

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Ve Zlíně dne 11. 9. 2019

Podnět ke stanovení úhrady a zařazení nové položky do seznamu Individuálně připravovaných léčivých přípravků (dále jen „IPLP“)

Společnost M.G.P. spol. s r.o., se sídlem Kvítková 1575, 760 01 Zlín, IČ 42340586 (dále jen „MGP“) předkládá v souladu s § 15, odst. 5 zákona č. 48/1998 Sb. o veřejném zdravotním pojištění v platném znění podnět s žádostí o stanovení úhrady individuálně připravovaného radiofarmaka ^{177}Lu oxodotreotid inf. (pozn. mezinárodní nechráněný název (INN) lutetii (^{177}Lu) oxodotreotidum) a zařazení nového kódu do seznamu IPLP, podskupiny 13 individuálně připravovaná radiofarmaka opatřením obecné povahy pro nové, centralizovanou procedurou registrované, radiofarmakum k terapii, vedené pod názvem Lutathera (viz příloha č. 1).

Jedná se o jediné radiofarmakum pro léčbu GEP-NET, které bylo registrované EMA centralizovaným postupem a jeho účinky jsou klinicky doloženy a sledovány.

Dle Souhrnu údajů o přípravku (dále jen „SmPC“) (viz příloha č. 5) se jedná o radiofarmakum určené k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, progresivních a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastro-entero-pankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET) pozitivních na somatostatinový receptor (SSTRs) u dospělých. Je dodáván v balení obsahujícím jednu injekční lahvičku s obsahem radiofarmaka, které ke dni a hodině kalibrace obsahuje 370 MBq lutetii (^{177}Lu) oxodotreotidu v jednom ml roztoku. Celkové množství radioaktivity na injekční lahvičku činí v době infuze 7400 MBq a požadovaný objem, odpovídající požadované aktivitě k terapii (20,5 až 25,0 ml), je podáván gravitační infuzí.

Uvedená účinná látka ^{177}Lu Oxodotreotid nebyla doposud v ČR užívána a jedná se o nové, vysoce specifické radiofarmakum určené k terapii GEP-NET.

Charakteristika přípravku

Uvedené radiofarmakum, jehož účinnou složkou je ^{177}Lu lutecium-oxodotreotid, bylo dne 26. září 2017 schváleno a registrováno pro terapii GEP-NET jako lék pro vzácné onemocnění. Na základě hodnotící zprávy (dále jen „EPAR“), (příloha č. 4), byl přípravek zaregistrován v ČR centralizovanou procedurou pod označením EU/1/17/1226/001 (příloha č. 1) jako radiofarmakum pro terapii a účinná látka je zařazena pod ATC V10XX04. Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „SÚKL“) zavedl uvedené radiofarmakum v roce 2018 do databáze registrovaných přípravků v České republice pod kódem 0222514 a komerčním názvem Lutathera (viz příloha č. 2).

Jak uvádí EPAR, bez léčby až 80 % pacientů s metastatickým onemocněním zemře do pěti let od diagnózy. Analogy somatostatinu, jako jsou oktreotid nebo lanreotid by měly být dle současných doporučení užívány v první linii léčby. Radiofarmakum Lutathera se používá pouze k léčbě GEP-NET, které nelze odstranit chirurgicky, které se rozšířily do dalších oblastí těla nebo nereagují na léčbu. Další podmínkou pro použití uvedeného radiofarmaka je přítomnost SSTRs na povrchu buněk. Je tedy tato terapie vhodná pro další linii léčby. Proto je nezbytné před zahájením léčby přípravkem Lutathera potvrdit nadměrnou expresi SSTRs

scintigraficky nebo pomocí pozitronové emisní tomografie (dále jen „PET“) v nádorové tkáni, přičemž nádorová tkáň musí mít záchyt izotopu přinejmenším jako normální jaterní tkáň (skóre záchyt tumorem ≥ 2). Výhodou je využití co nejcitlivější radiodiagnostiky využívající tzv. „teranostického konceptu“ (Frank Rösch and Richard P. Baum, 2011; Generator-based PET radiofarmaceuticals for molecular imaging of tumours: on the way to Theranostics), tj. využití shodné účinné látky k diagnostice i terapii. Výhodou je využití nově navrhovaného PET diagnostika ^{68}Ga edotreotid inj. Tímto postupem se zvýší pravděpodobnost dobré odpovědi na léčbu. Z epidemiologických údajů uvedených v EPAR vydané 13. 10. 2016 pod č. EMA/734748/2016 byl výskyt GEP-NET nádorů byl na základě této studie odhadnut na 2,5/100 000 obyvatel, max. 3,5/100 000 obyvatel. Pro Českou republiku lze na základě uvedených odhadů předpokládat incidenci u cca 300 pacientů ročně. <http://www.onko.cz/lekar-neuroendokrinni-nadory/> Dále se této zprávě uvádí, že k diagnostice, bylo vyvinuto a zaregistrováno centralizovanou procedurou radiofarmakum SomaKit TOC (účinná látka ^{68}Ga edotreotid) s vysokou afinitou k SSRTs. V databázi SÚKL je uvedeno pod kódem 0219224. Jeho účinky byly dle EPAR zjišťovány v osmi evropských zemích.

Určení umístění progresu je rozhodující jak pro definování fáze, tak prognózu onemocnění, stejně tak, jako optimální volbu terapie. Proto optimálně použitá specifická diagnostika významně přispívá ke správnému posouzení postižení a upravuje tak předpokládaný počet pacientů pro léčbu radiofarmakem Lutathera. Účinnost přípravku Lutathera, jak uvádí v SmPC čl. 5 Farmakologické vlastnosti, byla sledována randomizovanými studiemi, na jejichž základě byl přípravek zaregistrován centralizovanou procedurou (viz výše). Z výsledků uvedených v EPAR i v platném SmPC je patrné, že např. ve skupině pacientů s progresivním karcinoidním nádorem střední části zažívacího traktu bylo pacientů léčených Lutatherou 117 (n=117), jako komparátor byl použit přípravek obsahující účinnou látku Oktreotid LAR (n = 114). K datu uzávěrky statistické analýzy bylo ve větvi s přípravkem Lutathera centrálně potvrzeno 21 případů progresu nebo úmrtí. U přípravku Oktreotid LAR bylo potvrzeno těchto případů 70. Poměr progresu nebo úmrtí bylo při léčbě přípravkem Lutathera o 82 % nižší, než při léčbě Oktreotidem LAR (39 %). Dále se v EPAR uvádí významná doba přežití, medián PFS u přípravku Lutathera činil 28,4 měsíce oproti srovnávacímu rameni s Octreotidem (8,5 měsíců). Obdobné výsledky byly zaznamenány i u pacientů s nádory slinivky nebo zadní části střeva. Tyto výsledky dokládají vysokou účinnost terapie radiofarmakem Lutathera.

1) Cenové podklady

Společnost MGP předkládá cenové podklady v příloze č. 6. Cena výrobce v € byla přepočítána platným průměrným kurzem Kč vydaným Českou národní bankou (dále jen „ČNB“) za 1. čtvrtletí 2019 (viz příloha č. 7), a byla uplatněna obchodní přírážka ve výši 3 % a 10 % DPH. Konečnou cenu pro dodávání přípravku Lutathera uvádí tab. č. 1.

Tab. č. 1 Konečná cena

Kód SÚKL	Název	Apl. Dávka (v MBq)	ATC	Cena původce (v €)	Kurz €/Kč 1Q 2019	Obchodní přírážka (v %)	DPH (v %)	Konečná cena distributora (v Kč)	Počet pacientů na bal.
0222514	LUTATHERA	7400	V10XX04	20 000	25,682	3	10	581 954,12	1

Pro přehled jsou v tabulce č. 2 uvedeny ceny přípravku Lutathera v zahraničí.

Tab. č. 2 Přehled zahraničních cen

(US)	UK	NL	DK	SE	NO
(47'500 \$)	17'875 £	19'568 €	150'000 DKK 20 000 €	202'000 SEK 20 000 €	190'747 NOK 20 000 €

2) Identifikace IPLP

Jedná se o účinnou látku ^{177}Lu oxodotreotid, která nebyla doposud v klinické praxi v ČR použita a zařazena do seznamu IPLP, podskupiny 13 radiofarmaka, proto v souladu s platnou Metodikou stanovení úhrady individuálně připravovaných radiofarmak SP-CAU-004-W, 9. vydání, zveřejněnou na stránkách SÚKL, dále v souladu s platným seznamem individuálně připravovaných radiofarmak a Opatřením obecné povahy 02-19 zveřejněného dne 17. 5. 2019 pod sp.zn. suks337966/2018 s účinností k 1. 6. 2019 (dále jen OOP 02-19) navrhuje do tabulky „Výše úhrady“ (tab. č. 3) zařazení nového kódu s vyšší úhrady doložené v příloze č. 8 tohoto podnětu:

Tab. č. 3 Návrh výše úhrady

KOD	NAZ	DOP	CESTA	TYP	MJD	UHR (v Kč)	LEG_UHR1	LIM1	OME1	IND1	ATC
0002109	^{177}Lu oxodotreotid inf.		INJ	13	vyš	582 659,36	S	S	NM	P	V10XX04

3) Podklady k návrhu stanovení úhrady:

Postup pro stanovení úhrady je zpracován v příloze č. 8 a vychází ze základních údajů publikovaných SÚKL v příloze č. 1 OOP 02-19.

Základní údaje odpovídající navrženému kódu **IPLP 0002109** jsou:

- Počet vyšetření (léčených pacientů) provedených z balení – 1
- Doba radioaktivní přeměny – 6,647 dne
- Průměrná aplikační dávka dle SmPC – 7 400 MBq
- MJ = 1 vyš. (= 1 terapie)
- Navržené radiofarmakum je možné použít jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP) k výkonům:
 - 09223 Intravenózní infúze u dospělého nebo dítěte nad 10 let.
- Náklady na zpracování radiofarmaka do aplikační formy:
 - Náklady spojené s přípravou se řídí zařazením uvedeného radiofarmaka do skupiny 1, tj. RF s krátkým poločasem rozpadu a generátorová

Vzhledem k tomu, že jedno balení je určeno pro jednoho pacienta navrhuje:

- Koeficient využitelnosti balení = 1,0.
- Výpočet úhrady je navržen pro Skupinu 1: RF s krátkým poločasem rozpadu (dle platné Metodiky), pro 1 pacienta.

Konečná úhrada stanovená a uvedená dle přílohy č. 8) zahrnuje:

- Náklady na zpracování vlastního radiofarmaka, kde je zohledněna cena 1 DJ = 1 vyš. (Kalkulovaná cena RAF),

- Úhradu za časové využití přístrojového vybavení pro přípravu 1 DJ radiofarmaka (vybavení v Kč),
- Úhradu za čas nezbytný pro práci radiofarmaceuta při přípravě 1 DJ radiofarmaka (Čas RAF v Kč),
- Úhradu za režijní náklady spojené s přípravou 1 DJ radiofarmaka (Režie v Kč).

4) Porovnání s podobnými přípravky určenými k terapii/postupy

K porovnání podobných přípravků používaných a doporučených k terapii GEP-NET jsou uvedeny postupy dané Onkologickou společností a uvedené v „Modré knize“ cit.:

„Analoga somatostatinu: oktreotid (Sandostatin LAR) nebo lanreotid (Somatuline Autogel) v intervalu obvykle 4 týdny (interval u Somatuline Autogel 120 mg může být 4–8 týdnů). Terapii oktreotidem je vhodné zahájit nedepotním oktreotidem s.c., který je vhodný i při karcinoidové krizi v kont. infúzi. Při terapii lanreotidem lze léčbu zahájit přímo depotní formou lanreotidu. Dávky analog upravovat podle efektu léčby. Při nedostatečném tlumení symptomů je třeba zvýšit dávky (Sandostatin LAR z 20 na 30 mg, Somatuline Autogel z 60 na 120 mg). Po dosažení maximálních dávek, při nedostatečnosti léčby, je nutné zkrátit aplikační intervaly (ze 4 na 3 event. 2 týdny), event. přidat nedepotní oktreotid. Antiproliferativní efekt analog somatostatinu byl prokázán u Sandostatinu LAR 30 mg (prodloužení TTP, dosažení SD a PR ve studii PROMID). Účinnost byla dokumentována jak u hormonálně funkčních, tak u nefunkčních nádorů. Na základě této studie lze indikovat Sandostatin LAR 30 mg jako protinádorovou léčbu u pacientů s dobře diferencovanými pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva (midgut) nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, pokud je předpoklad, že origo je v oblasti midgut.*

Biologická léčba

Sunitinib) může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním dobře diferencovaným NET pankreatu lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována progresie nemoci (dynamika růstu). Dávkování: sunitinib 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progresie Raymondova studie fáze III prokázala efekt sunitinibu v dávce 37,5 mg kontinuálně versus placebo v prodloužení času do progresie 11,4 versus 5,5 měsíce [HR=0,418 (95% CI 0,263, 0,662) p=0,0001] u dobře diferencovaných progredujících pankreatických NET.*

Everolimus je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET u dospělých pacientů s progresí onemocnění. (Progresí se rozumí radiologicky dokumentovaná dynamika růstu nádoru nezávisle na předchozí léčbě, tedy i u dosud neléčených pacientů) Dávkování: everolimus (Afinitor) v dávce 10 mg/den p.o. Ve studii fáze III (Yao et al.) byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebo v prodloužení času do progresie onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [HR=0,35 (95% CI 0,27;0,45), p <0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET. Účinnost everolimu byla prokázána jak u hormonálně funkčních, tak u hormonálně nefunkčních nádorů. Podle analýzy předem definovaných podskupin nebyla účinnost everolimu vázána na předlěčenost chemoterapií, imunoterapií nebo analogy somatostatinu, nebyla ani vazba na grade nádoru.

