

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 370 MBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid på kalibreringsdatoen og -tidspunktet.

Den samlede mængde radioaktivitet pr. enkeltdosis hætteglas er 7.400 MBq på datoen og -tidspunktet for infusionen. Givet den faste volumetriske aktivitet på 370 MBq/ml på datoen og tidspunktet for kalibreringen, justeres volumen af opløsningen mellem 20,5 og 25 ml for at opnå den nødvendige mængde radioaktivitet på datoen og tidspunktet for infusionen.

### Fysiske karakteristika

Lutetium-177 har en halveringstid på 6,647 dage. Lutetium-177 henfalder ved  $\beta^-$ -emission til stabil hafnium-177 med den mest dominerende  $\beta^-$  (79,3 %) i besiddelse af en maksimal energi på 0,497 MeV. Den gennemsnitlige betaenergi er ca. 0,13 MeV. Der udsendes også lav gammaenergi, f.eks. ved 113 keV (6,2 %) og 208 keV (11 %).

### Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 0,14 mmol (3,2 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til svag lys gul opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Lutathera er indiceret til behandling af inoperable eller metastatiske, progressive, veldifferentierede (G1 og G2), somatostatin-receptor-positive gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i voksne patienter.

### 4.2 Dosering og administration

Lutathera må kun administreres af personer, som har autorisation til at arbejde med radioaktive lægemidler i et dertil egnet klinisk miljø (se pkt. 6.6) og efter at patienten er blevet evalueret af en kvalificeret læge.

### Patientidentifikation

Inden behandling med Lutathera påbegyndes, skal der udføres somatostatin-receptor-imagografi (scintigrafi eller positronemissionstomografi [PET]) for at bekræfte overekspression for disse receptorer i tumorvævet med et tumoroptyag, som er mindst lige så højt som normalt leveroptyag.

## Dosering

### Voksne

Det anbefalede behandlingsregime med Lutathera til voksne består af 4 infusioner, som hver indeholder 7.400 MBq. Det anbefalede interval imellem hver administration er 8 uger.

Information om dosismodifikation til håndtering af svære eller uacceptable bivirkninger findes i de respektive afsnit nedenfor.

### Aminosyreopløsning

Med henblik på at minimere strålingseksponering af nyrene skal en aminosyreopløsning administreres intravenøst over 4 timer. Infusionen af aminosyreopløsningen skal påbegyndes 30 minutter inden infusionen af Lutathera påbegyndes.

Aminosyreopløsningen kan forberedes som et blandingsprodukt i overensstemmelse med hospitalets retningslinjer for forberedelse af sterile lægemidler og i henhold til sammensætningen angivet i Tabel 1.

**Tabel 1**      **Sammensætning af den blandede aminosyreopløsning**

<b>Blanding</b>	<b>Mængde</b>
L-lysin HCl	25 g*
L-arginin HCl	25 g**
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, eller vand til injektionsvæsker	1 L
*svarende til 20,0 g lysin **svarende til 20,7 g arginin	

Alternativt kan der anvendes kommercielt tilgængelige aminosyreopløsninger, hvis disse er i overensstemmelse med specifikationerne beskrevet i Tabel 2.

**Tabel 2**      **Specifikationer for kommercielt tilgængelige aminosyreopløsninger**

<b>Karakteristika</b>	<b>Specifikationer</b>
L-lysin HCl-indhold	Mellem 18 og 25 g*
L-arginin HCl-indhold	Mellem 18 og 25 g**
Volumen	1 til 2 l
Osmolalitet	<1.200 mOsmol/kg
*svarende til 14,4-20 g lysin **svarende til 14,9-20,7 g arginin	

En aminosyreopløsning, der kun indeholder lysin og arginin i de mængder, der er specificeret i Tabel 1, anses for det foretrukne lægemiddel på grund af den lavere infusionsvolumen og den lavere osmolalitet.

### Behandlingsmonitorering

Før hver administration og under behandlingen skal der foretages laboratorietests for løbende at vurdere patientens tilstand og tilpasse den terapeutiske protokol, om nødvendigt (dosis, infusionsinterval, antal infusioner).

