

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutathera 370 MBq/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Cechy fizyczne

Okres półtrwania lutetu-177 wynosi 6,647 dni. Lutet-177 ulega rozpadowi, któremu towarzyszy emisja cząstek β^- , do stabilnego hafnu-177 z najliczniej występującymi cząstkami β^- (79.3%) o maksymalnej energii 0,497 MeV. Średnia energia cząstek beta wynosi w przybliżeniu 0,13 MeV. Rozpadowi towarzyszy również promieniowanie gamma o niskiej energii wynoszące przykładowo 113 keV (6,2%) i 208 keV (11%).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub jasno żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Identyfikacja pacjenta

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

Dawkowanie

Dorośli

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

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

Roztwór aminokwasów

W celu ochrony nerek roztwór aminokwasów należy podawać dożylnie przez 4 godziny. Infuzję roztworu aminokwasów należy rozpocząć na 30 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Lutathera.

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

Tabela 1 Skład złożonego roztworu aminokwasów

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

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

Tabela 2 Specyfikacja dostępnych w sprzedaży roztworów aminokwasów

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

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

Monitorowanie leczenia

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

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

- Badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny [Hb], liczbę białych krwinek, liczbę płytek krwi)
- Czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny)

- Ocenę parametrów biochemicznych czynności wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [ALT], aminotransferazy asparaginianowej [AST], stężenie albumin surowicy i bilirubiny)

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

Modyfikacja dawki

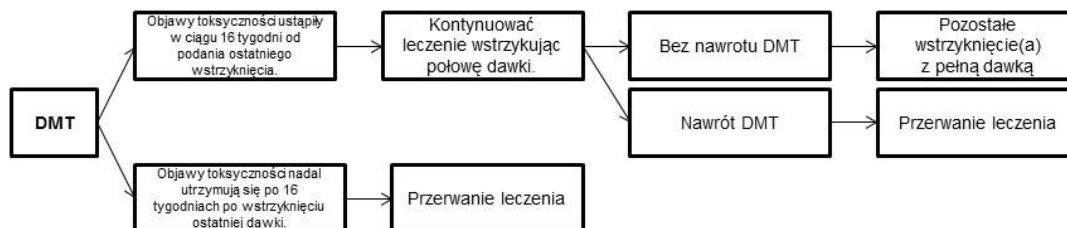
Postępowanie z ciężkimi lub nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania podawania leku, wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami z 8 tygodni maksymalnie do 16 tygodni, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem Lutathera (patrz Tabela 3 i Ilustracja 1).

Tabela 3 Zalecane modyfikacje dawki produktu Lutathera z powodu działań niepożądanych

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

Nefrotoksyczność ¹	<p>Definiowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klirens kreatyniny poniżej 40 ml/min¹; obliczyć za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta w oparciu o faktyczną masę ciała lub • Zwiększenie początkowego stężenia kreatyniny w surowicy o 40% lub • Zmniejszenie początkowego klirensu kreatyniny o 40%; obliczyć za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta w oparciu o faktyczną masę ciała. 	<p>Wstrzymać podanie dawki aż do całkowitego ustąpienia lub powrotu do wartości początkowych.</p> <p>Wznowić podawanie produktu Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z całkowitym ustąpieniem działania niepożądanego lub powrotem do stanu początkowego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje toksycznego działania na nerki, należy podać produkt Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu.</p> <p>Trwale zakończyć podawanie produktu Lutathera z powodu toksycznych działań na nerki wymagających opóźnienia leczenia o 16 tygodni lub dłużej.</p>
	Nawracająca nefrotoksyczność	Trwale zakończyć podawanie produktu Lutathera.
Hepatotoksyczność	<p>Definiowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinemia przekraczająca 3-krotność górnej granicy normy (stopnia 3 lub 4)² lub • Stężenie albumin w surowicy krwi² mniejsze niż 30 g/l z międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym (INR) >1,5 	<p>Wstrzymać podanie dawki aż do całkowitego ustąpienia lub powrotu do wartości początkowych.</p> <p>Wznowić podawanie produktu Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z całkowitym ustąpieniem działania niepożądanego lub powrotem do stanu początkowego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje toksycznego działania na wątrobę, podać produkt Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu.</p> <p>Trwale zakończyć podawanie produktu Lutathera z powodu toksycznych działań na wątrobę wymagających opóźnienia leczenia o 16 tygodni lub dłużej.</p>
	Nawracająca hepatotoksyczność	Trwale zakończyć podawanie produktu Lutathera.
Każde inne działanie toksyczne stopnia 3 lub stopnia 4 według CTCAE* o możliwym związku z produktem Lutathera	Stopień 3 lub 4	<p>Wstrzymać podanie dawki aż do całkowitego lub częściowego ustąpienia (stopień 0 do 2).</p> <p>Wznowić podawanie produktu Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem działania niepożądanego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje działania toksycznego stopnia 3 lub 4, należy podać produkt Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu.</p> <p>Trwale zakończyć podawanie produktu Lutathera z powodu działania toksycznego stopnia 3 lub większego, wymagającego opóźnienia leczenia o 16 tygodni lub dłużej.</p>
	Nawrót działania w stopniu 3 lub 4	Trwale zakończyć podawanie produktu Lutathera.
<p>¹ Te same wartości progowe mają również zastosowanie wobec wartości początkowych w chwili rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.4).</p> <p>² Jeśli takie same wartości progowe będą obserwowane na początku leczenia, należy rozważyć rozpoczęcie terapii po dokonaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.4).</p> <p>* CTCAE: Standardowe Kryteria Terminologiczne Działań Niepożądanych National Cancer Institute</p>		

Ilustracja 1 Przegląd instrukcji modyfikacji dawki



DMT: Toksyczność powodująca modyfikację dawki

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dodatkowe informacje dotyczące leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek patrz Tabela 3 w punkcie 4.2 i 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na możliwość zwiększonego narażenia na promieniowanie jonizujące u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne jest dokładne rozważenie dawki radioaktywności, jaka ma być podana. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano profilu farmakokinetycznego i bezpieczeństwa lutetu oksodotreatydu (^{177}Lu) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 -krotność górnej granicy normy, niezależnie od poziomu AST), dlatego ci pacjenci powinni być leczeni produktem Lutathera wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Dodatkowe informacje dotyczące leczenia pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek patrz Tabela 3 punkt 4.2 i punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

Produkt leczniczy Lutathera należy podawać w powolnej infuzji trwającej około 30 minut, jednocześnie z roztworem aminokwasów podawanym w osobnej infuzji dożylniej. Nie podawać tego produktu leczniczego w postaci bolusa.

