

Nazwa produktu leczniczego

Lutathera 370 MBq/ml roztwór do infuzji

Postać i skład

Roztwór do infuzji. 1 ml roztworu zawiera 370 MBq lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) w dniu i godzinie kalibracji. Całkowita aktywność produktu leczniczego w jednodawkowej fiołce wynosi 7 400 MBq w dniu i godzinie infuzji. Biorąc pod uwagę stałą aktywność wolumetryczną 370 MBq/ml w dniu i godzinie kalibracji, każda fiołka zawiera objętość w zakresie od 20,5 do 25,0 ml roztworu w celu zapewnienia wymaganej aktywności w dniu i godzinie infuzji.

Cechy fizyczne

Okres półtrwania lutetu-177 wynosi 6,647 dni. Lutet-177 ulega rozpadowi, któremu towarzyszy emisja cząstek β^- , do stabilnego hafnu-177 z najliczniej występującymi cząstkami β^- (79.3%) o maksymalnej energii 0,498 MeV. Średnia energia cząstek beta wynosi w przybliżeniu 0,13 MeV. Rozpadowi towarzyszy również promieniowanie gamma o niskiej energii wynoszące przykładowo 113 keV (6,2%) i 208 keV (11%).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden ml roztworu zawiera maksymalnie 0,14 mmol (3,2 mg) sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz ChPL.

Wskazania

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

Dawkowanie

Ważne instrukcje dotyczące bezpieczeństwa stosowania

Lek Lutathera powinien być podawany wyłącznie przez osoby upoważnione do obchodzenia się z preparatami radiofarmaceutycznymi w wyznaczonych warunkach klinicznych i po przeprowadzeniu oceny przez lekarza posiadającego odpowiednie przygotowanie.

Identyfikacja pacjenta

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

Dawkowanie

Dorośli

Zalecany schemat leczenia lekiem Lutathera u dorosłych obejmuje 4 infuzje po 7 400 MBq każda.

Zalecany odstęp pomiędzy każdym podaniem wynosi 8 tygodni (± 1 tydzień).

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

Roztwór aminokwasów

W celu ochrony nerek roztwór aminokwasów zawierający L-lizynę i L-argininę należy podawać dożylnie przez 4 godziny (patrz skład w Tabelach 1 i 2). Infuzję roztworu aminokwasów należy rozpocząć na 30 minut przed rozpoczęciem infuzji lekiem Lutathera. Preferowaną metodą postępowania jest infuzja roztworu aminokwasów i produktu Lutathera przez oddzielny dostęp dożylny, każdy na innym ramieniu

pacjenta. Jeśli jednak założenie dwóch linii dożylnych nie jest możliwe z uwagi na słaby dostęp dożylny lub preferencje obowiązujące w danej instytucji/warunki kliniczne, roztwór aminokwasów i produktu leczniczego Lutathera może być podawany we wlewie przez tę samą linię infuzyjną wyposażoną w zawór trójdrożny, uwzględniając prędkość przepływu i utrzymanie dostępu żylnego. Nie należy zmniejszać dawki roztworu aminokwasów, nawet w przypadku podawania zmniejszonej dawki produktu leczniczego Lutathera.

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

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

Tabela 1 Skład złożonego roztworu aminokwasów

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

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

Tabela 2 Specyfikacja dostępnych w sprzedaży roztworów aminokwasów

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

Monitorowanie leczenia

Przed każdym podaniem i podczas leczenia lekiem Lutathera wymagane jest przeprowadzanie testów laboratoryjnych oceniających stan pacjenta i dostosowujących w razie potrzeby protokół terapeutyczny (dawkę, odstępy pomiędzy kolejnymi infuzjami i liczbę infuzji) (patrz Tabela 3).

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

- Badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny [Hb], liczbę białych krwinek z rozmazem, liczbę płytek krwi)
- Czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny wyliczone według wzoru Cockcrofta-Gaulta)

