

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Lutathera 370 MBq/ml infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 370 MBq lutécia (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotidu v deň a čase kalibrácie.

Celkové množstvo rádioaktivity na jednu dávku je 7 400 MBq v deň a čase podania infúzie. Vzhľadom na stanovenú volumetrickú aktivitu 370 MBq/ml v deň a čase kalibrácie je objem roztoku v injekčnej liekovke v rozmedzí 20,5 a 25,0 ml, aby sa zabezpečilo požadované množstvo rádioaktivity v deň a čase podania infúzie.

### Fyzikálne vlastnosti

Lutécium-177 má polčas rozpadu 6,647 dňa. Lutécium-177 sa rozkladá žiarením  $\beta^-$  na stabilné hafnium-177 s najviac sa vyskytujúcim  $\beta^-$  (79,3 %), ktorý má maximálnu energiu 0,498 MeV. Priemerná beta energia je približne 0,13 MeV. Emituje sa tiež nízkoenergetické gama žiarenie, napríklad 113 keV (6,2 %) a 208 keV (11 %).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje až do 0,14 mmol (3,2 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁFORMA

Infúzny roztok.

Číry bezfarebný až žltkastý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Lutathera je indikovaná na liečbu neresekovateľných metastatických, progredujúcich, dobre diferencovaných (G1 a G2), gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádorov pozitívnych na somatostatínový receptor (GEP-NET) u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dôležité bezpečnostné pokyny

Lutatheru majú podávať len osoby oprávnené na manipuláciu s rádiofarmakami v určených klinických zariadeniach (pozri časť 6.6) a po vyhodnotení pacienta kvalifikovaným lekárom.

#### Identifikácia pacienta

Pred začatím liečby Lutatherou musí snímka somatostatínového receptora (scintigrafia alebo pozitronová emisná tomografia [PET]) potvrdiť nadmernú expresiu týchto receptorov v tkanive nádoru s absorpciou nádorom minimálne takou vysokou ako normálna absorpcia pečene.

## Dávkovanie

### Dospelí

Odporúčaný režim liečby Lutatherou u dospelých pozostáva zo 4 infúzií, pričom každá má 7 400 MBq. Odporúčaný interval medzi jednotlivými podaniami je 8 týždňov ( $\pm 1$  týždeň).

Informácie o úprave dávkovania na zvládnutie závažných alebo neprijateľných nežiaducich reakcií na liek sú uvedené nižšie v príslušnom odseku.

### *Roztok aminokyselín*

Na účely ochrany obličiek je potrebné podávať roztok aminokyselín obsahujúci L-lyzín a L-arginín intravenózne počas 4 hodín (zloženie pozri v tabuľkách 1 a 2). Infúzia roztoku aminokyselín sa má začať podávať 30 minút pred začatím podávania infúzie Lutathery. Preferovaným spôsobom podania je infúzia roztoku aminokyselín a Lutathery cez osobitný vstup do žily v oboch ramenách pacienta. Ak však nie je možné použitie dvoch intravenózných súprav pre zlý vstup do žily alebo vzhľadom na preferencie zariadenia/klinické preferencie, možno roztok aminokyselín a Lutatheru podať tou istou infúznou súpravou cez trojcestný ventil, pri čom sa zohľadňuje rýchlosť prietoku a udržateľnosť vstupu do žily. Dávka roztoku aminokyselín sa nemá znížiť ani pri podaní zníženej dávky Lutathery.

Roztok aminokyselín, ktorý obsahuje len L-lyzín a L-arginín v množstvách uvedených v tabuľke 1, sa považuje za liek voľby vzhľadom na nižší celkový objem, ktorý má byť infúzne podaný, a nižšiu osmolalitu.

Roztok aminokyselín možno pripraviť ako zložený liek v súlade s osvedčenými postupmi prípravy sterilných liekov v nemocniciach a v súlade so zložením uvedeným v tabuľke 1.

**Tabuľka 1 Zloženie individualizovaného roztoku aminokyselín**

<b>Zlúčenina</b>	<b>Množstvo</b>
L-lyzín HCl	25 g*
L-arginín HCl	25 g**
Injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo voda na injekcie	1 l
*zodpovedá 20,0 g L-lyzínu	
**zodpovedá 20,7 g L-arginínu	

Prípadne možno použiť komerčne dostupné roztoky aminokyselín, ak sú kompatibilné so špecifikáciou opísanou v tabuľke 2.

**Tabuľka 2 Špecifikácia komerčne dostupných roztokov aminokyselín**

<b>Charakteristiky</b>	<b>Špecifikácia</b>
L-lyzín HCl	Medzi 18 a 25 g*
L-arginín HCl	Medzi 18 a 25 g**
Objem	1 až 2 l
Osmolalita	< 1 200 mOsmol/kg
*zodpovedá 14,4-20 g L-lyzínu	
**zodpovedá 14,9-20,7 g L-arginínu	

### Monitoring liečby

Pred každým podaním a počas liečby Lutatherou je potrebné pomocou laboratórnych testov vyhodnotiť stav pacienta a podľa potreby prispôsobiť protokol liečby (dávka, infúzny interval, počet infúzií) (pozri tabuľku 3).

Minimálne laboratórne testy potrebné pred každou infúziou sú:

- rozbor krvi (hemoglobín [Hb], počet bielych krviniek s diferenciálnymi počtami, počet trombocytov)
- funkcia obličiek (kreatinín v sére a klírens kreatinínu podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca)
- funkcia pečene (alanínaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST], albumín v sére, medzinárodný normalizovaný pomer [INR] a bilirubín)

Tieto laboratórne testy sa majú vykonať minimálne raz v priebehu 2 až 4 týždňov pred podaním a krátko pred podaním. Tieto testy sa tiež odporúča vykonať každé 4 týždne počas minimálne 3 mesiacov po poslednej infúzii Lutathery a neskôr každých 6 mesiacov s cieľom zistiť možné oneskorené nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8). Dávkovanie možno upraviť na základe výsledkov testov (pozri tabuľku 3).

### Úprava dávkovania

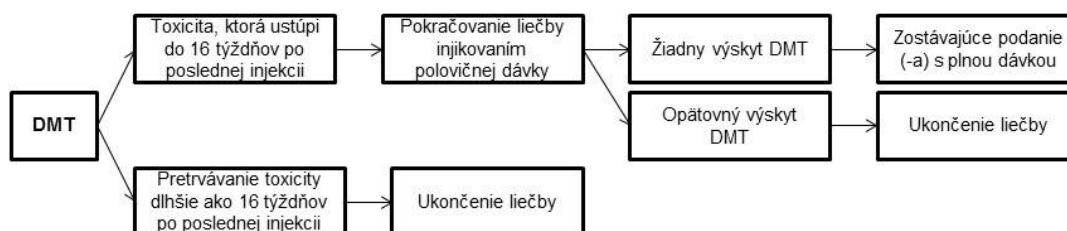
Zvládnutie závažných alebo neprijateľných nežiaducich reakcií na liek si môže vyžadovať dočasné prerušenie podávania (predĺženie intervalu medzi podaniami z 8 týždňov až na 16 týždňov), zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby Lutatherou (pozri tabuľku 3 a obrázok 1).

**Tabuľka 3 Odporúčané úpravy dávkovania Lutathery pri nežiaducich reakciách na liek**

Nežiaduce reakcia na liek	Závažnosť nežiaducej reakcie na liek	Úprava dávkovania
Trombocytopenia	Prvý výskyt: Stupeň 2 (trombocyty < 75 - 50 x 10 <sup>9</sup> /l)  Stupeň 3 (trombocyty < 50 - 25 x 10 <sup>9</sup> /l)  Stupeň 4 (trombocyty < 25 x 10 <sup>9</sup> /l)	Prerušte podávanie až do úplného alebo čiastočného vymiznutia (stupeň 0 až 1).  Znovu podajte Lutatheru v dávke 3 700 MBq (100 mCi) pacientom s úplným alebo čiastočným vymiznutím. Ak znížená dávka nevyvolá trombocytopeniu stupňa 2, 3 alebo 4, podajte ďalšiu dávku Lutathery 7 400 MBq (200 mCi).  Trvale ukončíte liečbu Lutatherou pri trombocytopenii stupňa 2 alebo vyššom, ktorá vyžaduje interval medzi podaniami dlhší ako 16 týždňov.
	Rekurentný stupeň 2, 3 alebo 4	Trvale ukončíte liečbu Lutatherou.
Anémia a neutropénia	Prvý výskyt anémie: Stupeň 3 (Hb < 8,0 g/dl); indikovaná je transfúzia  Stupeň 4 (následky ohrozujúce život)	Prerušte podávanie až do úplného alebo čiastočného vymiznutia (stupeň 0, 1 alebo 2).  Znovu podajte Lutatheru v dávke 3 700 MBq (100 mCi) pacientom s úplným alebo čiastočným vymiznutím. Ak znížená dávka nevyvolá anémiu alebo neutropéniu stupňa 3 alebo 4, podajte ďalšiu dávku Lutathery 7 400 MBq (200 mCi).
	Prvý výskyt neutropénie: Stupeň 3 (absolútny počet neutrofilov [ANC] < 1,0-0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)  Stupeň 4 (ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Trvale ukončíte liečbu Lutatherou pri anémii alebo neutropénii stupňa 3 alebo vyššom, ktorá vyžaduje interval medzi podaniami dlhší ako 16 týždňov.
	Rekurentný stupeň 3 alebo 4	Trvale ukončíte liečbu Lutatherou.

Renálna toxicita	Prvý výskyt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klírens kreatinínu nižší ako 40 ml/min; vypočítaný pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca na základe aktuálnej telesnej hmotnosti, alebo</li> <li>• Zvýšenie kreatinínu v sére o 40 % oproti východiskovej hodnote, alebo</li> <li>• Zníženie klírensu kreatinínu o 40 % oproti východiskovej hodnote; vypočítaný pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca na základe aktuálnej telesnej hmotnosti.</li> </ul>	Prerušte podávanie až do vymiznutia alebo návratu k východiskovej hodnote.  Znovu podajte Lutatheru v dávke 3 700 MBq (100 mCi) pacientom s vymiznutím alebo návratom k východiskovej hodnote. Ak znížená dávka nevyvolá renálnu toxicitu, podajte ďalšiu dávku Lutathery 7 400 MBq (200 mCi).  Trvale ukončíte liečbu Lutatherou pri renálnej toxicite, ktorá vyžaduje interval medzi podaniami dlhší ako 16 týždňov.
	Rekurentná renálna toxicita	Trvale ukončíte liečbu Lutatherou.
Hepatotoxicita	Prvý výskyt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubinémia vyššia ako 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (stupeň 3 alebo 4), alebo</li> <li>• Albuminémia nižšia ako 30 g/l s INR &gt; 1,5</li> </ul>	Prerušte podávanie až do vymiznutia alebo návratu k východiskovej hodnote.  Znovu podajte Lutatheru v dávke 3 700 MBq (100 mCi) pacientom s vymiznutím alebo návratom k východiskovej hodnote. Ak znížená dávka Lutathery nevyvolá hepatotoxicitu, podajte ďalšiu dávku Lutathery 7 400 MBq (200 mCi).  Trvale ukončíte liečbu Lutatherou pri hepatotoxicite, ktorá vyžaduje interval medzi podaniami dlhší ako 16 týždňov.
	Rekurentná hepatotoxicita	Trvale ukončíte liečbu Lutatherou.
Akákoľvek iná CTCAE* nežiaduca reakcia na liek <sup>1</sup> stupňa 3 alebo stupňa 4	Prvý výskyt stupňa 3 alebo 4	Prerušte podávanie až do úplného alebo čiastočného vymiznutia (stupeň 0 až 2).  Znovu podajte Lutatheru v dávke 3 700 MBq (100 mCi) pacientom s úplným alebo čiastočným vymiznutím. Ak znížená dávka Lutathery nevyvolá toxicitu stupňa 3 alebo 4, podajte ďalšiu dávku Lutathery 7 400 MBq (200 mCi).  Trvale ukončíte liečbu Lutatherou pri nežiaducej reakcii stupňa 3 alebo vyššom, ktorá vyžaduje interval medzi podaniami dlhší ako 16 týždňov.
	Rekurentný stupeň 3 alebo 4	Trvale ukončíte liečbu Lutatherou.
<sup>1</sup> Úprava dávky sa nevyžaduje pri hematologickej toxicite stupňa 3 alebo stupňa 4, pokiaľ ide výlučne o lymfopéniu. * CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute		

## Obrázok 1 Prehľad pokynov na úpravu dávkovania



DMT: Toxicita vyžadujúca úpravu dávkovania

Ďalšie dôvody na zváženie dočasného prerušenia podávania Lutathery zahŕňajú výskyt pridruženého ochorenia (napr. infekcie močových ciest), ktoré podľa názoru lekára môže zvýšiť riziká spojené s podávaním Lutathery a ktoré má vymiznúť alebo sa má stabilizovať pred opätovným začatím liečby; alebo veľkým chirurgickým zákrokom, v prípade ktorého sa má liečba prerušiť na 12 týždňov od dátumu operácie.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia*

Úprava dávky sa nevyžaduje u pacientov vo veku 65 rokov a starších, keďže na základe klinických skúseností sa nezistili rozdiely v odpovedi medzi staršími a mladšími pacientmi. Keďže bolo u starších pacientov ( $\geq 70$  rokov) opísané zvýšené riziko hematotoxicity, u tejto populácie sa odporúča dôsledné sledovanie umožňujúce prispôbenie dávky (DMT).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vzhľadom na možné zvýšenie expozície žiareniu u pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné u týchto pacientov dôkladne posúdiť rádioaktivitu, ktorá sa má podať. Farmakokinetický profil a bezpečnosť lutécia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek pred začatím liečby (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min pri použití Cockroftovho-Gaultovho vzorca) alebo chorobou obličiek v terminálnom štádiu sa neskúmali. Liečba Lutatherou u pacientov so zlyhávaním obličiek s klírensom kreatinínu  $< 30$  ml/min je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Liečba Lutatherou u pacientov s východiskovou hodnotou klírnsu kreatinínu  $< 40$  ml/min (pri použití Cockroftovho-Gaultovho vzorca) sa neodporúča. Úprava dávky sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie obličiek s východiskovou hodnotou klírnsu kreatinínu  $\geq 40$  ml/min. Keďže je však známe, že tento liek sa v značnej miere vylučuje obličkami, počas liečby sa má funkcia obličiek častejšie sledovať, pretože u týchto pacientov môže byť zvýšené riziko toxicity.

Ďalšie údaje o liečbe pacientov s toxickými účinkami na obličky, pozri tabuľku 3 v časti 4.2 a časť 4.4.

#### *Porucha funkcie pečene*

Vzhľadom na možné zvýšenie expozície žiareniu u pacientov s poruchou funkcie pečene, je potrebné u týchto pacientov dôkladne posúdiť rádioaktivitu, ktorá sa má podať. Farmakokinetický profil a bezpečnosť lutécia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene pred začatím liečby (celkový bilirubín  $> 3$ -násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, bez ohľadu na hladinu AST) nebol skúmaný. Pacienti s poruchou funkcie pečene pred začatím liečby, ktorí majú buď celkový bilirubín  $> 3$ -násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, alebo albuminémiiu  $< 30$  g/l a INR  $> 1,5$  sa majú liečiť Lutatherou len po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika. Úprava dávky sa neodporúča u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene pred začatím liečby.

Ďalšie údaje o liečbe pacientov s hepatotoxicitou, pozri tabuľku 3 v časti 4.2 a časť 4.4.

#### *Pediatrická populácia*

Použitie Lutathery sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu liečba GEP-NET (okrem neuroblastómu, neuroganglioblastómu a feochromocytómu).

## Spôsob podávania

Lutathera je určená na intravenózne použitie. Je to rádiofarmakum určené na priame použitie len na jednorazové použitie.