Premedykację przeciwwymiotną należy podawać we wstrzyknięciu na co najmniej 30 minut przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów, aby osiągnąć pełną skuteczność przeciwwymiotną wybranego produktu, zgodnie z informacją o danym produkcie.

Zalecaną metodą infuzyjną podawania produktu leczniczego Lutathera jest metoda grawitacyjna, opisana bardziej szczegółowo w tym punkcie poniżej. Lekarz prowadzący może zastosować inne metody podania, które uzna za właściwe i bezpieczne, w tym użycie pomp infuzyjnych, zwłaszcza w sytuacji, gdy wymagane jest zmniejszenie dawki. Podczas podawania należy stosować zalecane środki ostrożności dotyczące ochrony radiologicznej, niezależnie od wybranej metody infuzyjnej (patrz punkt 6.6).

Produkt leczniczy Lutathera należy podawać w infuzji bezpośrednio z oryginalnego opakowania. Nie otwierać fiołki ani nie przenosić roztworu do innego pojemnika. Podczas podawania należy używać wyłącznie jednorazowych materiałów.

Produkt leczniczy należy podawać przez cewnik dożylny umieszczony w żyłę wyłącznie w celu podania infuzji.

Wymagania

Przechowywanie fiołki

- Pojemnik z polimetakrylanu-metylowego (PMMA), przejrzysty pojemnik chroniący przed promieniowaniem i umożliwiający wzrokową kontrolę fiołki,
- Lub pojemnik z ołowiu, w którym produkt leczniczy Lutathera jest dostarczany.

Przygotowanie pomieszczenia i urządzeń

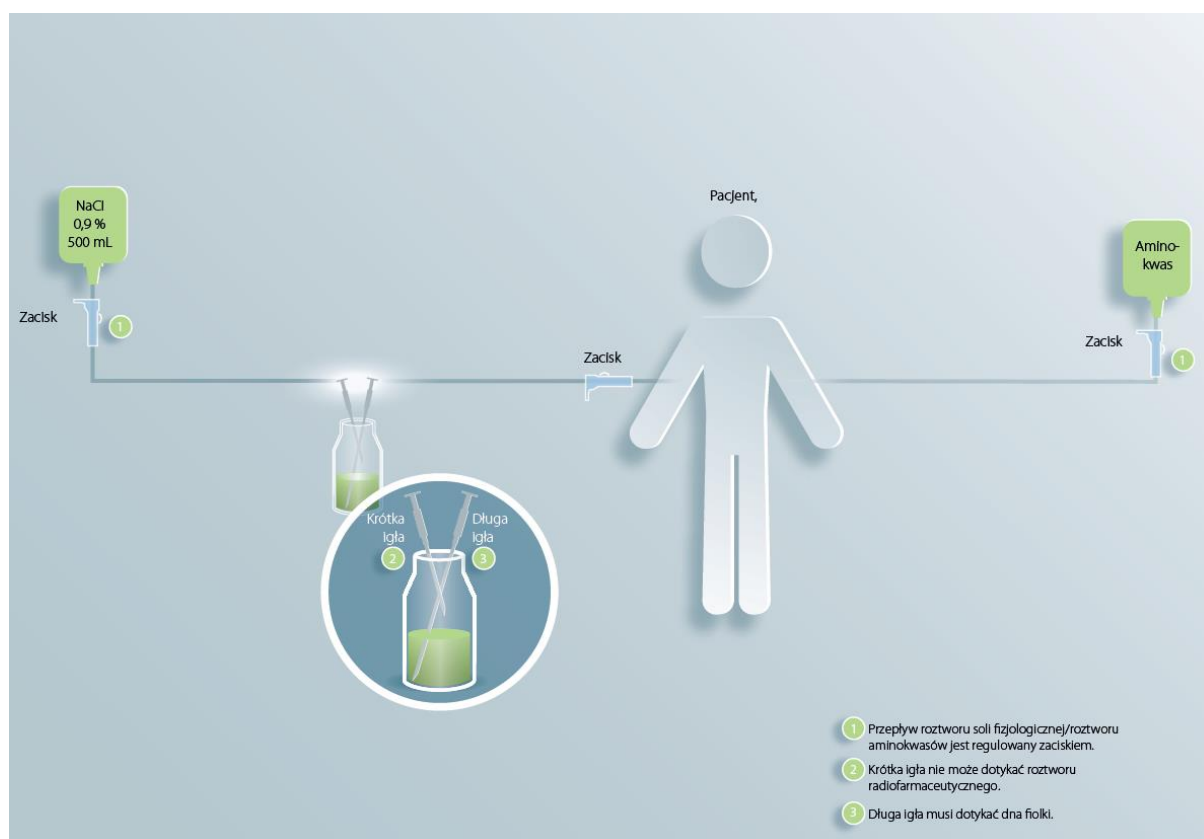
- Pomieszczenie podawania:
 - Posadzka i meble powinny być zakryte papierowymi ręcznikami w celu ochrony przed przypadkowym skażeniem.
- Produkty lecznicze, które mają być podane:
 - Jedna fiołka produktu leczniczego Lutathera
 - Jeden worek chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań (500 ml)
 - Worek(-ki) z roztworem aminokwasów
 - Produkty lecznicze przeciwwymiotne
- Materiały i sprzęt medyczny:
 - Dwa stojaki do infuzji
 - Jedna długa igła (zalecana długość 90 – 100 mm, przekrój 18)
 - Jedna krótka igła (zalecana długość 25 mm, przekrój 20)
 - Dwa zestawy do infuzji grawitacyjnej z zaciskiem do regulacji lub zatrzymania przepływu (jeden dla produktu leczniczego Lutathera, drugi dla podawania roztworu aminokwasów)
 - Dwa obwodowe dożylnie cewniki plastikowe