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

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

Modyfikacja dawki

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

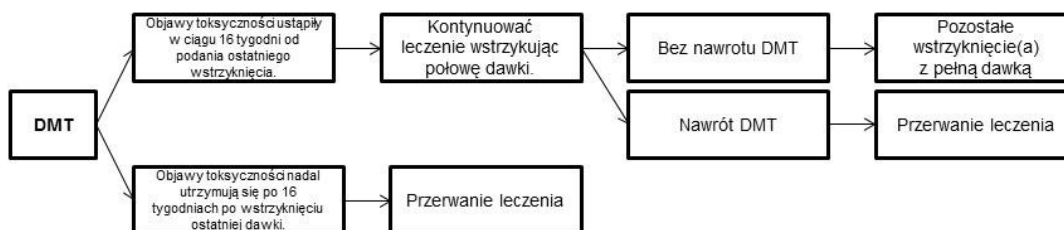
Tabela 3 Zalecane modyfikacje dawki leku Lutathera z powodu działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie działania niepożądanego	Modyfikacja dawki
Małopłytkowość	Pierwszy epizod: Stopień 2 (płytki krwi $<75 - 50 \times 10^9/l$) Stopień 3 (płytki krwi $<50 - 25 \times 10^9/l$) Stopień 4 (płytki krwi $<25 \times 10^9/l$)	Wstrzymać podanie dawki aż do całkowitego lub częściowego ustąpienia (stopień 0 do 1). Wznowić podawanie leku Lutathera w dawce $3\,700\text{ MBq}$ (100 mCi) u pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem działania niepożądanego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje małopłytkowości stopnia 2, 3 lub 4, należy podać lek Lutathera w dawce $7\,400\text{ MBq}$ (200 mCi) przy kolejnym podaniu. Należy trwale zakończyć leczenie lekiem Lutathera w przypadku wystąpienia małopłytkowości stopnia 2 lub większego wymagającej zastosowania odstępu między dawkami dłuższego niż 16 tygodni.
	Nawrót działania niepożądanego w stopniu 2, 3 lub 4	Trwale zakończyć leczenie lekiem Lutathera.

Niedokrwistość i neutropenia	Pierwszy epizod niedokrwistości: Stopień 3 (Hb <8,0 g/dl); wskazana transfuzja Stopień 4 (następstwa zagrażające życiu) Pierwszy epizod neutropenii: Stopień 3 (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) <1,0 – 0,5 x 10⁹/l) Stopień 4 (ANC <0,5 x 10⁹/l)	Wstrzymać podanie dawki aż do całkowitego lub częściowego ustąpienia (stopień 0, 1 lub 2). Wznowić podawanie leku Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem działania niepożądanego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje niedokrwistości lub neutropenii stopnia 3 lub 4, należy podać lek Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu. Należy trwale zakończyć leczenie lekiem Lutathera w przypadku wystąpienia niedokrwistości lub neutropenii stopnia 3 lub większego wymagających zastosowania odstępu między dawkami dłuższego niż 16 tygodni.
	Nawrót działania niepożądanego w stopniu 3 lub 4	Trwale zakończyć leczenie lekiem Lutathera.
Nefrotoksyczność ¹	Pierwszy epizod:• Klirens kreatyniny poniżej 40 ml/min; obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta w oparciu o faktyczną masę ciała lub • Zwiększenie względem początkowego stężenia kreatyniny w surowicy o 40% lub • Zmniejszenie względem początkowego klirensu kreatyniny o 40%; obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta w oparciu o faktyczną masę ciała.	Wstrzymać podanie dawki aż do ustąpienia lub powrotu do wartości początkowych. Wznowić podawanie leku Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z ustąpieniem działania niepożądanego lub powrotem do stanu początkowego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje toksycznego działania na nerki, należy podać lek Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu. Trwale zakończyć podawanie leku Lutathera z powodu toksycznych działań na nerki wymagających zastosowania odstępu między dawkami dłuższego niż 16 tygodni.
	Nawracająca nefrotoksyczność	Trwale zakończyć podawanie leku Lutathera.

Hepatotoksyczność	Pierwszy epizod: - Bilirubinemia przekraczająca 3 razy górną granicę normy (stopnia 3 lub 4) lub - Stężenie albumin w surowicy krwi mniejsze niż 30 g/l z INR >1,5	Wstrzymać podanie dawki aż do ustąpienia lub powrotu do wartości początkowych. Wznowić podawanie leku Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z ustąpieniem działania niepożądanego lub powrotem do stanu początkowego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje toksycznego działania na wątrobę, podać lek Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu. Trwale zakończyć podawanie leku Lutathera z powodu toksycznych działań na wątrobę wymagających zastosowania odstępu między dawkami dłuższego niż 16 tygodni.
	Nawracająca hepatotoksyczność	Trwale zakończyć podawanie leku Lutathera.
Każde inne działanie toksyczne stopnia 3 lub stopnia 4 według CTCAE* o możliwym związku z lekiem Lutathera	Stopień 3 lub 4	Wstrzymać podanie dawki aż do całkowitego lub częściowego ustąpienia (stopień 0 do 2). Wznowić podawanie leku Lutathera w dawce 3 700 MBq (100 mCi) u pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem działania niepożądanego. Jeśli podanie zmniejszonej dawki nie spowoduje działania niepożądanego stopnia 3 lub 4, należy podać lek Lutathera w dawce 7 400 MBq (200 mCi) przy kolejnym podaniu. Trwale zakończyć podawanie leku Lutathera z powodu działania toksycznego stopnia 3 lub większego, wymagającego zastosowania odstępu między dawkami dłuższego niż 16 tygodni.
	Nawrót działania w stopniu 3 lub 4	Trwale zakończyć podawanie leku Lutathera.
¹ Nie ma konieczności modyfikacji dawki z powodu toksycznych działań hematologicznych stopnia 3 lub stopnia 4 tylko z powodu limfopenii. * CTCAE: Standardowe Kryteria Terminologiczne Działań Niepożądanych National Cancer Institute		