## Pokyny na podávanie

Gravitačná metóda, metóda peristaltickej pumpy alebo metóda injekčnej pumpy sa môžu použiť na podanie odporúčanej dávky. Ošetrojúci zdravotnícki pracovníci môžu použiť iné metódy považované za vhodné a bezpečné, najmä ak sa požaduje zníženie dávky.

Ak sa použije gravitačná metóda alebo metóda peristaltickej pumpy, Lutathera sa má podať infúziou priamo z jej pôvodnej nádoby. Metóda peristaltickej pumpy alebo metóda injekčnej pumpy sa majú použiť, ak sa podáva znížená dávka Lutathery po úprave dávky pre nežiaducu reakciu (pozri tabuľku 3 v časti 4.2). Použitie gravitačnej metódy na podanie zníženej dávky Lutathery môže mať za následok podanie nesprávneho objemu Lutathery, ak sa dávka pred podaním neupraví. Bezpečnostné opatrenia týkajúce sa radiácie sa musia vziať do úvahy bez ohľadu na použitú metódu podania (pozri časť 6.6).

V nasledujúcej tabuľke je zhrnutý celý postup podania Lutathery:

**Tabuľka 4 Postup podania antiemetika, roztoku aminokyselín a Lutathery**

Podané látky	Čas začatia (min)	Rýchlosť infúzie (ml/h)	Trvanie
Antiemetikum	Najmenej 30 minút pred roztokom aminokyselín	Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku	Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku
Roztok aminokyselín vyhotovený v čase potreby (1 l) alebo komerčný (1 až 2 l)	0	250–500 v závislosti od objemu	4 hodiny
Lutathera s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	30	až do 400	30 ± 10 minút

Pokyny týkajúce sa spôsobu prípravy lieku a metód intravenózneho podania, pozri časť 12.

Odporúčania v prípade extravazácie, pozri časť 4.4.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Potvrdená gravidita alebo podozrenie na graviditu, prípadne ak gravidita nebola vylúčená (pozri časť 4.6).
- Zlyhanie obličiek s klírensom kreatinínu  $\geq 30$  ml/min.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Individuálne hodnotenie prínosu a rizika

Expozícia žiareniu u každého pacienta musí byť odôvodnená pravdepodobným prínosom. Podávaná rádioaktivita má byť v každom prípade čo najnižšia, ale dostatočná na dosiahnutie potrebného liečebného účinku.

Vzhľadom na mechanizmus účinku a profil znášanlivosti Lutathery sa neodporúča začať liečbu Lutatherou u pacientov s viscerálnymi léziami negatívnymi na somatostatínový receptor alebo zmiešanými viscerálnymi léziami podľa snímania somatostatínového receptora.

### Myelosupresia

Z dôvodu možných nežiaducich hematologických účinkov je potrebné sledovať krvný obraz na začiatku a pred každou dávkou Lutathery počas liečby a až do vymiznutia akejkoľvek prípadnej toxicity (pozri časť 4.2). U pacientov so zhoršenou funkciou kostnej drene a u pacientov, ktorí v minulosti dostali chemoterapiu alebo externú rádioterapiu (zahŕňajúcu viac ako 25 % kostnej drene), môže byť počas liečby Lutatherou vyššie riziko hematologickej toxicity. Liečba sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou hematologickej funkcie pred začatím liečby a počas liečby (napr. s Hb < 4,9 mmol/l alebo 8 g/dl, počtom trombocytov <  $75 \times 10^9/l$ , alebo leukocytov <  $2 \times 10^9/l$ ), pokiaľ nejde výlučne o lymfopéniu.

### Myelodysplastický syndróm a akútna leukémia

Po liečbe Lutatherou sa pozoroval neskorý nástup myelodysplastického syndrómu (MDS) a akútnej leukémie (AL) (pozri časť 4.8), ktoré sa vyskytli približne 29 mesiacov (9–45) od prvej infúzie Lutathery v prípade MDS a 55 mesiacov (32–125) v prípade AL. Etiológia týchto sekundárnych myeloidných novotvarov (t-MN) v súvislosti s liečbou nie je známa. Faktory, ako je napríklad vek > 70 rokov, porucha funkcie obličiek, východiskové cytopénie, predchádzajúci počet terapií, predchádzajúca expozícia chemoterapeutikám (najmä alkylačným látkam) a predchádzajúca rádioterapia sa naznačujú ako potenciálne riziká a/alebo prediktívne faktory MDS/AL.

### Renálna toxicita

Keďže sa lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid eliminuje takmer výlučne prostredníctvom obličkového systému, je povinné súbežne podávať roztok aminokyselín, ktorý obsahuje aminokyseliny L-lyzín a L-arginín. Roztok aminokyselín pomôže znížiť reabsorpciu lutécia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu prostredníctvom proximálnych tubulov, čo vedie k výraznému zníženiu dávky absorbovanej obličkami (pozri časť 4.2). Pri odporúčanom súbežnom podávaní infúzie s roztokom aminokyselín za 4 hodiny bolo hlásené priemerné zníženie vystavenia ožiarenia obličiek približne o 47 %.

Pacientom sa má odporučiť, aby zostali hydratovaní a často močili deň pred podaním, v deň podania a deň po podaní Lutathery (napr. 1 pohár vody každú hodinu).

Pred začatím liečby, počas liečby a minimálne počas prvého roku po liečbe je potrebné vyhodnocovať funkciu obličiek na základe hladiny kreatinínu v sére a vypočítaného klírensu kreatinínu použitím Cockcroftovho-Gaultovho vzorca (pozri časť 4.2).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek pred začatím liečby alebo abnormalitami obličiek alebo močového traktu môže byť zvýšené riziko toxicity spôsobené zvýšenou expozíciou žiarenia (pozri časť 4.2).

U pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min sa má tiež vziať do úvahy zvýšené riziko prechodnej hyperkaliémie vyvolanej roztokom aminokyselín (pozri Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní týkajúce sa súbežne podávaného roztoku aminokyselín na ochranu obličiek).

### Hepatotoxicita

Keďže mnohí pacienti, ktorým bola odporúčaná liečba Lutatherou, majú metastázy na pečeni, často sa môžu vyskytnúť pacienti s pozmenenou východiskovou funkciou pečene. U pacientov s metastázami v pečeni alebo už prítomnou pokročilou poruchou funkcie pečene môže byť zvýšené riziko hepatotoxicity spôsobenej expozíciou žiarenia. Preto sa odporúča počas liečby sledovať ALT, AST, bilirubín, albumín v sére a INR (pozri časť 4.2).



## Hypersenzitivita

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených Lutatherou hlásené prípady hypersenzitívnych reakcií (vrátane ojedinelých prípadov angioedému) (pozri časť 4.8). V prípade závažných hypersenzitívnych reakcií sa má podanie infúzie Lutathery okamžite ukončiť. Vhodné lieky a vybavenie na zvládnutie takýchto reakcií majú byť k dispozícii na okamžité použitie.

## Nevôľnosť a vracanie

Na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu súvisiacim s liečbou je potrebné najmenej 30 minút pred začatím podania infúzneho roztoku aminokyselín injikovať antiemetický liek, aby sa dosiahol plný antiemetický účinok (pozri časť 4.2).

## Súbežné používanie somatostatínových analógov

Somatostatín a jeho analógy sa kompetitívne viažu na somatostatínové receptory a môžu ovplyvniť účinnosť Lutathery (pozri časť 4.5).

## Neuroendokrinné hormonálne krízy

Krízy z dôvodu nadmerného uvoľňovania hormónov alebo bioaktívnych látok sa môžu vyskytnúť po liečbe Lutatherou, preto je potrebné v niektorých prípadoch zvážiť pozorovanie pacientov počas jednodňovej hospitalizácie (napr. pacienti s nedostatočnou liečbou symptómov liekmi). v prípade hormonálnej krízy sa odporúčajú liečby: intravenózne vysoká dávky somatostatínových analógov, intravenózne podávanie tekutín, kortikosteroidy a úprava porúch elektrolytov u pacientov s hnačkou a/alebo vracaním.

## Syndróm z rozpadu nádoru

Po liečbe liekmi obsahujúcimi lutécium-177 bol hlásený syndróm z rozpadu nádoru. Pacienti s renálnou nedostatočnosťou v anamnéze a s vysokou nádorovou záťažou môžu byť vystavení väčšiemu riziku a je potrebné liečiť ich so zvýšenou opatrnosťou. Na začiatku liečby a počas liečby je potrebné posúdiť renálnu funkciu a rovnováhu elektrolytov.

## Pravidlá ochrany pred žiarením

Pacienti liečení Lutatherou majú byť počas podávania a do dosiahnutia limitov emisií radiačného žiarenia stanovených zákonom, obvykle 4-5 hodín po podaní lieku, mimo ostatných ľudí. Zdravotnícky pracovník má určiť, kedy môže pacient opustiť kontrolovanú oblasť nemocnice, t. j. kedy expozícia tretích osôb rádioaktívnemu žiareniu neprekračuje regulačné prahy.

Pacientov je potrebné vyzývať, aby zostali hydratovaní a často močili deň pred podaním, v deň podania a deň po podaní Lutathery (napr. 1 pohár vody každú hodinu) na uľahčenie odbúravania. Je ich tiež potrebné vyzývať, aby sa vyprázdňovali každý deň a v prípade potreby používali laxatíva. Moč a stolicu je potrebné likvidovať v súlade s vnútroštátnymi nariadeniami.

Pokiaľ pokožka pacienta nie je kontaminovaná, ako napríklad z úniku infúzneho systému alebo z dôvodu inkontinencie moču, neočakáva sa rádioaktívna kontaminácia pokožky a vo vyvrátenej mase. Odporúča sa však, aby sa pri vykonávaní štandardnej starostlivosti alebo vyšetreniach pomocou zdravotníckych pomôcok alebo iných nástrojov, ktoré sa dotýkajú pokožky (napr. elektrokardiogram [EKG]), dodržali základné ochranné opatrenia, ako je nosenie rukavíc, inštalácia materiálu/elektrody pred začatím infúzie rádiofarmaka, výmena materiálu/elektrody po meraní a prípadne monitorovanie rádioaktivity vybavenia po použití.

Pred prepustením sa majú pacienti vysvetliť potrebné pravidlá ochrany pred žiarením a správanie, ktoré treba dodržať pri interakcii s členmi spoločnej domácnosti a všeobecnou verejnosťou, a ďalšie všeobecné bezpečnostné opatrenia, ktoré má pacient dodržiavať počas každodenných činností po liečbe (ako sú uvedené v nasledujúcom odseku a písomnej informácii pre používateľa), aby minimalizoval vystavenie rádiácii iných ľudí.

Po každom podaní možno zvážiť nasledujúce všeobecné odporúčania spolu s národnými, miestnymi a inštitucionálnymi postupmi a predpismi:

- Počas 7 dní je potrebné obmedziť blízke kontakty (menej ako 1 meter) s inými ľuďmi.
- V prípade detí a/alebo tehotných žien sa má blízky kontakt (menej ako 1 meter) obmedziť na menej ako 15 minút denne počas 7 dní.
- Pacienti majú spať sami v oddelenej spálni počas 7 dní.
- Pacienti majú spať v spálňach oddelene od detí a/alebo tehotných žien počas 15 dní.

#### Odporúčané opatrenia v prípade extravazácie

Je potrebné nosiť jednorazové nepremokavé rukavice. Infúziu lieku je potrebné okamžite ukončiť a pomôcku na podávanie (katéter atď.) vybrať. Je potrebné informovať lekára nukleárnej medicíny a rádiofarmaceuta.

Všetky materiály a pomôcky na podávanie je potrebné zachovať na meranie reziduálnej rádioaktivity a skutočne podanej rádioaktivity a je potrebné stanoviť absorbovanú dávku. Oblasť extravazácie je potrebné označiť nezmazateľným perom a ak je to možné, je potrebné urobiť snímku. Odporúča sa zaznamenať čas extravazácie a odhadovaný extravazovaný objem.

Na pokračovanie infúzie Lutathery sa musí použiť nový katéter s jeho možným umiestnením do kontralaterálneho žilového prístupu.

Na tú istú stranu, kde došlo k extravazácii, nemožno podať žiadne ďalšie lieky.

Na zrýchlenie disperzie lieku a zabránenie jeho stagnácii v tkanive sa odporúča zrýchliť prietok krvi nadvihnutím príslušnej ruky. V závislosti od konkrétneho prípadu je potrebné zvážiť aspiráciu extravazačnej tekutiny, preplachovaciu injekciu s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo aplikáciu teplých kompresných obväzov alebo ohrievacej podložky na miesto infúzie na zrýchlenie vazodilatácie.

Je potrebné liečiť symptómy, najmä zápal a/alebo bolesť. V závislosti od situácie musí lekár nukleárnej medicíny informovať pacienta o rizikách spojených s extravazálnym poranením a poskytnúť radu o potenciálnej liečbe a nutných požiadavkách na následné sledovanie. Extravazačná oblasť sa má sledovať, až kým pacient nebude prepustený z nemocnice. V závislosti od závažnosti je potrebné túto udalosť vyhlásiť za nežiaducu reakciu.

#### Pacienti s inkontinenciou moču

Počas prvých 2 dní po podaní tohto lieku je potrebné prijať osobitné bezpečnostné opatrenia u pacientov s inkontinenciou moču, aby sa zabránilo šíreniu rádioaktívnej kontaminácie. Týka sa to aj manipulácie s akýmkoľvek materiálmi, ktoré mohli byť potenciálne kontaminované močom.

#### Pacienti s metastázami na mozgu

Nie sú k dispozícii údaje o účinnosti u pacientov so známymi metastázami na mozgu, preto je potrebné u týchto pacientov zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

## Sekundárne malígne neoplazmy

Expozícia ionizujúcemu žiareniu je spojená s indukciou rakoviny a potenciálnym vznikom vrodených chýb. Dávka ožiarenia vyplývajúca z terapeutickkej expozície môže viesť k vyššiemu výskytu rakoviny a mutácií. Vo všetkých prípadoch je potrebné zabezpečiť, aby boli riziká spojené s vystavením ožiareniu nižšie než riziká samotného ochorenia.

## Iní pacienti s rizikovými faktormi

Pacienti s ktorýmkoľvek stavom uvedeným nižšie sú viac náchylný na vznik nežiaducich reakcií. Preto sa odporúča takýchto pacientov počas liečby častejšie sledovať. V prípade toxicity modifikujúcej dávkovanie si pozrite tabuľku 3.

- Kostné metastázy;
- Predchádzajúce rádiometabolické liečby rakoviny zlúčeninami <sup>131</sup>I alebo akékoľvek iné liečby s použitím netienených rádioaktívnych zdrojov;
- Iné malígne nádory v anamnéze, pokiaľ sa nepredpokladá, že pacient je v remisii minimálne 5 rokov.

## Antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky v plodnom veku je potrebné poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 7 mesiacov od poslednej dávky Lutathery (pozri časť 4.6).

Pacientov s partnerkami v plodnom veku je potrebné poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 4 mesiacov od poslednej dávky Lutathery (pozri časť 4.6).

## Osobitné upozornenia a opatrenia týkajúce sa súbežne podaného roztoku aminokyselín na ochranu obličiek

### Hyperkaliémia

Prechodné zvýšenie koncentrácií draslíka v sére sa môže vyskytnúť u pacientov, ktorým sa podal arginín a lyzín, pričom koncentrácie sa obvykle vrátia na normálne hodnoty do 24 hodín od začiatku infúzie roztoku aminokyselín. U pacientov so zníženým klírensom kreatinínu môže byť zvýšené riziko prechodnej hyperkaliémie (pozri „Renálna toxicita“ v časti 4.4).

Hladiny draslíka v sére sa musia vyšetriť pred každým podaním roztoku aminokyselín. V prípade hyperkaliémie je potrebné overiť si hyperkaliémiu a súbežne podávané lieky v anamnéze pacienta. Hyperkaliémia sa musí patrične korigovať pred začatím infúzie.