- Jedna sterylna linia przewodów z zaciskiem do regulowania lub zatrzymania przepływu
- Para szczypiec (do postępowania z produktem leczniczym Lutathera)
- Skalibrowany system pomiaru aktywności i licznik Geigera w celu monitorowania aktywności produktu leczniczego Lutathera

Procedura podłączenia przewodu do fiołki z produktem leczniczym Lutathera (patrz również Ilustracja 2):

- Linia przewodów powinna być wstępnie napełniona roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, a następnie podłączona za pośrednictwem cewnika żylnego uprzednio umieszczonego w ramieniu pacjenta.
- Zestaw infuzyjny powinien być podłączony do worka z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań i napełniony poprzez otwarcie zacisku.
- Krótką igłę należy umieścić we fiołce produktu leczniczego Lutathera w taki sposób, aby nie stykała się z roztworem radiofarmaceutyku. Umożliwi to wyrównanie ciśnienia i zmniejszy ryzyko przecieku.
- Następnie krótką igłę należy połączyć ze wstępnie napełnionym zestawem do infuzji.
- Długą igłę należy podłączyć do wstępnie napełnionej linii przewodów i umieścić we fiołce z produktem leczniczym Lutathera, w taki sposób, aby dotykała dna fiołki. Umożliwi to pełne usunięcie roztworu radiofarmaceutyku.
- Przepływ roztworu radiofarmaceutyku należy regulować za pomocą zacisku.

Ilustracja 2 Metoda grawitacyjna – przegląd procedury łączenia przewodów



Procedura podawania (metoda grawitacyjna)

Podczas infuzji przepływ roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań zwiększa ciśnienie we fiołce z produktem leczniczym Lutathera, ułatwiając przepływ produktu do cewnika umieszczonego w żyłę obwodowej pacjenta.

Zaleca się dokładne monitorowanie objawów czynności życiowych podczas infuzji.

1. W żyłach obwodowych pacjenta należy umieścić dwa dożylnie cewniki plastikowe, po jednym w każdym ramieniu.

2. Cewniki powinny być podłączone do zestawów infuzyjnych (jeden dla produktu leczniczego Lutathera, drugi dla podawania roztworu aminokwasów).
3. Premedykacja przeciwwymiotna powinna być podana na co najmniej 30 minut przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów (patrz punkt 4.2).
4. Podanie roztworu aminokwasów należy rozpocząć na 30 minut przed podaniem produktu leczniczego Lutathera, a szybkość przepływu powinna wynosić od 250 do 500 ml/h (zależnie od objętości). Roztwór aminokwasów należy podawać w infuzji trwającej 4 godziny. W przypadku silnych nudności lub wymiotów podczas infuzji roztworu aminokwasów można podać produkt leczniczy przeciwwymiotny należący do innej grupy farmakologicznej.
5. Aktywność we fiolce z produktem leczniczym Lutathera należy mierzyć niezwłocznie przed infuzją za pomocą skalibrowanego systemu do pomiaru aktywności.
6. Infuzję produktu leczniczego Lutathera należy rozpocząć 30 minut po rozpoczęciu infuzji roztworu aminokwasów, z szybkością infuzji wynoszącą około 400 ml/h (taką szybkość infuzji należy traktować jako orientacyjną; infuzję należy rozpoczynać z mniejszą prędkością wynoszącą < 100ml/h w pierwszych 5 do 10 minutach, a następnie należy ją zwiększyć w zależności od warunków lokalnych dojścia żylnego). Produkt leczniczy Lutathera należy podawać w infuzji trwającej od 30 ± 10 minut. Podczas całej infuzji należy utrzymywać w fiolce stałe ciśnienie.
7. Podawanie produktu leczniczego Lutathera należy rozpocząć od otwarcia w pierwszej kolejności linii przewodów podłączonych do żyły obwodowej pacjenta, a następnie otwarcia zestawu infuzyjnego podłączonego do worka z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Należy dostosować wysokość stojaka do infuzji w celu skompensowania zwiększenia lub zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki. Jeśli możliwe, należy unikać przesuwania ramienia pacjenta (nadmierne wyprostowanie lub wyciągnięcie może prowadzić do ucisku żyły).
8. Przepływ produktu leczniczego Lutathera z fiolki w kierunku pacjenta należy monitorować przez cały czas trwania infuzji. Niezwłocznie po rozpoczęciu infuzji, należy zmierzyć za pomocą licznika Geigera aktywność nad klatką piersiową pacjenta, aby sprawdzić obecność produktu leczniczego Lutathera w krwiobiegu. Kolejne pomiary emisji aktywności należy przeprowadzać w przybliżeniu co 5 minut, na poziomie klatki piersiowej pacjenta i fiolki. Podczas infuzji emisja aktywności z klatki piersiowej pacjenta powinna stopniowo wzrastać, natomiast emisja aktywności z fiolki z produktem leczniczym Lutathera powinna maleć.
9. Aby zapewnić pełne podanie, fiolkę produktu leczniczego Lutathera należy utrzymywać pod jednakowym ciśnieniem. Poziom roztworu we fiolce powinien pozostawać jednakowy przez cały czas trwania infuzji. Kontrole wzrokowe poziomów roztworu należy powtarzać podczas podawania bezpośrednio sprawdzając je wzrokowo (jeśli używany jest pojemnik PMMA) lub przy użyciu pary szczypic do postępowania z fiolką (jeśli używany jest ołowiany pojemnik transportowy).
10. Infuzję należy przerwać, kiedy emisja aktywności z fiolki pozostanie niezmienną przez kilka minut (lub po dwóch kolejnych pomiarach). Jest to jedyny parametr pozwalający na stwierdzenie zakończenia procedury. Objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań niezbędna do ukończenia infuzji może być różna.
11. Łączna podana aktywność jest równa aktywności we fiolce przed infuzją minus aktywność pozostała we fiolce po infuzji. Pomiary należy wykonywać za pomocą tego samego skalibrowanego systemu.