Det mindste antal påkrævede laboratorietests før hver infusion er:

- Hæmatologi (hæmoglobin [Hb], leukocytaltal, trombocytaltal)
- Nyrefunktion (serumkreatinin og kreatinin-clearance)
- Leverfunktion (alanin-aminotransferase [ALAT], aspartat-aminotransferase [ASAT], serumalbumin, bilirubin)

Disse laboratorietests skal foretages mindst én gang i de 2-4 uger før administration og kort tid efter administration. Det anbefales også at foretage disse tests hver 4. uge i mindst 3 måneder efter den sidste infusion af Lutathera og hver 6. måned derefter for at være i stand til at detektere mulige forsinkede bivirkninger (se pkt. 4.8). Det vil muligvis være nødvendigt at ændre doseringen på baggrund af testresultaterne.

#### Dosisjusteringer

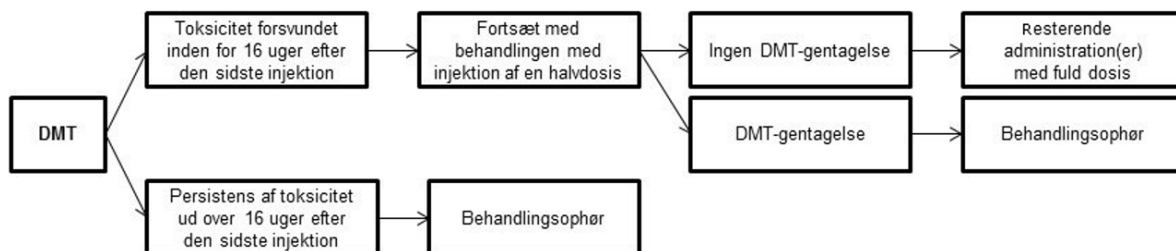
Håndtering af svære eller uacceptable bivirkninger kan kræve midlertidig dosisafbrydelse, udvidelse af doseringsintervallet fra 8 uger op til 16 uger, dosisnedsættelse eller permanent seponering af behandlingen med Lutathera. (se Tabel 3 og Figur 1).

**Tabel 3 Anbefalede dosisændringer af Lutathera ved bivirkninger**

Bivirkning	Sværhedsgrad af bivirkning	Dosisjustering
Trombocytopeni	Grad 2 (trombocytaltal <75-50 x 10 <sup>9</sup> /l) <sup>1</sup> Grad 3 (trombocytaltal <50-25 x 10 <sup>9</sup> /l) Grad 4 (trombocytaltal <25 x 10 <sup>9</sup> /l)	Afbryd dosering indtil der ses fuld eller delvis bedring (Grad 0 til 1).  Genoptag behandling med Lutathera med 3.700 MBq (100 mCi) hos patienter med fuld eller delvis bedring. Hvis dosisreduktion ikke resulterer i trombocytopeni Grad 2, 3 eller 4, administreres Lutathera med 7.400 MBq (200 mCi) som næste dosis.  Seponer Lutathera permanent ved trombocytopeni Grad 2 eller derover, der kræver behandlingsudsættelse på 16 uger eller længere.
	Tilbagevendende Grad 2, 3 eller 4	Seponer Lutathera permanent.
Anæmi og neutropeni	Grad 3 (Hb <8,0 g/dl) <sup>1</sup> ; transfusion indiceret Grad 4 (livstruende konsekvenser) Grad 3 (absolut neutrofilal [ANC] <1,0-0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) Grad 4 (ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Afbryd dosering indtil der ses fuld eller delvis bedring (Grad 0, 1, eller 2).  Genoptag behandling med Lutathera med 3.700 MBq (100 mCi) hos patienter med fuld eller delvis bedring. Hvis dosisreduktion ikke resulterer i anæmi eller neutropeni Grad 3 eller 4, administreres Lutathera med 7.400 MBq (200 mCi) som næste dosis.  Seponer Lutathera permanent ved anæmi eller neutropeni Grad 3 eller derover, der kræver behandlingsudsættelse på 16 uger eller længere.
	Tilbagevendende Grad 3 eller 4	Seponer Lutathera permanent.
Nyretoksicitet <sup>1</sup>	Defineres som: • Kreatinin-clearance mindre end 40 ml/min <sup>1</sup> ; beregnet ved brug af Cockcroft-Gault med faktisk kropsvægt, eller  • 40 % stigning i <i>baseline</i> serumkreatinin, eller  • 40 % fald i <i>baseline</i> kreatinin-clearance, beregnet på basis af Cockcroft-Gault med faktisk kropsvægt.	Arbryd dosering indtil der ses fuld bedring eller tilbagevenden til <i>baseline</i> .  Genoptag Lutathera med 3.700 MBq (100 mCi) hos patienter med fuld bedring eller tilbagevenden til <i>baseline</i> . Hvis dosisreduktion ikke resulterer i nyretoksicitet, administreres Lutathera med 7.400 MBq (200 mCi) som næste dosis.  Seponer Lutathera permanent ved nyretoksicitet, der kræver behandlingsudsættelse på 16 uger eller længere.
	Tilbagevendende nyretoksicitet	Seponer Lutathera permanent.