V prípade už prítomnej klinicky významnej hyperkaliémie musí druhé vyšetrenie pred podaním infúzie roztoku aminokyselín potvrdiť, že hyperkaliémia bola úspešne korigovaná. U pacienta je potrebné dôsledne sledovať prejavy a príznaky hyperkaliémie, napr. dyspnoe, slabosť, stratu citlivosti, bolesť v hrudníku a srdcové prejavy (poruchy vedenia a srdcové arytmie). pred prepustením pacienta sa má nasnímať jeho elektrokardiogram (EKG).

Počas infúzie sa majú sledovať vitálne funkcie bez ohľadu na východiskové koncentrácie draslíka v sére. Pacientom je potrebné odporučiť, aby zostali hydratovaní a často močili deň pred podaním, v deň podania a deň po podaní (napr. 1 pohár vody každú hodinu) na uľahčenie vylúčenia nadmerného draslíka v sére.

Ak sa počas infúzie roztoku aminokyselín vyskytnú symptómy hyperkaliémie, musia sa vykonať príslušné korekčné opatrenia. V prípade závažnej symptomatickej hyperkaliémie sa má zvážiť ukončenie infúzie aminokyselín, pričom sa majú vziať do úvahy prínos a riziko ochrany obličiek verzus akútna hyperkaliémia.

### Zlyhávanie srdca

Vzhľadom na možné klinické komplikácie spojené s objemovým preťažením je potrebná opatrnosť pri použití arginínu a lyzínu u pacientov so závažným zlyhávaním srdca definovaným ako trieda III alebo trieda IV podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association). Pacienti so závažným zlyhávaním srdca definovaným ako trieda III alebo trieda IV podľa klasifikácie NYHA sa majú liečiť len po starostlivom vyhodnotení prínosu a rizika, pri ktorom sa zohľadňuje objem a osmolalita roztoku aminokyselín.

### Metabolická acidóza

Metabolická acidóza sa pozorovala pri komplexných roztokoch aminokyselín podávaných podľa protokolov ako súčasť totálnej parenterálnej výživy (TPN). Posuny v acidobázickej rovnováhe menia rovnováhu medzi mimobunkovým a vnútrobunkovým draslíkom a vznik acidózy sa môže spájať s rýchlym vzostupom draslíka v plazme.

### Osobitné upozornenia

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje do 3,5 mmol (81,1 mg) sodíka v liekovke, čo zodpovedá 4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Bezpečnostné opatrenia v súvislosti s rizikom pre životné prostredie nájdete v časti 6.6.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Analógy somatostatínu

Somatostatín a jeho analógy sa kompetitívne viažu na somatostatínové receptory a môžu ovplyvňovať účinnosť Lutathery. Preto sa 30 dní pred podaním tohto lieku sa nemajú podávať somatostatínové analógy s dlhodobým účinkom. V prípade potreby možno pacientov liečiť krátkodobo účinkujúcimi somatostatínovými analógmi až do 24 hodín pred podaním Lutathery.

### Glukokortikoidy

Existujú určité dôkazy, že glukokortikoidy môžu indukovať down-reguláciu somatostatínových receptorov podtypu 2 (SSTR2). Preto sa z dôvodu opatrnosti nemajú opakovane podávať vysoké dávky glukokortikoidov počas liečby Lutatherou. Pacienti s anamnézou chronického užívania glukokortikoidov majú byť starostlivo sledovaní s ohľadom na dostatočnú expresiu somatostatínového receptora. Nie je známe, či občasné použitie glukokortikoidov na prevenciu nevoľnosti a vracania počas podávania Lutathery môže indukovať down-reguláciu SSTR2. Kvôli dodržaniu opatrnosti je tiež potrebné vyhýbať sa podávaniu glukokortikoidov ako preventívnej antiemetickéj liečby. V prípade, keď liečba podaná na prevenciu nevoľnosti a vracania pred infúziou roztoku aminokyselín nie je dostatočná, možno použiť jednu dávku glukokortikoidov, pokiaľ sa nepodá pred začatím alebo do jednej hodiny od skončenia infúzie Lutathery.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku

Keď majú byť ženy vo fertilnom veku podané rádiofarmaká, je dôležité zistiť, či nie je gravidná. Každá žena, ktorej vynechala menštruácia, sa považuje za gravidnú, pokiaľ sa nepreukáže opak. Ak sú akékoľvek pochybnosti o možnej gravidite ženy (ak žena nedostala menštruáciu, ak je menštruácia veľmi nepravidelná atď.), pacientke sa majú ponúknuť iné metódy, pri ktorých sa nepoužíva ionizačné žiarenie (ak sú takéto metódy k dispozícii). Pred použitím Lutathery je potrebné vylúčiť graviditu pomocou primeraného/spoločného testu.

## Antikoncepcia u mužov a žien

Lutathera môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podá gravidnej žene.

Pacientky v plodnom veku je potrebné poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 7 mesiacov od poslednej dávky Lutathery.

Pacientov s partnerkami v plodnom veku je potrebné poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 4 mesiacov od poslednej dávky Lutathery.

## Gravidita

S lutéciom ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidom sa nevykonali žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách.

Rádionuklidové postupy vykonávané u gravidných žien zahŕňajú aj dávku žiarenia pre plod. Použitie Lutathery je kontraindikované počas zistenej alebo domnenej gravidity alebo keď nie je gravidita vylúčená z dôvodu rizika spojeného s ionizujúcim žiarením (pozri časť 4.3). Gravidné ženy majú byť poučené o riziku pre plod.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid vylučuje do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa spojené s ionizujúcim žiarením nemožno vylúčiť. Počas liečby týmto liekom sa nemá dojčiť. Ak je liečba Lutatherou počas dojčenia nevyhnutná, dieťa je potrebné odstaviť.

## Fertilita

Nevykonali sa žiadne štúdie na zvieratách na stanovenie účinku lutécia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu na plodnosť samcov alebo samíc. Ionizujúce žiarenie lutécia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu môže mať potenciálne dočasné toxické účinky na ženské a mužské pohlavné žľazy. Ak chce mať pacient deti po ukončení liečby, odporúča sa genetická konzultácia. Ako jednu z možností pre pacientov pred liečbou možno prekonzultovať kryokonzerváciu spermií alebo vajíčok.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Lutathera nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu je pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov potrebné zvážiť celkový stav pacienta a možné nežiaduce reakcie na liečbu.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Lutathery je založený na súhrnných údajoch zozbieraných od pacientov v klinických štúdiách (NETTER-1 fázy III a Erasmus fázy I/II – pacienti z Holandska) a z programov umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku.

Najčastejšie nežiaduce účinky u pacientov, ktorí dostávali Lutatheru boli nevoľnosť a vracanie, ktoré sa vyskytli na začiatku infúzie u 58,9 % a 45,5 % pacientov. Príčiny nevoľnosti/vracania sú skreslené emetickým účinkom súbežne podávaného roztoku aminokyselín na ochranu obličiek.

Z dôvodu toxicity Lutathery pre kostnú dreň sa najočakávanejšie nežiaduce reakcie týkali hematologickej toxicity: trombocytopenia (25 %), lymfopenia (22,3 %), anémia (13,4 %), pancytopenia (10,2 %).

Medzi ďalšie hlásené veľmi časté nežiaduce reakcie patrili únava (27,7 %) a zníženie chuti do jedla (13,4 %).

V čase záverečnej analýzy štúdie NETTER-1 po sledovaní s mediánom trvania 76 mesiacov v každom ramene liečby, zostal bezpečnostný profil konzistentný s tým, ktorý bol hlásený skôr.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tieto nežiaduce udalosti sú uvedené v tabuľke 5 podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (System Organ Class – SOC) klasifikácie MedDRA. Kategórie frekvencií sú nasledujúce: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 5 Frekvencia nežiaducich účinkov hlásených z klinických štúdií a dohľadu po uvedení lieku na trh**

Trieda orgánových systémov (SOC) podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
<b>Infekcie a nákazy</b>			Konjunktivitída Infekcie dýchacích ciest Cystitída Zápal pľúc Herpes zoster Očný herpes zoster Chríпка Stafylokokové infekcie Streptokoková bakterémia	
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>		Refraktérna cytopénia s mnohorodovou dyspláziou (myelodysplastický syndróm)	Akútna myeloidná leukémia Akútna leukémia (0,1%) Chronická myelomonocytová leukémia	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Trombocytopénia <sup>2</sup> Lymfopénia <sup>3</sup> Anémia <sup>4</sup> Pancytopenia	Leukopénia <sup>5</sup> Neutropénia <sup>6</sup>	Refraktérna cytopénia s jednorodovou dyspláziou Nefrogénna anémia Zlyhanie kostnej drene Trombocytopenická purpura	
<b>Poruchy imunitného systému</b>			Precitlivosť	Angioedém
<b>Poruchy endokrinného systému</b>		Sekundárna hypotyreóza	Hypotyreóza Diabetes mellitus Karcinoidové krízy Hyperparatyreóza	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Znížená chuť do jedla	Hyperglykémia Dehydratácia Hypomagneziémia Hyponatriémia	Hypoglykémia Hypnatriémia Hypofosfatémia Syndróm nádorového rozpadu Hyperkalciémia Hypokalciémia Hypoalbuminémia Metabolická acidóza	
<b>Psychické poruchy</b>		Poruchy spánku	Úzkosť Halucinácie Dezorientácia	
<b>Poruchy nervového systému</b>		Závrat Dysgeúzia Bolesť hlavy <sup>10</sup> Letargia Synkopa	Mravčenie Hepatická encefalopatia Parestézia Parosmia Somnolencia Kompresia miechy	
<b>Poruchy oka</b>			Poruchy oka	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Vertigo	

<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Predĺžený QT interval na elektrokardiograme	Fibrilácia predsiení Palpitácie Infarkt myokardu Angina pectoris Kardiogénny šok	
<b>Poruchy ciev</b>		Hypertenzia <sup>7</sup> Sčervenanie Návaly tepla Hypotenzia	Vazodilatácia Periférny chlad Bledosť Ortostatická hypotenzia Flebitída	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		Dýchavičnosť	Orofaryngeálna bolesť Pleurálny výpotok Zvýšené spútum Pocit upchatia	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Nevoľnosť Vracanie	Distenzia brucha Hnačka Bolesť brucha Zápcha Bolesť hornej časti brucha Dyspepsia Gastritída	Sucho v ústach Plynatosť Ascites Gastrointestinálna bolesť Stomatitída Hematochézia Zažívacie ťažkosti Črevná obštrukcia Kolitída Akútna pankreatitída Krvácanie z konečníka Meléna Bolesť spodnej časti brucha Hemateméza Hemoragický ascites Ileus	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		Hyperbilirubémia <sup>9</sup>	Znížené hladiny pankreatických enzýmov Hepatocelulárne poškodenie Cholestáza Kongescia pečene Zlyhanie pečene	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Alopécia	Vyrážka Suchá pokožka Opuch tváre Hyperhidróza Generalizovaný pruritus	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Bolesť svalov a kostí <sup>8</sup> Svalové kŕče		
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		Akútne poškodenie obličiek Hematúria Zlyhanie obličiek Proteinúria	Leukocytúria Inkontinencia moču Pokles glomerulárnej filtrácie Poruchy obličiek Akútne prerenálne zlyhanie Porucha funkcie obličiek	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Únava <sup>1</sup>	Reakcia v mieste vpichu <sup>1</sup> Periférny edém Bolesť v mieste podania Zimnica Ochorenie podobné chrípke	Zdurenie v mieste vpichu Nepríjemné pocity v hrudníku Bolesť v hrudníku Pyrexia Malátnosť Bolesť Úmrtia Abnormálne pocity	

<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšené GGT* Zvýšené ALT** Zvýšené AST*** Zvýšená hladina ALP v krvi****	Znížená hladina draslíka v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Zvýšený glykozylovaný hemoglobín Pokles hematokritu Bielkoviny v moči Úbytok telesnej hmotnosti Zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi Katecholamíny v krvi Zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu	
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			Zlomenina kľúčnej kosti	
<b>Chirurgické a liečebné postupy</b>		Transfúzia	Drenáž brušnej dutiny Dialýza Zavedenie gastrointestinálnej sondy Zavedenie stentu Drenáž abscesu Odber kostnej drene Polypektómia	
<b>Sociálne podmienky</b>			Telesné postihnutie	

<sup>1</sup> vrátane asténie a únavy

<sup>2</sup> vrátane trombocytopenie a poklesu počtu trombocytov

<sup>3</sup> vrátane lymfopenie a poklesu počtu lymfocytov

<sup>4</sup> vrátane anémie a pokles hemoglobínu

<sup>5</sup> vrátane leukopenie a poklesu počtu bielych krviniek

<sup>6</sup> vrátane neutropenie a poklesu počtu neutrofilov

<sup>7</sup> vrátane hypertenzie a hypertenznej krízy

<sup>8</sup> vrátane artralgie, bolesti končatín, bolesti chrbta, bolesti kostí, bolesti v boku, bolesti svalov a kostí a bolesti krku

<sup>9</sup> vrátane zvýšeného bilirubínu v krvi a hyperbilirubinémie

<sup>10</sup> vrátane bolesti hlavy a migrény

<sup>11</sup> vrátane reakcie v mieste vpichu, precitlivenosti v mieste vpichu, stvrdnutia v mieste vpichu, opuchu v mieste vpichu

\*gama glutamyltransferáza

\*\*alanínaminotransferáza

\*\*aspartátaminotransferáza

\*\*\*alkalická fosfatáza

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### Myelosupresia

Väčšinou mierne/stredne závažné toxické účinky na kostnú dreň (myelo-/hematotoxicita) prejavujúce sa vratným alebo prechodným znížením počtu krviniek, ktoré postihuje všetky rodové línie (cytopénia vo všetkých kombináciách, t. j. pancytopenia, bicytopénia, izolovaná monocytopenia – anémia, neutropénia, lymfocytopenia a trombocytopenia). Napriek pozorovanej významnej selektívnej deplécii B-buniek, po peptidovej receptorovej rádionuklidovej liečbe (PRRT) nedošlo k žiadnemu zvýšeniu miery infekčných komplikácií. Po podaní Lutathery boli hlásené prípady nevratných hematologických patologických stavov, t. j. predmáligne a máligne nádory krvi (t. j. myelodyplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia).

V NETTER-1 sa najhlbší pokles trombocytov vyskytoval s mediánom 5,1 mesiacov po prvej dávke. Spomedzi 59 pacientov, u ktorých sa vyvinula trombocytopenia, prišlo u 68 % k zotaveniu na východiskové hodnoty alebo normálne počty. Medián času do zotavenia počtu trombocytov bol 2 mesiace. U pätnástich z devätnástich pacientov, u ktorých nebolo zdokumentované obnovenie počtu trombocytov, sa po najhlbšom poklese vykonalo stanovenie počtu trombocytov.



### Renálna toxicita

Lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid sa vylučuje obličkami.

Dlhodobý trend postupného zhoršenia glomerulárnej filtračnej funkcie preukázaný v klinických štúdiách potvrdil, že nefropatia súvisiaca s Lutatherou je chronické ochorenie obličiek, ktoré sa vyvíja postupne v priebehu niekoľkých mesiacov či rokov po expozícii. Pred liečbou liekom Lutathera u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča vykonať individuálne hodnotenie pomeru prínosu a rizika. Ďalšie údaje, pozri časť 4.2 (tabuľka 3 a odstavec „Renálna toxicita“) a časť 4.4. Použitie Lutathery je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu  $< 30$  ml/min (pozri časť 4.3).

### Neuroendokrinné hormonálne krízy

Zriedkavo bola pozorovaná hormonálna kríza súvisiaca s uvoľňovaním bioaktívnych látok (pravdepodobne z dôvodu rozpadu neuroendokrinných nádorových buniek), ktorá však ustúpila po vhodnej medikamentóznej liečbe (pozri časť 4.4).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie Lutatherou je nepravdepodobné, pretože sa dodáva ako jednorazová dávka pripravená na použitie obsahujúca vopred stanovené množstvo rádioaktivity a je podávaná osobami oprávnenými na manipuláciu s rádiofarmakami po vyhodnotení stavu pacienta kvalifikovaným lekárom. V prípade predávkovania sa očakáva zvýšenie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov spojených s rádioaktívnou toxicitou.