Terapie radioizotopy T.č. není doposud v ČR dostupná, pouze na zahraničních pracovištích (Holandsko, Německo)“.

Výskyt neuroendokrinních nádorů (NET), jež vycházejí z neuroendokrinních buněk v různých anatomických lokalizacích, se dle údajů z databáze SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) během posledních 30 let zpětinasobil. Pankreatické NET (pNET), vznikající z endokrinních buněk pankreatických ostrůvků, představují přibližně 6 % všech NET. Mohou být funkční, provázené produkcí hormonů (především inzulinu či gastrinu), častěji jsou však afunkční. Nepřítomnost projevů souvisejících s excesivní tvorbou hormonu vede k opožděné diagnóze, kdy již často bývají přítomny metastázy (zejména v játrech).

Ke kontrole symptomů onemocnění lze využít somatostatinová analoga, systémová chemoterapie je však nedostatečně účinná a je toxická. V poslední době se podařilo blíže porozumět patogenezi pNET na molekulární úrovni, což přineslo rovněž nové terapeutické možnosti.

Pouze malá část pacientů s GEP-NET může být vyléčena chirurgicky, a to pouze v časném záchytu onemocnění. Většina pacientů je diagnostikována s rozšířenou formou nádorů, která je již obtížně operativně zvládnutelná. Terapie radiofarmakem ¹⁷⁷Lu oxodotreotid inj. zpomaluje progresi růstu nádorů. Dle podkladů EMA/524726/2017 bylo u pacientů se SSTRs prokázán medián (PFS) do progresu onemocnění 28 měsíců, aniž by došlo ke zhoršení onemocnění ve srovnání s pacienty léčenými oktreotidem, kde se udává doba do progresu 8,5 měsíců.

Registrace a dostupnost přípravku Lutathera umožňuje terapii radioizotopy i v ČR za podmínek, které jsou předloženy a doloženy v tomto podnětu. Stanovením úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění se zvýší dostupnost této terapie bez nutnosti dopravy a pobytu pacienta v zahraničních zařízeních, včetně nákladů na nezbytný doprovod.

V tabulce č. 4 je uveden přehled léčivých přípravků uvedených v „Modré knize“, u kterých byla SÚKL stanovena úhrada včetně indikačních kritérií. Zdroj: Seznam hrazených léčivých přípravků k 1. 5. 2019. Výjimkou je přípravek Sutent*), který nemá pro uvedenou indikaci úhradu stanovenou platným rozhodnutím SÚKL. V případě selhání léčby, v souladu s §16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění, po schválení příslušnou zdravotní pojišťovnou, je možné použití u pacienta. Z těchto důvodů je tento přípravek do tabulky č. 4 zařazen a z pohledu doložených účinků i nákladů hodnocen. (Pozn. Sloupec „Indikace uvádí pouze ty, které spadají do terapie GEP-NET“).

Tab. č. 4 Přehled registrovaných léčivých přípravků k léčbě GEP-NET

Přípra- vek	Účinná látká	Dáv- ka (v mg)	Reg/ UHR ANO- NE	Indikace	Doba léčby	Úhrada (v Kč) za 1 terapii
Soma- tuline Auto- gel	Lanreot ide	120	Ano/ Ano	d) Léčba hormonálně nefunkčních gastroentero- pankreatických neuroendokrinních nádorů stupně G1 a podskupiny stupně G2 (index Ki67 až do 10) středního střeva a pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě (distální třetině příčného tračníku, sestupném tračníku, esovitě kličce a konečníku, včetně horní části análního kanálu), a to u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně	do pro- grese	20 521,14

				pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v této indikaci pro jednoho pacienta hrazena léčba v dávce 120 mg 1 x za 4 týdny.		
Sando- statin LAR	Oktreot id	30	Ano/ Ano	d) Léčba nově diagnostikovaných, dobře diferencovaných (stupeň G1), pokročilých, hormonálně nefunkčních neuroendokrinních nádorů středního střeva s malým postižením jater (tj. menší nebo rovno 10 %), a to u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v této indikaci pro jednoho pacienta hrazena léčba v dávce 30 mg 1 x za 4 týdny.	do pro- grese	20 521,62
Cílená (biologická) léčba:						
Afini- tor	Everoli mus	10	Ano/ Ano UHR2	Everolimus je hrazen v léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře a středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů s progresí během předchozích 12 měsíců. Pacienti musejí mít výkonnostní stav dle ECOG/WHO nejvýše 2; nesmí prodělat arteriální embolizaci v játrech v předchozích 6 měsících, kryoablaci nebo radiofrekvenční ablací hepatální metastázy v předchozích 2 měsících nebo být dlouhodobě léčeni kortikoidy či jinými imunosupresivy. Léčba je ukončena, pokud je radiologicky dokumentována progresse onemocnění podle RECIST kritérií.	do pro- grese	87 192,80
Sutent Pro indika- ci pNET uvede- nou v SmPC nebyla SÚKL přizná- na úhrada	Suniti- nib	37,5 (25) (12, 5)	Ano/ Ne	Sunitinib*) může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním dobře diferencovaným NET pankreatu lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována progresse nemoci (dynamika růstu).	do pro- grese	Úhrada po souhlasu ZP 95 065,56 (součet balení 25 + 12,5 mg) 63 377,04

						31 688,52
	*) Indikace jsou uvedeny dle „Modré knihy“					
Návrh:						
Luta-thera (radio-farma-kum)	¹⁷⁷ Lu oxodo-treotid	7400 MBq	Ano/ ...	<i>Terapii individuálně připravovaným radiofarmakem ¹⁷⁷Lu Oxodotreotid inf. je indikována u neresekovatelného nebo metastatického, progredujícího, dobře diferencovaného (grade 1 nebo grade 2) neuroendokrinního tumoru gastropankreatického origa (GEP-NET), který před podáním ¹⁷⁷Lu Oxodotreotidu vykazuje přítomnost somatostatinových receptorů, potvrzenou příslušným radioizotopovým vyšetřením. Předpokladem ambulantního provedení je: K1 (Karnofského skóre) nad 60, zachovalé renální funkce s hodnotou kreatininu nepřevyšující dvojnásobek horní hranice normy odpovídající věku pacienta, počet leukocytů ne méně než 2,0 x 10⁹/l a počet trombocytů ne méně než 75 x 10⁹/l. Léčba je hrazena do progresu onemocnění, maximálně 6 podaných infuzí. Léčbu indikuje onkolog specializovaného centra +) ve spolupráci s lékařem odbornosti nukleární medicíny.</i> +) Seznam center vysoce specializované onkologické péče v ČR viz Věstník MZ ČR 4/2015 z 20. 3. 2015.	max. 6 apli-kací	582 659, 36

Tabulka č. 5 uvádí porovnání přípravku Lutathera s komparátorem Sandostatin dle EPAR, a to po stránce frekvence aplikační dávky a nákladů. Dále jsou v tabulce uvedeny údaje pro porovnání s přípravky Afinitor a Sutent.

U Sandostatinu se aplikuje jedna dávka 1x za 4 týdny a výsledky terapie pacienta jsou kontrolovány po 6 měsících, kdy musí být provedeno vyhodnocení léčby a kontrola zdravotního stavu pacienta. Na těchto výsledcích se rozhoduje o dalším postupu léčby. Pro porovnání je uvedena terapie po dobu 12 měsíců, tj. doba, která se rovná době podávání 4 aplikačních dávek radiofarmaka Lutathera.

Jak uvádí souhrnná zpráva (PHMR_AAA_Lutathera GVD_final_20.11.17), bylo po podání přípravku Lutathera sledováno zlepšení QoL v porovnání s cílenou terapií sunitinib a everolimus. Dvě analýzy celkového přežití (cut-off 24. července 2015 a 30. června 2016) potvrdily trend delšího přežití a nižšího rizika úmrtí při léčbě radiofarmakem ¹⁷⁷Lu oxodotreotid inj. (Lutathera). Klinicky poskytuje PFS u pacientů pNET (30,3 měsíců, 95 % CI 24,3 – 36,3) (Lutathera SmPC, 2017). V porovnání jsou výsledky příznivější proti léčbě pNET: 11,0 měsíců při léčbě everolimem (HR pro progresi onemocnění nebo smrti při léčbě everolimem, 0,35; 95 % CI, 0,27 – 0,45; P <0,001) (Yao et al., 2011) a 11,4 měsíců proti

sunitinibu (poměr rizika progresse nebo úmrtí se sunitinibem, 0,42; 95 % CI 0,26 – 0,66; $P < 0,001$) (Raymond et al., 2011).

Scottish Medicine Consortium (SMC) ve svém hodnocení z 8. 6. 2018 uvádí, že u pacientů s progresivní chorobou po léčbě analogy somatostatinu je možné v dalším postupu využít sunitinib a everolimus. Pro radiofarmakum Lutathera však neexistují žádné údaje přímého srovnání a vzhledem k malému vzorku pacientů ve studii je obtížné posoudit skutečnou hodnotu porovnání mezi Lutatherou a oběma typy léčivých přípravků. Terapie radiofarmakem je lépe tolerována v porovnání s dostupnou cílenou terapií a má tak zásadní vliv na zlepšení kvality života jak po stránce fyzické, tak emocionální. Je také potřeba zdůraznit zlepšení PFS a medián celkového přežití a minimální toxicitu. Závěrem SMC uvádí, že přípravek splnil kritéria pro vzácná onemocnění a po zvážení všech dostupných důkazů výbor přijal a doporučil Lutatheru k použití.

Obdobné závěry uvádí v hodnocení ze dne 14. 6. 2018 Švédská Hospital pharmaceuticals commission (Dossier for country council decisionmaking), ve kterém potvrzuje stanovisko uvedené výše, tj. že pro radiofarmakum Lutathera neexistují žádné údaje přímého srovnání s přípravky Afinitor či Sutent. Vzhledem k malému vzorku pacientů je obtížné posoudit skutečnou hodnotu porovnání mezi Lutatherou a oběma typy léčivých přípravků. Práce hodnotí i nákladové parametry s dobou přežití. Celkové náklady, které jsou porovnávány po celou délku podávání léčivých přípravků jsou pro léčbu Lutatherou z dlouhodobého pohledu nižší než pro přípravky Afinitor či Sutent. Důvodem je podávání radiofarmaka pouze 1 rok (4 dávky) v kombinální léčbě se Sandostatinem LAR 30 mg na rozdíl od dlouhodobější léčby přípravky uvedenými jako srovnávací.

Stanovisko vydané Transparency Committee opinion Haute Autorité de santé (HAS) dne 11. 7. 2018 (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2864194/en/lutathera-177lutetium-oxodotreotide-radiopharmaceutical) konstatuje, že i přes nedostatečnou úroveň důkazů avšak s ohledem na údaje ze studie NETTER-1 je radionuklidová terapie (PRRT) přípravkem Lutathera vhodná pro 2. linii léčby, po progresi onemocnění u dobře diferencovaných (G1, G2) progresivních metastazujících GEP-NET, vykazujících receptory somatostatinu. Dále se ve stanovisku uvádí, že i přes nejistotu týkající se bezpečnosti léčby (zejména myelotoxicita) může být Lutathera preferována před léčbou everolimem.

V případě radiofarmaka Lutathera se aplikace provádí 1x za 8 týdnů, tj. v přepočtu 1,5 dávky za 3 měsíce. Obvykle jsou aplikovány a postačí k požadovanému výsledku terapie 4 infuze/rok. Z tabulky je patrné, že účinnost léčby a průměrná doba přežití u přípravku Lutathera je významně vyšší oproti Sandostatinu. Hodnota uvedená v posledním sloupci tabulky ukazuje, že při čtyřech dávkách, což je ve většině případů postačující terapie, je náklad na 1 měsíc doby přežití do progresse nižší, než u přípravků Afinitor či Sutent.