Levertoksicitet	Defineret som: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubinæmi højere end 3 gange den øvre normalgrænse (Grad 3 eller 4)<sup>2</sup>, eller</li> <li>• Albuminæmi<sup>2</sup> mindre end 30 g/l med international normaliseret ratio (INR) &gt;1,5</li> </ul>	Afbryd dosering indtil fuld bedring eller tilbagevenden til <i>baseline</i> .  Genoptag Lutathera med 3.700 MBq (100 mCi) hos patienter med fuld bedring eller tilbagevenden til <i>baseline</i> . Hvis reduktion af Lutathera-dosis ikke resulterer i levertoksicitet, administreres Lutathera med 7.400 MBq (200 mCi) som næste dosis.  Sponer Lutathera permanent ved levertoksicitet, der kræver behandlingsudsættelse på 16 uger eller længere.
	Tilbagevendende levertoksicitet.	Sponer Lutathera permanent.
Enhver anden CTCAE-toksicitet* Grad 3 eller Grad 4, der muligvis er relateret til Lutathera	Grad 3 eller 4	Afbryd dosering indtil fuld eller delvis bedring (Grad 0 til 2).  Genoptag Lutathera med 3.700 MBq (100 mCi) hos patienter med fuld eller delvis bedring. Hvis dosisreduktion ikke fører til toksicitet Grad 3 eller 4, administreres Lutathera med 7.400 MBq (200 mCi) som næste dosis.  Sponer Lutathera permanent ved toksicitet Grad 3 eller derover, der kræver behandlingsudsættelse på 16 uger eller længere.
	Tilbagevendende Grad 3 eller 4	Sponer Lutathera permanent.
<sup>1</sup> De samme grænser gælder også for <i>baseline</i> -værdier på tidspunktet for behandlingsopstart (se pkt. 4.4). <sup>2</sup> Hvis de samme grænser ses ved <i>baseline</i> , skal behandlingsopstart overvejes efter en benefit/risk-vurdering (se pkt. 4.4). * CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute</i>		

**Figur 1 Oversigt over vejledning i dosisjustering**



DMT: Dosismodificerende toksicitet

Andre årsager til at overveje midlertidig dosisafbrydelse af Lutathera- omfatter forekomst af anden tilstødende sygdom (f.eks. urinvejsinfektion), som ifølge lægen kan øge de risici, der er forbundet med administration af Lutathera og som skal være forsvundet eller stabiliseret, før behandlingen kan genoptages, eller større operationer, hvor behandlingen bør tilbageholdes i 12 uger efter operationsdatoen.

### Særlige populationer

#### Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, som er 65 år eller ældre, da klinisk erfaring ikke har identificeret forskelle i reaktioner på behandling med dette lægemiddel hos henholdsvis ældre og yngre patienter. Der anbefales en tæt opfølgning hos ældre patienter ( $\geq 70$  år), der giver mulighed for en omgående tilpasning af dosis (DMT), da der er beskrevet en forøget risiko for hæmatotoksicitet i denne population.

#### Nedsat nyrefunktion

Da der er risiko for øget strålingseksposering, er det nødvendigt nøje at afvejede administrerede aktivitet til patienter med nedsat nyrefunktion. Den farmakokinetiske profil og sikkerhed af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom er ikke blevet undersøgt. Det er kontraindiceret at behandle patienter med svært nyresvigt med kreatinin-clearance  $< 30$  ml/min med Lutathera (se pkt. 4.3). Behandling med Lutathera hos patienter med kreatinin-clearance  $< 40$  ml/min ved *baseline* (ved brug af Cockcroft-Gault) anbefales ikke. Der anbefales ikke dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion og kreatinin-clearance  $\geq 40$  ml/min. Da dette lægemiddel hovedsageligt udskilles via nyrerne, bør nyrefunktionen dog monitoreres regelmæssigt under behandling, da disse patienter har større risiko for toksicitet. Se Tabel 3 i pkt. 4.2 og pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om behandling af patienter med nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Da der er risiko for øget strålingseksposering, er det nødvendigt at afveje den administrerede aktivitet til patienter med nedsat leverfunktion, Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Den farmakokinetiske profil og sikkerheden for lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid hos patienter med svært nedsat leverfunktion (total bilirubin  $> 3$  gange den øvre normalgrænse uanset ASAT-niveau) er ikke blevet undersøgt og derfor bør disse patienter kun behandles med Lutathera efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering. Se Tabel 3 under pkt. 4.2 og pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om behandling af patienter med nedsat leverfunktion.

#### Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Lutathera hos den pædiatriske population til indiceret behandling af GEP-NET (undt. neuroblastom, neuroganglioblastom og fæokromocytom).

### Administration

Lutathera er beregnet til intravenøs brug. Det er et radiofarmaceutisk lægemiddel, som er klar til brug og kun er beregnet til engangsbrug.

Lutathera skal administreres via langsom intravenøs infusion i løbet af ca. 30 minutter ledsaget af aminosyreopløsning administreret via modsidig intravenøs infusion. Dette lægemiddel skal injiceres som en bolusindsprøjtning.

Præmedicinering med et antiemetikum skal injiceres mindst 30 minutter før start af aminosyreopløsningsinfusion for at opnå fuld antiemetisk virkning af det valgte produkt i henhold til den respektive produktinformation.

Den anbefalede infusionsmetode til administration af Lutathera er gravitationsmetoden, som beskrives mere detaljeret senere i dette afsnit. Behandlende læger kan anvende andre metoder, der vurderes at være passende og med tilstrækkelig sikkerhed, herunder brug af infusionspumper, især hvis dosisreduktion er nødvendig. Under administration skal det sikres, at de anbefalede forholdsregler angående strålesikkerhed overholdes, uanset den valgte infusionsmetode (se pkt. 6.6).

Lutathera skal injiceres direkte fra den originale beholder. Hætteglasset må ikke været åbent, og opløsningen må ikke overføres til en anden beholder. Der må kun anvendes engangsmaterialer under administrationen.

Lægemidlet skal injiceres via et intravenøst kateter placeret i venen udelukkende til infusion af dette.

### Krav

#### *Opbevaring af hætteglasset*

- Enten i en beholder fremstillet af polymetylmetakrylat (PMMA), en transparent beholder til beskyttelse mod radioaktiv stråling, der tillader en direkte visuel inspektion af hætteglasset,
- eller i beholderen med blyafskærmning, hvori Lutathera leveres.