V prípade radiačného predávkovania Lutatherou sa má absorbovaná dávka pre pacienta znížiť, ak je to možné, zvýšením vylučovania rádionuklidu z tela častým močením alebo forsírovanou diurézou a častým vyprázdňovaním mechúra prvých 48 hodín po infúzii. Môže byť užitočné odhadnúť podanú účinnú dávku.

Počas ďalších 10 týždňov sa majú každý týždeň vykonávať nasledujúce laboratórne vyšetrenia:

- hematologické sledovanie: počet bielych krviniek s diferenciálnymi počtami, krvných doštičiek a hemoglobín,
- sledovanie chemického zloženia krvi: kreatinín v sére a glykémia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Terapeutické rádiofarmaká, iné terapeutické rádiofarmaká, ATC kód: V10XX04

#### Mechanizmus účinku

Lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid má vysokú afinitu k podtypu 2 somatostatínových receptorov (SSTR2). Viaže sa na malígne bunky s nadmernou expresiou SSTR2.

Lutécium-177 je rádionuklid emitujúci  $\beta^-$  žiarenie s maximálnym rozsahom penetrácie v tkanive 2,2 mm (priemerný penetračný rozsah 0,67 mm), spôsobujúce smrť cieľových nádorových buniek s obmedzeným účinkom na susedné normálne bunky.

## Farmakodynamické účinky

Pri použitej koncentrácii (celkovo asi 10 µg/ml v prípade voľných aj rádioaktívne značených foriem) peptid oxodotreotid nevyvoláva žiadne klinicky významné farmakodynamické účinky.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### NETTER-1

Štúdia NETTER-1 fázy III bola multicentrická, stratifikovaná, otvorená, randomizovaná štúdia kontrolovaná komparátorom a vykonávaná v paralelných skupinách na porovnanie liečby Lutatherou (4 dávky 7 400 MBq, jedna dávka každých 8 týždňov [ $\pm 1$  týždeň]) so súbežným podávaním roztoku aminokyselín a najlepšej podpornej liečby (oktreotid s postupným uvoľňovaním [LAR] 30 mg po každej dávke Lutatherou a každé 4 týždne po ukončení liečby Lutatherou na liečbu príznakov, ktorý sa nahradil oktreotidom s krátkodobým účinkom v 4-týždňovom intervale pred podaním Lutatherou) a vysokodávkovým oktreotidom LAR (60 mg každé 4 týždne) u pacientov s neoperovateľnými, progredujúcimi karcinoidnými midgut nádormi pozitívnymi na somatostatínový receptor. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez progresie (PFS) vyhodnotené podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych nádorov (RECIST v1.1) na základe zaslepeného posúdenia nezávislým hodnotiacim výborom. Medzi sekundárne koncové ukazovatele účinnosti patrila objektívna miera odpovede (ORR), celkové prežívanie (OS), čas do progresie nádoru (TTP), bezpečnosť a znášateľnosť lieku a kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL).

V čase primárnej analýzy bolo 229 pacientov randomizovaných do skupín, ktoré dostávali Lutatheru (n=116) alebo vysokodávkový oktreotid LAR (n=113). Medzi jednotlivými ramenami liečby boli demografické charakteristiky a východiskové charakteristiky ochorenia dobre vyvážené, pričom medián veku bol 64 rokov a z celkovej populácie bolo 82,1 % belochov.

V čase primárnej analýzy PFS (konečný deň je 24. júla 2015) bol počet centrálne potvrdených progresí ochorenia alebo úmrtí 21 udalostí v ramene, ktoré dostávalo Lutatheru a 70 udalostí v ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR (tabuľka 6). Hodnota PFS sa medzi jednotlivými ramenami liečby významne líšila ( $p < 0,0001$ ). Medián hodnoty PFS pre rameno s Lutatherou sa v čase uzavretia zberu dát nedosiahol, zatiaľ čo v ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR bol medián PFS 8,5 mesiaca. Pomer rizika (HR - Hazard ratio) pre rameno s Lutatherou v porovnaní s ramenom s vysokodávkovým oktreotidom LAR bola 0,18 (95 % IS: 0,11; 0,29), čo naznačuje 82 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v prospech ramena s Lutatherou.

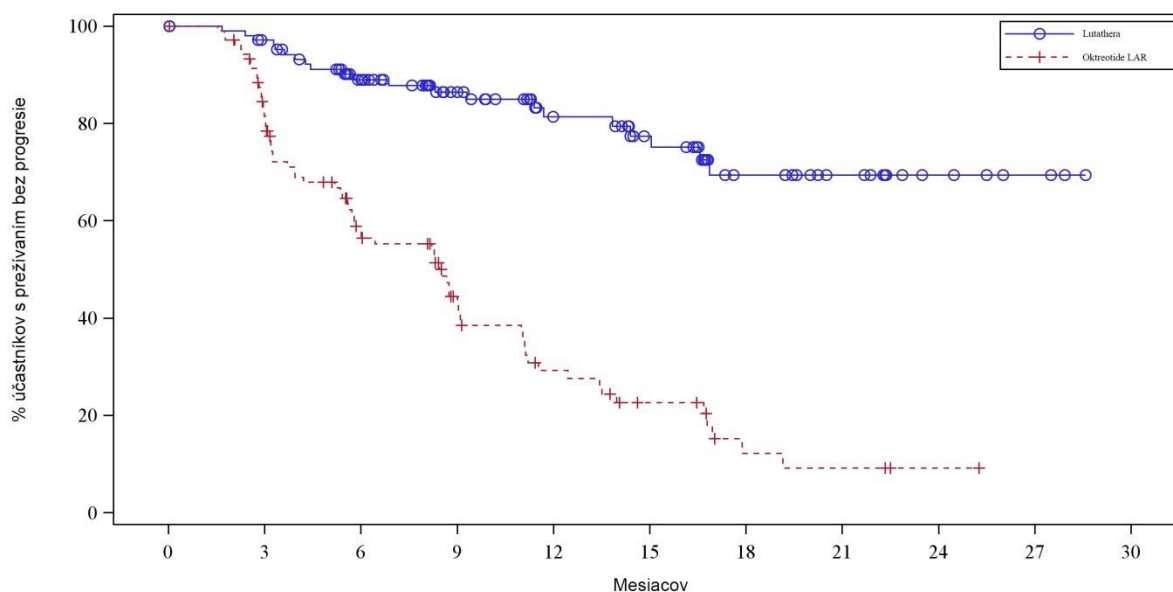
**Tabuľka 6** Hodnota PFS pozorovaná v štúdiu NETTER-1 fázy III u pacientov s progredujúcimi karcinoidnými midgut nádormi– konečný deň 24. júla 2015 (súbor s úplnou analýzou [FAS], N=229)

	Liečba	
	Lutathera a oktreotid LAR	Vysokodávkový oktreotid LAR
N	116	113
Pacienti s udalosťami	21	70
Cenzurovaní pacienti	95	43
Medián v mesiacoch (95 % IS)	Nedosiahnuté	8,5 (5,8; 9,1)
p-hodnota log-rank testu	<0,0001	
Pomer rizika (95 % IS)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: počet pacientov, IS: interval spoľahlivosti

Kaplanov-Meierov graf hodnoty PFS pre súbor s úplnou analýzou (FAS) v konečný deň 24. júla 2015 je uvedený na obrázku 2.

**Obrázok 2 Kaplanove-Meierove krivky u pacientov s progredujúcimi karcinoidnými midgut nádormi – konečný deň 24. júla 2015 (NETTER-1 fázy III; FAS, N=229)**



V konečný deň na štatistickú post-hoc analýzu (30. júna 2016) vrátane dvoch dodatočne randomizovaných pacientov (N=231) bol počet centrálne potvrdených progresií ochorenia alebo úmrtí 30 udalostí v ramene, ktoré dostávalo Lutatheru a 78 udalostí v ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR (tabuľka 7). Hodnota PFS sa medzi jednotlivými ramenami liečby výrazne líšila ( $p < 0,0001$ ). Medián hodnoty PFS pre rameno s Lutatherou bol 28,4 mesiaca, pričom pre rameno s vysokodávkovým oktreotidom LAR bol 8,5 mesiaca. Pomer rizika pre rameno s Lutatherou v porovnaní s ramenom s vysokodávkovým oktreotidom LAR bola 0,21 (95 % IS: 0,14; 0,33), čo naznačuje 79% zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v prospech ramena s Lutatherou.

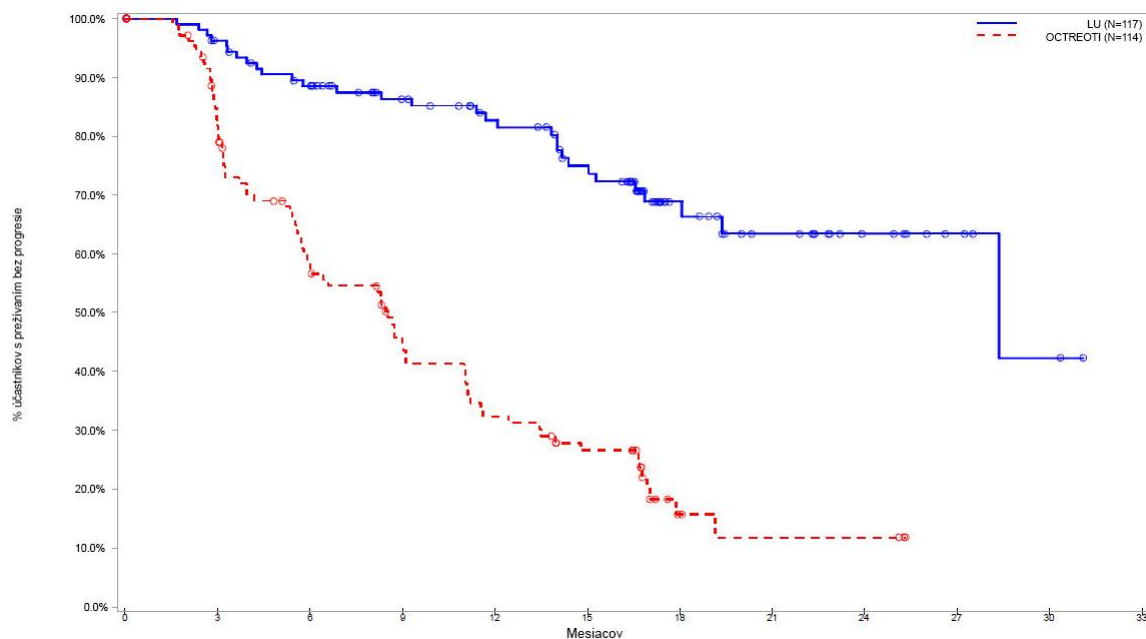
**Tabuľka 7 Hodnota PFS pozorovaná v štúdií NETTER-1 fázy III u pacientov s progredujúcimi karcinoidnými midgut nádormi – konečný dátum 30. júna 2016 (FAS, N=231)**

	Liečba	
	Lutathera a oktreotid LAR	Vysokodávkový oktreotid LAR
N	117	114
Pacienti s udalosťami	30	78
Cenzurovaní pacienti	87	36
Medián v mesiacoch (95 % IS)	28,4 (28,4, NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-hodnota log-rank testu	<0,0001	
Pomer rizika (95 % interval spoľahlivosti)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: počet pacientov, IS: interval spoľahlivosti

Kaplanov-Meierov graf hodnoty PFS pre FAS je uvedený s konečným dátumom 30. júna 2016 na obrázku 3.

**Obrázok 3 Kaplanove-Meierove krivky u pacientov s progredujúcimi karcinoidnými midgut nádormi – konečný dátum 30. júna 2016 (štúdia NETTER-1 fázy III; FAS, N=231)**

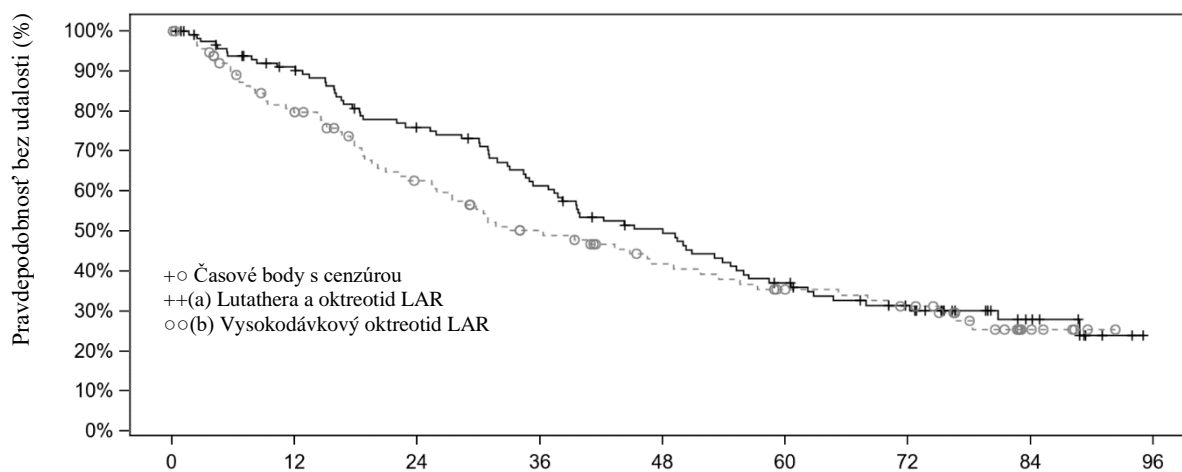


V čase priebežnej analýzy OS (konečný dátum 24. júla 2015), bolo v ramene s Lutatherou 17 úmrtí a v ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR 31 úmrtí, čo prinieslo pomer rizika 0,459 (99,9915 % IS: 0,140; 1,506) v prospech ramena s Lutatherou. Medián OS sa v ramene s Lutatherou do konečného dátumu nedosiahol, zatiaľ čo v ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR bol 27,4 mesiaca. Priebežné výsledky analýzy OS nedosiahli štatistickú významnosť. Aktualizácia realizovaná približne o rok neskôr (konečný dátum 30. júna 2016) vrátane dvoch dodatočne randomizovaných pacientov (N=231) ukázala podobný trend s 28 úmrtiami v ramene s Lutatherou a 43 úmrtiami v ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR, čo prinieslo pomer rizika 0,536 v prospech ramena s Lutatherou. Medián OS sa v ramene s Lutatherou do konečného dátumu stále nedosiahol, zatiaľ čo v ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR bol 27,4 mesiaca.

V čase záverečnej analýzy OS, ktorá sa realizovala 5 rokov od randomizácie posledného pacienta (N=231, konečný dátum 18. januára 2021), bol medián trvania sledovania 76 mesiacov v každom z ramien liečby. V ramene s Lutatherou bolo 73 úmrtí (62,4 %) a v ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR 69 úmrtí (60,5 %), čo prinieslo pomer rizika 0,84 (95 % IS: 0,60; 1,17; nestratifikovaný log-rank test  $p=0,3039$ , dvojstranný) v prospech ramena s Lutatherou. Medián OS sa u pacientov randomizovaných do ramena s Lutatherou v porovnaní s pacientmi randomizovanými na vysokodávkový oktreotid LAR predĺžil o klinicky relevantný rozsah 11,7 mesiaca, pričom v ramene s Lutatherou bol medián OS 48,0 mesiaca (95 % IS: 37,4; 55,2) a v ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR 36,3 mesiaca (95 % IS: 25,9; 51,7). Záverečné výsledky analýzy OS nedosiahli štatistickú významnosť. V ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR dostalo do 24 mesiacov od randomizácie 22,8 % pacientov následnú rádioligandovú terapiu (vrátane lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu) a do záverečného konečného dňa pre OS dostalo 36 % pacientov následnú rádioligandovú terapiu, čo mohlo spolu s inými faktormi ovplyvniť OS v tomto podsúbore pacientov.