Terapie radiofarmakem ^{177}Lu Lutathera je vhodná v době, kdy pacient nereaguje na základní postupy léčby a metastatické postižení je v rozsahu, které nelze zvládnout chirurgickou cestou. Počet pacientů je limitován zdravotním stavem, výsledky předchozí léčby a diagnostickým vyšetřením vhodným radiofarmakem, které potvrzuje vazbu značené účinné látky na postižené buňky a tím zvyšuje odhad účinnosti a výhodnosti zvolené léčby. Dále je potřeba vzít v úvahu i to, že léčba radiofarmakem probíhá pouze jednorázově aplikací 4, max. 6 infuzí v definovaných časových intervalech a již se neopakuje. Významné prodloužení doby přežití, jak uvádí tabulka č. 5 lze považovat za vysoký přínos.

Tab. č. 5 Porovnání nákladů na dobu přežití

Přípravek	Dávka	Náklady za měsíc (v Kč)	Náklady za 3 měsíce (v Kč)	Náklady na 12ti měsíční terapii (v Kč)	Průměrná doba přežití (v měsících do progresu)	Náklad na 1 měsíc přežití do progresu
Sandostatin (komparátor) Po 6 měsících kontrola Terapie 12 měsíců	30 mg 1x za 4 týdny	20 521,62	61 564,86	246 259,44	8,5	28 971,70
Lutathera	1 infuze 7 400 MBq 582 659,36	Aplikace 1x za 8–10 týdnů		(4 dávky) 2 330 637,44	28,4	82 064,70
Další přípravky k léčbě GEP-NET						
Afinitor	10 mg/den	87192,80	261 578,40	1 046 313,60	11	95 119,42
Sutent	37 mg/den	95 065,56	285 196,68	1 140 786,72	11,4	100069,01

5) Návrh stanovení úhrady

Návrh stanovení výše úhrady je zpracován v souladu s Cenovým předpisem 1/2019/FAR ze dne 12. 12. 2018 o regulaci cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely, a to s Článkem IV, odst. 7 tohoto předpisu, dále splňuje podmínky dané platnou metodikou SÚKL SP-CAU-004 a je zpracován způsobem dle příloh zveřejněných SÚKL k OOP 02-19. Podklady k návrhu výše úhrady jsou součástí přílohy č. 8.

Navrhovaná konečná výše úhrady je uvedena v tabulce č. 2.

6) Návrh podmínek úhrady

¹⁷⁷Lu Oxodotreotid inf.

Terapii individuálně připravovaným radiofarmakem ¹⁷⁷Lu Oxodotreotid inf. je indikována u neresekovatelného nebo metastatického, progredujícího, dobře diferencovaného (grade 1 nebo grade 2) neuroendokrinního tumoru gastropankreatického origa (GEP-NET), který před podáním ¹⁷⁷Lu Oxodotreotidu vykazuje přítomnost somatostatinových receptorů, potvrzenou příslušným radioizotopovým vyšetřením. Předpokladem ambulantního provedení je: KI (Karnofského skóre) nad 60, zachovalé renální funkce s hodnotou kreatininu nepřevyšující dvojnásobek horní hranice normy odpovídající věku pacienta, počet leukocytů ne méně než 2,0 x 10⁹/l a počet trombocytů ne méně než 75 x 10⁹/l. Léčba je hrazena do progresu onemocnění,

maximálně 6 podaných infuzí. Léčbu indikuje onkolog specializovaného centra +) ve spolupráci s lékařem odbornosti nukleární medicíny.

*) Seznam center vysoce specializované onkologické péče v ČR viz Věstník MZ ČR 4/2015 z 20. 3. 2015.

7) Předpokládané dopady – Ekonomické hodnocení

Na základě epidemiologických údajů zveřejněných v EPAR se ukazuje, že k radionuklidové terapii je vhodných 10 až 15 %, tj. 30 až 45 pacientů ročně. Dle SmPC se v průměru pacient podrobí 4 terapeutickým podáním radiofarmaka ¹⁷⁷Lu Lutathera ročně. Z uvedeného vyplývá, resp. se předpokládá provedení celkem 120 až 180 výkonů/rok.

Doposud se léčba pacientů z ČR provádí v zahraničí, převážně Bad Berk (Německo) dále v Nizozemí, Itálii. Zde je terapie prováděna radiofarmakem individuálně připravovaným syntézou ¹⁷⁷Lu s vhodným peptidem přímo na pracovišti radiofarmacie. Tedy se jedná o použití podobného, avšak neregistrovaného přípravku, který je používán v souladu pouze se zahraničními předpisy. V ČR tento postup přípravy nesplňuje podmínky dané platným zákonem č. 378/2007 Sb. o léčivech v platném znění a dále vyhl. č. 84/2008 Sb. o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky v platném znění. Z těchto důvodů není tento postup přípravy ze strany Státního ústavu pro kontrolu léčiv podporován a nelze ani ekonomicky srovnávat či hodnotit.

Pro informaci lze uvést, že ze zdravotního pojištění je pacientům hrazena léčba v zahraničí po předchozím souhlasu zdravotní pojišťovny na základě ustanovení § 16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění v platném znění, a to pouze vlastní léčba, tj. 4 až 6 aplikací včetně nezbytné doby hospitalizace pacienta. Limitujícími faktory počtu pacientů léčených v zahraničí je mimo souhlasu zdravotní pojišťovny schopnost pacienta samostatné cesty do zahraničí, značná finanční zátěž na cestovní náklady vlastní i doprovodné osoby, náklady na ubytování a další související výdaje. Tyto náklady si pacienti hradí z vlastních finančních prostředků. Dalším limitujícím faktorem je i jazyková bariéra. Doposud se dle předběžných informací v zahraničí léčilo cca 15 pacientů ročně.

SÚKL v roce 2018 schválil a zařadil do databáze registrovaných přípravků radiofarmakum Lutathera a **tím umožnil dostupnost této terapie i v ČR.** Možnost užití radiofarmaka v ČR odbourá doposud zdravotními pojišťovnami schvalovanou, avšak u řady pacientů ekonomicky nedostupnou péči v zahraničí a umožní rovný přístup k léčbě pro indikované pacienty. Roční náklady na uvedenou terapii tímto radiofarmakem představují pro 1 pacienta 2 330,6 tis. Kč, v případě 30 léčených pacientů dosahuje náklad na roční léčbu 69 918 tis. Kč, u 45 léčených pacientů pak 104 877 tis. Kč/rok. Z tabulky č. 5 je patrné, že roční náklady na léčbu radiofarmakem ¹⁷⁷Lu Lutathera jsou cca 2x vyšší v porovnání k terapii přípravky Afinitor či Sutent používanými pro vyšší linii léčby. Je však nutné hodnotit především účinnost terapie, doloženou dobou přežití, která je více jak dvojnásobná ve prospěch radiofarmaka v porovnání s uvedenými přípravky. Dále je třeba zdůraznit, že terapie přípravky Afinitor či Sutent může probíhat dlouhodobě, tj. déle než rok a může být vzájemně kombinovaná. Terapie přípravkem Sutent je navíc v současné době pro indikaci GEP-NET nehrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění a není proto běžně dostupná pro pacienty s GEP-NET. Terapie radiofarmakem je určena pouze pro okruh pacientů splňující daná indikační kritéria a probíhá, jak je již uvedeno výše obvykle ve 4, max. v 6 aplikovaných dávkách a nelze ji opakovat.

Navýšení ročních nákladů na jednoho pacienta je při hodnocení proti přípravku Afinitor o 1 284,32 tis Kč, proti přípravku Sutent o 1 189,85 tis. Kč. V průběhu terapie radiofarmakem se však uvedená onkologika nepoužívají, proto celkové náklady z dlouhodobějšího hlediska mohou být ve svém důsledku pro radiofarmakum výhodnější než při nyní doporučené, popř. kombinované léčbě.

K návrhu na zařazení nového individuálně připravovaného radiofarmaka uvádíme, že v současné době se jedná o jediné radiofarmakum registrované centralizovanou procedurou jako lék pro vzácné onemocnění s klinicky doloženými účinky, není k dispozici jiný léčivý přípravek se srovnatelnými parametry co do účinnosti terapie a ověřené délky doby přežití. Zařazení nové účinné látky ^{177}Lu -oxodotreotid inj. do systému úhrad je odborně i ekonomicky opodstatněné.

Z výše uvedených důvodů žádáme o zařazení PET radiofarmaka ^{177}Lu oxodotreotid inj. do seznamu hrazených individuálně připravovaných radiofarmak.

Přílohy

- 1) Identifikační list
- 2) Databáze SÚKL
- 3) Doporučení EMA
- 4) Hodnotící zpráva EPAR
- 4a) Souhrn zprávy EPAR
- 5) SmPC
- 6) Cenové podklady – čestné prohlášení
- 7) Kurzy ČNB
- 8) Postup stanovení výše úhrady
- 9) Vyjádření ČSNM ČSL JEP a ČOS ČSL JEP
- 10) Literární podklady
- 11) Plná moc pro zastupování držitele rozhodnutí o registraci

Podklady v jednotlivých tabulkách pro stanovení výše úhrady vychází z návrhu oop 02-19

IPRF = Individuálně připravované radiofarmakum

DJ = definovaná jednotka; pro kód 0002109 = 1 aplikace

Kód SÚKL	Název	Apl. dávka v MBq	ATC	Cena původce €	Kurz €/Kč 1Q 2019	Obchodní přírůstek v %	DPH v %	Konečná cena distributora V Kč	Počet pacientů na bal.	Kód IPLP
222514	LUTATHERA	7400	V10X004	20 000	25,682	3	10	581 954,12	1	0002109

Přímé materiálové náklady spojené s přípravou radiofarmaka do aplikační formy

177Lu oxodotreotid inj.				
Kód IPLP 0002109		Prům.balení MBq		1,00
Pol. č.	Název materiálu	Cena za jednotku	Počet jednotek	Cena celkem
1	PNC lah. ster. 10 ml	19,60		
2	PNC lah. ster. 25 ml	19,60		
3	Zkumavka PEHA 5 ml nesteril.	0,56		
4	Zkumavka PEHA 10 ml	1,27		
5	Zkumavka PEHA 30 ml	2,87		
6	Pipetky PH sterilní	0,97	1	0,97
7	Inj. stf. i. 2 ml	0,67		
8	Inj. stf. i. 5 ml	0,97		
9	Inj. stf. j. 10 ml	1,44		
10	Inj. stf. j. 20 ml	2,23		
11	Inj.jehla	0,53	2	1,06
12	Inj.jehla dlouhá	0,83	1	0,83
13	F3/1 5 ml - 1 amp.	10,24		
14	F1/1 10 ml - 1 amp.	11,68		
15	Voda pro inj. 1 ml	0,21		
16	Roztok ACD 10 ml	2,20		
17	Hydroxaethylškrob 6% inj.roztok 10	11,00		
18	Želatina ČSL 1 g	0,56		
19	Thiosíran sodný 1 g	0,28		
20	Kys.chlorovodíková 1mol/l 1ml	0,27		
21	Octan sodný 1 mol/l 1000 ml	23,05		
22	Trombocyty z odběru plné krve /l. 1	1 471,24		
23	Heparin inj.amp (1x10ml) /k 1. 10. 2	490,05		
24	Vitamin C - INF CNC SOL 50 ml /k 1.	318,16		
25	Amerscan stannous agent	3 988,41		
26	Memránový filtr j. 0,22 µ	68,24		
27	Hygienický filtr jednorázový	127,05		
28	Desinfekce	0,24	1	0,24
29	Náústky jednorázové	1,57	1	1,57
30	Rukavice sterilní gumové	16,82	1	16,82
31	Rukavice nesterilní latex. pravolevé	0,97	1	0,97
32	Signatura	0,24	1	0,24
33	Sáček odpad	0,61	1	0,61
34	Kontrola biologická	90,94		
35	Analýza SPE kolonka typu C18	145,40		
36	Chromatografie papírová	6,10		
37	Chromatografie ITLC-SG /ITLC-SA	56,07		
38	Chromatografie jiné	10,94		
39	Jiné kontrolní metody (vytřepávání a	7,47		
40	Mikroskopická kontrola	0,10		
41	HCL pro eluci 68Ga generátoru	26,74		
Dávky 1		Přímý materiál celkem		23,32
PMN na 1 vyš				23,32

Náklady na materiál pro zpracování RF - vážený průměr vstupních surovin a korekce na vzniklé ztráty při přípravě

Kód RF	Název IPLP Radiofarmaka	Kat.	PMN na 1 vyš	Prům. cena Kč	Klin. využití	Korekč. f. e	PMN na KIT	Počet pac./lg	Aplikovaná dávka v MBq	Prům. cena na lahvičku	Náklady na RF v Kč
0002109	177Lu oxodotreotid inj.	1	23,32	581 954,12	1	1					581 977,44