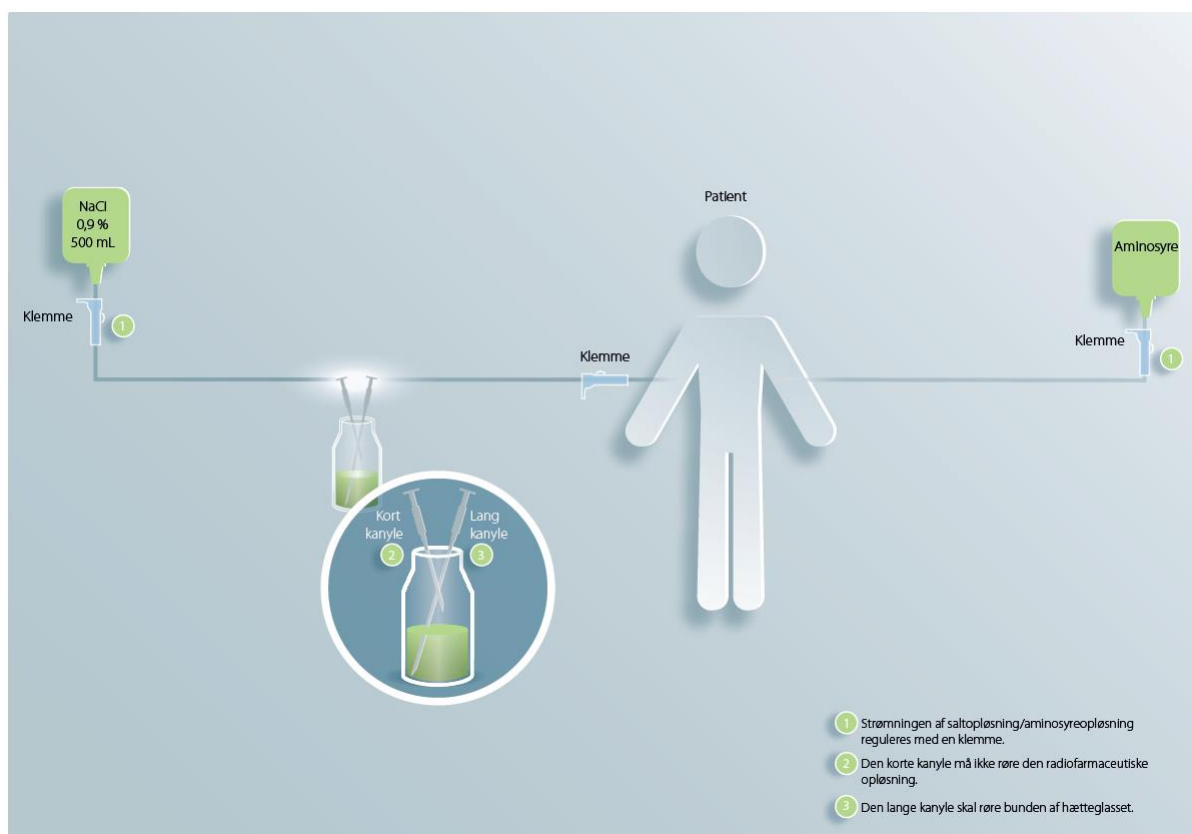
#### *Rum- og udstyrsforberedelse*

- Administrationsrum:
  - Gulv og inventar skal afdækkes for at undgå utilsigtet forurening
- Lægemidler, der skal administreres:
  - Et hætteglas med Lutathera
  - En pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning (500 ml)
  - Pose(r) med aminosyreopløsning
  - Antiemetika
- Plejeartikler og -udstyr:
  - To infusionsstativer
  - En lang nål (anbefalet 90-100 mm, 18 gauge)
  - En kort nål (anbefalet 25 mm, 20 gauge)
  - To gravitations-IV-infusionssæt med en klemme til at regulere eller standse tilførslen (et sæt til administration af Lutathera, og et sæt til administration af aminosyreopløsning)
  - To perifere IV-plastkatetre
  - En steril infusionsslange med en klemme til at regulere eller standse tilførslen
  - En tang (til håndtering af Lutathera-hætteglas)
  - Et kalibreret radioaktivitetsmålingssystem og en Geiger-tæller til monitorering af Lutathera-radioaktivitet

### Forbindelse af infusionslanger til Lutathera-hætteglas (se også Figur 2)

- Infusionsslange fyldes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning og forbindes derefter med et intravenøst kateter anlagt i patientens arm.
- Infusionssættet forbindes med posen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning og fyldes ved at åbne for klemmen.
- Den korte nål indsættes i Lutathera-hætteglasset, uden at komme i kontakt med den radiofarmaceutiske opløsning. Dette udligner trykket, hvilket reducerer risikoen for lækage.
- Den korte nål forbindes derefter med det fyldte infusionssæt.
- Den lange nål forbindes med den fyldte infusionslange og indsættes derefter i Lutathera-hætteglasset, indtil den rører ved bunden af hætteglasset. Dette muliggør fuldstændig ekstraktion af den radiofarmaceutiske opløsning.
- Tilførslen af den radiofarmaceutiske opløsning reguleres vha. klemmerne.

**Figur 2** Gravitationsmetode – procedureoversigt over forbindelse af infusionslanger





### Administrationsprocedure (gravitationsmetode)

Under infusionen øger tilførslen af natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning trykket i Lutathera-hætteglasset, hvilket letter strømmen af Lutathera til det forhåndsanlagte venøse kateter i patientens arm.

Nøje monitorering af patientens puls, åndedræt, temperatur, blodtryk under infusionen anbefales.

1. To intravenøse plastkatetre anlægges i hver af patientens arme.
2. Katetrene forbindes med infusionsættene (et sæt til administration af Lutathera, og et sæt til administration af aminosyreopløsning).
3. Præmedicinering med antiemetika skal administreres mindst 30 minutter før start af aminosyreopløsningsinfusion (se pkt. 4.2).
4. Administration af aminosyreopløsning skal påbegyndes 30 minutter før Lutathera-infusion med en infusionshastighed på 250-500 ml/t (afhængig af volumen). Aminosyreopløsning skal administreres i løbet af et tidsrum på 4 timer. Ved svær kvalme eller opkastning under infusion af aminosyreopløsning kan der administreres antiemetika med forskellige farmakologiske klassificeringer.
5. Radioaktiviteten i Lutathera-hætteglasset skal måles umiddelbart før infusion ved hjælp af et kalibreret radioaktivitetsmåsesystem.
6. Lutathera-infusionen skal påbegyndes 30 minutter efter begyndt infusion af aminosyreopløsning med en infusionshastighed på ca. 400 ml/t (denne infusionshastighed er referencehastigheden og infusionen bør have en lavere hastighed på <100 ml/t i de første 5 til 10 minutter og bør derefter øges afhængigt af patientens venøse status). Lutathera skal administreres i løbet af et tidsrum på  $30 \pm 10$  minutter. Et konstant, indvendigt hætteglastyk skal opretholdes under infusionen.
7. Administration af Lutathera skal påbegyndes ved først at åbne for infusionsslangen, som er forbundet med det venøse kateter i patientens arm og derefter ved at åbne for infusionsættet, som er forbundet med posen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning. Stativhøjden skal justeres for at kompensere for en evt. forøgelse eller reduktion af trykket i hætteglasset. Justering af placeringen af patientens arm bør så vidt muligt undgås (voldsom fleksion eller ekstension kan forårsage venekompression).
8. Tilførslen af Lutathera fra hætteglasset til patienten skal monitoreres under infusionen. Umiddelbart efter påbegyndt infusion skal den radioaktive udstråling over patientens thorax måles ved hjælp af en Geiger-tæller for at bekræfte at der er Lutathera i blodbanen. Efterfølgende kontroller af den radioaktive udstråling skal udføres ca. hvert 5. minut. Dette skal udføres på niveau med patientens thorax og hætteglasset. Under infusionen skal den radioaktive udstråling fra patientens thorax øges gradvist, mens infusionen fra Lutathera-hætteglasset reduceres.
9. For at sikre komplet administration skal der opretholdes et jævnt tryk i Lutathera-hætteglasset. Niveaut af opløsning i hætteglasset skal forblive konstant under infusionen. Visuelle kontroller af niveauet af opløsning skal gentages under administration ved hjælp af direkte visuel kontrol (ved brug af PMMA-beholder) eller ved hjælp af en tang til håndtering af hætteglasset (ved brug af forsendelsesbeholderen med blyafskærmning).
10. Infusionen skal standses, når den radioaktive udstråling fra hætteglasset har været stabilt i adskillige minutter (eller over to konsekutive målinger). Dette er det eneste parameter som kan bruges til bestemmelse af en fuldført procedure. Den nødvendige volumen af natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning til fuldførelse af infusionen kan variere.
11. Total administrationsaktivitet svarer til aktiviteten i hætteglasset før infusion minus den resterende aktivitet i hætteglasset efter infusion. Målingerne skal udføres ved hjælp af et kalibreret system.