Kaplanov-Meierov graf OS pre FAS ku konečnému dátumu 18. januára 2021 je zobrazený v obrázku 4.

**Obrázok 4 Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov s progredujúcimi karcinoidnými midgut nádormi – konečný dátum 18. januára 2021 (štúdia NETTER-1 fázy III; FAS, N=231)**



Počet účastníkov v riziku	Čas od randomizácie (mesiace)								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
(a)	117	98	79	63	48	35	25	10	0
(b)	114	84	61	45	33	25	21	6	0

Za prítomnosti neproporčných rizík sa v čase konečnej analýzy OS realizovala dodatočná analýza citlivosti (Obmedzený čas priemerného prežívania – Restricted mean survival time) na ďalšie stanovenie účinku liečby (tabuľka 8). Po 60 mesiacoch od randomizácie bol priemerný prínos v OS o 5,1 mesiaca (95 % IS: -0,5; 10,7) dlhší v ramene s Lutatherou v porovnaní s ramenom s vysokodávkovým oktretotidom LAR.

**Tabuľka 8 OS podľa obmedzeného času priemerného prežívania (RMST) pozorovaného v štúdiu NETTER-1 fázy III u pacientov s progredujúcimi karcinoidnými midgut nádormi (FAS, N=231)**

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

Kvalita života súvisiaca so zdravím (Health Related Quality of Life, HRQoL) sa posudzovala pomocou dotazníka kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30) (generický nástroj) a jeho modulu pre neuroendokrinné nádory (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Z výsledkov vyplýva zlepšenie celkovej globálnej kvality života súvisiacej so zdravím až do 84. týždňa u pacientov v ramene s liečbou Lutatherou v porovnaní s pacientmi v ramene s vysokodávkovým oktreotidom LAR.

### ERASMUS

Štúdia Erasmus fázy I/II bola monocentrická otvorená štúdia s jedným ramenom na hodnotenie účinnosti Lutathery (4 dávky, 7 400 MBq v každej dávke, jedna dávka každých 8 týždňov) súběžne podávanej s roztokom aminokyselín u pacientov s nádormi pozitívnymi na somatostatínový receptor. Medián veku pacientov zaradených do štúdie bol 59 rokov. Väčšina pacientov boli Holanďania (811) a zostávajúci (403) pacientov boli obyvatelia rôznych európskych a neeurópskych krajín. Do hlavnej analýzy bolo zahrnutých 811 holandských pacientov s rôznymi druhmi neuroendokrinných nádorov pozitívnych na somatostatínový receptor (NET). Hodnota ORR (vrátane úplnej odpovede [CR] a čiastkovej odpovede [PR] podľa kritérií RECIST) a trvanie odpovede (DoR) pre holandskú populáciu FAS s gastroenteropankreatickým (GEP) a bronchiálnym NET (360 pacientov) a podľa druhu nádoru sú uvedené v tabuľke 9.

**Tabuľka 9 Najlepšia odpoveď, ORR a DoR pozorované v štúdiu Erasmus fázy I/II u holandských pacientov s GEP a bronchiálnymi NET – (FAS, N=360)**

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

CR = kompletná odpoveď; PR = čiastková odpoveď; SD = stabilné ochorenie; ORR = miera objektívnej odpovede (CR+PR); DoR = trvanie odpovede  
\* Zahŕňa foregut, midgut, hindgut \*\*NET foregut iné ako bronchiálne a pankreatické NET

Celkový medián PFS a OS pre holandskú populáciu s FAS s GEP a bronchiálnym NET a na druh tumoru sú uvedené v tabuľke 10.

**Tabuľka 10 PFS a OS pozorované v štúdiu Erasmus fázy I/II u holandských pacientov s GEP a bronchiálnymi NET – (FAS, N=360)**

	N	PFS Čas (mesiace)			OS Čas (mesiace)		
		Medián	IS 95 %		Medián	IS 95 %	
Všetky NET*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Priedušky	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pankreas	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Foregut**	12	43,9	10,9	ND	NR	21,3	ND
Midgut	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Hindgut	13	29,4	18,9	35,0	NR	ND	ND

PFS = prežívanie bez progresie ochorenia; OS = celkové prežívanie; ND = nezistené; NR = nedosiahnuté  
\* Zahŕňa foregut, midgut, hindgut, \*\*NET foregut iné ako bronchiálne a pankreatické NET

V štúdiu Erasmus fázy I/II 188 pacientov (52 %) dostávalo a 172 (48 %) nedostávalo súběžne počas liečby Lutathery aj oktreotid LAR. Žiaden štatisticky významný rozdiel v PFS nebol pozorovaný medzi podskupinou pacientov, ktorí nedostali oktreotid LAR (25,4 mesiacov [95% IS 22,8; 30,6]), a podskupinou pacientov, ktorí dostali súběžnú liečbu oktreotidom LAR (30,9 mesiacov [95% IS 25,6; 34,8]) (p= 0,747).

## Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lutatherou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre indikáciu liečba GEP-NET (okrem neuroblastómu, neuroganglioblastómu a feochromocytómu) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Tento liek sa podáva intravenózne a je okamžite a úplne biologicky dostupný.

### Distribúcia

Analýza vykonávaná s ľudskou plazmou na stanovenie rozsahu väzby nerádioaktívnej zlúčeniny (lutécium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu) na plazmatické proteíny preukázala, že približne 50 % zlúčeniny sa viaže na plazmatické proteíny.

Transchelácia lutécia-177 z lutécium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu do sérových proteínov sa nepozorovala.

### Absorpcia orgánmi

Počas 4 hodín po podaní lieku vzor distribúcie lutécia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu preukázal rýchle vstrebávanie v obličkách, nádorových léziách, pečeni a slezine a u niektorých pacientov v hypofýze a štítnej žľaze. Pri súbežnom podávaní roztoku aminokyselín sa znížilo vstrebávanie v obličkách, čím sa zvýšilo odbúravanie rádioaktivity (pozri časť 4.4). Štúdie biologickej distribúcie ukázali, že lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid sa rýchlo uvoľňuje z krvi.

### Biotransformácia

Existuje dôkaz z analýz vzoriek moču 20 pacientov zaradených do štúdie NETTER-1 fázy III, podskupiny s vykonanou dozimetriou, farmakokinetikou a EKG, že lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid je nedostatočne metabolizovaný a vylučovaný hlavne ako nezmenená zložka renálnou cestou.

Analýzy pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC) vykonané so vzorkami moču odobratými 48 hodín po infúzii preukázali takmer 100 % nezmeneného lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu vo väčšine analyzovaných vzoriek (pričom najnižšia hodnota bola väčšia ako 92 %), čo naznačuje, že zlúčenina je eliminovaná v moči najmä ako intaktná zlúčenina.

Tento dôkaz potvrdzuje to, čo bolo pozorované skôr v štúdií Erasmus fázy I/II study, v ktorej analýzy HPLC vzorky moču odobraté hodinu po podaní lutécia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu od jedného pacienta, ktorý dostával 1,85 MBq lutécia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu, naznačovali, že hlavný podiel (91 %) bol vylúčený v nezmenenej forme.

Tieto zistenia sú podporené údajmi o metabolizme *in vitro* v ľudských hepatocytoch, v ktorých nebola pozorovaná žiadna degradácia lutécia ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu.

### Eliminácia

Na základe údajov získaných počas štúdie Erasmus fázy I/II a štúdie NETTER-1 fázy III, sa lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid primárne vylučoval obličkami: približne 60 % lieku sa vylučuje v moči do 24 hodín a približne 65 % do 48 hodín po podaní.

## Starší ľudia

Farmakokinetický profil u starších pacientov ( $\geq 75$  rokov) nebol stanovený. Nie sú k dispozícii žiadne údaje).

## Hodnotenie interakčného potenciálu *in vitro*

### Interakcia založená na metabolizme a transportéroch

Nepítomnosť inhibície alebo významnej indukcie ľudských enzýmov CYP450 a nepítomnosť špecifickej interakcie s P-glykoproteínom (efluxný transportér) alebo transportérmi OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP v predklinických štúdiách naznačujú, že pri Lutathere je nízka pravdepodobnosť vzniku významných interakcií sprostredkovaných metabolizmom alebo transportérmi.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Toxikologické štúdie na potkanoch preukázali, že jedna intravenózna injekcia 4 550 MBq/kg bola dobre znášaná a neboli pozorované žiadne úmrtia. Pri testovaní neaktívnej zložky (nerádioaktívny lutécium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotid) ako jednej intravenózne injekcie u potkanov a psov s maximálnou dávkou 20 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (u potkanov) a 3 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (u psov) bola neaktívna zložka (nerádioaktívny lutécium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotid) dobre znášaná u oboch druhov a neboli pozorované žiadne úmrtia. Toxicita pri 4 opakovaných podaniach raz za 2 týždne s dávkou 1 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  studenej zložky u potkanov a 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  u psov nebola pozorovaná. Tento liek nie je určený na pravidelné alebo nepretržité podávanie.

Štúdie mutagenity a dlhodobé štúdie karcinogenity sa doposiaľ nevykonali.

Predklinické údaje o neaktívnej zložke (nerádioaktívny lutécium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotid) získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

kyselina octová  
octan sodný  
kyselina gentisová  
kyselina askorbová  
kyselina pentetová  
chlorid sodný  
hydroxid sodný  
voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 12.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

72 hodín od dátumu a času kalibrácie.



## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred ionizujúcim žiarením (tienenie olovom).

Uchovávanie rádiofarmák sa má realizovať v súlade s predpismi pre rádioaktívne materiály.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číra bezfarebná injekčná liekovka zo skla typu I uzavretá brómobutylovou gumovou zátkou s hliníkovým uzáverom.

Každá injekčná liekovka obsahuje objem v rozmedzí od 20,5 do 25,0 ml roztoku, ktorý zodpovedá aktivite 7 400 MBq v dni a čase infúzie.

Injekčná liekovka je zabalená v olovenej nádobe použitej ako ochranný kryt.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Určené len na jednorazové použitie.

### Všeobecné upozornenie

Rádiofarmaká môžu preberať, používať a podávať len oprávnené osoby v určených klinických zariadeniach. Ich prevzatie, uchovávanie, používanie, prenos a likvidácia podliehajú predpisom a/alebo príslušným povoleniam príslušnej oficiálnej organizácie.

Rádiofarmaká sa majú pripravovať spôsobom, ktorý zodpovedá požiadavkám na radiačnú bezpečnosť a kvalitu lieku. Majú sa dodržiavať vhodné aseptické opatrenia.

Pokyny na označenie lieku pred podaním, pozri časť 12.

Ak sa kedykoľvek počas prípravy tohto lieku poruší celistvosť olovenej nádoby alebo injekčných liekoviek, liek sa nemá použiť.

Postupy podania lieku sa majú vykonať tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie lieku a ožiarenia pracovníkov. Povinné je primerané tienenie.

Pri manipulácii s liekom je nevyhnutné nosiť nepremokavé rukavice a používať vhodné aseptické techniky.

Pri podávaní rádiofarmák vzniká riziko vonkajšieho ožiarenia ďalších osôb alebo kontaminácie zapríčinennej vyliatím moču, zvratkou, atď. Preto sa musia dodržiavať opatrenia na ochranu pred žiarením v súlade s vnútroštátnymi predpismi.

Tento liek môže spôsobiť relatívne vysoké dávky žiarenia u väčšiny pacientov. Podávanie 7 400 MBq môže viesť k významnému riziku pre životné prostredie.

Môže sa to týkať ostatných členov spoločnej domácnosti s osobami podstupujúcimi liečbu alebo širokej verejnosti v závislosti od úrovne podanej rádioaktivity, nakoľko je potrebné dodržiavať pravidlá ochrany pred rádioaktivitou (pozri časť 4.4). V súlade s vnútroštátnymi predpismi je potrebné prijať primerané bezpečnostné opatrenia týkajúce sa rádioaktivity eliminovanej pacientmi s cieľom zabrániť akejkoľvek kontaminácii.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Lutécium-177 pre Lutatheru sa môže pripraviť použitím dvoch rôznych zdrojov stabilných nuklidov (buď lutécium-176 alebo yterbium-176), čo má za následok rôzne nakladanie s odpadom. Používateľ sa musí pred použitím Lutathery oboznámiť s poskytnutou dokumentáciou, aby sa zabezpečilo vhodné nakladanie s odpadom.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/17/1226/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2017  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. júla 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

## **11. DOZIMETRIA**

Na základe hodnotení dozimetrie žiarenia vykonaných v klinických štúdiách sa dospelo k týmto záverom týkajúcim sa liečby Lutatherou:

- Kritickým orgánom je kostná dreň, no pri odporúčanej kumulatívnej dávke Lutathery 29 600 MBq (4 podania po 7 400 MBq) nebola pozorovaná žiadna korelácia medzi hematologickou toxicitou a celkovou podanou rádioaktivitou ani dávkou absorbovanou kostnou dreňou v štúdiu Erasmus fázy I/II ani v štúdiu NETTER-1 fázy III.
- Obličky nie sú kritickým orgánom, ak sa súčasne podáva infúzia príslušného roztoku aminokyselín (pozri časť 4.2).

Celkové výsledky dozimetrických analýz vykonaných v dozimetrickej podštúdiu štúdie NETTER-1 fázy III a v štúdiu Erasmus fázy I/II sa zhodujú a naznačujú, že režim dávkovania Lutathery (4 podania dávky 7 400 MBq) je bezpečný.

**Tabuľka 11** Odhady absorbovanej dávky pri lutécii ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide zo štúdie NETTER-1 fázy III (výstup Olinda)

Orgán	Dávka absorbovaná orgánom na jednotku aktivity (mGy/MBq) (n = 20)	
	Priemerná	SD
Nadobličky	0,037	0,016
Mozog	0,027	0,016
Prsia	0,027	0,015
Stena žlčníka	0,042	0,019
Stena spodnej časti hrubého čreva	0,029	0,016
Tenké črevo	0,031	0,015
Stena žalúdka	0,032	0,015
Stena hornej časti hrubého čreva	0,032	0,015
Stena srdca	0,032	0,015
Obličky	0,654	0,295
Pečeň*	0,299	0,226
Plúca	0,031	0,015
Sval	0,029	0,015
Vaječníky***	0,031	0,013
Pankreas	0,038	0,016
Červená kostná dreň	0,035	0,029
Osteogénne bunky	0,151	0,268
Koža	0,027	0,015
Slezina	0,846	0,804
Semenníky**	0,026	0,018
Týmus	0,028	0,015
Štítna žľaza	0,027	0,016
Stena močového mechúra	0,437	0,176
Maternica***	0,032	0,013
Celé telo	0,052	0,027

\*n = 18 (dvaja pacienti boli vylúčení, pretože dávka absorbovaná pečeňou bola skreslená absorpciou metastázami v pečeni)

\*\*n = 11 (len pacienti)

\*\*\*n = 9 (len pacientky)

Dávka ožiarenia jednotlivých orgánov, ktoré nemusia byť cieľovými orgánmi terapie, môžu byť významne ovplyvnené patofyziologickými zmenami, vyvolanými priebehom choroby. Toto je potrebné vziať do úvahy pri použití nasledujúcich informácií.

## 12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Používateľ sa musí pred použitím Lutathery oboznámiť s poskytnutou dokumentáciou, aby sa zabezpečilo vhodné nakladanie s odpadom (pozri časť 6.6).