W poniższej tabeli podsumowano całą procedurę podawania produktu leczniczego Lutathera zgodnie z wymaganiami metody grawitacyjnej:

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

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

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

Informacje dotyczące przygotowania pacjenta patrz punkt 4.4.

Zalecenia w przypadku wynacznienia, patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

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

Mielosupresja

Z uwagi na potencjalne wystąpienie działań niepożądanych należy kontrolować morfologię krwi przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia oraz do ustąpienia wszelkich ewentualnych działań toksycznych (patrz punkt 4.2). Pacjenci z zaburzeniami hematologicznymi oraz pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub teleradioterapię (obejmującą ponad 25% szpiku kostnego) mogą podlegać większemu ryzyku toksycznych działań hematologicznych podczas leczenia produktem Lutathera. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi przed rozpoczęciem leczenia (np. Hb < 4,9 mmol/l lub 8 g/dl), płytki krwi < 75 g/l lub $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ lub leukocyty < 2 g/l lub $2000/\text{mm}^3$) (z wyjątkiem limfopenii).

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka

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

Toksyczny wpływ na nerki

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

Nie zaleca się zmniejszania ilości roztworu aminokwasów w przypadku dostosowania dawki produktu leczniczego Lutathera.

Pacjentów należy zachęcić do jak najczęstszego opróżniania pęcherza moczowego podczas podawania aminokwasów i w godzinach po podaniu.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia lub z anomaliami morfologicznymi układu moczowego mogą podlegać większemu ryzyku działań toksycznych. Leczenie produktem Lutathera nie jest zalecane u pacjentów z klirensem kreatyniny < 40 ml/min (obliczonym za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta) na początku leczenia. Zaleca się częstsze monitorowanie czynności nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensem kreatyniny > 40 ml/min (patrz punkt 4.2). U pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min należy także uwzględnić zwiększone ryzyko przemijającej hiperkaliemii z powodu podania roztworu aminokwasów (patrz Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące jednoczesnego podawania roztworu aminokwasów o ochronnym działaniu na nerki).

Toksyczne działania na wątrobę

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

Pacjenci z wyjściowymi zaburzeniami czynności wątroby i bilirubiną całkowitą przekraczająca 3-krotność górnej granicy normy lub albuminemią < 30 g/l i INR < 1,5 powinni być leczeni produktem Lutathera wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.2).

Nadwrażliwość

W okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lutathera zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości (w tym pojedyncze zdarzenia obrzęku naczynioruchowego) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości leczenie produktem leczniczym Lutathera należy natychmiast zakończyć. Należy zapewnić

natychmiastowy dostęp do odpowiednich produktów leczniczych i sprzętu niezbędnego w postępowaniu z takimi reakcjami.

Nudności i wymioty

W celu uniknięcia nudności i wymiotów związanych z leczeniem na co najmniej 30 minut przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów należy podać w bolusie dożylnym produkt leczniczy przeciwwymiotny, aby osiągnąć pełną skuteczność przeciwwymiotną produktu (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie analogów somatostatyny

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

Neuroendokrynnny przełom hormonalny

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

Zespół rozpadu guza

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

Zasady ochrony radiologicznej

Produkt leczniczy Lutathera powinien być zawsze podawany za pośrednictwem cewnika dożylnego umieszczonego w żyłę wyłącznie w tym celu.

Prawidłową pozycję cewnika należy kontrolować przed i w trakcie infuzji. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Lutathera powinni być izolowani od innych osób podczas podawania i do czasu osiągnięcia limitów promieniowania określonych przez obowiązujące przepisy, zwykle w ciągu 4-5 godzin od podania produktu leczniczego. Lekarz medycyny nuklearnej powinien określić, kiedy pacjent może opuścić kontrolowany obszar szpitala, tj. kiedy narażenie na promieniowanie jonizujące osób trzecich nie przekracza limitów określonych w przepisach.

Po podaniu produktu leczniczego Lutathera pacjent powinien być zachęcany do jak najczęstszego opróżniania pęcherza moczowego. Pacjentom należy polecić wypijanie znacznych ilości wody (1 szklanka co godzinę) w dniu podania infuzji i w kolejnym dniu w celu ułatwienia usuwania. Ponadto należy zalecić pacjentowi codzienne wypróżnienia, a w razie potrzeby użycie środka o działaniu przeczyszczającym. Mocz i kał należy usuwać zgodnie z krajowymi zarządzeniami.

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

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

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

Zalecane pomiary w przypadku wynaczynienia

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

Wszystkie materiały urządzeń do podawania powinny być zatrzymane w celu pomiaru aktywności resztkowej i aktywności rzeczywiście podanej oraz na koniec należy określić dawkę pochłoniętą. Obszar wynaczynienia należy zaznaczyć niezmywalnym markerem i, jeśli możliwe, wykonać zdjęcie. Ponadto zaleca się zapisanie godziny wynaczynienia i szacunkowej objętości wynaczynienia. Aby kontynuować infuzję produktu leczniczego Lutathera, konieczne jest użycie nowego ceownika, jeśli możliwe, założonego w żyłę w drugim ramieniu.

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

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

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

Pacjenci z nietrzymaniem moczu

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

Pacjenci z przerzutami do mózgu

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

Wtórne nowotwory złośliwe

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

z samej choroby.

Inni pacjenci z czynnikami ryzyka

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

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

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

Hiperkaliemia

U pacjentów otrzymujących argininę i lizynę może wystąpić przejściowe zwiększenie stężenia potasu w surowicy, które zazwyczaj powraca do normy w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji aminokwasów. Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć przed każdym podaniem roztworu aminokwasów. W przypadku hiperkaliemii należy sprawdzić u pacjenta występowanie w wywiadzie hiperkaliemii i jednocześnie stosowane produkty lecznicze. Hiperkaliemię należy odpowiednio skorygować przed rozpoczęciem infuzji.