Ilustracja 1 Przegląd instrukcji modyfikacji dawki



DMT: Toksyczność powodująca modyfikację dawki

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dodatkowe informacje dotyczące leczenia pacjentów z toksycznymi działaniami na nerki patrz ChPL.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na możliwość zwiększonego narażenia na promieniowanie jonizujące u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne jest dokładne rozważenie dawki radioaktywności, jaka ma być podana. Nie badano profilu farmakokinetycznego i bezpieczeństwa lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) u pacjentów z wyjściowymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 razy górnej granicy normy, niezależnie od poziomu AST). Pacjenci z wyjściowymi zaburzeniami

czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny całkowitej >3 razy górnej granicy normy lub z albuminemią <30 g/l i INR $>1,5$ powinni być leczeni lekiem Lutathera wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z wyjściowymi łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dodatkowe informacje dotyczące leczenia pacjentów z toksycznymi działaniami na wątrobę patrz ChPL.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lutathera u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane dotyczące młodzieży w wieku 12 lat i starszej przedstawiono w ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

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

Instrukcja podawania

Zalecaną dawkę można podać metodą grawitacyjną, metodą z użyciem pompy perystaltycznej lub pompy strzykawkowej. Osoby z fachowego personelu medycznego prowadzące leczenie pacjenta mogą wykorzystać inne metody podania, uznawane za odpowiednie i bezpieczne, zwłaszcza, jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki.

Stosując metodę grawitacyjną lub pompę perystaltyczną produkt leczniczy Lutathera należy podawać w infuzji bezpośrednio z oryginalnego pojemnika. Metodę z użyciem pompy perystaltycznej lub pompy strzykawkowej należy stosować podając zmniejszoną dawkę produktu leczniczego Lutathera po modyfikacji dawki z powodu działania niepożądanego (patrz Tabela 3 w punkcie 4.2 ChPL). Zastosowanie metody grawitacyjnej do podania zmniejszonej dawki produktu leczniczego Lutathera może spowodować podanie nieprawidłowej objętości produktu leczniczego Lutathera, jeśli dawka nie zostanie dostosowana przed podaniem. Należy uwzględnić środki ochrony radiologicznej dotyczące bezpieczeństwa niezależnie od wybranej metody podania (patrz ChPL).

W poniższej tabeli podsumowano całą procedurę podawania leku Lutathera:

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

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

Instrukcja dotycząca metody przygotowania i metod podania dożylnego, patrz ChPL.

Zalecenia w przypadku wynaczynienia, patrz ChPL.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL, stwierdzona lub podejrzewana ciąża lub gdy nie można wykluczyć ciąży (patrz ChPL), pacjenci z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny <30 ml/min.

Środki ostrożności/Ostrzeżenia

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

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

Mielosupresja

Z uwagi na potencjalne wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych należy kontrolować morfologię krwi przed rozpoczęciem leczenia i przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Lutathera podczas leczenia oraz do ustąpienia wszelkich ewentualnych działań toksycznych. Pacjenci z zaburzeniami czynności szpiku kostnego oraz pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub teleradioterapię (obejmującą ponad 25% szpiku kostnego) mogą podlegać większemu ryzyku toksycznych działań hematologicznych podczas leczenia lekiem Lutathera. Nie zaleca się leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia (np. Hb <4,9 mmol/l lub 8 g/dl, płytki krwi <75 g/l lub $75 \times 10^9/l$ leukocyty < $2 \times 10^9/l$), chyba, że zaburzenia są spowodowane wyłącznie limfopenią.