### Pokyny na prípravu

- Pri podávaní roztoku Lutathery používajte aseptickú techniku a tienenie proti žiareniu. Pri manipulácii s liekovkou používajte kliešte, aby sa minimalizovala expozícia žiareniu.
- Pred podaním vizuálne skontrolujte liek pod tieniacou clonou na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia. Liekovku zlikvidujte, ak sú prítomné pevné častice a/alebo zmena sfarbenia.
- Skontrolujte balenie na prípadné poškodenie a použite kalibrovaný systém na meranie rádioaktivity, aby sa zistilo, či je prítomná akákoľvek rádioaktívna kontaminácia. Liek nepoužite, ak je narušená celistvosť liekovky alebo olovej nádoby.
- Nevstrekujte roztok Lutathery priamo do akéhokoľvek iného intravenózneho roztoku.
- Potvrďte množstvo rádioaktivity Lutathery podanej pacientovi kalibrovaným systémom na meranie rádioaktivity pred každým podaním Lutathery a po ňom, aby sa potvrdilo, že skutočné množstvo podanej rádioaktivity sa rovná plánovanému množstvu.
- Nepodajte Lutatheru ako intravenózne bolus.
- Krátko po začatí infúzie skontrolujte rádioaktivitu vyžarovanú pacientom prostredníctvom kalibrovaného systému na meranie rádioaktivity, aby bolo isté, že dávka je podávaná. Počas infúzie sa rádioaktivita vyžarovaná pacientom má ustavične zvyšovať, zatiaľ čo žiarenie z liekovky Lutathery má klesať.
- Odporúča sa starostlivé sledovanie vitálnych funkcií pacienta počas infúzie.

### Metódy intravenózneho podania

#### *Pokyny na podanie gravitačnou metódou (použitím svorky alebo infúznej pumpy)*

1. Zaved'te ihlu, 2,5 cm a 20 G (krátka ihla), do liekovky Lutathery a spojte ju pomocou katétra s 500 ml sterilného roztoku chloridu sodného 0,9 % (použitého na presun roztoku Lutathery počas infúzie). Zabezpečte, aby sa krátka ihla nedotýkala roztoku Lutathery v liekovke a nespojte túto krátku ihlu priamo s pacientom. Nedovoľte, aby roztok chloridu sodného vtielol do liekovky Lutathery pred začiatkom infúzie Lutathery a nevstrieknite roztok Lutathery priamo do roztoku chloridu sodného.
2. Zaved'te druhú ihlu, 9 cm a 18 G (dlhá ihla), do liekovky Lutathery a zabezpečte, aby sa táto dlhá ihla dotýkala dna liekovky Lutathery a bola zaistená proti posunutiu počas celej infúzie. Spojte dlhú ihlu s pacientom pomocou intravenózneho katétra, ktorý je vopred naplnený sterilným roztokom chloridu sodného 0,9 % a ktorý sa použije na infúziu Lutathery do pacienta.
3. Použite svorku alebo infúznú pumpu na regulovanie prietoku roztoku chloridu sodného cez krátku ihlu do liekovky Lutathery. Roztok chloridu sodného vtekajúci do liekovky cez krátku ihlu preniesie roztok Lutathery z liekovky k pacientovi cez intravenózne katéter spojený s dlhou ihlou počas celkového času  $30 \pm 10$  minút s rýchlosťou infúzie do 400 ml/h. Infúzia sa má začať s nižšou rýchlosťou < 100 ml/h počas prvých 5 až 10 minút a potom sa má zrýchliť v závislosti od stavu žíl pacienta. Počas celej infúzie sa má vo vnútri liekovky udržiavať konštantný tlak.
4. Opakovanou priamou vizuálnou kontrolou zabezpečte, aby hladina roztoku v liekovke Lutathery počas infúzie zostala konštantná, keď sa používa priehľadná tieniaca nádoba, alebo pomocou klieští na manipuláciu s liekovkou, keď sa používa olovená prepravná nádoba.
5. Kontrolujte prietok Lutathery z liekovky do pacienta počas celej infúzie.
6. Odpojte liekovku od hadičky s dlhou ihlou a zasvorkujte hadičku s roztokom chloridu sodného, keď je úroveň rádioaktivity stabilná počas najmenej 5 minút.
7. Po infúzii podajte pacientovi cez intravenózne katéter 25 ml sterilného roztoku chloridu sodného 0,9 % použitého na prepláchnutie.

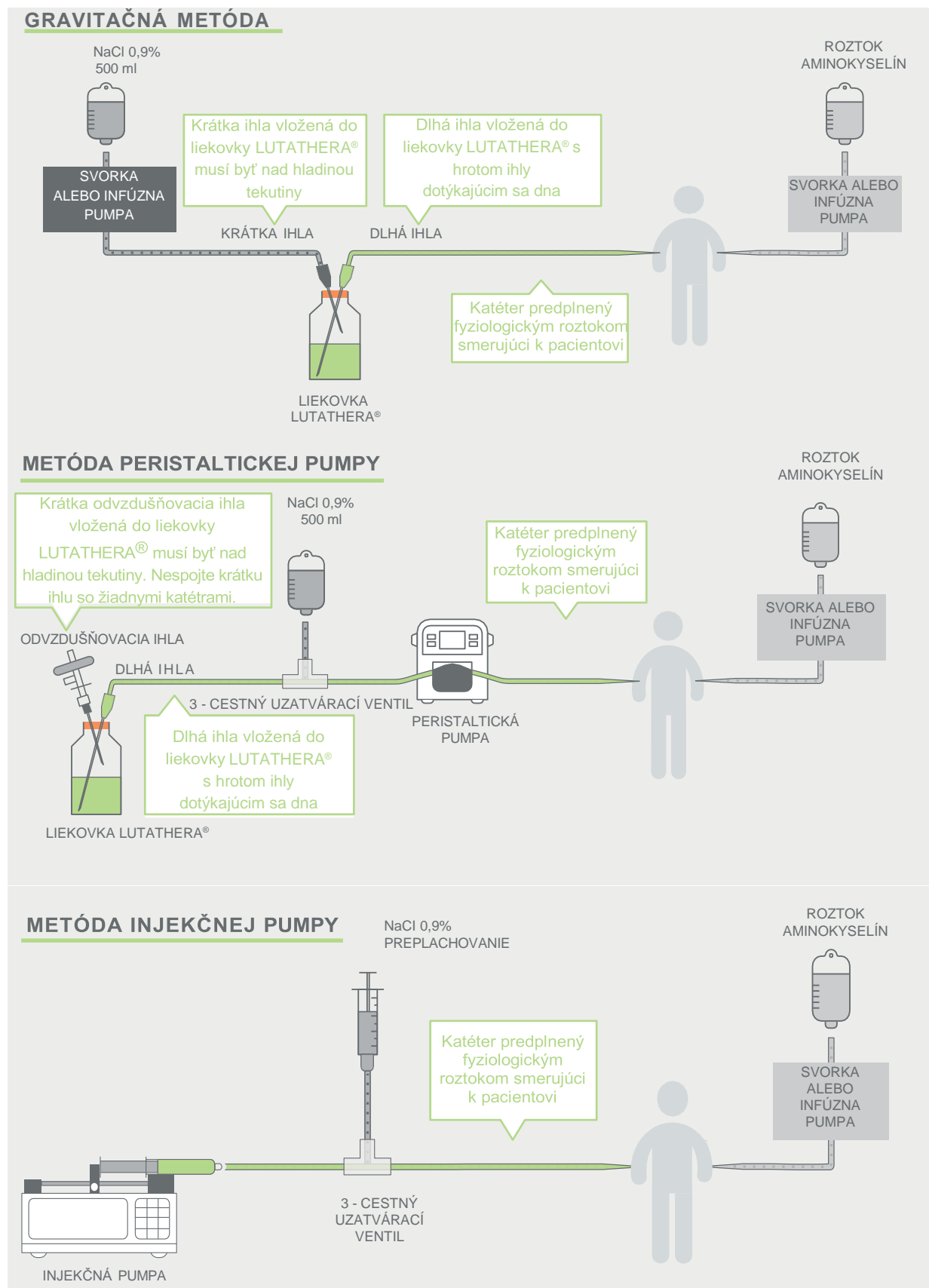
#### Pokyny na podanie metódou peristaltickej pumpy

1. Zaved'te ihlu s filtrom, 2,5 cm a 20 G (krátka odvodušnovacia ihla), do liekovky Lutathery. Zabezpečte, aby sa krátka ihla nedotýkala roztoku Lutathery v liekovke a nespojte krátku ihlu priamo s pacientom alebo s peristaltickou pumpou.
2. Zaved'te druhú ihlu, 9 cm a 18 G (dlhá ihla), do liekovky Lutathery a zabezpečte, aby sa dlhá ihla dotýkala dna liekovky Lutathery a bola zaistená proti posunutiu počas celej infúzie. Spojte dlhú ihlu a sterilný roztok chloridu sodného 0,9 % cez vhodnú hadičku s 3-cestným uzatváracím ventilom.
3. Spojte výstup 3-cestného uzatváracieho ventilu s hadičkou inštalovanou na vstupnej strane peristaltickej pumpy podľa pokynov výrobcu pumpy.
4. Naplňte hadičku otvorením 3-cestného uzatváracieho ventilu a napumpovaním roztoku Lutathery cez hadičku až po výstup ventilu.
5. Naplňte intravenózne katéter, ktorý bude spojený s pacientom, otvorením 3-cestného uzatváracieho ventilu pre sterilný roztok chloridu sodného 0,9 % a napumpujte sterilný roztok chloridu sodného 0,9 %, až začne vytekať z konca hadičky katétra.
6. Spojte naplnený intravenózne katéter s pacientom a nastavte 3-cestný uzatvárací ventil tak, aby bol roztok Lutathery napojený na peristaltickú pumpu.
7. Podajte príslušný objem roztoku Lutathery infúziou trvajúcou  $30 \pm 10$  minút, ktorou sa zabezpečí požadovaná rádioaktivita.
8. Keď sa podá požadovaná rádioaktivita Lutathery, zastavte peristaltickú pumpu a potom zmeňte nastavenie 3-cestného uzatváracieho ventilu tak, aby peristaltická pumpa bola napojená na sterilný roztok chloridu sodného 0,9 %. Znovu spustíte peristaltickú pumpu a podajte pacientovi cez intravenózne katéter 25 ml sterilného roztoku chloridu sodného 0,9 % použitého na prepláchnutie.

#### Pokyny na podanie metódou injekčnej pumpy

1. Odoberte príslušný objem roztoku Lutathery na podanie požadovanej rádioaktivity pomocou jednorazovej injekčnej striekačky vybavenej krytom striekačky a jednorazovou sterilnou ihlou, 9 cm a 18 G (dlhá ihla). Na uľahčenie odobratia roztoku je možné použiť ihlu s filtrom, 2,5 cm a 20 G (krátka odvodušnovacia ihla), na zníženie odporu v pretlakovej liekovke. Zabezpečte, aby sa krátka ihla nedotýkala roztoku Lutathery v liekovke.
2. Nasad'te injekčnú striekačku do zatienenej pumpy a vložte 3-cestný uzatvárací ventil medzi injekčnú striekačku a intravenózne katéter vopred naplnený sterilným roztokom chloridu sodného 0,9 %, ktorý sa použije na podanie Lutathery pacientovi.
3. Podajte vhodný objem roztoku Lutathery infúziou trvajúcou  $30 \pm 10$  minút, ktorou sa zabezpečí požadovaná rádioaktivita.
4. Keď sa podá požadovaná rádioaktivita Lutathery, zastavte injekčnú pumpu a potom zmeňte nastavenie 3-cestného uzatváracieho ventilu tak, aby sa injekčná striekačka prepláchla 25 ml sterilného roztoku chloridu sodného 0,9 %. Znovu spustíte injekčnú pumpu.
5. Keď sa skončí preplachovanie injekčnej striekačky, podajte pacientovi cez intravenózne katéter 25 ml sterilného roztoku chloridu sodného 0,9 % použitého na prepláchnutie.

Obrázok 5 Prehľad metód podania



Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).



- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Lutathery v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodne s príslušným národným úradom na obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a ďalších aspektov programu.

Cieľom vzdelávacieho programu je zvýšiť povedomie pacientov o riziku rádiotoxicity pri expozícii v práci a neúmyselnom expozícii peptidovej receptorovej rádionuklidovej liečbe a na poskytnutie informácií o potrebných bezpečnostných opatreniach, ktoré je potrebné prijať na obmedzenie nepotrebných expozícií ich samotných a ostatných v okolí.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde sa Lutathera predáva, všetci pacienti a poskytovatelia zdravotnej starostlivosti, ktorí majú podávať Lutatheru, mali k dispozícii alebo dostali vzdelávací materiál pre pacientov obsahujúci:

- písomnú informáciu pre používateľa,
- príručku pre pacienta.

**Príručka pre pacienta** má obsahovať nasledujúce položky:

- stručný úvod k liečbe a postupu podávania,
- informácie o bezpečnostných opatreniach, ktoré by mal pacient prijať pred podaním, počas neho a po ňom v nemocnici aj doma, aby sa obmedzilo zbytočná expozícia žiareniu ich samotných a ostatných v ich okolí,
- informáciu, že PRRT môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky počas liečby a po nej a že akékoľvek vedľajšie účinky je potrebné hlásiť lekárovi.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### OLOVENÁ TIENIACA NÁDOBA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Lutathera 370 MBq/ml infúzny roztok  
lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 370 MBq lutécia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu v čase kalibrácie.  
Volumetrická aktivita v čase kalibrácie: 370 MBq/ml – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, octan sodný, kyselina gentisová, kyselina askorbová, kyselina pentetová, chlorid sodný, hydroxid sodný, voda na injekciu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

Č. injekčnej liekovky: {X}

Objem: {Y} ml

Aktivita v čase infúzie: {Z} MBq – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.

Injekčná liekovka s jednou dávkou.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ



**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP.: {DD/MM/RRRR} (hh:mm UTC)

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred ionizujúcim žiarením (tienenie olovom).

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/17/1226/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE**

Č. sarže:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Lutathera 370 MBq/ml infúzny roztok  
lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotid  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Injekčná liekovka s jednou dávkou.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP.: {DD/MM/RRRR} (hh:mm UTC)

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE**

Č. sarže:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

Č. injekčnej liekovky: {X}  
Objem: {Y} ml  
Volumetrická aktivita v čase kalibrácie: 370 MBq/ml – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}  
Aktivita v čase infúzie: {Z} MBq – {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

**6. INÉ**



**Výrobca**

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

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



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Lutathera 370 MBq/ml infúzny roztok** lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka, ktorý bude dohliadať nad postupom.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Lutathera a na čo sa používa
2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako sa použije Lutathera
3. Ako sa Lutathera používa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa Lutathera uchováva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Lutathera a na čo sa používa**

##### **Čo je Lutathera**

Lutathera obsahuje lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid. Tento liek je rádiofarmakum určené iba na liečebné účely.

##### **Na čo sa Lutathera používa**

Lutathera sa používa na liečbu dospelých s niektorými nádormi (gastroenteropankreatickými neuroendokrinnými nádormi), ktoré nemožno úplne odstrániť z vášho tela chirurgicky, rozšírili sa do vášho tela (metastázy) a už nereagujú na žiadnu vašu súčasnú liečbu.

##### **Ako Lutathera pôsobí**

Nádor musí mať na povrchu svojich buniek somatostatínové receptory, aby bol liek účinný. Lutathera sa viaže na tieto receptory a vyžaruje rádioaktivitu priamo do nádorových buniek, čím spôsobuje ich usmrtenie.

Súčasťou použitia Lutathery je expozícia malým množstvám rádioaktivity. Váš lekár a lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu usúdili, že klinický prínos, ktorý získate z postupu s rádiofarmakom prevyšuje riziko v dôsledku žiarenia.