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

Podczas infuzji należy monitorować parametry życiowe, niezależnie od wyjściowego stężenia potasu w surowicy. Należy pouczyć pacjentów, by w dniu infuzji pili dużą ilość wody (co najmniej 1 szklankę co godzinę), co skutkuje odpowiednim nawodnieniem i ułatwi wydalanie nadmiaru potasu z surowicy.

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

Niewydolność serca

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

Kwasica metaboliczna

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

Szczególne ostrzeżenia

Zawartość sodu

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

Środki ostrożności dotyczące narażenia środowiska podano w punkcie 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Istnieją pewne dowody potwierdzające, że kortykosteroidy mogą powodować zmniejszenie ekspresji receptorów SST2. Dlatego w ramach ostrożności należy unikać wielokrotnego podawania dużych dawek glikokortykosteroidów podczas leczenia produktem leczniczym Lutathera. Pacjenci przewlekle stosujący glikokortykosteroidy powinni być dokładnie oceniani w zakresie dostatecznej ekspresji receptorów dla somatostatyny. Nie wiadomo, czy występują interakcje pomiędzy glikokortykosteroidami stosowanymi okresowo w zapobieganiu nudnościom i wymiotom podczas podawania produktu leczniczego Lutathera. Dlatego należy unikać stosowania glikokortykosteroidów jako produktów leczniczych zapobiegających wymiotom. W przypadku, gdy wcześniej stosowane produkty lecznicze przeciwwymiotne były nieskuteczne, można podać pojedynczą dawkę kortykosteroidów, pod warunkiem, że nie zostaną one podane przed rozpoczęciem lub w ciągu godziny po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Lutathera.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Produkt leczniczy Lutathera może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy lek jest podawany kobiecie w ciąży. Podczas leczenia produktem leczniczym Lutathera i minimum przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia należy stosować odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia ciąży, dotyczy to zarówno pacjentów, jak i pacjentek.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja MedDRA układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie spojówek Zakażenie układu oddechowego Zapalenie pęcherza moczowego Zapalenie płuc Półpasiec Półpasiec oczny Grypa Zakażenia gronkowcowe Bakteriemia gronkowcowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową (zespół mielodysplastyczny)	Ostra białaczka szpikowa Ostra białaczka Przewlekła białaczka mielomonocytoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia ² Limfopenia ³ Niedokrwistość ⁴ Pancytopenia	Leukopenia ⁵ Neutropenia ⁶	Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową Niedokrwistość nerkopochodna Zaburzenia szpiku kostnego Plamica małopłytkowa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia endokryjne		Wtórna niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy Cukrzyca Przełom rakowiaka Nadczynność przytarczyc	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia Odwodnienie Hipomagnezemia Hiponatremia	Hipoglikemia Hipernatremia Hipofosfatemia Zespół rozpadu guza nowotworowego Hiperkalcemia Hipokalcemia Hipoalbuminemia Kwasica metaboliczna	
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Lęk Omamy Dezorientacja	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Zaburzenia smaku Ból głowy ¹⁰ Letarg Omdlenie	Mrowienie Encefalopatia wątrobowa Parestezje Omamy węchowe Senność Ucisk na rdzeń kręgowy	
Zaburzenia oka			Zaburzenia oka	

Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia kardiologiczne		Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Migotanie przedsionków Kołatanie serca Zawał serca Dławica piersiowa Wstrząs kardiogeny	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie ⁷ Nagle zaczerwienienie twarzy Uderzenia krwi do głowy Niedociśnienie	Rozszerzenie naczyń krwionośnych Obwodowe uczucie zimna Błądność Hipotonia ortostatyczna Zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Ból części ustnej gardła Wysięk płucny Wzmoczone wydzielanie płwociny Uczucie dławienia	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty	Wzdęcie brzucha Biegunka Ból brzucha Zaparcie Ból w nadbrzuszu Niestrawność Zapalenie żołądka	Suchość w ustach Wzdęcia Wodobrzusze Bóle żołądkowo-jelitowe Zapalenie jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Dyskomfort w jamie brzusznej Niedrożność jelit Zapalenie okrężnicy Ostre zapalenie trzustki Krwawienie z odbytu Smoliste stolce Ból w podbrzuszu Krwawe wymioty Puchlina brzuszna krwista Niedrożność jelit	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia ⁹	Zmniejszenie stężenia enzymów trzustkowych Uszkodzenie wątrobowokomórkowe Cholestaza Przekrwienie wątroby Niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie	Wysypka Suchość skóry Obrzęk twarzy Nadmierne pocenie się Uogólniony świąd	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy ⁸ Skurcz mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ostre uszkodzenie nerek Krwimocz Niewydolność nerek Proteinuria	Leukocyturia Nietrzymanie moczu Zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej Zaburzenia czynności nerek Ostra przednerkowa niewydolność nerek Zaburzenie czynności nerek	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Męczliwość ¹	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ¹¹ Obrzęki obwodowe Ból w miejscu podania Dreszcze Objawy grypopodobne	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Dyskomfort w klatce piersiowej Ból w klatce piersiowej Gorączka Złe samopoczucie Ból Zgony Samopoczucie odbiegające od normy	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia GGT* Zwiększenie stężenia ALT** Zwiększenie stężenia AST*** Zwiększenie stężenia ALP**** we krwi	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej Zmniejszenie stężenia hematokrytu Białko w moczu Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Katecholaminy we krwi Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Złamanie obojczyka	
Zabiegi chirurgiczne i medyczne		Przetoczenie krwi	Drenaż jamy brzusznej Dializa Wprowadzenie zgłębnika do przewodu pokarmowego Założenie stentu Drenaż ropnia Pobranie szpiku kostnego Polipektomia	
Okoliczności społeczne			Niepełnosprawność fizyczna	

¹ Obejmuje astenię i męczliwość

² Obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek

³ Obejmuje limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów

⁴ Obejmuje niedokrwistość i zmniejszenie stężenia hemoglobiny

⁵ Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek

⁶ Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilów

⁷ Obejmuje nadciśnienie i przełom nadciśnieniowy

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

⁹ Obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemię

¹⁰ Obejmuje ból głowy i migrenę

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

* Gamma-glutamylotransferaza

** Aminotransferaza alaninowa

*** Aminotransferaza asparaginianowa

**** Fosfataza alkaliczna

Opis wybranych działań niepożądanych

Działanie toksyczne na szpik kostny

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

Szkodliwy wpływ na nerki

Lutetu oksodotreotyd (¹⁷⁷Lu) jest wydalany przez nerki.

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

Przełom hormonalny

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie nie jest prawdopodobne w przypadku produktu leczniczego Lutathera, ponieważ produkt leczniczy jest dostarczany jako produkt w „pojedynczej dawce” i „gotowy do użycia” zawierający określoną dawkę aktywności. W przypadku przedawkowania należy oczekiwać zwiększenia częstości działań niepożądanych związanych z radiotoksycznością.

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Lutetu oksodotretyd (^{177}Lu) wykazuje duże powinowactwo do podtypu 2. receptorów dla somatostatyny (SST2). Wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję receptorów SST2. Lutet-177 jest radionuklidem emitującym promieniowanie β^- o maksymalnym zakresie penetracji w tkankach wynoszącym 2,2 mm (średni zakres penetracji wynosi 0,67 mm), który jest wystarczający do zniszczenia docelowych komórek guza przy ograniczonym działaniu na sąsiednie zdrowe komórki.

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

progresji choroby lub zgonu w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera w porównaniu do dużej dawki oktreotydu LAR.

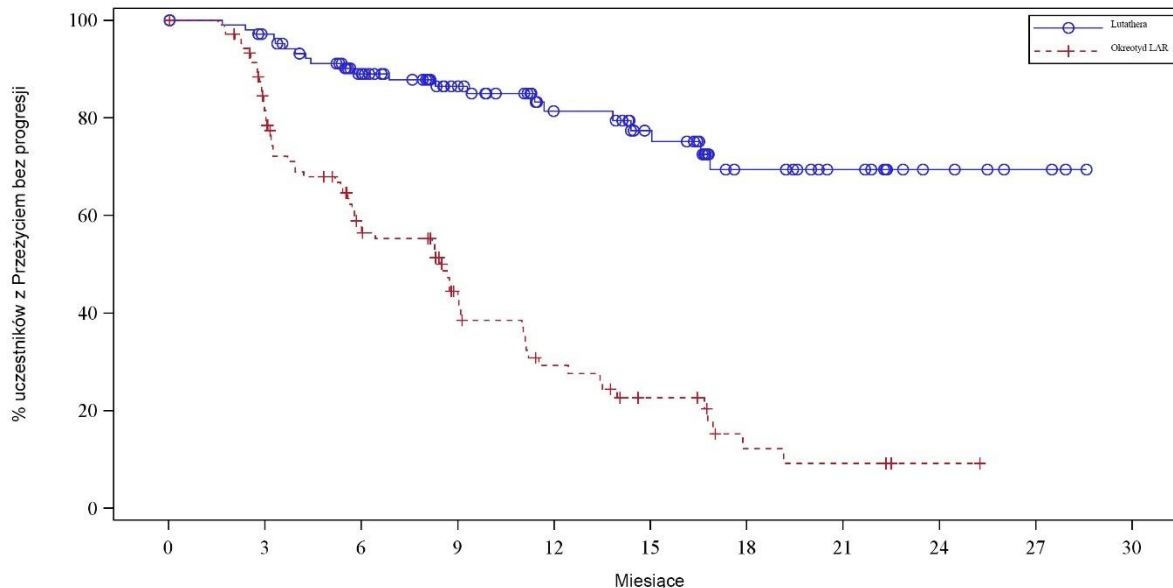
Tabela 6 PFS obserwowane w badaniu III fazy NETTER-1 u pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r. (pełny zestaw analizy [FAS], N=229)

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

N: liczba pacjentów, CI: przedział ufności.

Wykres Kaplana-Meiera PFS dla pełnego zestawu analizy (FAS) z datą graniczną danych 24 lipca 2015 r. przedstawiono w Ilustracji 3.

Ilustracja 3 Krzywe Kaplana-Meiera PFS pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r. (Badanie III fazy NETTER-1; FAS, N=229)



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

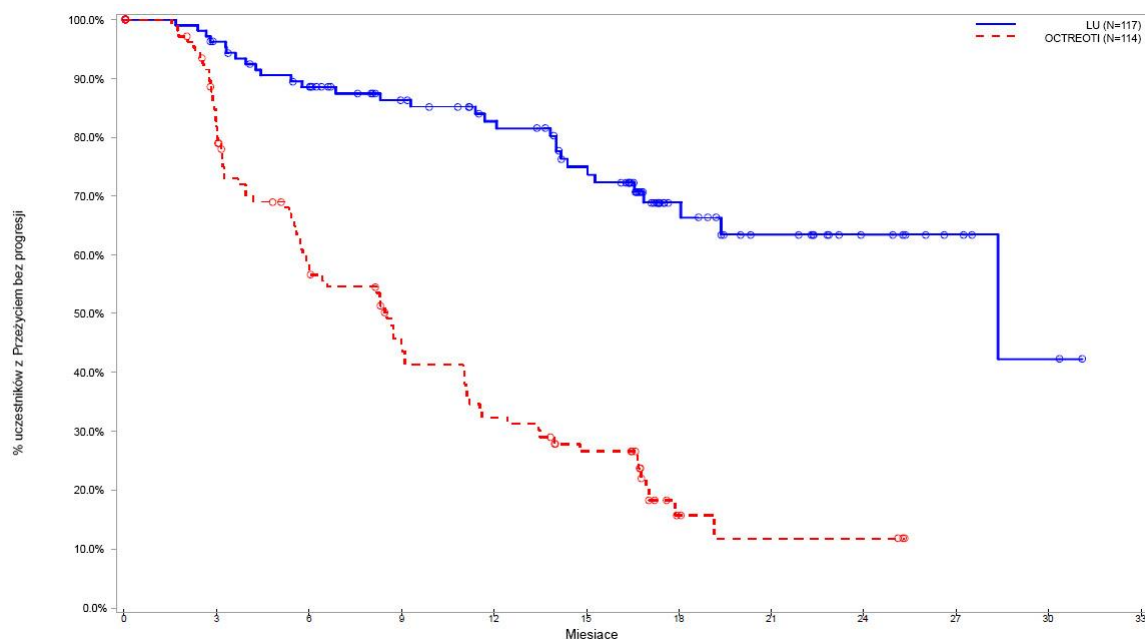
Tabela 7 PFS obserwowane w badaniu III fazy NETTER-1 u pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. (pełny zestaw analizy (FAS), N=231)

	Lek	
	Lutathera i oktreotyd LAR	Duża dawka oktreotydu LAR
N	117	114
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby	30	78
Pacjenci nie uwzględnieni w analizie	87	36
Mediana w miesiącach (95%-CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Wartość p testu log-rank	<0,0001	
Współczynnik ryzyka (95%-CI)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: liczba pacjentów, CI: przedział ufności

Wykres PFS Kaplana-Meiera dla pełnego zestawu analizy z datą zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. przedstawiono na Ilustracji 4.

Ilustracja 4 Krzywe PFS Kaplana-Meiera pacjentów z progresywnymi rakowiakami jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. (badanie III fazy NETTER-1; FAS, N=231)



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

w dużej dawce, co dało współczynnik ryzyka HR 0,536 na korzyść produktu Lutathera. Mediana współczynnika OS nie została osiągnięta w grupie produktu Lutathera w czasie odcięcia danych, podczas gdy w grupie z oktreotydem LAR podawanym w dużych dawkach wynosiła 27,4 miesiąca.

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

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

Wykres PFS Kaplana Meiera dla pełnego zestawu analizy z datą zamknięcia bazy danych 18 stycznia 2021 r. przedstawiono na Ilustracji 5.

Ilustracja 5 Krzywe PFS Kaplana-Meiera pacjentów z progresywnymi rakowiakami jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 18 stycznia 2021 r. (badanie III fazy NETTER-1; FAS, N=231)

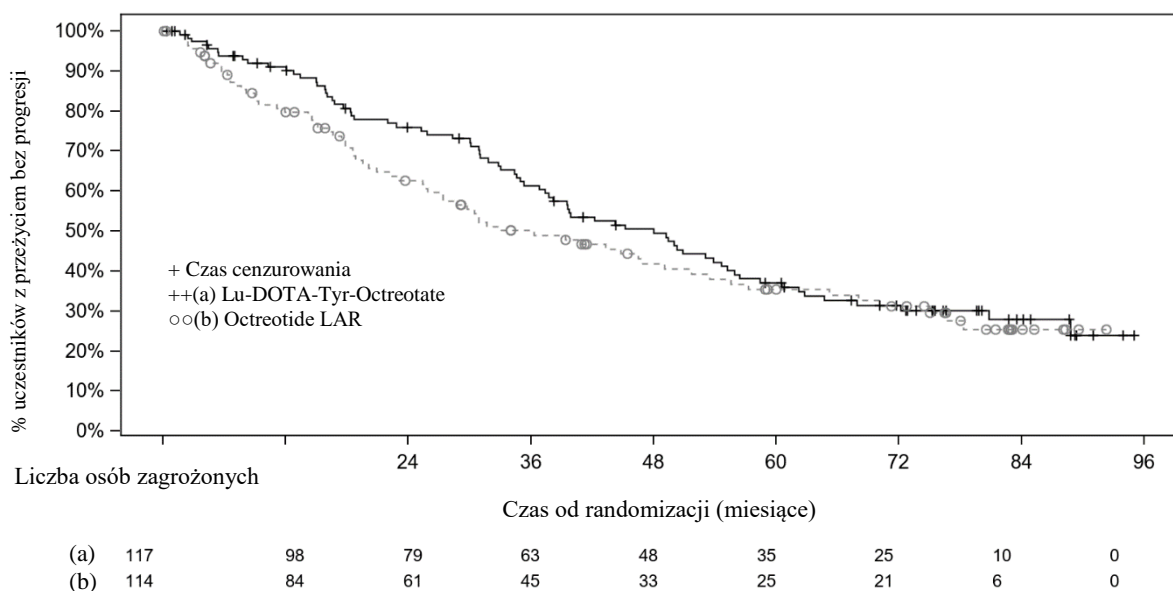


Table 8 OS według ograniczonego średniego czasu przeżycia (*ang. restricted mean survival time, RMST*) obserwowane w badaniu III fazy NETTER 1 u pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego (FAS)

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

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

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

Badanie I/II fazy Erasmus było jednośrodkowym, otwartym badaniem z jedną grupą mającym na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego Lutathera (7 400 MBq podawanego 4 razy co 8 tygodni) w skojarzeniu z roztworem aminokwasów u pacjentów z guzami z ekspresją receptorów dla somatostatyny. Średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił 60 lat. Większość pacjentów stanowili Holendrzy (811), a pozostałą część (403) stanowili mieszkańcy różnych krajów europejskich i osoby spoza Europy. Główną analizę przeprowadzono z uwzględnieniem 811 holenderskich pacjentów z różnymi typami nowotworów z ekspresją receptorów somatostatyny. Wartość współczynnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie ORR (w tym całkowita odpowiedź [CR] i częściowa odpowiedź [PR] zgodnie z kryteriami RECIST) i czas trwania odpowiedzi (DoR) dla populacji holenderskiej FAS z guzami neuroendokrynymi trzustki i przewodu pokarmowego (GEP) oraz oskrzeli (360 pacjentów) oraz według typu guza przedstawiono w Tabeli 9.

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

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

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

* Obejmuje przednią część jelita, jelito środkowe i jelito grube; **NET przedniej części jelita inne niż oskrzelowe i trzustkowe

Całkowitą medianę PFS i OS dla FAS populacji holenderskiej z GEP-NET i NET oskrzeli (360 pacjentów) oraz według typu guza przedstawiono w Tabeli 10.

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

	N	PFS			OS		
		Czas (w miesiącach)			Czas (w miesiącach)		
		Mediana	95% CI		Mediana	95% CI	
Wszystkie*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Oskrzelowy	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Trzustkowy	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Przednia część jelita**	12	43,9	10,9			21,3	
Jelito środkowe	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Jelito grube	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = przeżycie bez progresji choroby; OS = całkowite przeżycie

* Obejmuje przednią część jelita, jelito środkowe i jelito grube; **NET przedniej części jelita inne niż oskrzelowe i trzustkowe

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Wychwyty przez narządy

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

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

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

Metabolizm

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

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

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

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

Eliminacja

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

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

2 tygodnie, wynoszących 1 250 µg/kg mc. tzw. zimnego związku u szczurów i 80 µg/kg mc. u psów. Ten produkt leczniczy nie jest przeznaczony do regularnego lub ciągłego podawania. Nie prowadzono badań nad mutagennością ani długoterminowych badań działania rakotwórczego. Niekliniczne dane dotyczące tzw. zimnego związku (nieradioaktywnego lutetu oksodotreotydu (¹⁷⁵Lu)) uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają występowania specjalnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 4.2.

6.3 Okres ważności

72 godziny od daty i godziny kalibracji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

Wyłącznie do jednokrotnego użycia.

Ostrzeżenia ogólne

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

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

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

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

Procedury podawania należy prowadzić w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko skażenia produktu leczniczego i napromieniania operatora. Używanie odpowiednich osłon jest obowiązkowe. Niezbędne jest noszenie wodoszczelnych rękawiczek i stosowanie odpowiedniej techniki aseptycznej podczas postępowania z tym produktem leczniczym.

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

Wielkości dawek powierzchniowych i dawki skumulowanej zależą od wielu czynników. Pomiary na miejscu i podczas pracy mają krytyczne znaczenie i powinny być wykonywane w celu bardziej precyzyjnych i wiarygodnych oznaczeń całkowitej dawki promieniowania dla personelu. Zaleca się, aby personel medyczny ograniczył bliski kontakt z pacjentami po podaniu im produktu leczniczego Lutathera. Zaleca się wykorzystanie systemów monitorów telewizyjnych do monitorowania pacjentów. Biorąc pod uwagę okres półtrwania lutetu-177 szczególnie zaleca się unikanie wewnętrznego skażenia. Niezbędne jest używanie dobrej jakości ochronnych rękawic (lateksowych lub nitrilowych) w celu uniknięcia bezpośredniego kontaktu z radiofarmaceutykiem (fiolka i (lub) strzykawka). W celu zminimalizowania narażenia na promieniowanie, zawsze należy przestrzegać zasady dotyczącej czasu, właściwej odległości i konieczności stosowania osłony (ograniczając manipulację fiolką i używając materiału już dostarczonego przez wytwórcę).

Ten preparat radiofarmaceutyczny prawdopodobnie dostarczy względnie dużą dawkę promieniowania u wszystkich pacjentów. Podanie 7 400 MBq może spowodować znaczne zagrożenie dla środowiska. Może to dotyczyć innych osób mieszkających w tym samym gospodarstwie domowym, co osoby poddawane leczeniu, lub ogółu społeczeństwa zależnie od podanego poziomu aktywności, dlatego należy przestrzegać zasad ochrony przed promieniowaniem (punkt 4.4). W celu uniknięcia jakiegokolwiek skażenia należy podjąć odpowiednie środki ostrożności zgodnie z krajowymi przepisami odnośnie aktywności usuwanej przez organizm pacjenta.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1226/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2023

11. DOZYMETRIA

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

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

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

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

Narząd	Dawka zaadsorbowana przez narząd (mGy/MBq) (n = 20)	
	Średnia	SD
Nadnercza	0,04	0,02
Mózg	0,03	0,02
Piersi	0,03	0,01
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,04	0,02
Ściana dolnej części jelita grubego	0,03	0,02
Jelito cienkie	0,03	0,02
Ściana żołądka	0,03	0,02
Ściana górnej części jelita grubego	0,03	0,02
Ściana serca	0,03	0,02
Nerki	0,65	0,29
Wątroba	0,49	0,62
Płuca	0,03	0,01
Mięśnie	0,03	0,02

Narząd	Dawka zaadsorbowana przez narząd (mGy/MBq) (n = 20)	
	Średnia	SD
Jajniki**	0,03	0,01
Trzustka	0,04	0,02
Czerwony szpik kostny	0,03	0,03
Komórki osteogenne	0,15	0,27
Skóra	0,03	0,01
Śledziona	0,85	0,80
Jądra*	0,03	0,02
Grasica	0,03	0,02
Tarczycyca	0,03	0,02
Ściana pęcherza moczowego	0,45	0,18
Macica**	0,03	0,01
Całe ciało	0,05	0,03

*n=11 (wyłącznie pacjenci płci męskiej)

**n=9 (wyłącznie pacjenci płci żeńskiej)

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

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Kontrola jakości

Przed użyciem roztwór należy sprawdzić wzrokowo pod kątem uszkodzeń i skażenia i używać wyłącznie przejrzystego roztworu, niezawierającego widocznych cząstek. Inspekcję wzrokową roztworu należy przeprowadzić pod ekranem z osłoną w celu ochrony przed promieniowaniem. Nie wolno otwierać fiołki.

Jeśli w jakimkolwiek momencie podczas przygotowania niniejszego produktu leczniczego, nastąpi uszkodzenie opakowania ołowianego lub fiołki, nie należy jej używać.

Aktywność we fiołce musi zostać zmierzona przed infuzją za pomocą odpowiedniego skalibrowanego systemu do pomiaru aktywności w celu potwierdzenia, że rzeczywista ilość aktywności, która ma być podana pacjentowi, jest równa planowanej ilości aktywności w czasie podania infuzji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami (patrz punkt 6.6).

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