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka

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

Toksyczny wpływ na nerki

Ponieważ lutetu oksodotreotyd (^{177}Lu) jest niemal wyłącznie usuwany przez nerki, konieczne jest jednoczesne podawanie roztworu aminokwasów zawierającego aminokwasy L-lizynę i L-argininę. Roztwór aminokwasów przyczyni się do zmniejszenia ponownego wchłaniania lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) przez kanaliki proksymalne, powodując istotne zmniejszenie dawki pochłoniętej przez nerki. Po podaniu zalecanego roztworu aminokwasów w infuzji trwającej 4 godziny, zgłaszano średnie zmniejszenie narażenia na promieniowanie jonizujące w nerkach wynoszące około 47%. Pacjentów należy zachęcić do utrzymywania stanu nawodnienia i częstego oddawania moczu przed, w dniu infuzji i w kolejnym dniu po podaniu leku Lutathera (np. picie 1 szklanki wody co godzinę). Czynność nerek oznacza się za pomocą stężenia kreatyniny w surowicy i należy oceniać wyliczony klirens kreatyniny za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie i co najmniej przez pierwszy rok po leczeniu. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia lub z anomaliami układu moczowego mogą podlegać zwiększonemu ryzyku działań toksycznych z powodu zwiększonego narażenia na napromienianie (patrz ChPL). U pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min należy także uwzględnić zwiększone ryzyko przemijającej hiperkalemii z powodu podania roztworu aminokwasów (patrz Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące jednoczesnego podawania roztworu aminokwasów o ochronnym działaniu na nerki).

Toksyczne działanie na wątrobę

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

Nadwrażliwość

W okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lutathera zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości (w tym pojedyncze zdarzenia obrzęku naczynioruchowego) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości trwającą infuzję produktu leczniczego Lutathera należy natychmiast zakończyć. Należy zapewnić natychmiastowy dostęp do odpowiednich produktów leczniczych i sprzętu niezbędnego w postępowaniu z takimi reakcjami.

Nudności i wymioty

Aby zapobiec nudnościom i wymiotom związanym z leczeniem na co najmniej 30 minut przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów należy podać w bolusie dożylnym produkt leczniczy przeciwwymiotny, aby osiągnąć pełną skuteczność przeciwwymiotną produktu.

Jednoczesne stosowanie analogów somatostatyny

Somatostatyna i jej analogi wiążą się kompetycyjnie z receptorami somatostatyny i mogą zakłócać skuteczność leku Lutathera.

Neuroendokrynnny przełom hormonalny

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

Zespół rozpadu guza

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

Zasady ochrony radiologicznej

Pacjenci leczeni lekiem Lutathera powinni być izolowani od innych osób podczas podawania i do czasu osiągnięcia limitów promieniowania określonych przez obowiązujące przepisy, zwykle w ciągu 4-5 godzin od podania produktu leczniczego. Osoba z fachowego personelu medycznego powinna określić, kiedy pacjent może opuścić kontrolowany obszar szpitala, tj. kiedy narażenie na promieniowanie jonizujące osób trzecich nie przekracza limitów określonych w przepisach.

Po podaniu leku Lutathera pacjent powinien być zachęcany do utrzymywania stanu nawodnienia i częstego oddawania moczu przed, w dniu podania i w kolejnym dniu po podaniu produktu leczniczego Lutathera (np. picie 1 szklanki wody co godzinę) w celu ułatwienia usuwania. Ponadto należy zalecić pacjentowi codzienne wypróżnienia, a w razie potrzeby użycie środka o działaniu przeczyszczającym. Mocz i kał należy usuwać zgodnie z krajowymi zarządzeniami.

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

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

Po każdym podaniu należy wziąć pod uwagę następujące zalecenia ogólne, a także procedury i regulacje obowiązujące na szczeblu krajowym, lokalnym i w danej instytucji:

- W ciągu 7 dni należy unikać bliskich kontaktów (w odległości mniejszej niż 1 metr) z innymi osobami.

- W przypadku dzieci i (lub) kobiet w ciąży bliski kontakt (w odległości mniejszej niż 1 metr) należy ograniczyć do czasu poniżej 15 minut na dobę przez 7 dni.
- Pacjenci powinni spać w oddzielnej sypialni niż inne osoby przez 7 dni.
- Pacjenci nie powinni spać w tej samej sypialni z dziećmi i (lub) kobietami w ciąży przez 15 dni.