#### **2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako sa použije Lutathera**

##### **Lutathera sa nesmie používať:**

- ak ste alergický na lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná, myslíte si, že môžete byť tehotná, alebo ak nie je potvrdené, že nie ste tehotná.
- ak máte závažne poškodené obličky.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vám podajú Lutatheru, pretože môže spôsobiť:

- sekundárnu rakovinu krvi (myelodysplastický syndróm alebo akútnu leukémiu), čo sa môže v zriedkavých prípadoch vyskytnúť aj niekoľko rokov po dokončení liečby Lutatherou.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka pred alebo počas liečby Lutatherou, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo inému zdravotníckemu pracovníkovi:

- Ak cítite alebo ste cítili slabosť, vyčerpanosť, dýchavičnosť, nedostatočnú sústredenosť, infekcie, horúčku, krvácate alebo sa vám tvoria podliatiny ľahšie ako normálne, alebo máte ťažkosti so zastavením krvácania (prejavy a príznaky myelosupresie).
- Ak ste počas posledných 5 rokov mali akýkoľvek iný typ rakoviny, kostné metastázy alebo predchádzajúcu liečbu rakoviny (chemoterapiu) alebo rádioterapiu.
- Ak máte alebo ste mali opuchnuté chodidlá a členky, močíte príliš veľa alebo nie dostatočne, pociťujete svrbenie alebo dýchavičnosť (prejavy a príznaky chronickej choroby obličiek).
- Ak máte alebo ste mali svrbivú žltú kožu, zožltnuté očné bielka, pociťujete nutkanie na vracanie alebo vraciate, cítite únavu, stratu chuti do jedenia, bolesť v pravej hornej časti brucha, máte tmavý alebo hnedý moč, alebo krvácate a tvoria sa vám podliatiny ľahšie ako normálne (prejavy a príznaky choroby pečene).
- Ak pociťujete dýchavičnosť, slabosť, zníženú citlivosť, bolesť na hrudi, búšenie srdca alebo poruchy srdcového rytmu (prejavy a príznaky vysokých hladín draslíka v krvi, nazývané tiež hyperkaliémia).
- Ak pociťujete dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním pri ležaní alebo máte opuchnuté chodidlá alebo predkolenia (prejavy a príznaky zlyhávania srdca).
- Ak nemáte správne vyvinuté obličky alebo močové cesty.
- Ak trpíte únikom moču.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo inému zdravotníckemu pracovníkovi, ak sa u vás po začatí liečby Lutatherou vyskytne niečo z uvedeného:

- opuch tváre/hrdla a/alebo ťažkosti s dýchaním (prejavy a príznaky angioedému).
- návaly tepla, hnačka, ťažkosti s dýchaním spojené so sipotom alebo kašľom, závraty, pocit točenia hlavy (prejavy a príznaky neuroendokrinnnej hormonálnej krízy), ktoré sa môžu objaviť počas prvých 24 hodín po podaní Lutathery.
- ak pociťujete únavu, stratu chuti do jedenia, cítite zmeny tepu srdca, máte ťažkosti s jasným uvažovaním (prejavy a príznaky metabolickej acidózy).
- ak pociťujete svalové kŕče, svalovú slabosť, zmätenosť alebo dýchavičnosť (prejavy a príznaky syndrómu z rozpadu nádoru). Liečba Lutatherou (lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotid) môže spôsobiť syndróm z rozpadu nádoru v dôsledku rýchleho rozpadu nádorových buniek. V období prvého týždňa od začatia liečby to môže viesť k abnormálnym výsledkom krvných testov, nepravidelnému srdcovému pulzu, zlyhaniu obličiek alebo záchvatom. Váš lekár vás pošle na krvné testy, aby zistil, či sa u vás nevyskytuje tento syndróm.

Pokiaľ sa váš lekár nedomnieva, že klinické prínosy liečby prevažujú nad možnými rizikami, tento liek nedostanete:

- Ak ste niekedy v minulosti dostali externú liečbu ožarovaním na viac ako 25 % kostnej drene.
- Ak máte závažne ochorenie srdca.
- Ak máte závažne zmenený počet krviniek.
- Ak máte závažne poškodenú pečeň.
- Ak sa zdá, že nádor nemá dostatočný počet somatostatínových receptorov.

### **Pred podaním Lutathery**

- pite veľa vody, aby ste počas prvých hodín po infúzii močili tak často, ako je to možné.

### **Deti a dospelávajúci**

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku neboli u detí a dospelávajúcich do 18 rokov stanovené. Ak máte menej ako 18 rokov, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárom špecializovaným na nukleárnu medicínu.

### **Iné lieky a Lutathera**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárovi špecializovanému na nukleárnu medicínu, pretože to môže ovplyvniť vašu liečbu. Týka sa to najmä analógov somatostatínu alebo glukokortikoidov (nazývaných tiež kortikosteroidy). Ak užívate analógy somatostatínu, môžete byť požiadaný, aby ste na krátke obdobie zastavili a/alebo upravili liečbu.

Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ak si nie ste istý, či váš liek nie je jeden z tých, ktoré sú uvedené vyššie.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárom špecializovaným na nukleárnu medicínu predtým, ako dostanete tento liek.

Lutathera je kontraindikovaná na použitie u tehotných žien, pretože ionizujúce žiarenie je nebezpečné pre nenarodené dieťa. Pred liečbou týmto liekom sa musí ukončiť dojčenie. Ak sa vyžaduje liečba Lutatherou počas dojčenia, dieťa je potrebné odstaviť.

Ak existuje možnosť, že ste tehotná, ak ste nedostali menštruáciu alebo ak dojčíte, pred podaním Lutathery to musíte povedať svojmu lekárovi a/alebo lekárovi špecializovanému na nukleárnu medicínu.

Ak máte pochybnosti, je dôležité, aby ste sa poradili so svojim lekárom špecializovaným na nukleárnu medicínu alebo iným zdravotníckym pracovníkom, ktorý bude dohliadať nad postupom.

Pacientky majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby Lutatherou a počas 7 mesiacov po skončení liečby.

Pacienti majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 4 mesiacov po skončení liečby.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, váš lekár alebo iný zdravotnícky pracovník si pred začatím liečby Lutatherou overí, či nie ste tehotná a podľa potreby vykoná tehotenský test.

Ak otehotníte alebo ak si myslíte, že ste tehotná po začatí liečby Lutatherou, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi a/alebo lekárovi špecializovanému na nukleárnu medicínu.

Žiarenie pochádzajúce z lieku môže znížiť vašu plodnosť. Ak chcete mať po ukončení liečby deti, odporúča sa konzultácia s genetickým poradcom. Ako jednu z možností vám môžu pred liečbou ponúknuť kryokonzerváciu (zamrazenie) spermií alebo vajíčok.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nepredpokladá sa, že Lutathera bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Napriek tomu je pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov potrebné zvážiť váš celkový stav a možné nežiaduce reakcie na liečbu.

### **Lutathera obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje do 81,1 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej liekovke. To sa rovná 4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

### 3. Ako sa Lutathera používa

Použitie rádiofarmák, manipulácia s nimi a ich likvidácia sa riadia prísnyimi predpismi. Lutathera sa bude používať iba v špeciálnych kontrolovaných priestoroch. S týmto liekom budú manipulovať a podávať vám ho iba osoby, ktoré sú vyškolené a kvalifikované na jeho bezpečné používanie. Tieto osoby budú venovať mimoriadnu pozornosť bezpečnému použitiu tohto lieku a budú vás informovať o postupe.

#### Aké množstvo Lutathery sa podáva

Odporúčaná dávka je 7 400 MBq (megabecquerel, jednotka, ktorá sa používa na vyjadrenie rádioaktivity), ktorá sa podáva v jednej infúzii raz za približne 8 týždňov, celkovo 4-krát.

#### Podanie Lutathery a vykonanie postupu

Lutathera sa podáva priamo do žily.

Z dôvodu žiarenia emitovaného týmto liekom je potrebné, aby ste počas podávania boli izolovaný od ostatných pacientov, ktorí nedostávajú rovnakú liečbu. Lekár alebo iný zdravotnícky pracovník vám oznámi, kedy môžete opustiť kontrolovanú zónu nemocnice.

Okrem Lutathery vám bude podaná infúzia s roztokom aminokyselín na ochranu vašich obličiek. To môže spôsobiť nevoľnosť a vracanie. Na zníženie týchto príznakov dostanete pred začatím liečby aj injekciu s antiemetikom (liekom proti vracaniu).

#### Trvanie postupu podávania

Váš lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu alebo iný zdravotnícky pracovník vás bude informovať o zvyčajnom trvaní postupu.

Podanie infúzie s Lutatherou trvá  $30 \pm 10$  minút, no úplný postup podania bude trvať približne 5 hodín. Váš lekár bude počas podávania pravidelne kontrolovať váš stav.

#### Monitoring liečby

Liečba Lutatherou môže mať vplyv na krvinky, pečeň a obličky (pozri časť 4). Lekár vás preto požiada o pravidelné krvné testy, aby skontroloval, či je vhodné, aby ste túto liečbu dostali a počas liečby, aby čo najskôr zistil akékoľvek vedľajšie účinky. Ak to bude potrebné, skontroluje sa aj elektrická aktivita vášho srdca skôr, ako vás prepustia z nemocnice (testom nazvaným elektrokardiogram alebo EKG). Na základe výsledkov sa lekár môže rozhodnúť odložiť, upraviť alebo v prípade potreby ukončiť vašu liečbu týmto liekom.

#### Po podaní Lutathery

Požiadajú vás, aby ste pili dostatočné množstvo vody (napr. 1 pohár vody každú hodinu), aby ste mohli močiť čo najčastejšie v deň infúzie a deň po nej, a aby ste sa pokúsili vyprázdiť každý deň, s cieľom vylúčiť liek z vášho tela.

Keďže je tento liek rádioaktívny, budete musieť dodržiavať pokyny opísané ďalej, aby sa minimalizovalo vystavenie ostatných žiareniu, pokiaľ od vášho lekára nedostanete iné pokyny. Na základe súčasných poznatkov a skúsenosti v tejto oblasti a o vlastnostiach lieku sa odhaduje, že zdravotné riziká pre ľudí, ktorí s vami žijú a širokú verejnosť sú nízke.

#### Kontakt s inými členmi domácnosti

Počas 7 dní po tom, ako dostanete Lutatheru, obmedzte blízky kontakt (menej ako 1 meter) s ľuďmi, ktorí s vami žijú. Počas 7 dní po tom, ako dostanete Lutatheru spíte v samostatnej spálni oddelene od iných ľudí.

#### Kontakt s deťmi a/alebo tehotnými ženami

Po tom, ako dostanete Lutatheru sa dôrazne odporúča, aby ste obmedzili blízky kontakt (menej ako 1 meter) s deťmi a/alebo tehotnými ženami na menej ako 15 minút denne počas 7 dní. Počas 15 dní po tom, ako dostanete Lutatheru, spíte v samostatnej spálni oddelene od detí a/alebo tehotných žien.

### Používanie záchodu

Dôrazne sa odporúča, aby ste si vyprázdňovali črevá každý deň a v prípade potreby používali prehľadadlo. Okrem toho často pite a pokúšajte sa močiť tak často, ako je to možné v deň, keď dostanete liečbu a deň po nej. Dodržiavajte pokyny vášho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka o tom, koľko tekutín máte piť.

7 dní po liečbe dodržiavajte špeciálne opatrenia, aby ste zabránili kontaminácii (tieto sa vzťahujú na všetkých pacientov, bez ohľadu na pohlavie):

- Pri používaní záchoda musíte vždy sedieť.
- Je nevyhnutné, aby ste po každom použití záchoda použili toaletný papier.
- Vždy si po použití záchoda dôkladne umyte ruky.
- Okamžite po použití spláchnite do záchoda všetky utierky a/alebo toaletný papier.
- Papierové vreckovky alebo akékoľvek iné predmety, ktoré obsahujú telesné výlučky, ako sú krv, moč a stolica spláchnite do záchoda. Predmety, ktoré nemožno spláchnuť do záchoda, ako sú menštručné vložky a obvazy, musíte umiestniť do oddelených plastových odpadových vriec (v súlade s časťou „Odporúčania týkajúce sa odpadu“ ďalej).

### Sprchovanie a pranie bielizne

Počas 7 dní po liečbe prijmite osobitné bezpečnostné opatrenia:

- každý deň sa sprchujte,
- spodnú bielizeň, pyžamo, plachty a akékoľvek oblečenie, ktoré obsahuje pot, krv alebo moč perte oddelene od ostatnej bielizne ďalších členov vašej domácnosti s použitím štandardného pracieho cyklu, nemusíte používať bieliadlá a nepotrebuje oplachovanie navyše.

### Ľudia so zníženou pohyblivosťou

Ľudia, ktorí sú pripútaní na lôžko alebo majú zníženú pohyblivosť, budú potrebovať asistenciu opatrovateľa. Odporúča sa, aby počas 7 dní po podaní lieku opatrovateľ pri asistencii v kúpeľni nosil jednorazové rukavice. V prípade použitia osobného zdravotného vybavenia, ktoré by mohlo byť kontaminované vašimi telesnými tekutinami (napr. katétre, kolostomické vrecká, posteľné misy, vodné dýzy), sa toto vybavenie musí okamžite vyprázdniť do záchoda a potom vyčistiť. Opatrovatelia, ktorí pomáhajú čistiť zvratky, krv, moč alebo stolicu, majú nosiť plastové rukavice, ktoré sa potom majú zlikvidovať do oddelených odpadových plastových vriec (pozri „Odporúčania týkajúce sa odpadu“ ďalej).

### Odporúčania týkajúce sa odpadu

Všetky predmety určené na vyhodenie sa majú zlikvidovať v oddelených plastových odpadových vreciach, ktoré sa používajú len na tento účel. Plastové odpadové vrecia držte oddelene od ostatného odpadu z domácnosti a udržiavajte ich mimo dosahu detí a zvierat.

Zamestnanec nemocnice vám povie, ako a kedy sa máte týchto odpadových vriec zbavovať.

### Hospitalizácia a pohotovostné ošetrovanie

Ak budete z akéhokoľvek dôvodu potrebovať pohotovostné ošetrovanie alebo vás neočakávane hospitalizujú počas 3 mesiacov po vašej liečbe, informujte zdravotníckych pracovníkov o povahe, dátume a dávke vašej rádioaktívnej liečby. Na tento účel vždy noste so sebou prepúšťaciu správu.

### Cestovanie

Minimálne 3 mesiace po liečbe, vždy, keď budete cestovať, noste so sebou prepúšťaciu správu.

### Iné opatrenia

Lekár alebo iný zdravotnícky pracovník vám povie, či máte po tom, ako dostanete tento liek, dodržiavať nejaké iné osobitné opatrenia. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu.

#### **Ak ste dostali viac Lutathery, ako máte**

Predávkovanie je nepravdepodobné, lebo lekár alebo iný zdravotnícky pracovník, ktorý dohliada na postup, vám podá len jednu dávku Lutathery v kontrolovaných podmienkach. V prípade predávkovania však dostanete príslušnú liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Lutathery, opýtajte sa lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu alebo iného zdravotníckeho pracovníka, ktorý dohliada na postup.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Vedľajšie účinky Lutathery sú spojené najmä s rádioaktivitou.

Najčastejší vedľajší účinok pozorovaný u pacientov, ktorí boli liečení Lutatherou, je účinok na kostnú dreň. To môže viesť k poklesu rôznych druhov krviniek, najmä červených krviniek (ktoré sú zodpovedné za transport kyslíka z pľúc do rôznych orgánov), krvných doštičiek (špeciálne bunky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi) a iných krviniek, ako sú biele krvinky (pomáhajú bojovať proti infekcii). Stáva sa to u mnohých pacientov a často býva prechodný. V zriedkavých prípadoch však môže byť pokles počtu krviniek dlhodobý alebo trvalý.

V dôsledku poklesu rôznych krviniek môžete byť vystavený riziku krvácania, únavy, dýchavičnosti a infekciám. Ak sa vám to stane, váš lekár môže rozhodnúť o odložení, úprave alebo ukončení liečby.