Čas pracovníků potřebný pro přípravku 1 DJ IPRF v minutách

Kód	RN	Název	Kat.	Jednotliví pracovníci:												Minuty celkem		Úhrada				
				práce v minutách pro jednotlivá RF														prům.balen				Úhrada pracovníkům za přípravu 1 DJ v Kč
				"Ředění" *)	Eluce		Značení		Dispence		Kontrola RAF		Provoz.dokum.		Mzda za paušál			Mzda celkem	Počet dávek	Dávka v MBq		
			JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP						
0002109	177Lu	177Lu oxodotreotid inj.	1							3	3			5	5	10	8	79,35	136,09	1	1,00	136,09

*) Úprava objemové aktivity

Minutové využití přístrojů nezbytný k přípravě 1 DJ IPRF

Kód IPLP	RN	Název	Kateg.	Celkové vybavení příprava v min.	Jednotlivé přístroje: využití v minutách pro jednotlivá RAF								Celkové náklady	Počet ředění	prům.balení Dávka	Vybavení Úhrada za 1 DJ
					Lam.box	Krevní elementy centrifuga	Michačka třepačka	Ultra- termostat	Mikroskop se ZZ	pH-metr dig.se ZZ	Radio- chromat.	Studnový detektor				
základní		Minutové náklady na vybavení v Kč		9,98	1,96	0,43	0,07	0,11	0,59	0,67	0,79	0,79				
0002109	177Lu	177Lu oxodotreotid inj.	1	10									1	100,54	1	100,54

Režie pro radiofarmaceutické pracoviště nezbytná k přípravě 1 DJ IPRF

Kód	RN	Název	Kat.	Režijní náklady v Kč na 1DJ			Odpisy	Celkem	Mzdy ostatní na 1 MBq Kč	Přímé mzdy na 1 MBq Kč	Režijní přírážka %	Počet dávek	prům.balení Dávka v MBq	R-mzdy za 1 přípravu v Kč
				2 % z PMN 1 MBq	2 %	Energie vodné a otop								
0002109	177Lu	177Lu oxodotreotid inj.	1	23,317	0,466	46,552	374,072	421,090	24,200	136,091	327,200	1	1	445,29

Úhrada za 1 DJ IPRF

10%_21% DPH

Kód Raf	Název Radiofarmaka	Materiálový náklad v Kč	Čas v Kč	Vybavení v Kč	Režie v Kč	Úhrada v Kč
0002109	177Lu oxodotreotid inj.	581 977,437	136,090	100,540	445,290	582 659,36

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lutathera 370 MBq/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje ke dni a hodině kalibrace lutetii (^{177}Lu) oxodotreotidum 370 MBq.

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

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Lutathera smí podávat pouze osoby oprávněné k manipulaci s radiofarmaky v určených zdravotnických zařízeních (viz část 6.6) a poté, co pacienta vyhodnotil kvalifikovaný lékař. Před zahájením léčby přípravkem Lutathera je nutno potvrdit nadměrnou expresi somatostatinových receptorů (scintigraficky nebo pomocí pozitronové emisní tomografie – PET) v nádorové tkáni, přičemž nádorová tkáň musí mít záchyt izotopu přinejmenším stejně vysoký jako normální jaterní tkáň (skóre záchytu tumorem ≥ 2).

Dávkování

Dospělí

Doporučený léčebný režim přípravkem Lutathera u dospělých se skládá ze čtyř infuzí po 7400 MBq. Doporučený interval mezi infuzemi je 8 týdnů, v případě toxicity vyžadující změnu dávky (TVZD) jej lze prodloužit až na 16 týdnů (viz tabulka 5).

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

Roztok aminokyselin

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

Tabulka 1. Složení standardního roztoku aminokyselin

Látka	Objem
Lysin	25 g
Arginin	25 g
Injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml, tj. 0,9 % (fyzilogický roztok)	1 l

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

Tabulka 2. Parametry komerčních aminokyselinových roztoků

Parametr	Technické údaje
Obsah lysinu	18–24 g
Obsah argininu	18–24 g
Objem	1,5–2,2 l
Osmolarita	< 1 050 mOsmol

Vzhledem k vysokému množství aminokyselin v komerčních přípravcích, a tedy nutnosti jejich naředění na vysoký objem (aby vyhověly uvedeným parametrům), je za vhodnější považován roztok připravený v nemocnici (vzhledem k menšímu celkovému objemu a nižší osmolaritě).

Monitorace léčby

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

Minimálně je před každou infuzí potřeba provést tyto testy:

- testy jaterní funkce (alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, albumin, bilirubin),
- testy funkce ledvin (kreatinin a clearance kreatininu),
- hematologie (hemoglobin, leukocyty a trombocyty).

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

Úprava dávky

V některých případech může být nutné léčbu přípravkem Lutathera dočasně přerušit, upravit dávku po prvním jeho podání nebo dokonce přípravek vysadit (viz tabulka 3 – tabulka 5 a Obr. 1).

Tabulka 3. Kritéria pro trvalé vysazení přípravku Lutathera

Přípravek Lutathera nesmí být dále podáván pacientům, u nichž během léčby došlo k následujícím stavům (nebo tyto stavy hrozí):
Závažné srdeční selhání (třída III nebo IV dle klasifikace NYHA)
Těhotenství
Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
Dlouhodobý výskyt nebo recidiva některých nežádoucích účinků, např. zpožděná hematotoxicita stupně 3-4 (G3-G4) (viz tabulka 5).

Tabulka 4. Kritéria pro dočasné přerušení léčby přípravkem Lutathera

Podávání přípravku Lutathera dočasně přerušte v těchto situacích:	
Kritérium	Opatření
Výskyt interkurentního onemocnění (např. infekce močových cest), které by podle lékaře mohlo zvýšit rizika spojená s přípravkem Lutathera.	Dočasně přerušte léčbu až do vyřešení nebo stabilizace problému. Léčba může pokračovat po stabilizaci nebo vyřešení problému.
Rozsáhlá operace.	S podáváním přípravku vyčkejte 12 týdnů po operaci.
Závažné nebo některé specifické nežádoucí účinky přípravku.	Viz tabulka 5.

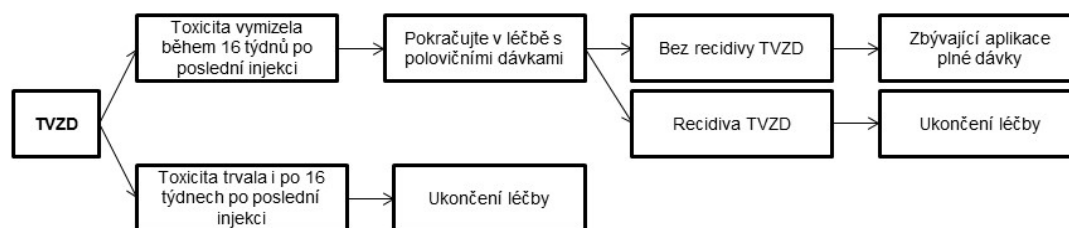
Tabulka 5. Pokyny pro úpravy dávky

Pokud dojde k některé z následujících těžkých nežádoucích reakcí, upravte dávkování přípravku Lutathera	
Těžké nežádoucí reakce Kritéria toxicity vyžadující změnu dávky (TVZD)	Opatření
Trombocytopenie 2. a vyššího stupně (CTCAE)**.	- Dočasně přerušte léčbu. - Monitorujte biologické parametry každé 2 týdny a v případě potřeby zajistěte vhodnou léčbu; při selhání ledvin se doporučuje zajistit dobrou hydrataci, pokud to není jinak kontraindikováno. Pokud toxicita trvá i po 16 týdnech po poslední infuzi, přípravek Lutathera je nutno definitivně vysadit. Pokud toxicita odezní do 16 týdnů po poslední infuzi, lze v léčbě přípravkem Lutathera pokračovat v poloviční dávce (3700 MBq)*. - Pokud je poloviční dávka dobře snášena (tj. bez opakování TVZD), lze podat zbývající dávky cyklu v původní velikosti (tj. 7400 MBq); při recidivě TVZD i po poloviční dávce je však nutno přípravek definitivně vysadit.
Jakákoli hematologická toxicita třetího a vyššího stupně (CTCAE)**, s výjimkou lymfopenie.	
Renální toxicita – odhadovaná clearance kreatininu < 40 ml/min nebo její více než 40% pokles od začátku léčby doprovázený navýšením sérové hladiny kreatininu o 40 %.	
Jaterní toxicita: • bilirubinémie > 3 x horní hranice normálu, • nebo hypoalbuminémie < 30 g/l s poklesem poměru protrombinového času pod 70 %.	
Jakékoli jiné CTCAE stupně toxicity 3 nebo 4**, které mohou souviset s přípravkem Lutathera.	

* Současně podávaná infuze aminokyselin se aplikuje vždy v plné dávce (viz bod 4.4).

** CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events): Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí příhody, National Cancer Institute (USA)

Obr. 1. Schéma úprav dávky



Specifické skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Podávanou dávku je třeba pečlivě zvážit – u těchto pacientů hrozí zvýšená expozice radiaci. Farmakokinetický profil (^{177}Lu) lutecium-oxodotreotidu u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebyl ověřován, proto je léčba přípravkem Lutathera u těchto pacientů kontraindikována (viz bod 4.3).

Tento léčivý přípravek je rozhodující měrou vylučován ledvinami, proto je pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nutno častěji během léčby sledovat.

Další podrobnosti o léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin najdete v tabulce 5 v bodě 4.2 a v bodě 4.4.

Porucha funkce jater

Podávanou dávku je třeba pečlivě zvážit – u pacientů s poruchou funkce jater hrozí zvýšená expozice radiaci. Farmakokinetický profil (^{177}Lu) lutecium-oxodotreotidu u pacientů s poruchou funkce jater nebyl ověřován, proto se u nich podávání přípravku Lutathera nedoporučuje.

Další podrobnosti o léčbě pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater najdete v tabulce 5 a v bodě 4.4.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

Přípravek Lutathera se doporučuje podávat gravitační infuzí. Během podání je třeba zajistit doporučená preventivní opatření (viz bod 6.6).

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

Požadavky

Skladování injekční lahvičky

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

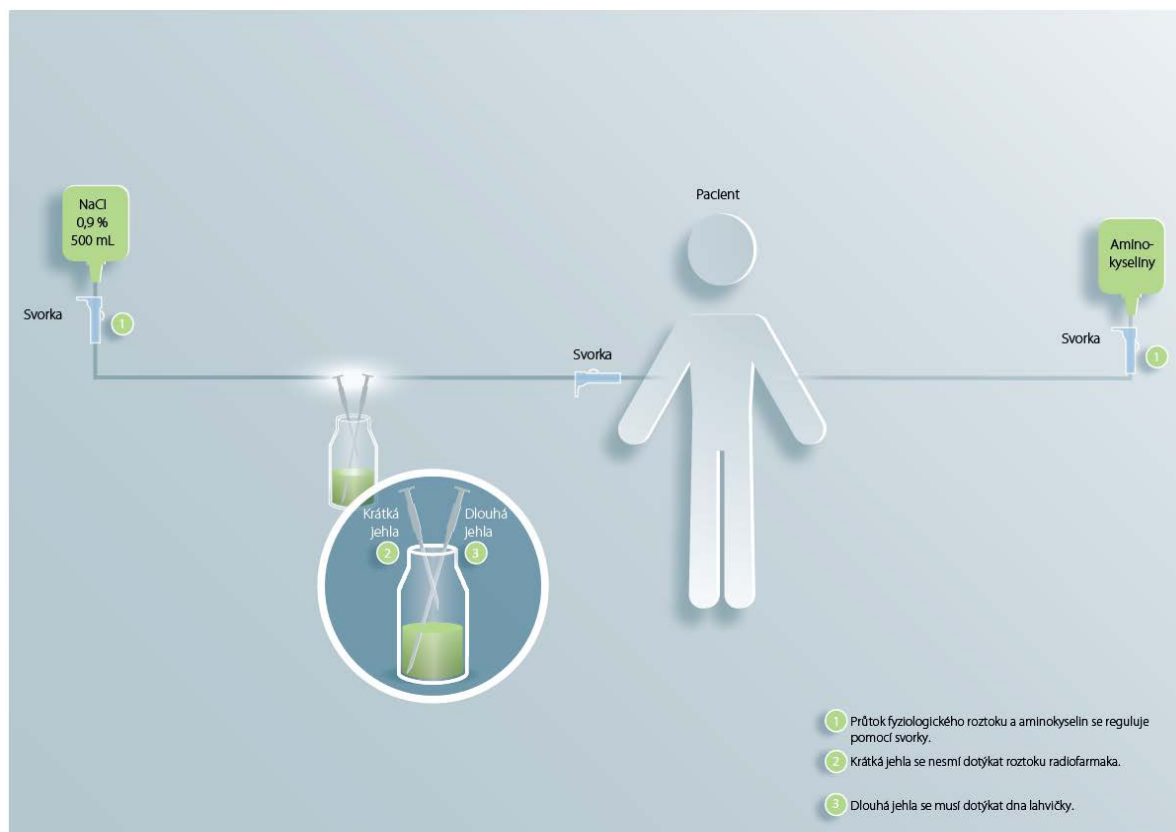
Příprava místnosti a vybavení:

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

Připojení lahvičky Lutathera k hadičce (viz Obr. 2):

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

Obr. 2. Gravitační infuze – schéma zapojení hadičky



Postup podání (gravitační infuze)

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

Během infuze se doporučuje pečlivé monitorování vitálních funkcí.