Zalecane pomiary w przypadku wynaczynienia

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

Wszystkie materiały urządzeń do podawania powinny być zatrzymane w celu pomiaru aktywności resztkowej i aktywności rzeczywiście podanej oraz na koniec należy określić dawkę pochłoniętą. Obszar wynaczynienia należy zaznaczyć niezmywalnym markerem i, jeśli możliwe, wykonać zdjęcie. Ponadto zaleca się zapisanie godziny wynaczynienia i szacunkowej objętości wynaczynienia.

Aby kontynuować infuzję leku Lutathera, konieczne jest użycie nowego cewnika, jeśli możliwe, założonego w żyłę w drugim ramieniu.

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

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

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

Pacjenci z nietrzymaniem moczu

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

Pacjenci z przerzutami do mózgu

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

Wtórne nowotwory złośliwe

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

Inni pacjenci z czynnikami ryzyka

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

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

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Należy zalecić pacjentkom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Lutathera (patrz ChPL).

Pacjentom, których partnerki są w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Lutathera (patrz ChPL).

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

Hiperkaliemia

U pacjentów otrzymujących argininę i lizynę może wystąpić przejściowe zwiększenie stężenia potasu w surowicy, które zazwyczaj powraca do normy w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji aminokwasów. Pacjenci ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia przejściowej hiperkaliemii (patrz ChPL).

Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć przed każdym podaniem roztworu aminokwasów. W przypadku hiperkaliemii należy sprawdzić u pacjenta występowanie w wywiadzie hiperkaliemii i jednocześnie stosowane produkty lecznicze. Hiperkaliemię należy odpowiednio skorygować przed rozpoczęciem infuzji.

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

Podczas infuzji należy monitorować parametry życiowe, niezależnie od wyjściowego stężenia potasu w surowicy. Należy zachęcić pacjentów do utrzymania nawodnienia i częstego oddawania moczu przed, w dniu podania i w kolejnym dniu po podaniu (np. picie 1 szklanki wody co godzinę), co ułatwi eliminację nadmiaru potasu z surowicy.

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

Niewydolność serca

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

Kwasica metaboliczna

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

Szczególne ostrzeżenia

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera maksymalnie 3,5 mmol (81,1 mg) sodu na fiolę, co odpowiada 4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Środki ostrożności dotyczące narażenia środowiska podano w ChPL.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

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

Bardzo często: trombocytopenia², limfopenia³, niedokrwistość⁴, pancytopenia, zmniejszenie łaknienia, nudności, wymioty, męczliwość¹. **Często:** oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową (zespół mielodysplastyczny), leukopenia⁵, neutropenia⁶, wtórna niedoczynność tarczycy, hiperglikemia, odwodnienie, hipomagnezemia, hiponatremia, zaburzenia snu, zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból głowy¹⁰, letarg, omdlenie, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, nadciśnienie⁷, nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, niedociśnienie, duszność, wzdęcie brzucha, biegunka, ból brzucha, zaparcie, ból w nadbrzuszu, niestrawność, zapalenie żołądka, hiperbilirubinemia⁹, łysienie, ból mięśniowo-