#### **Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné**

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek závažné vedľajšie účinky, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.**

**Veľmi časté:** môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- Krvácanie alebo vznik podliatin, ku ktorému dochádza ľahšie ako obvykle, alebo ťažkosti so zastavením krvácania (možné prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek) (trombocytopenia)
- Infekcie s prejavmi ako horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach (možné prejavy nízkeho počtu bielych krviniek) (lymfopenia)
- Únava, slabosť, bledosť alebo dýchavičnosť (možné prejavy nízkeho počtu červených krviniek) (anémia)
- Únava, slabosť, bledá pleť, dýchavičnosť, krvácanie alebo vznik podliatin, ku ktorému dochádza ľahšie ako obvykle, alebo ťažkosti so zastavením krvácania a infekcie s príznakmi ako horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach (možné prejavy nízkeho počtu všetkých krviniek) (pancytopenia)

**Časté:** môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí

- Rakovina kostnej drene, ktorá má za následok nesprávne tvarované krvinky alebo krvinky, ktoré správne nefungujú, s prejavmi a príznakmi anémie, lymfopenie, neutropénie a/alebo trombocytopenie (myelodysplastický syndróm)
- Infekcie s prejavmi ako horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach (možné prejavy nízkeho počtu bielych krviniek) (leukopenia a neutropénia)
- Zvýšenie telesnej hmotnosti, únava, vypadávanie vlasov, svalová slabosť, pocit chladu (možné prejavy nedostatočnej činnosti štítnej žľazy) (sekundárny hypotyreoidizmus)
- Smäd, malý objem vylúčeného moču, pokles telesnej hmotnosti, suchá sčervenaná koža, podráždenosť (možné prejavy dehydratácie)
- Prechodná strata vedomia, ktorá ustúpi bez liečby a po ktorej nasleduje spontánne zotavenie (synkopa)
- Nepravidelný tep srdca (zmena elektrickej aktivity srdca) (predĺženie QT na elektrokardiograme)
- Závraty, pocit točenia (možné prejavy nízkeho tlaku krvi) (hypotenzia)
- Menej časté močenie ako obvyčajne alebo močenie menšieho množstva moču ako obvyčajne (možný prejav problémov s obličkami) (zlyhanie obličiek a akútne poškodenie obličiek)

**Menej časté:** môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí

- Bolesť hrdla, výtok z nosa, obtiažne alebo bolestivé dýchanie a horúčka (možné prejavy infekcie dýchacích ciest)
- Kašeľ, obtiažne alebo bolestivé dýchanie, sipot, bolesť v hrudníku pri dýchaní, horúčka (možné príznaky infekcie dolných dýchacích ciest) (pneumónia)
- Výsyp drobných, tekutinou naplnených pľuzgierov na sčervenej koži, ktoré sú prejavom možno závažnej vírusovej infekcie (herpes zoster)
- Vírusová infekcia očí (očný herpes zoster)
- Stafylokokové infekcie
- Prítomnosť baktérií v krvi (streptokoková bakteriémia)
- Pretrvávajúca únava, časté alebo závažné infekcie, náchylnosť ku krvácaniu, zníženie telesnej hmotnosti (možné príznaky rakoviny kostnej drene) (akútna myeloidná leukémia, akútna leukémia a chronická myelomonocytová leukémia)
- Rakovina kostnej drene, ktorá má za následok nesprávne tvarované krvinky alebo krvinky, ktoré správne nefungujú, s prejavmi a príznakmi anémie (refraktérna cytopénia s jednorodovou dyspláziou)
- Anémia spôsobená problémami s obličkami (nefrogénna anémia)
- Bolesť alebo zlomeniny kostí, únava, častejšie infekcie, zmenená častota močenia, zmätenosť, smäd, nutkanie na vracanie alebo vracanie, pokles telesnej hmotnosti (možné príznaky zlyhania kostnej drene)
- Krvácanie a/alebo podliatiny pod kožou (možné prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek) (trombocytopenická purpura)
- Vyrážky, svrbenie, žihľavka, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, sipot alebo kašeľ, pocit točenia, závraty, zmenená hladina vedomia, nízky tlak krvi, s miernym celkovým svrbením alebo bez neho, sčervenanie kože, opuch tváre/hrdla, modré sfarbenie pier, jazyka alebo kože (prejavy závažnej alergickej reakcie) (hypersenzitivita)
- Nadmerný smäd, veľký objem vylúčeného moču, zvýšená chuť do jedenia spolu so znížením telesnej hmotnosti, únava (prejavy vysokej hladiny cukru v krvi) (diabetes mellitus)
- Nával krvi do tváre, sčervenanie a náhly príval tepla v tvári, ktoré sa niekedy zamietajú s návalmi horúčavy v menopauze, hnačka, zrýchlený tep srdca, sipot, náhly pokles tlaku krvi (možné prejavy karcinoidovej krízy)
- Nutkanie na vracanie, potenie, slabosť, závraty, chvenie, bolesť hlavy (prejavy nízkej hladiny cukru v krvi) (hypoglykémia)
- Rýchle a plytké dýchanie, zmätenosť, únava, bolesť hlavy, ospalosť, nechutenstvo, žltáčka, zrýchlený tep srdca, možné prejavy metabolickej acidózy, ktorá vznikne, keď telo tvorí nadmerné množstvá kyseliny alebo keď obličky neodstraňujú dost' kyseliny z tela (metabolická acidóza)
- Videnie, cítenie alebo pociťovanie vecí, ktoré nie sú (halucinácie)
- Zmenená hladina vedomia ako dôsledok zlyhania pečene (možné prejavy hepatickej encefalopatie)
- Tlak na miechové nervy, ktorý môže byť spôsobený nádorom alebo iným poškodením (kompresia miechy)
- Nepravidelný tep srdca (fibrilácia predsiení)
- Náhla a drvivá bolesť v hrudníku, únava, nepravidelný tep srdca (možné príznaky srdcového infarktu) (infarkt myokardu)
- Drvivá bolesť v hrudníku (možné príznaky ťažkostí so srdcom) (angina pectoris)
- Kolaps spôsobený problémom so srdcom, počas ktorého sa môže vyskytnúť dýchavičnosť, bledosť, studený pot a suchosť v ústach (kardiogénny šok)
- Závraty, mdloby pri postavení sa, pokles tlaku krvi pri státí (ortostatická hypotenzia)
- Opuch a sčervenanie žily (príznak flebitídy)
- Bolesť v hrudníku, kašeľ, štikútanie, rýchle dýchanie (prejavy hromadenia tekutiny medzi vrstvami tkaniva, ktoré vystielajú pľúca a hrudnú dutinu) (pleurálny výpotok)
- Zväčšenie brucha spôsobené hromadením tekutiny (ascites)
- Zápcha, opuch brucha, bolesť brucha (črevná obštrukcia)
- Hnačka, bolesť brucha, horúčka (možné prejavy zápalu hrubého čreva) (kolitída)



- Vracanie, grganie, bolesť hornej a dolnej časti brucha, s nutkaním na vracanie a vracaním alebo bez nich (možné prejavy zápalu pankreasu) (akútna pankreatitída)
- Vracanie krvi (hemateméza)
- Akútna bolesť a zväčšenie brucha spôsobené hromadením tekutiny (hemoragický ascites)
- Bolesť brucha, celková nevoľnosť (ileus)
- Znížené hladiny pankreatických enzýmov v krvi (zníženie pankreatických enzýmov)
- Žltá koža a oči, nutkanie na vracanie, nechutenstvo, tmavý moč (prejavy problémov s pečeňou) (hepatocelulárne poškodenie)
- Žlté oči alebo koža (prejavy problémov s pečeňou) (cholestáza)
- Zvýšené prekrvenie pečene (hepatálna kongescia)
- Zlyhanie pečene (hepatálna insuficiencia)
- Akútne prerenálne zlyhanie
- Smrť
- Zlomenina kľúčnej kosti

**Neznáme:** častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov

- Opuch tváre/hrdla a/alebo ťažkosti s dýchaním (prejavy a príznaky angioedému)

### **Iné možné vedľajšie účinky**

Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak tieto vedľajšie účinky začnú byť závažné, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo inému zdravotníckemu pracovníkovi.

**Veľmi časté:** môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- Strata chuti do jedenia
- Nutkanie na vracanie
- Vracanie
- Únava (vyčerpanosť)

**Časté:** môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí

- Nadmerný smäd, veľký objem vylúčeného moču, zvýšená chuť do jedenia spolu so znížením telesnej hmotnosti (prejavy vysokej hladiny cukru v krvi) (hyperglykémia)
- Poruchy spánku
- Závraty
- Porucha chuti (dysgeúzia)
- Bolesť hlavy
- Pocit nedostatku energie, únava (letargia)
- Bolesť hlavy, závraty (prejav vysokého tlaku krvi) (hypertenzia)
- Sčervenenie a návaly tepla
- Dýchavičnosť, sťažené dýchanie (dyspnoe)
- Opuch a pocit plnosti brucha
- Hnačka
- Bolesť žalúdka
- Zápcha
- Bolesť hornej časti brucha
- Poruchy trávenia, bolesť alebo nepríjemný pocit v strede hornej časti brucha (dyspepsia)
- Bolesť žalúdka, nutkanie na vracanie (gastritída)
- Žltá koža a oči, možné príznaky veľkého množstva žlčového pigmentu (bilirubínu) v krvi
- Vypadávanie vlasov (alopécia)
- Bolesť svalov, kostí alebo kĺbov
- Svalové kŕče
- Krv v moči
- Výsledky testu moču mimo normy (prítomnosť sérových bielkovín)
- Kožné reakcie, napr. sčervenenie alebo opuch a bolesť v mieste vpichu
- Opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém)

- Bolesť v mieste vpichu
- Zimnica
- Únava, zimnica, bolesť hrdla, bolesť kĺbov alebo svalov (ochorenie podobné chrípke)

**Menej časté:** môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí

- Výtok z oka so svrbením, sčervenením a opuchom (prejavy konjunktivitídy)
- Bolesťivé a časté močenie (možné príznaky zápalu močového mechúra) (cystitída)
- Príznaky chrípky, ako je únava, zimnica, bolesť hrdla, bolesť kĺbov alebo svalov (chrípka)
- Zvýšenie telesnej hmotnosti, únava, vypadávanie vlasov, svalová slabosť, pocit chladu (prejavy nedostatočnej činnosti štítnej žľazy) (hypotyreóza)
- Bolesť kostí a kĺbov, nadmerné močenie, bolesť brucha, slabosť, únava (prejavy nadmernej činnosti prístitných teliesok) (hyperparatyreóza)
- Nutkanie na vracanie, dýchavičnosť, nepravidelný tep srdca, zakalený moč, únava a/alebo nepríjemné pocity v kĺboch spojené s laboratórnymi hodnotami mimo normy – vysoké hladiny draslíka, kyseliny močovej a fosforu a nízke hladiny vápnika v krvi (prejavy odumierania nádorových buniek) (syndróm z rozpadu nádoru)
- Nadmerné citové napätie, znepokojenie (úzkosť)
- Dezorientácia
- Pocit hmyzu lezúceho na koži (mravčenie)
- Pocit pichania a štípania (pocit pichania, pálenia a rezania alebo zníženie citlivosti) (parestézia)
- Skreslené čuchové vnemy (parosmia)
- Ospalosť (somnia)
- Problémy s očami
- Závraty s pocitom točenia (vertigo)
- Rýchly alebo nepravidelný tep srdca (palpitácie)
- Sčervenenie a/alebo nával horúčavy v tvári spôsobené rozšírením krvných ciev (vazodilatácia)
- Studené ruky a chodidlá
- Bledá pleť (bledosť)
- Bolesť hrdla (orofaryngálna bolesť)
- Zvýšená tvorba hlienu
- Pocit dusenia sa
- Suchosť v ústach
- Plynatosť
- Bolesť žalúdka a čriev
- Bolesťivé miesta v ústach spojené so zápalom ďasien (stomatitída)
- Jasne červená krv v stolici (hematochézia)
- Nepríjemné pocity v bruchu (abdominálny diskomfort)
- Krvácanie z konečníka (rektálne krvácanie)
- Čierna stolica (meléna)
- Bolesť dolnej časti brucha
- Vyrážky
- Suchá koža
- Opuch tváre
- Nadmerné potenie (hyperhidróza)
- Celkové svrbenie (generalizovaný pruritus)
- Výsledky testu moču mimo normy (prítomnosť leukocytov)
- Mimovoľný únik moču (inkontinencia moču)
- Výsledok testu, ktorý naznačuje problémy s obličkami (zníženie glomerulárnej filtrácie)
- Problém s obličkami
- Nedostatočná činnosť obličiek
- Neprimerané stvrdnutie, opuch alebo hrčka na koži v mieste vpichu (zdurené v mieste vpichu)
- Únava, nepríjemné pocity v hrudníku, bolesť, búšenie srdca (možné prejavy problémov so srdcom) (diskomfort na hrudníku)
- Bolesť na hrudi

- Horúčka (pyrexia)
- Celková nevoľnosť (malátnosť)
- Bolesť
- Neobvyklé pocity
- Pokles telesnej hmotnosti
- Telesné zneschopnenie

**Počas liečby Lutatherou sa môžu ako nežiaduce účinky vyskytnúť aj abnormálne výsledky krvných testov, ktoré vášmu lekárovi môžu poskytnúť informácie o fungovaní niektorých častí vášho tela**

**Časté:** môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí

- Vysoká hladina nasledujúcich enzýmov:
  - Gamaglutamyltransferáza, alanínaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, alkalická fosfatáza v krvi
- Vysoká hladina kreatinínu v krvi
- Nízke hladiny horčíka a sodíka v krvi

**Menej časté:** môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí

- Vysoká hladina nasledujúcich enzýmov:
  - Kreatínfosfokinázy v krvi, ktorá môže naznačovať poškodenie svalu, napr. srdca
  - Laktátdehydrogenázy v krvi, ktorá poskytuje informácie o zdraví niektorých orgánov
- Nízke hladiny draslíka, fosfátu, vápnika a albumínu v krvi
- Vysoké hladiny sodíka, vápnika, močoviny, glykozylovaného hemoglobínu, katecholamínov a C-reaktívneho proteínu v krvi
- Nízke hladiny červených krviniek (znížený hematokrit)
- Prítomnosť bielkovín v moči

**Počas liečby Lutatherou môžete podstúpiť aj chirurgické/liečebné postupy**

**Časté**

- Transfúzia krvi

**Menej časté**

- Odstránenie tekutiny z brušnej dutiny, priestoru medzi brušnou stenou a orgánmi (drenáž brušnej dutiny)
- Filtrovanie krvi, aby sa z tela odstránili škodlivé odpadové látky, nadbytočná soľ a voda (dialýza)
- Zavedenie stentu
- Drenáž abscesu
- Zavedenie gastrointestinálnej sondy
- Zber (odobranie) kmeňových buniek z kostnej drene (odber kostnej drene)
- Odstránenie polypov z vnútra hrubého čreva (polypektómia)

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako sa Lutathera uchováva

Tento liek nemusíte uchovávať. Za uchovávanie tohto lieku vo vhodných priestoroch zodpovedá špecialista. Rádiofarmaká sa majú uchovávať v súlade s vnútroštátnymi predpismi týkajúcimi sa rádioaktívnych materiálov.

Nasledujúca informácia je určená len pre špecialistu:

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Lutathera sa nesmie používať po dátume a čase expirácie, ktoré sú uvedené na štítku po EXP.
- Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred ionizujúcim žiarením (tienenie olovom).

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Lutathera obsahuje

- Liečivo je lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotid. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 370 MBq lutécia ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotidu v deň a čas kalibrácie.
- Ďalšie zložky sú: kyselina octová, octan sodný, kyselina gentisová, kyselina askorbová, kyselina pentetová, chlorid sodný, hydroxid sodný, voda na injekciu (pozri časť 2 „Lutathera obsahuje sodík“).

### Ako vyzerá Lutathera a obsah balenia

Lutathera je číry, bezfarebný až slabozltý infúzny roztok, ktorý sa dodáva v injekčnej liekovke z číreho, bezfarebného skla typu I, uzavretej zátkou z brómbutylovej gumy a utesnenej hliníkovým viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje objem v rozmedzí od 20,5 do 25,0 ml roztoku, ktorý zodpovedá aktivite 7 400 MBq v dni a čase infúzie.

Injekčná liekovka je uzavretá v olovenej nádobe na ochranné tienenie.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Úplný súhrn charakteristických vlastností Lutathery sa dodáva ako samostatný dokument v balení lieku a jeho účelom je poskytnúť zdravotníckym pracovníkom ďalšie doplnkové vedecké a praktické informácie o podávaní a používaní tohto rádiofarmaka.

Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku.