloridu sodného (používá se k transportu roztoku přípravku Lutathera během infuze). Zajistěte, aby se krátká jehla nedotýkala roztoku přípravku Lutathera v injekční lahvičce a nepřipojujte krátkou jehlu přímo k pacientovi. Nenechte roztok chloridu sodného téci do injekční lahvičky přípravku Lutathera před zahájením infuze přípravku Lutathera a nevstřikujte roztok přípravku Lutathera přímo do roztoku chloridu sodného.
2. Do injekční lahvičky přípravku Lutathera vložte druhou jehlu o délce 9 cm, velikost 18 gauge (dlouhá jehla) a při tom zajistěte, aby se dlouhá jehla po celou dobu infuze přímo dotýkala dna injekční lahvičky přípravku Lutathera. Připojte dlouhou jehlu k pacientovi pomocí intravenózního katétru, který je předplněn 0,9% sterilním roztokem chloridu sodného a který se používá pro podání infuze přípravku Lutathera pacientovi.
3. Pomocí svorky nebo infuzní pumpy regulujte průtok roztoku chloridu sodného krátkou jehlou do injekční lahvičky přípravku Lutathera. Roztok chloridu sodného vstupující do injekční lahvičky krátkou jehlou přenese roztok přípravku Lutathera z injekční lahvičky k pacientovi pomocí intravenózního katétru připojeného k dlouhé jehle po dobu 30±10 minut při rychlosti infuze až 400 ml/h. Infuze by měla být zahájena nižší rychlostí < 100 ml/h po dobu prvních 5 až 10 minut a poté by měla být zvýšena v závislosti na stavu žilního systému pacienta. Po celou dobu infuze je třeba udržovat konstantní tlak v injekční lahvičce.
4. Během infuze zajistěte, aby hladina roztoku v injekční lahvičce přípravku Lutathera zůstala konstantní, a to opakovanou přímou vizuální kontrolou, pokud se používá průhledný stíněný kontejner, nebo pomocí kleští k manipulaci s injekční lahvičkou, pokud se používá olověný přepravní kontejner.
5. Během celé infuze sledujte průtok přípravku Lutathera z injekční lahvičky k pacientovi.
6. Odpojte injekční lahvičku od linie dlouhé jehly a zasvorkujte přívod linie roztoku chloridu sodného, jakmile bude hladina radioaktivity stabilní alespoň po dobu pěti minut.
7. Po infuzi pokračujte intravenózním propláchnutím 25 ml 0,9% sterilního roztoku chloridu sodného intravenózním katétrem připojeným k pacientovi.

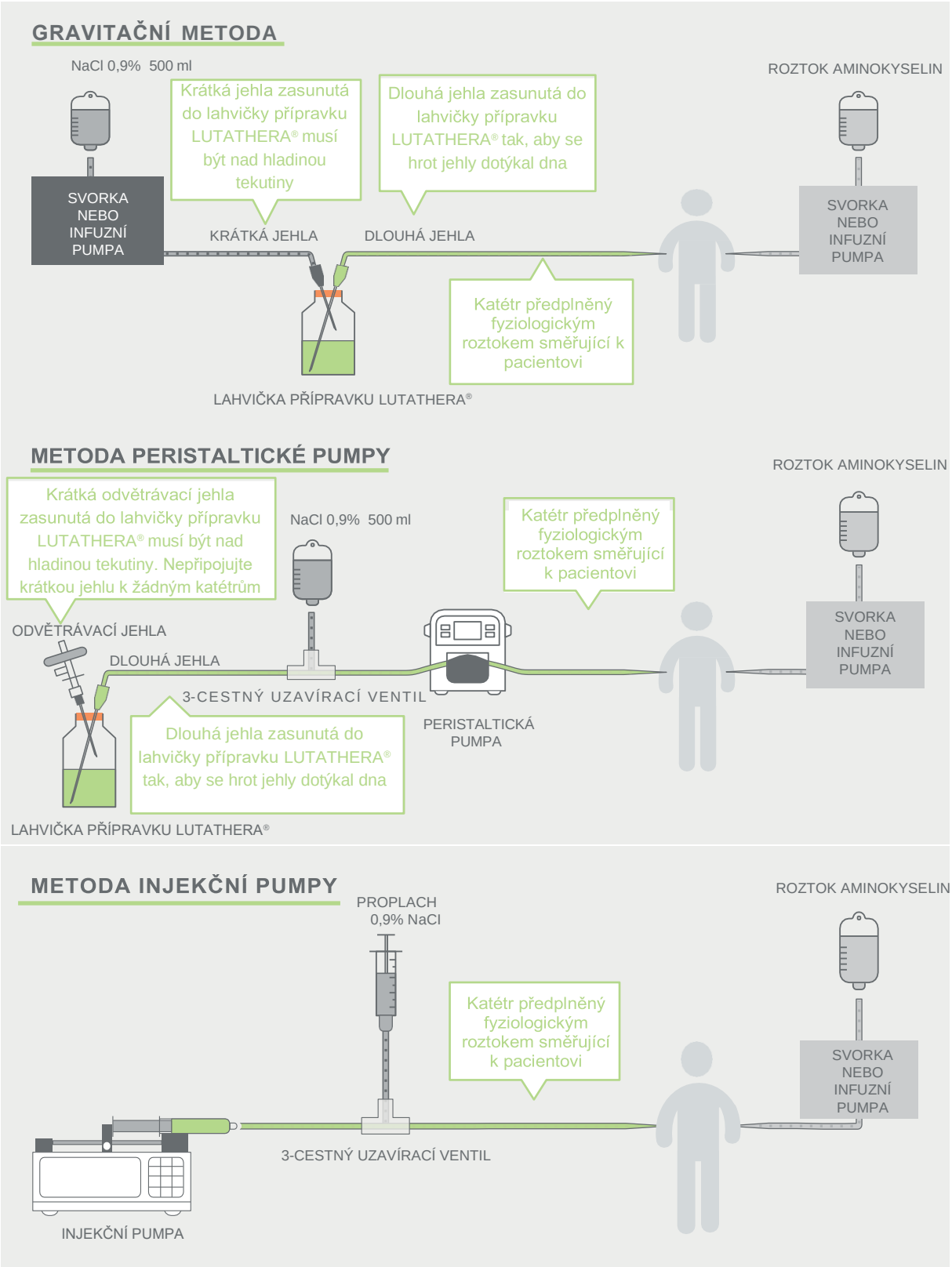
Pokyny pro metodu peristaltické pumpy

1. Vložte 2,5cm filtrační jehlu velikosti 20 gauge (krátká odvětrávací jehla) do injekční lahvičky přípravku Lutathera. Zajistěte, aby se krátká jehla nedotýkala roztoku přípravku Lutathera v injekční lahvičce a nepřipojujte krátkou jehlu přímo k pacientovi nebo k peristaltické pumpě.
2. Do injekční lahvičky přípravku Lutathera vložte druhou jehlu o délce 9 cm, velikost 18 gauge (dlouhá jehla) a při tom zajistěte, aby se dlouhá jehla po celou dobu infuze přímo dotýkala dna injekční lahvičky přípravku Lutathera. Připojte dlouhou jehlu a 0,9% sterilní roztok chloridu sodného k 3-cestnému uzavíracímu ventilu pomocí vhodné hadičky.
3. Připojte výstup 3-cestného uzavíracího ventilu k hadičce instalované na vstupní straně peristaltické pumpy podle pokynů výrobce pumpy.
4. Předplňte linii otevřením 3-cestného uzavíracího ventilu a čerpáním roztoku přípravku Lutathera hadičkou, dokud roztok nedosáhne výstupu z ventilu.
5. Předplňte intravenózní katétr, který bude připojen k pacientovi, otevřením 3-cestného uzavíracího ventilu 0,9% sterilnímu roztoku chloridu sodného a čerpáním 0,9% sterilního roztoku chloridu sodného dokud roztok neopustí konec hadičky katétru.
6. Připojte předplněný intravenózní katétr k pacientovi a nastavte 3-cestný uzavírací ventil tak, aby byl roztok přípravku Lutathera v linii s peristaltickou pumpou.
7. Aplikujte vhodný objem roztoku přípravku Lutathera po dobu 30±10 minut, aby byla dodána požadovaná radioaktivita.
8. Po podání požadované radioaktivity přípravku Lutathera zastavte peristaltickou pumpu a poté změňte polohu 3-cestného uzavíracího ventilu, aby byla peristaltická pumpa v linii s 0,9% sterilním roztokem chloridu sodného. Restartujte peristaltickou pumpu a proveďte intravenózní proplach 25 ml 0,9% sterilního roztoku chloridu sodného intravenózním katétrem, který je připojen k pacientovi.

Pokyny pro metodu injekční pumpy

1. Natáhněte vhodný objem roztoku přípravku Lutathera k dodání požadované radioaktivity pomocí jednorázové injekční stříkačky opatřené stínícím krytem a jednorázové sterilní jehly o délce 9 cm, velikost 18 gauge (dlouhá jehla). Pro usnadnění natažení roztoku je možné použít 2,5cm filtrační jehlu velikosti 20 gauge (krátká odvětrávací jehla), aby se snížil odpor injekční lahvičky, která je pod tlakem. Zajistěte, aby se krátká jehla nedotýkala roztoku přípravku Lutathera v injekční lahvičce.
2. Nasaďte injekční stříkačku do stíněné pumpy a umístěte 3-cestný uzavírací ventil mezi injekční stříkačku a intravenózní katétr, který je předplněn 0,9% sterilním roztokem chloridu sodného a používá se k podání přípravku Lutathera pacientovi.
3. Aplikujte vhodný objem roztoku přípravku Lutathera po dobu 30±10 minut, aby byla dodána požadovaná radioaktivita.
4. Po podání požadované radioaktivity přípravku Lutathera zastavte injekční pumpu a poté změňte polohu 3-cestného uzavíracího ventilu tak, abyste injekční stříkačku propláchli 25 ml 0,9% sterilního roztoku chloridu sodného. Restartujte injekční pumpu.
5. Po propláchnutí injekční stříkačky proveďte intravenózní proplach 25 ml 0,9% sterilního roztoku chloridu sodného intravenózním katétrem, který je připojen k pacientovi.

Obrázek 5 Přehled způsobů podání



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 význačného 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 lékaři.

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
lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje ke dni a hodině kalibrace 370 MBq lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu.
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 ºC. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu (v olověném 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
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
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
lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid
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
lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid

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 nebo jiného zdravotnického pracovníka, který bude na výkon dohlížet.
- 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. 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 lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid. Tento léčivý přípravek je radiofarmakum určené pouze k léčbě.

K čemu se přípravek Lutathera používá
Lutathera se používá k léčbě dospělých s určitými (gastroenteropankreatickými neuroendokrinními) nádory, které nelze zcela odstranit chirurgicky, rozšířily se již v těle (metastázují) 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 lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná, myslíte si, že byste mohla být těhotná nebo pokud nebylo potrvzeno, 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 může objevit ve vzácných případech 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, infekce, horečka, krvácení nebo tvorba modřin snadněji než obvykle 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.

Pokud se u Vás po zahájení léčby přípravkem Lutathera vyskytne kterýkoli z následujících příznaků, ihned o tom informujte svého lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka:
- otok obličeje/krku a/nebo potíže s dýcháním (známky a příznaky angioedému).
- zčervenání, průjem, obtížné dýchání se sípáním nebo kašlem, závratě, točení hlavy (známky a příznaky neuroendokrinní hormonální krize), které se mohou objevit během prvních 24 hodin po podání přípravku Lutathera.
- jestliže se cítíte unavený(á), ztrácíte chuť k jídlu, pociťujete změny srdečního rytmu, máte potíže s jasným myšlením (známky a příznaky metabolické acidózy).
- jestliže se u Vás objeví svalové křeče, svalová slabost, zmatenost nebo dušnost (známky a příznaky syndromu nádorového rozpadu). Léčba přípravkem Lutathera (lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid) 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.

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 dřeně,
- 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.

Před podáním přípravku Lutathera byste měl(a)
- pít hodně vody, abyste během prvních hodin po infuzi mohl(a) co nejčastěji močit.

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 nebo lékařem nukleární medicíny.

Další léčivé přípravky a Lutathera
Informujte svého lékaře nebo lékaře nukleární medicíny o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků získaných bez lékařského předpisu, protože mohou Vaši léčbu narušovat. Patří sem zejména analoga somatostatinu nebo glukokortikoidy (nazývané také kortikosteroidy). Pokud užíváte analoga somatostatinu, možná budete tuto léčbu muset krátkodobě pozastavit a/nebo upravit léčbu.

Pokud si nejste jistý(á), zda Váš lék patří mezi výše uvedené léky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Těhotenství, kojení a plodnost
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo 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 svého lékaře nebo lékaře nukleární medicíny.

Případné pochybnosti proberte s lékařem nukleární medicíny nebo jiným zdravotnickým pracovníkem, který bude na výkon dohlížet.

Ženy by měly během léčby přípravkem Lutathera a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Muži by měli během léčby a 4 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, Váš lékař nebo jiný zdravotnický pracovník před zahájením léčby přípravkem Lutathera zkontroluje, zda nejste těhotná, a případně provede těhotenský test.

Pokud po zahájení léčby přípravkem Lutathera otěhotníte nebo se domníváte, že jste těhotná, informujte o tom ihned svého lékaře a/nebo lékaře nukleární medicíny.

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, přibližně 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 nebo jiný zdravotnický pracovník Vám poví, kdy můžete kontrolovaný prostor nemocnice 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 nebo jiný zdravotnický pracovník 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. V případě potřeby bude před propuštěním z nemocnice zkontrolována také elektrická aktivita Vašeho srdce (pomocí vyšetření zvaného elektrokardiogram neboli EKG). 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 (např. 1 sklenici vody každou hodinu), abyste mohl(a) co nejčastěji močit, a pokusil(a) se chodit každý den na stolici, 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, pokud lékař neurčí jinak.
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.

<u>Kontakt s dalšími členy Vaší domácnosti</u>
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.

<u>Kontakt s dětmi a/nebo těhotnými ženami</u>
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 stolici a v případě potřeby použít projímadlo. Navíc často pijte a snažte se močit, co nejčastěji, v den podání přípravku a den poté. Dodržujte pitný režim podle pokynů lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka.

Dodržujte zvláštní opatření během 7 dnů po léčbě, abyste zabránili kontaminaci (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.
- 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 pečovatel. 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 pytli na odpad, který bude použit pouze pro tento účel. Plastové pytle na likvidaci odpadu uchovávejte odděleně od běžného domácího odpadu a mimo dosah dětíi a zvířat.

Personál nemocnice Vám sdělí, jak a kdy lividovat 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 tyto pytle s odpadem 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 hospitalizaván(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 nebo jiný zdravotnický pracovník Vám sdělí, zda máte po podání tohoto přípravku provádět jakákoli další zvláštní opatření. S případnými dotazy se obraťte na svého lékaře nebo 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 nebo jiným zdravotnickým pracovníkem, 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 nebo jiného zdravotnického pracovníka, 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 dřeň. 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
- Krvácení nebo tvorba modřin snadněji než obvykle nebo potíže se zastavením krvácení (možné známky nízké hladiny krevních destiček) (trombocytopenie)
- Infekce se známkami jako je horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech (možné známky nízké hladiny bílých krvinek) (lymfopenie)
- Únava, slabost, bledá kůže nebo dušnost (možné známky nízké hladiny červených krvinek) (anemie)
- Únava, slabost, bledá kůže, dušnost, krvácení nebo tvorba modřin snadněji než obvykle nebo potíže se zastavením krvácení a 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, lymfopenie, neutropenie a/nebo trombocytopenie (myelodysplastický syndrom)
- Infekce se známkami jako je horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech (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) (prodloužený QT interval na EKG)
- Závratě, točení hlavy (možné příznaky nízkého krevního tlaku) (hypotenze)
- 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 unilineární 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) (hypoglykemie)
- 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, pociťování 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) (kolitida)
- 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 enzymů slinivky břišní v krvi (snížení pankreatických enzymů)
- Žlutá kůže a oči, pocit na zvracení, ztráta chuti k jídlu, tmavá moč (známky problémů s játry) (hepatocelulární poškození)
- Žluté oči a kůže (známky problémů s játry) (cholestáza)
- Překrvení jater (jaterní kongesce)
- Selhání jater
- Akutní prerenální selhání (snížený průtok krve ledvinami)
- Úmrtí
- Zlomenina klíční kosti

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit
- Otok obličeje/krku a/nebo potíže s dýcháním (známky a příznaky angioedému)

Další možné nežádoucí účinky
Mezi další nežádoucí účinky patří níže uvedené. Pokud se tyto nežádoucí účinky zhorší, informujte o tom svého lékaře nebo jiného 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) (hyperglykemie)
- Poruchy spánku
- Závrať
- Poruchy chuti (dysgeuzie)
- Bolest hlavy
- Pocit nedostatku energie, únava (letargie)
- Bolest hlavy, závrať (známky vysokého krevního tlaku) (hypertenze)
- 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 (chřipce podobné onemocnění)

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 chřipky jako je únava, zimnice, bolest v krku, bolesti kloubů nebo svalů (chřipka)
- Přírůstek tělesné hmotnosti, únava, vypadávání vlasů, svalová slabost, pocit chladu (známky snížené funkce štítné žlázy) (hypotyreóza)
- 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) (syndrom nádorového rozpadu)
- Nadměrná emoční tíseň, ztrápenost (úzkost)
- Dezorientace
- Pocit hmyzu lezoucího po kůži (formikace)
- Pocit mravenčení (píchání, pálení, brnění nebo znecitlivění) (parestézie)
- Zkreslené čichové vnímání (parosmie)
- Ospalost (somnolence)
- 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 (břišní diskomfort)
- 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, bolest, pocit bušení srdce (možné příznaky problémů se srdcem) (hrudní diskomfort)
- 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 abcesu – 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 nebo lékaři nukleární medicíny. 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. Chraňte před mrazem.
- 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 lutecium-(^{177}Lu) oxodotreotid. Jeden ml infuzního roztoku obsahuje ke dni a hodině kalibrace 370 MBq lutecia-(^{177}Lu) oxodotreotidu.
- 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, bezbarvý až nažloutlý roztok pro infuzi, dodávaný v injekční lahvičce třídy I z čirého, bezbarvého skla, uzavřené bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým těsněním. Jedna injekční lahvička obsahuje objem roztoku v rozmezí 20,5 až 25,0 ml, což odpovídá aktivitě 7 400 MBq v době infuze.
Lahvička je uzavřena v olověném kontejneru pro ochranné stínění.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

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

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

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva
SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

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

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.