szkieletowy⁸, skurcz mięśni, ostre uszkodzenie nerek, krwimocz, niewydolność nerek, proteinuria, reakcje w miejscu wstrzyknięcia¹¹, obrzęki obwodowe, ból w miejscu podania, dreszcze, objawy grypopodobne, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia GGT*, zwiększenie stężenia ALT**, zwiększenie stężenia AST***, zwiększenie stężenia ALP**** we krwi, przetoczenie krwi. **Niezbyt często:** zapalenie spojówek, zakażenie układu oddechowego, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie płuc, półpasiec, półpasiec oczny, grypa, zakażenia gronkowcowe, bakteremia gronkowcowa, ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka, przewlekła białaczka mielomonocytowa, oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową, niedokrwistość nerkopochodna, zaburzenia szpiku kostnego, płamica małopłytkowa, nadwrażliwość, niedoczynność tarczycy, cukrzyca, przełom rakowiaka, nadczynność przytarczyc, hipoglikemia, hipernatremia, hipofosfatemia, zespół rozpadu guza nowotworowego, hiperkalcemia, hipokalcemia, hypoalbuminemia, kwasica metaboliczna, lęk, omamy, dezorientacja, mrowienie, encefalopatia wątrobowa, parestezje, omamy węchowe, senność, ucisk na rdzeń kręgowy, zaburzenia oka, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, migotanie przedsionków, kołatanie serca, zawał serca, dławica piersiowa, wstrząs kardiogeny, rozszerzenie naczyń krwionośnych, obwodowe uczucie zimna, bladość, hipotonia ortostatyczna, zapalenie żył, ból części ustnej gardła, wysięk opłucnowy, wzmożone wydzielanie, płwociny, uczucie dławienia, suchość w ustach, wzdęcia, wodobrzusze, bóle żołądkowo-jelitowe, zapalenie jamy ustnej, obecność świeżej krwi w kale, dyskomfort w jamie brzusznej, niedrożność jelit, zapalenie okrężnicy, ostre zapalenie trzustki, krwawienie z odbytu, smoliste stolce, ból w podbrzuszu, krwawe wymioty, puchlina brzuszna krwista, niedrożność jelit, zmniejszenie stężenia enzymów trzustkowych, uszkodzenie wątrobowokomórkowe, cholestaza, przekrwienie wątroby, niewydolność wątroby, wysypka, suchość skóry, obrzęk twarzy, nadmierne pocenie się, uogólniony świąd, leukocyturia, nietrzymanie moczu, zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej, zaburzenia czynności nerek, ostra przednerkowa niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, gorączka, złe samopoczucie, ból, zgony, samopoczucie odbiegające od normy, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej, zmniejszenie stężenia hematokrytu, białko w moczu, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, katecholaminy we krwi, zwiększenie stężenia białka c-reaktywnego, złamanie obojczyka, drenaż jamy brzusznej, dializa, wprowadzenie zgłębnika do przewodu pokarmowego, założenie stentu, drenaż ropnia, pobranie szpiku kostnego, polipektomia, niepełnosprawność fizyczna. **Nieznana:** obrzęk naczynioruchowy.

- ¹ Obejmuje astenię i męczliwość
- ² Obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek
- ³ Obejmuje limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów
- ⁴ Obejmuje niedokrwistość i zmniejszenie stężenia hemoglobiny
- ⁵ Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek
- ⁶ Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilów
- ⁷ Obejmuje nadciśnienie i przełom nadciśnieniowy
- ⁸ Obejmuje bóle stawów, ból w kończynie, ból pleców, ból boku, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej i ból szyi
- ⁹ Obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemię
- ¹⁰ Obejmuje ból głowy i migrenę
- ¹¹ Obejmuje reakcję w miejscu podania, nadwrażliwość w miejscu podania, stwardnienie w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania
- * Gamma-glutamylotransferaza
- ** Aminotransferaza alaninowa
- *** Aminotransferaza asparaginianowa
- **** Fosfataza alkaliczna

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

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

W badaniu NETTER-1 najmniejsza liczba płytek krwi wystąpiła po medianie 5,1 miesiąca od przyjęcia pierwszej dawki. Spośród 59 pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość u 68% liczba płytek krwi powróciła do wartości wyjściowych lub do wartości z zakresu normy. Mediana czasu do regeneracji liczby płytek krwi wyniosła 2 miesiące. U piętnastu z dziewiętnastu pacjentów bez udokumentowanej regeneracji płytek krwi liczba płytek krwi była wyższa niż nadir ich wartości.

Toksyczny wpływ na nerki

Lutetu oksodotreotyd (¹⁷⁷Lu) jest wydalany przez nerki.

Długotrwały trend dotyczący postępującego pogarszania czynności filtracji kłębuszkowej wykazany w badaniach klinicznych potwierdza, że nefropatia związana z lekiem Lutathera jest przewlekłą chorobą nerek, która rozwija się w miesiącach i latach następujących po narażeniu na produkt leczniczy. Zaleca się przeprowadzenie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia lekiem Lutathera u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dodatkowe informacje szczegółowe patrz ChPL. Stosowanie leku Lutathera jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny <30 ml/min (patrz ChPL)

Neuroendokrynnny przełom hormonalny

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

Dzieci i młodzież

Na podstawie opublikowanego piśmiennictwa oraz danych klinicznych pochodzących od 11 nastoletnich pacjentów z GEP-NET lub guzem chromochłonnym lub przyzwojakiem (ang. *paranglioma*, PPGL) z ekspresją receptorów somatostatyny, włączonych do badania NETTER-P, nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Pozwolenie Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr: EU/1/17/1226/001.

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Rpz).

Podmiot odpowiedzialny: Advanced Accelerator Applications, 8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville, 92500 Rueil-Malmaison, Francja

Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA W Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. (22) 375 4 888

Opracowano: 11/2025