1. Do periferní žíly na každé ruce pacienta má být zaveden jeden intravenózní plastový katetr.
2. Katetry mají být připojeny k infuznímu setu (jeden k setu Lutathera, druhý k roztoku aminokyselin). 30 minut před zahájením infuze aminokyselin je třeba provést premedikaci antiemetiky.
3. Podávání aminokyselin je třeba zahájit 30 minut před infuzí Lutathera, a to rychlostí 250 až 550 ml/h (v závislosti na typu roztoku). Aminokyseliny se podávají po dobu čtyř hodin. Průtok nižší než 320 ml/h není vhodný pro komerční roztoky. Při silné nevolnosti nebo zvracení během aplikace aminokyselin lze podat antiemetikum jiné farmakologické třídy.
4. Radioaktivitu v lahvičce Lutathera je třeba změřit bezprostředně před použitím, a to pomocí kalibrovaného systému k měření radioaktivity.
5. Infuze přípravku Lutathera má začít 30 minut po začátku infuze aminokyselin, a to rychlostí přibližně 400 ml/h (tato rychlost je pouze orientační a lze ji upravit podle stavu žil pacienta). Přípravek Lutathera je třeba podávat po 20 až 30 minut. Během celé infuze je třeba udržovat konstantní tlak uvnitř lahvičky přípravku.
Podávání přípravku je třeba zahájit otevřením první hadičky připojené k periferní žíle pacienta. Následně má být otevřen infuzní set připojený k vaku injekčního roztoku 0,9% chloridu sodného. Zvýšení nebo snížení tlaku uvnitř lahvičky je třeba kompenzovat úpravou výšky infuzního stojanu. Pokud je to možné, mělo by být zabráněno pohybům pacientovy paže (flexe nebo extenze do krajní polohy může vést ke kompresi žíly).
6. Během celé infuze je třeba sledovat tok přípravku z lahvičky do těla pacienta. Krátce po zahájení infuze je třeba změřit radioaktivní záření přes hrudník pacienta pomocí Geigerova čítače a ověřit tak přítomnost přípravku v krvi. Další kontroly záření je vhodné provádět každých pět minut na úrovni hrudníku pacienta a lahvičky. Během infuze by mělo záření z lavičky klesat a záření z hrudníku stoupat.

7. Lahvičku je třeba udržovat pod rovnoměrným tlakem, aby byl podán celý objem přípravku. Hladina roztoku v lahvičce by měla po celou dobu infuze zůstat konstantní. Kontrolu hladiny roztoku je třeba během infuze vizuálně kontrolovat – přímo, pokud byl použit kontejner PMMA, nebo po vyzvednutí lahvičky klíšťkami, pokud je v olověném kontejneru.
8. Infuze má být ukončena, jakmile záření z lahvičky bude po několik minut (nebo při dvou po sobě jdoucích měřeních) stabilní. Toto je jediné kritérium, na jehož základě se lze přesvědčit o dokončení infuze. Objem roztoku injekčního roztoku 0,9% chloridu sodného, potřebného k podání celé infuze, se může lišit.
9. Celkové podané množství radioaktivity je rovno aktivitě v lahvičce před infuzí minus její zbytková aktivita po infuzi. Měření je třeba provádět pomocí kalibrovaného systému.

Potřebné postupy k aplikaci přípravku Lutathera gravitační infuzí najdete v následující tabulce:

Tabulka 6. Postup podání antiemetika, roztoku aminokyselin a přípravku Lutathera

Podané látky	Čas zahájení (min)	Rychlost infuze (ml/h)	Doba trvání
Antiemetikum	0	-	Bolus
Roztok aminokyselin, připravený v nemocnici (1 l) nebo komerční (1,5–2,2 l)	30	250 – 550 (ne < 320 ml/h u komerčních roztoků)	4 hodiny.
Lutathera s injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného	60	400	20–30 minut

Návod ke kontrole tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Pokyny k přípravě pacienta viz bod 4.4.

Doporučení pro případ extravazace viz bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s rizikovými faktory

U pacientů s dále uvedenými potížemi je větší riziko rozvoje nežádoucích účinků. Doporučuje se je proto sledovat během léčby častěji. Pokud dojde k toxicitě vyžadující úpravu dávky, další údaje najdete v tabulce 5.

- Morfologické abnormality močových cest nebo ledvin;
- Močová inkontinence;
- Mírné až středně závažné chronické onemocnění ledvin s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min;
- Předchozí chemoterapie;
- Hematologická toxicita 2. a vyššího stupně (CTCAE) před léčbou (s výjimkou lymfopenie);
- Metastázy v kostech;
- Předchozí onkologická radioterapie látkami na bázi ^{131}I nebo jiné terapie využívající nestíněných zdrojů radioaktivního záření;
- Jiné maligní nádory v anamnéze (pokud pacient není v remisi alespoň pět let).

Vzhledem k mechanismu účinku a tolerančnímu profilu přípravku Lutathera (viz bod 4.8) se léčbu nedoporučuje zahajovat v těchto případech:

- Předchozí radioterapie s ozařováním z externího zdroje na více než 25 % kostní dřeně;
 - Závažné srdeční selhání (třída III nebo IV dle klasifikace NYHA);
 - Selhání ledvin s clearance kreatininu < 50 ml/min;
 - Narušená hematologická funkce: Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dl), trombocyty < 75 g/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) nebo leukocyty < 2 g/l ($2000/\text{mm}^3$) (s výjimkou lymfopenie);
 - Porucha funkce jater: buď celková bilirubinémie > trojnásobek horní hranice normálu nebo albuminémie < 30 g/l a poměr protrombinového času snížený pod 70 %;
 - Pacienti s negativním nálezem somatostatinového receptoru nebo se smíšenými viscerálními lézemi (skóre zachytu tumorem < 2) dle zobrazovacího vyšetření somatostatinových receptorů.
- Pokud se však lékař rozhodne léčbu zahájit, pacienta je třeba jasně poučit o rizicích léčby přípravkem Lutathera. Dávkování lze upravit podle stavu pacienta a uvážení lékaře.

Individuální odůvodnění přínosu/rizika

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

Ochrana ledvin a porucha funkce ledvin

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

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

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

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

Informace o použití u pacientů s poruchou funkce ledvin viz bod 4.2.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že mnoho pacientů léčených přípravkem Lutathera má jaterní metastázy, změny v jaterní funkci mohou být u pacientů poměrně časté. Proto se během léčby doporučuje sledovat sérové hladiny ALT, AST, bilirubinu a albuminu (viz bod 4.2).

Informace o použití u pacientů s poruchou funkce jater viz bod 4.2.

Nauzea a zvracení

Jako prevenci nauzey a zvracení během aplikace (^{177}Lu) lutecium-oxodotreotidu je třeba 30 minut předem podat intravenózně infuzi roztoku aminokyselin (viz bod 4.2).

Souběžné použití analogů somatostatinu

Jako symptomatická léčba možná bude zapotřebí současné podávání „chladných“ analogů somatostatinu. Analogy s dlouhodobým působením by neměly být podávány po dobu 30 dní před aplikací přípravku Lutathera. V případě potřeby lze pacientům podávat krátkodobě působící analogy po dobu 4 týdnů před aplikací přípravku Lutathera, ne však po dobu 24 hodin před ní.

Funkce kostní dřeně a abnormity krevního obrazu

Vzhledem k možným nežádoucím účinkům je krevní obraz nutno kontrolovat na začátku léčby i během ní, a při případné toxicitě až do jejího vyřešení (viz bod 4.2).

Myelodysplastický syndrom a akutní leukémie

Po léčbě přípravkem Lutathera byl hlášen výskyt myelodysplastického syndromu s pozdním nástupem (MDS) a akutní leukémie (AL) (viz bod 4.8), a to přibližně 28 měsíců (9-41) po ukončení léčby u MDS a 55 měsíců (32-125) u AL. Etiologie těchto sekundárně vzniklých myeloidních novotvarů je nejasná. Možnými rizikovými nebo prediktivními faktory pro MDS a AL jsou věk > 70 let, porucha

funkce ledvin, cytopenie před zahájením léčby, počet předchozích terapií, předchozí expozice chemoterapeutikům (konkrétně alkylačním činidlům) a předchozí radioterapie.

Hormonální krize

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

Pravidla ochrany před radioaktivním zářením

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

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

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

Pokud nedošlo ke kontaminaci pacientovy pokožky, například vinou netěsnosti infuzního systému nebo močové inkontinence, pokožka a obsah zvratků patrně nebudou radioaktivní. Přesto však při zajišťování standardní péče nebo vyšetření zdravotnickými přístroji či jinými prostředky, které jsou v kontaktu s kůží (např. při EKG) doporučuje se dodržovat základní ochranná opatření – používat rukavice, instalovat potřebné pomůcky a elektrody před zahájením infuze radiofarmaka a jejich výměnu po měření, a případně kontrolu radioaktivní kontaminace těchto prostředků po jejich použití.

Před propuštěním pacienta musí radiolog vysvětlit potřebná pravidla ochrany před radiací při styku s členy rodiny a třetími stranami, a všeobecná ochranná opatření, která pacient po léčbě musí dodržovat během každodenních činností (jak je uvedeno v následujícím odstavci a v příbalové informaci), aby se minimalizovala expozice ostatních osob radiaci.

Je třeba omezit blízký kontakt s dalšími osobami po dobu 7 dnů po podání přípravku Lutathera, pro děti a těhotné ženy by tato doba měla být omezena na 15 minut denně, přičemž by se měla udržovat vzdálenost alespoň 1 metr. Pacienti by měli po dobu 7 dnů spát v samostatné ložnici, v případě těhotné partnerky a dětí by se doba měla rozšířit na 15 dnů.

Doporučená opatření v případě extravazace

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

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

Na straně, kde došlo k extravazaci, není možno podávat žádný další léčivý přípravek.

Aby se urychlilo rozptýlení léčivého přípravku a zabránilo se jeho uložení v tkáni, doporučuje se zvýšit proudění krve zvednutím postižené paže. V závislosti na situaci je třeba zvážit aspiraci uniklé

kapaliny, propláchnutí injekcí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) určeného k injekční aplikaci, nebo aplikaci teplého obkladu nebo vyhřívací dečky, aby se urychlila vazodilatace.

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

Pacienti s močovou inkontinencí

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

Pacienti s metastázami v mozku

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

Sekundární maligní neoplazma

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

Zvláštní upozornění

Tento léčivý přípravek obsahuje až 3,5 mmol (81,1 mg) sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Somatostatin a jeho analogy se kompetitivně vážou na somatostatinové receptory. Po dobu 30 dní před aplikací tohoto léčivého přípravku by proto neměly být podávány dlouhodobě působící analogy. V případě potřeby lze pacientům podávat krátkodobě působící analogy po dobu 4 týdnů před aplikací přípravku Lutathera, avšak nikoli po dobu 24 hodin před ní.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy schopné otěhotnět

Pokud je plánováno podání radiofarmak ženě schopné otěhotnět, je nutné zjistit, zda není těhotná. Každou ženu, u které se nedostavila menstruace, je třeba považovat za těhotnou, pokud se neprokáže

opak. Pokud nelze vyloučit těhotenství pacientky (absence či značná nepravidelnost menstruace atd.), je vhodné jí (je-li to možné) nabídnout alternativní metodu bez použití ionizujícího záření. Před podáním přípravku Lutathera je třeba vyloučit těhotenství pomocí přiměřeného a validovaného testu.

Antikoncepce u mužů a žen

Během léčby přípravkem Lutathera a nejméně 6 měsíců po skončení léčby je nutno přijímat vhodná opatření k zabránění těhotenství. Tato zásada se týká pacientů obou pohlaví.

Těhotenství

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

Kojení

Není známo, zda se přípravek Lutathera vylučuje do mateřského mléka.

Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků ionizujícího záření na kojené děti.

Během léčby tímto léčivým přípravkem je třeba se vyhnout kojení. Pokud je nezbytná léčba přípravkem Lutathera během kojení, dítě musí být odstaveno.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnné informace o bezpečnostním profilu

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

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

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 7 a seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů systému MedDRA (SOC). Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 7. Četnost nežádoucích účinků hlášených z klinických hodnocení a z postmarketingového sledování

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace			Zánět spojivek Infekce dýchacích cest Zánět močového měchýře Zánět plic Herpes zoster Herpes zoster ophthalmicus Chřipka Stafylokokové infekce Streptokoková bakteriémie
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Refrakterní cytopenie s víceliniovou dysplazií (myelodysplastický syndrom)	Akutní myeloidní leukémie Akutní leukémie Chronická myelomonocytární leukémie
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ² Lymfopenie ³ Anémie ⁴ Pancytopenie	Leukopenie ⁵ Neutropenie ⁶	Refrakterní cytopenie s jednonílovou dysplazií Nefrogenní anémie Selhání kostní dřeně Tombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Endokrinní poruchy		Sekundární hypotyreóza	Hypotyreóza Diabetes mellitus Karcinoidní krize Hyperparatyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykémie Dehydratace Hypomagnezémie Hyponatrémie	Hypoglykémie Hypernatrémie Hypofosfatémie Syndrom nádorového rozpadu Hyperkalcémie Hypokalcémie Hypoalbuminémie Metabolická acidóza
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Úzkost Halucinace Dezorientace
Poruchy nervového systému		Závrať Dysgeuzie Bolest hlavy ¹⁰ Letargie Synkopa	Mravenčení Encefalopatie jater Parestézie Parosmie Somnolence Komprese míchy (0,1 %)
Poruchy oka			Poruchy oka
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo
Srdeční poruchy		Prodloužený QT interval na EKG	Fibrilace síní Palpitace Infarkt myokardu Angina pectoris Kardiogenní šok
Cévní poruchy		Hypertenze ⁷ Zarudnutí Nával horka Hypotenze	Vazodilatace Studené periferní části těla Bledost Ortostatická hypotenze Zánět žil
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Bolest v ústech a hltanu Pleurální výpotek Zvýšené vylučování hlenu Pocit dušení
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení	Břišní distenze Průjem Bolesti břicha Zácpa Bolest horní poloviny břicha	Suchá ústa Nadýmání Ascites Gastrointestinální bolest Stomatitida Hematochezie

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
		Dyspepsie Gastritida	Břišní diskomfort Střevní obstrukce Kolitida Akutní pankreatitida Rektální krvácení Meléna Bolest dolní poloviny břicha Hematemaze Hemoragický ascites Ileus
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinémie ⁹	Snížené pankreatické enzymy Poškození jater Cholestáza Jaterní kongesce Jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie	Vyrážka Suchá kůže Otok obličeje Hyperhidróza Generalizovaný pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletální bolest ⁸ Svalové spasmy	
Poruchy ledvin a močových cest		Akutní poškození ledvin Hematurie Renální selhání Proteinurie	Leukocyturie Močová inkontinence Snížená glomerulární filtrace Porucha ledvin Akutní prerenální selhání Porucha funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ¹	Reakce v místě injekce ¹¹ Periferní edém Bolesti v místě podávání Zimnice Onemocnění podobné chřipce	Rezistence v místě injekce Hrudní diskomfort Bolest na hrudi Pyrexie Malátnost Bolest Úmrtí Abnormální pocity
Vyšetření		Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Zvýšení hladiny GGT Zvýšená hladiny ALT** Zvýšená hladiny AST*** Zvýšená hladiny ALP **** v krvi	Snížení hladiny draslíku v krvi Zvýšení hladiny močoviny v krvi Zvýšené hodnoty glykovaného hemoglobinu Snížený hematokrit Bílkovina v moči Snížená tělesná hmotnost Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi Katecholaminy v krvi Zvýšení hladiny c-reaktivního proteinu
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Zlomenina klíční kosti
Chirurgické a léčebné postupy		Transfuze	Drenáž břišní dutiny Dialýza Zavedení žaludeční sondy Zavedení stentu Drenáž abscesu Odběr kostní dřeně Polypektomie
Sociální okolnosti			Tělesné postižení

¹ Zahrnuje slabost a únavu

² Zahrnuje trombocytopenii a pokles trombocytů

³ Zahrnuje lymfopenii a pokles lymfocytů

⁴ Zahrnuje anémii a pokles hemoglobinu

⁵ Zahrnuje leukopenii a pokles leukocytů

⁶ Zahrnuje neutropenii a pokles neutrofilů

⁷ Zahrnuje hypertenzi a hypertenzní krizi

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

⁹ Zahrnuje zvýšení hladiny bilirubinu v krvi a hyperbilirubinémii

¹⁰ Zahrnuje bolest hlavy a migrénu

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

* Zvýšená gamaglutamyltransferáza

** Alaninaminotransferáza

*** Aspartátaminotransferáza

**** Alkalická fosfatáza

Popis vybraných nežádoucích účinků

Toxicita na kostní dřeň

Toxicita na kostní dřeň (myelo- a hematotoxicita), která se projevuje jako reverzibilní či přechodný pokles všech hodnot krevního obrazu (cytopenie ve všech kombinacích, tj. pancytopenie, bicytopenie, izolované monocytopenie – anémie, neutropenie, lymfocytopenie a trombocytopenie). Navzdory pozorované významné selektivní depleci B buněk nedochází po terapii radioaktivními peptidy (PRRT) ke zvýšení výskytu infekčních komplikací.

Po terapii přípravkem Lutathera byly hlášeny případy nevratných patologických změn hematologického typu, tj. vznik premaligních a maligních novotvarů krve (myelodysplastického syndromu a akutní myeloidní leukémie).

Nefrotoxicita

(¹⁷⁷Lu) lutecium-oxodotreotid je vylučován ledvinami.

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

Hormonální krize

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

Dále uvedené kontroly je třeba provádět jednou týdně po dobu 10 týdnů po aplikaci:

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná terapeutická radiofarmaka, ATC kód: V10XX04

Mechanismus účinku

(¹⁷⁷Lu) lutecium-oxodotreotid má vysokou afinitu k somatostatinovým receptorům typu 2 (SST2).

Váže se na maligní buňky se zvýšenou expresí těchto receptorů.

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie NETTER-1 fáze III byla multicentrická, stratifikovaná, otevřená hodnocí a randomizovaná studie s komparátorem a paralelními skupinami, v níž se porovnávala léčba přípravkem Lutathera (4 dávky po 7400 MBq v intervalu 8 týdnů, se současným podáváním roztoku aminokyselin a nejlepší podpůrnou péčí), s dávkami dlouhodobě působícího (LAR – long-acting release) oktreotidu v množství 30 mg každé 4 týdny pro léčbu příznaků, nahrazeny krátkodobě působícím oktreotidem po dobu 4 týdnů před podáním přípravku Lutathera s vysokými dávkami LAR oktreotidu (60 mg každé 4 týdny) u pacientů s inoperabilními, progredujícími karcinoidními tumory střední části zažívacího traktu s pozitivním nálezem somatostatinového receptoru. Primárním ukazatelem studie bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené podle kritérií odpovědi u pevných tumorů (RECIST 1.1), posuzované nezávislým radiologem. Sekundárními ukazateli byly četnost objektivní odpovědi (ORR), celkové přežití (OS), doba do progresu nádoru, bezpečnost a snášenlivost léčivého přípravku a kvalita života. Randomizováno bylo dvě stě třicet jedna (231) pacientů, a to do skupiny léčené přípravkem Lutathera (n = 117) nebo oktreotidem LAR (n = 114). Demografické údaje pacientů a parametry onemocnění byly u obou skupin velmi vyrovnané: medián věku činil 64 let a 82,1 % celkové populace byli běloši. K datu uzávěrky statistické analýzy protokolu PFS, (datum uzavření 24. července 2015) bylo ve větvi s přípravkem Lutathera 21 centrálně potvrzených případů progresu nebo úmrtí a 70 případů ve větvi léčené oktreotidem LAR (tabulka 8). PFS se mezi skupinami významně lišilo (p < 0,0001). Medián PFS u přípravku Lutathera nebylo v době analýzy dosud možno stanovit, medián oktreotidu LAR činil 8,5 měsíce. Poměr rizik přípravku Lutathera činil 0,18 (95% CI: 0,11 - 0,29), což znamená, že riziko progresu nebo úmrtí bylo při léčbě tímto přípravkem o 82 % nižší, než při léčbě oktreotidem LAR.

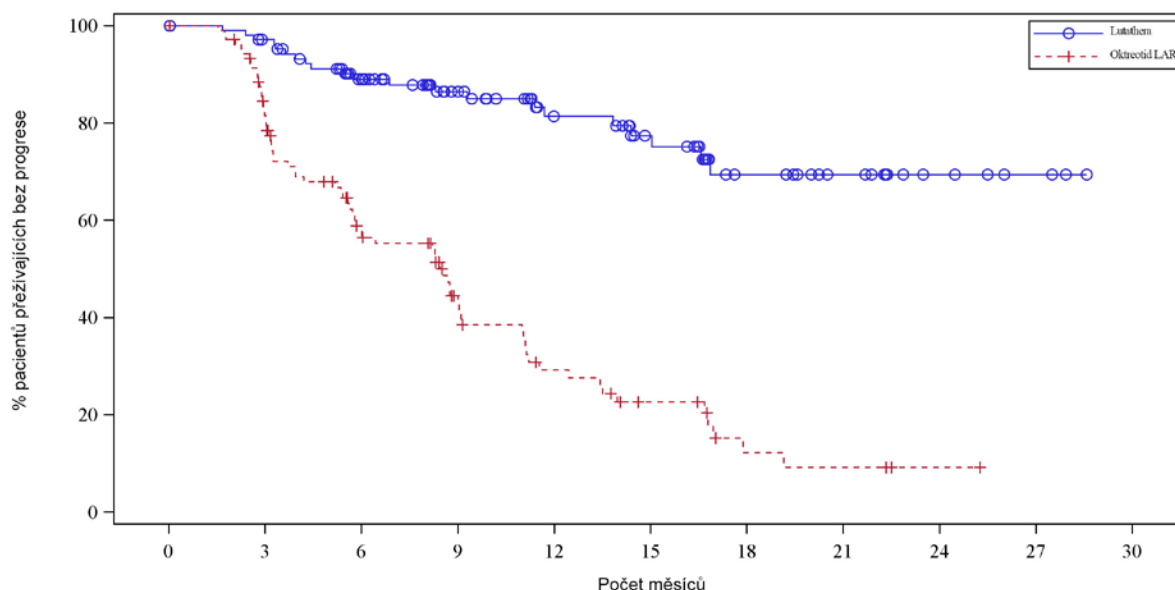
Tabulka 8. PFS zjištěné ve studii NETTER-1 fáze III u pacientů s progresivním karcinoidním nádorem střední části zažívacího traktu (datum uzavření 24. července 2015) (úplný datový soubor k analýze (FAS), N = 229)

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

N: počet pacientů, CI: interval spolehlivosti.

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

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



K datu uzavření post-hoc analýzy (30. června 2016) byl počet centrálně potvrzených progresí choroby nebo úmrtí 30 událostí v rameni s přípravkem Lutathera a 78 událostí v rameni s oktreotidem LAR (tabulka 9). Počet osob, u nichž nedošlo k progresi (PFS) se u těchto dvou léčebných skupin významně lišil ($p < 0.0001$). Medián PFS u přípravku Lutathera činil 28,4 měsíce, zatímco u oktreotidu LAR byl 8,5 měsíců. Poměr rizik pro přípravek Lutathera činil 0,21 (95% CI: 0,14 – 0,33), což znamená 79% snížení rizika, že bude choroba pokračovat nebo že pacient zemře při léčbě přípravkem Lutathera v porovnání s oktreotidem LAR.

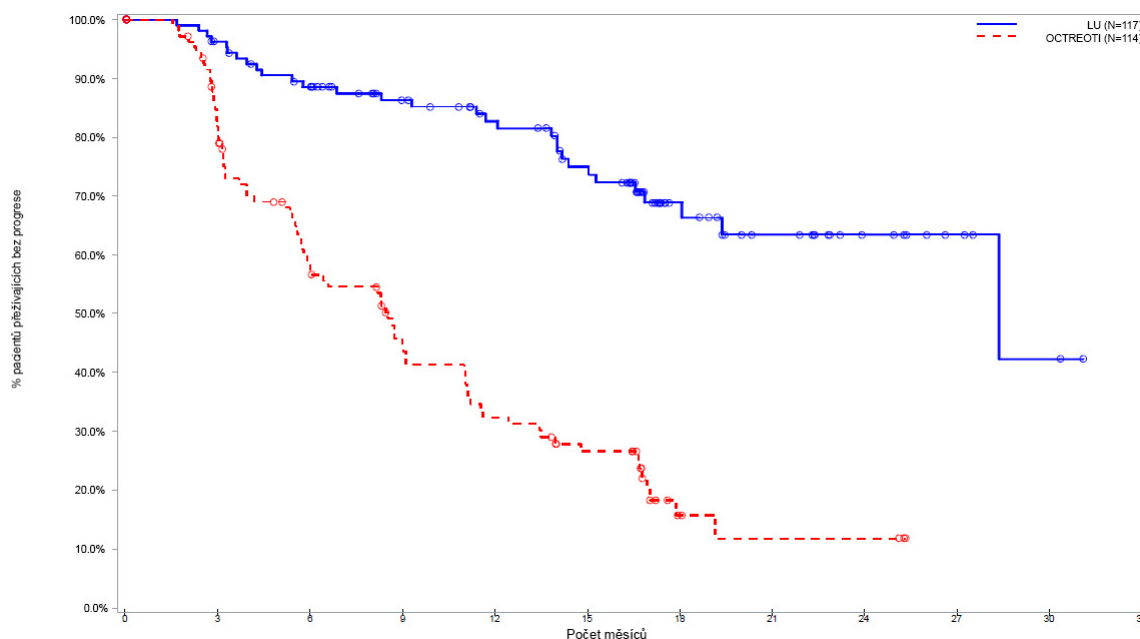
Tabulka 9. PFS zjištěné ve studii NETTER-1 fáze III studie u pacientů s progresivním zhoubným nádorem ve střední části břicha – datum ukončení 30. června 2016, (celkový analyzovaný soubor (FAS), N=231)

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

N: počet pacientů, CI: interval spolehlivosti.

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

Obr. 4. Kaplan-Maierovy křivky pacientů s progresivním zhoubným nádorem střední části břicha – datum uzavření 30. července 2016 (NETTER-1 fáze III studie; FAS, N=231)



Co se týká celkového přežití (overall survival - OS), v době průběžné analýzy (24. července 2015) bylo zaznamenáno 17 úmrtí ve větvi s přípravkem Lutathera a 31 ve větvi s oktreotidem LAR 60 mg, poměr rizik činil 0,459 ve prospěch přípravku Lutathera, nedosáhl však hladiny významnosti pro průběžnou analýzu (HR 99,9915 % CI: 0,140, 1,506). Medián OS činil 27,4 u oktreotidu LAR a nebyl dosažen u přípravku Lutathera. Aktualizace provedená přibližně o rok později (30. června 2016) ukázala podobný trend: 28 úmrtí ve větvi s přípravkem Lutathera, 43 ve větvi oktreotidu LAR 60 mg, HR 0,536 a medián OS 27,4 pro oktreotid LAR, ve větvi s přípravkem Lutathera dosud nebyl dosažen. Konečná analýza celkového přežití se předpokládá po 158 úmrtích celkem.

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

U pacientů léčených přípravkem Lutathera naznačují výsledky zlepšení celkové globální kvality života z hlediska zdraví až do 84. týdne v porovnání s pacienty ze skupiny léčené oktreotidem LAR.

Studie Erasmus fáze I/II byla monocentrická otevřená studie s jednou větví, ověřující účinnost přípravku Lutathera (čtyři dávky po 7400 MBq, aplikované v intervalu 8 týdnů) podávaného současně s roztokem aminokyselin u pacientů trpících nádory s pozitivním nálezem somatostatinového receptoru. Průměrný věk pacientů ve studii byl 58,4 roku. Většina pacientů byli Nizozemci (811), zbývající (403) pak občané jiných evropských i mimoevropských zemí. Hlavní analýza byla provedena u 811 nizozemských pacientů s různými typy nádorů s expresí somatostatinového receptoru. Hodnoty ORR (včetně úplné (CR) a částečné odpovědi (PR) podle kritérií RECIST) a doby trvání odpovědi (DoR) pro nizozemskou populaci ze souboru FAS s gastroenteropankreatickými nádory (GEP) a bronchiálními nádory NET (360 pacientů) jsou uvedeny v tabulce 10:

Tabulka 10. Nejlepší odpověď, ORR a DoR pozorované ve studii Erasmus fáze I/II u nizozemských pacientů s nádory GEP a bronchiálními nádory typu NET – (FAS, N = 360)

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

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

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

Mediány PFS a OS (celkové a pro jednotlivé typy nádorů) pro nizozemskou populaci ze souboru FAS s nádory GEP a bronchiálními NET (360 pacientů) viz tabulka 11:

Tabulka 11. Hodnoty PFS a OS pozorované ve studii Erasmus fáze I/II u nizozemských pacientů s nádory GEP a bronchiálními nádory typu NET – (FAS, N = 360)

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

PFS = přežití bez progresu; OS = celkové přežití

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Záchyt v orgánech

Čtyři hodiny po podání dochází k rychlému záchytu (^{177}Lu) lutecium-oxodotreotidu v ledvinách, nádorových lézích, játrech a slezině a u některých pacientů i v hypofýze a štítné žláze. Současné podávání roztoku aminokyselin snižuje absorpci v ledvinách a zvyšuje eliminaci radioaktivity (viz bod 4.4). Biodistribuční testy ukazují, že je (^{177}Lu) lutecium-oxodotreotid rychle odstraňován z krve. Analýza prováděná s lidskou plazmou k posouzení vazby analogické neradioaktivní sloučeniny ((^{175}Lu) lutecium-oxodotreotid) ukázala, že se asi 50 % sloučeniny váže na bílkoviny plazmy. Transchelace lutecia z (^{175}Lu) lutecium-oxodotreotidu na sérové proteiny nebyla pozorována.

Biotransformace

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

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

Tento poznatek také potvrzuje, co bylo již dříve zjištěno ve studii Erasmus fáze I/II (HPLC analýzou moči získané od jednoho pacienta hodinu po podání 1,85 MBq (^{177}Lu) lutecium-oxodotreotidu), tj. že hlavní část (91 %) této látky byla vyloučena v nezměněné podobě.

Podobné závěry přinesly i metabolické testy *in vitro* u lidských hepatocytů, kde nebyla pozorována žádná metabolická degradace (^{175}Lu) lutecium-oxodotreotidu.

Eliminace

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

Starší pacienti:

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické testy na potkanech prokázaly dobrou snášenlivost jednorázové intravenózní injekce až do dávky 4550 MBq/kg, bez jakéhokoli úhynu. Při testování „chladné“ látky (neradioaktivní (^{175}Lu) lutecium-oxodotreotid) podávané v jednorázové intravenózní injekci potkanům (v dávkách až 20 000 $\mu\text{g/kg}$) a psům (až 3200 $\mu\text{g/kg}$) byla látka dobře snášena u obou druhů a nedošlo k žádnému úhynu. Při čtyřech aplikacích (jednou za 2 týdny) této „chladné“ látky potkanům (1250 $\mu\text{g/kg}$) a psům (80 $\mu\text{g/kg}$) nebyla pozorována toxicita. Tento léčivý přípravek není určen k pravidelnému nebo kontinuálnímu podávání.

Dlouhodobé studie karcinogenity a studie mutagenity nebyly provedeny.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina octová

Natrium-acetát

Kyselina gentisová
Kyselina askorbová
Kyselina pentetová
Chlorid sodný
Hydroxid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky s výjimkou látek uvedených v bodě 4.2.

6.3 Doba použitelnosti

72 hodin od doby kalibrace.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Jedna injekční lahvička obsahuje 20,5 až 25,0 ml roztoku, což odpovídá aktivitě 7400 MBq v době infuze.

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Obecná varování

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

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

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

Jestliže při přípravě tohoto přípravku dojde k narušení celistvosti obalu a injekční lahvičky, přípravek nesmí být použit.

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

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

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

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

Podání tohoto přípravku u většiny pacientů pravděpodobně způsobí ozáření poměrně vysokou dávkou. Podávání dávky 7400 MBq může mít za následek významné ohrožení životního prostředí. Ohrožení může – podle výše podané dávky – vzniknout u nejbližších příbuzných pacientů nebo i široké veřejnosti, a tudíž je zapotřebí dodržovat pravidla ochrany před ozářením (část 4.4). Zajistěte vhodná opatření k zamezení kontaminace radioaktivitou vylučovanou pacientem podle místních předpisů.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1226/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

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

- Kritickým orgánem je kostní dřeň, při doporučené kumulativní dávce přípravku Lutathera ve výši 29600 MBq (4 dávky po 7400 MBq) však ve studiích Erasmus fázi I/II a v NETTER-1 fázi III nebylo zjištěna žádná korelace mezi hematologickou toxicitou a celkovou dávkou podané radioaktivity ani dávkou absorbovanou kostní dřeví.
- Ledviny nejsou kriticky ohroženy, pokud je podání přípravku doprovázeno infuzí vhodného roztoku aminokyselin.

Celkově lze říci, že výsledky dozimetrické analýzy provedené v rámci dozimetrické podstudie u studie NETTER-1 fáze III souhlasí s poznatky ze studie Erasmus fáze I/II a signalizují bezpečnost použitého léčebného režimu přípravkem Lutathera, tj. 4 dávek po 7400 MBq.

Tabulka 12. Odhady absorbovaných dávek (^{177}Lu) lutecium-oxodotreotidu ve studii NETTER-1 fáze III (výstup z programu OLINDA)

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

*n = 11 (pouze muži)

**n = 9 (pouze ženy)

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

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Kontroly kvality

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

Pokud při přípravě tohoto přípravku dojde k narušení lahvičky, přípravek nesmí být použit.

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

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

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Via Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Itálie

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

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

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

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

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

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

- Příbalovou informaci
- Průvodce pro pacienta

Průvodce pro pacienta bude obsahovat následující klíčové prvky:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OLOVĚNÝ KONTEJNER

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, natrium-acetát, kyselina gentisová, kyselina askorbová, kyselina pentetová, injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml, hydroxid sodný, voda pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

Injekční lahvička č.: {X}

Objem: {Y} ml

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednodávková injekční lahvička.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ



8. POUŽITELNOST

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1226/001

13. ČÍSLO ŠARŽE:

č.š.:

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

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
(INJEKČNÍ LAHVIČKA)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lutathera 370 MBq/ml infuzní roztok
Lutetii (^{177}Lu) oxodotreotidum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Jednodávková injekční lahvička.

3. POUŽITELNOST

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

4. ČÍSLO ŠARŽE:

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ



Výrobce

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

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Via Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)

Itálie

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Itálie

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

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

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Lutathera a k čemu se používá

Lutathera je radiofarmaceutický léčivý přípravek, používaný k léčbě některých (gastroenteropankreatických neuroendokrinních) nádorů, které nelze zcela odstranit chirurgicky, rozšířily se již v těle (metastázuji) a už nereagují na vaši současnou léčbu. Aby byl přípravek účinný, nádor musí mít na povrchu svých buněk tzv. somatostatinové receptory. Lutathera se na tyto receptory váže a vysílá radioaktivní záření přímo do nádorových buněk, čímž je zničí.

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

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

Přípravek Lutathera nesmí být použit

- jestliže jste alergický(á) na lutetii (^{177}Lu) oxodotreotid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná
- jestliže máte vážně poškozené ledviny

Upozornění a opatření

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

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

Zvláštní opatření při použití přípravku Lutathera je zapotřebí:

- jestliže nemáte správně vyvinuté ledviny nebo močové ústrojí,
- jestliže trpíte močovou inkontinencí (únikem moči),

- jestliže máte mírné až středně těžké chronické (dlouhodobé) onemocnění ledvin,
- jestliže jste už absolvoval(a) protinádorovou léčbu (chemoterapii),
- jestliže máte mírně změněný počet krvinek,
- jestliže máte metastázy v kostech,
- jestliže jste dříve absolvoval(a) jinou radionuklidovou terapii (léčebné ozařování),
- jestliže jste během posledních pěti let měl(a) jiný typ nádorového onemocnění.

Pokud trpíte dále uvedenými potížemi, tento přípravek nedostanete, ledaže by lékař usoudil, že jeho klinický přínos převáží možná rizika:

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a Lutathera

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

Těhotenství, kojení a plodnost

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

Přípravek Lutathera je u těhotných žen kontraindikován. Během léčby tímto léčebným přípravkem není možno kojit. Pokud je během kojení zapotřebí léčby přípravkem Lutathera, musí se dítě odstavit.

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

Během léčby přípravkem Lutathera a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení je nutno přijímat vhodná opatření k zabránění těhotenství. Tato zásada se týká pacientů obou pohlaví.

Plodnost

Ionizující záření tohoto léčivého přípravku může snížit vaši plodnost. Pokud budete chtít mít po léčbě děti, doporučuje se konzultace v genetické poradně. U pacientů/pacientek lze před zahájením léčby nabídnout kryokonzervaci (zamrazení) spermií/vajíček.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Lutathera obsahuje sodík

Tento lékařský přípravek obsahuje 0,14 mmol (nebo 3,2 mg) sodíku na ml. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se Lutathera používá

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

Doporučená dávka je 7400 MBq (megabecquerelů, což je jednotka množství radioaktivity) v jedné infuzi, která se podává celkem čtyřikrát, jednou každých 8 týdnů.

Podání přípravku Lutathera a provedení výkonu

Lutathera se podává přímo do žíly.

Vzhledem k záření tohoto přípravku během jeho podání je třeba vás izolovat od ostatních pacientů, kteří takto léčeni nejsou. Lékař vám poví, kdy můžete kontrolovaný prostor nebo nemocnici opustit.

Kromě přípravku Lutathera dostanete i infuzi aminokyselin k ochraně ledvin. Tato infuze může vyvolat nevolnost a zvracení; dostanete proto předem také injekci na zmírnění těchto potíží.

Délka výkonu

Váš lékař nukleární medicíny Vám sdělí, jak dlouho bude výkon přibližně trvat. Infuze léčivého přípravku trvá 20-30 minut; celý výkon však zabere přibližně 5 hodin.

Sledování léčby

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

Po podání přípravku Lutathera

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

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

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

Základní pravidlo

Po 7 dnů po dávce přípravku Lutathera se musíte vyhnout úzkému kontaktu s lidmi ve vaší domácnosti; snažte se držet nejméně jeden metr od nich.

Použití toalety

Toaletu musíte používat vsedě – toto platí i pro muže při močení. Je bezpodmínečně nutné, abyste pokaždé použili toaletní papír. Rovněž si pokaždé umyjte ruce, aby nedošlo ke kontaminaci kliky na dveřích. Důrazně doporučujeme chodit každý den na toaletu a v případě potřeby použít projímadlo. Navíc často pijte a snažte se močit každou hodinu v den podání přípravku a den poté. Dodržujte pitný režim podle pokynů lékaře.

Kontakt s dětmi a těhotnými ženami

Kontakt s dětmi a těhotnými ženami je důrazně doporučeno omezit po 7 dní po podání přípravku.

Partneři a členové rodiny

Po sedm dní po podání přípravku Lutathera:

- Spěte v samostatné posteli nejméně metr od ostatních. Pokud máte těhotnou partnerku, dodržujte takto oddělené spaní po 15 dnů.

Kojení

Kojení musí být zastaveno. Pokud je nezbytná léčba přípravkem Lutathera během kojení, dítě musí být odstaveno.

Těhotenství

Ionizující záření je nebezpečné pro lidský plod, proto je těhotenství kontraindikováno (vylučuje použití tohoto přípravku). Muži a ženy v plodném věku musí zamezit početí používáním účinné antikoncepce během léčby a 6 měsíců po ní.

Osoby vyžadující zvláštní asistenci

Osobám se sníženou pohyblivostí nebo upoutaným na lůžko by měl, pokud možno, zajistit asistenci pečovatel. Při poskytování asistence na toaletě doporučujeme, aby pečovatel po sedm dní po podání přípravku používal jednorázové rukavice. V případě použití speciální zdravotnických pomůcek (například cévky, kolostomických sáčků, nádoby na moč, vodní trysky nebo jiných pomůcek, které mohou být kontaminovány tělesnými tekutinami) tyto musí být vyprázdněny okamžitě do toalety a pak vyčištěny. Pokud vám někdo bude pomáhat s úklidem zvratků, krve, moči nebo stolice, měl by mít jednorázové rukavice a ty pak vyhodit do samostatného plastového sáčku na odpad (dle pokynů v dále uvedeném bodu „Doporučení k zacházení s odpadem“).

Hygiena a hygienické pomůcky

Během sedmi dní po podání přípravku přijměte tato zvláštní bezpečnostní opatření:

- Použité papírové utěrky a toaletní papír splachujte do záchodu ihned po použití.
- Po použití toalety si vždy pečlivě umyjte ruce.
- Každý den se sprchujte.
- Použité papírové kapesníčky nebo jiné materiály kontaminované tělesnými produkty (krev, moč a výkaly) splachujte do záchodu. Materiál, který nelze spláchnout, například menstruační vložky a obvazy, je nutno vhodit do samostatných plastových sáčků na odpad (dle pokynů v dále uvedeném bodu „Doporučení k zacházení s odpadem“).
- Spodní prádlo, pyžamo, prostěradla a jakékoli oblečení obsahující pot, krev nebo moč perte odděleně od prádla ostatních členů rodiny, a to standardním pracím cyklem. Není nutné používat chlorové (bělicí) přípravky ani delší máchání.

Doporučení k zacházení s odpadem

Plastové pytle s vaším odpadem uchovávejte odděleně od běžného domácího odpadu; chraňte je před dětmi a zvířaty.

Způsob likvidace tohoto odpadu vám poradí personál nemocnice. Možná jej budete nosit k likvidaci do nemocnice, nebo jej můžete skladovat po 70 dní a poté vyhodit do běžného komunálního odpadu.

Hospitalizace a akutní péče

Pokud v době tří měsíců po léčbě z nějakého důvodu potřebujete rychlou lékařskou pomoc nebo dojde k neplánované hospitalizaci, informujte tamního lékaře o povaze, datu a dávkách radiologické léčby. Tento úkol si usnadníte, pokud s sebou budete neustále nosit propouštěcí zprávu nemocnice.

Cestování

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

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

Jestliže vám bylo podáno více přípravku Lutathera, než měl(a)

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Vedlejší účinky přípravku Lutathera souvisí především s jeho radioaktivitou.

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

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

Další nežádoucí účinky: pocit na zvracení a zvracení (obvykle během prvních 24 hodin) a snížená chuť k jídlu.

S určitým zpožděním (po více než 24 hodinách po dávce) se může objevit únava.

Léčba navíc vede k odumření a rozpadu nádorových buněk, které mohou uvolnit nadměrné množství hormonů a tím zhoršit nebo způsobit problémy jako průjem, zarudnutí a návaly horka, poruchy srdeční činnosti, dušnost atd. Pokud se takové potíže objeví, informujte okamžitě ošetřujícího lékaře; možná vás pozve do nemocnice na pozorování a případnou léčbu.

Souhrn nežádoucích účinků je uveden dále a je seřazen podle jejich četnosti.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

Pocit na zvracení, zvracení, únava, nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), nedostatek bílých krvinek (lymfopenie), nedostatek červených krvinek (anémie), snížená chuť k jídlu, snížení počtů všech krvinek (pancytopenie)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

Nedostatek bílých krvinek (leukopenie nebo neutropenie), bolest svalů, vypadávání vlasů na spáncích - "kouty" (alopecie), roztažení břicha (pocit nadýmání), průjem, závratě, reakce nebo otoky v místě injekce, poruchy chuti, bolest v místě injekce, bolesti hlavy, vysoký nebo nízký krevní tlak, otoky končetin, abnormální výsledky ledvinových testů z krve (zvýšená hladina kreatininu), bolesti břicha (celého a nadbřišku), zácpa, abnormální výsledky jaterních testů z krve, zarudnutí a návaly horka, zvýšená hladina cukru v krvi, mdloby, selhání ledvin (včetně jejich akutního poškození), dehydratace (odvodnění organismu), pálení žáhy (dyspepsie), krev v moči, abnormální výsledky testů z moči (přítomnost sérových proteinů), zhoršení funkce štítné žlázy, dušnost, zánět žaludku (gastritida), abnormálně vysoké množství žlučového barviva (bilirubinu) v krvi (hyperbilirubinémie), abnormální výsledky krevních testů (hypomagnezémie a hyponatrémie – nedostatek hořčíku a sodíku), onemocnění podobné chřipce, zimnice, nádorové onemocnění kostní dřeně (myelodysplastický syndrom), nutnost transfuze krve.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

Bolest, bolest v podbřišku, nepříjemné pocity v oblasti břicha, bolest v zažívacím traktu, abnormální hromadění tekutiny v břiše, neprůchodnost střev (zejména tenkého), bolest v ústech a hltanu, zánět úst a rtů, suchá ústa, porucha čichu, abnormální funkce slinivky břišní, akutní zánět slinivky břišní, zánět tlustého střeva, krev ve stolici, černá stolice, úzkost, rychlý a nepravidelný srdeční tep, rychlé, nepravidelné a prudké bušení srdce (palpitace), nepříjemné pocity na prsou, zánět spojivek, poruchy

oka, suchá kůže, nadměrné a vydatné pocení, svědění celého těla, trombocytopenická purpura (nízký počet krevních destiček vedoucí k častějšímu a závažnějšímu krvácení a modřinám), lokální otok a otok obličeje, mravenčení nebo pocit brnění (píchání, pálení, nebo znecitlivění), narušená funkce mozku v důsledku onemocnění jater, abnormální výsledky krevních testů (hypernatrémie – příliš mnoho sodíku, hypofosfatémie, hyperkalcémie, hypokalcémie – příliš mnoho/nedostatek vápníku, hypoalbuminémie, snížení hladiny draslíku, zvýšená koncentrace močoviny, zvýšená hladina glykosylovaného hemoglobinu, snížení hematokritu, přítomnost katecholaminů, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu, kreatininfosfokinázy a laktátu), nízká hladina cukru v krvi, plynatost, abnormální výsledky vyšetření moči (přítomnost leukocytů), zvýšená hladina parathormonu (hormonu příštítných tělísek) v krvi, akutně nebo chronicky abnormální množení bílých krvinek, rozpuštění nebo zničení buněk (syndrom nádorového rozpadu), horečka, vyrážka, bledost kůže, studené okrajové části těla, poruchy spánku (ospalost), halucinace, močová inkontinence (únik moči), rozšíření cév, závrať (točení hlavy), malátnost, poruchy způsobené nádorovým rozpadem, snížení hmotnosti, nádorové onemocnění kostní dřeně (akutní myeloidní leukémie), selhání kostní dřeně, zánět močového měchýře (cystitida), úmrtí, infarkt, zánět plic, nahromadění neobvyklého množství tekutiny kolem plic (pleurální výpotek), zvýšené vylučování hlenu, poruchy funkce ledvin nebo prerenální funkce (poruchy ledvin kvůli jejich nedostatečnému zásobení krví), svalové křeče, karcinoidní krize (dlouhodobé zrudnutí, dušnost, bolest hlavy), abnormální pocity, tělesné postižení, dezorientace, abnormální nález na EKG (prodloužení QT intervalu), šok způsobený těžkou poruchou srdeční funkce (kardiogenní šok), závrať při postavení se (ortostatická hypotenze), zánět žil (flebitida), pocit dušení, zvracení krve, abnormální odtok žluče z jater do dvanáctníku (cholestáza), poškození nebo překrvení jater, abnormálně vysoká kyselost krve a jiných tělních tkání (metabolická acidóza), zlomenina klíční kosti, ve výjimečných případech byly hlášeny chirurgické a jiné lékařské výkony (polypektomie, zavedení stentu, zavedení žaludeční sondy, dialýza, drenáž dutiny břišní a drenáž abscesu).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nukleární medicíny. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Lutathera uchovávat

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

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Lutathera nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku za výrazem EXP.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby bylo okolí chráněno před radiací.

6. Obsah balení a další informace

Co Lutathera obsahuje

- Léčivou látkou je lutetii (^{177}Lu) oxodotreotidum. Jeden ml infuzního roztoku obsahuje ke dni a hodině kalibrace lutetii (^{177}Lu) oxodotreotidum 370 MBq.
- Pomocnými látkami jsou: kyselina octová, natrium-acetát, kyselina gentisová, kyselina askorbová, kyselina pentetová (DTPA), 9 mg/ml (0,9 %) injekční roztok chloridu sodného, voda pro injekci (viz bod 2, „Lutathera obsahuje sodík“).

Jak Lutathera vypadá a co obsahuje toto balení

Lutathera je čirý a bezbarvý roztok pro infuzi, dodávaný v injekční lahvičce z bezbarvého skla, uzavřené pryžovou zátkou a hliníkovou pertlí. Jedna injekční lahvička obsahuje 20,5 až 25,0 ml roztoku, což odpovídá aktivitě 7400 MBq v době infuze.

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

Držitel rozhodnutí o registraci:

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Francie

Výrobci

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

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Via Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Itálie

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

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

**AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,
LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK**
Advanced Accelerator Applications
Tel/Tél/Τηλ/Сімі: + 33 4 50 99 30 70

IE/UK
Advanced Accelerator Applications UK Limited
Tel: + 44 1761 404 277

CY, EL
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: + 30 22920 63900

IT
Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Tel: + 39 0125 561211

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

PL
Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.
Tel: + 48 22 572 15 55

DK, EE, FI, NO, SE
SAM Nordic
Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

PT
Advanced Accelerator Applications (Portugal),
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 211 212 018

ES
Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Tel: + 34 97 660 0126

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

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

Viz Souhrn údajů o přípravku.