Nedenstående tabeller opsummerer hele administrationsproceduren for Lutathera som er nødvendig i forhold til gravitationsmetoden:

**Tabel 4 Procedure for administration af antiemetisk aminosyreopløsning og Lutathera**

Administrerede midler	Starttidspunkt (min)	Infusionshastighed (ml/t)	Varighed
Antiemetika	mindst 30 minutter før aminosyreopløsning	som angivet i produktinformationen	som angivet i produktinformationen
Aminosyreopløsning, enten uforberedt blandingsopløsning (1 l) eller kommerciel opløsning (1-2 l)	0	250-500 afhængigt af volumen	4 timer
Lutathera med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning	30	Op til 400	30 ± 10 minutter

Se pkt. 12 for anvisninger i fortynding af lægemidlet før administration.

Se pkt. 4.4 for anvisninger i forberedelse af patienten.

Se pkt. 4.4. vedrørende anbefalede foranstaltninger ved ekstravasation.

#### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet eller formodning om graviditet eller hvis graviditet ikke kan udelukkes (se pkt. 4.6).
- Nyresvigt med kreatinin-clearance <30 ml/min

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Individuel begrundelse for benefit/risk-forholdet

For hver patient skal eksponeringen for stråling kunne begrundes med den forventede fordel. Den administrerede aktivitet skal i alle tilfælde være så lav som rimeligt muligt for at opnå den nødvendige terapeutiske virkning.

På baggrund af virkningsmekanismen og toleranceprofilen for Lutathera, anbefales det ikke at påbegynde behandling hos patienter med viscerale læsioner, der er somatostatin-receptor negative eller blandede i henhold til somatostatin-receptor-imagografi.

##### Myelosuppression

På grund af risikoen for bivirkninger skal blodbilledet monitoreres ved *baseline* og under behandlingen og indtil en eventuel toksicitet er forsvundet (se pkt. 4.2). Patienter med nedsat hæmatologisk funktion og patienter, som forudgående har fået kemoterapi eller ekstern strålebehandling (der involverer mere end 25 % af knoglemarven), kan have højere risiko for hæmatologisk toksicitet i forbindelse med behandlingen med Lutathera. Det anbefales ikke at påbegynde behandling hos patienter med svært nedsat hæmatologisk funktion ved *baseline* (f.eks. Hb <4,9 mmol/l eller 8 g/dl), trombocytal <75 g/l eller  $75 \times 10^3/\text{mm}^3$  eller leukocytal <2 g/l eller  $2.000/\text{mm}^3$ ) (undtagen lymfopeni).

## Myelodysplastisk syndrom og akut leukæmi

Sent forekommende myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut leukæmi (AL), er blevet observeret efter behandling med Lutathera (se pkt. 4.8). Dette indtrådte ca. 29 måneder (9-45) for MDS og 55 måneder (32-125) for AL efter den første infusion med Lutathera. Ætiologien for disse behandlingsrelaterede sekundære myeloid neoplasmer (t-MN) er ukendt. Faktorer såsom alder >70 år, nedsat nyrefunktion, cytopeni ved *baseline*, antallet af tidligere behandlinger, tidligere eksponering for kemoterapeutika (især alkylende midler) og tidligere strålebehandling nævnes som mulige risici og/eller prædisponerede faktorer for MDS/AL.

## Nyretoksicitet

Fordi lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid hovedsageligt udskilles via nyrene, skal en ledsagende aminosyreopløsning, der indeholder aminosyrerne L-lysin og L-arginin, administreres. Aminosyreopløsningen vil være medvirkende til at reducere reabsorptionen af lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid via tubuli renales (nyrekanalerne), hvilket giver i en signifikant reduktion af nyrebestrålingsdosis (se pkt. 4.2). Når den anbefalede, samtidige infusion af aminosyreopløsning administreres over et tidsrum på 4 timer, er der rapporteret en gennemsnitlig reduktion i nyrebestrålingseksponering på ca. 47 %.

Det anbefales ikke at reducere mængden af aminosyreopløsning i tilfælde af dosisjustering af Lutathera.

Patienterne bør opfordres til at lade vandet så ofte som muligt under administration af aminosyreopløsning og i timerne efter administration.

Nyrefunktionen, bestemt i form af serumkreatinin og beregnet kreatinin-clearance, skal vurderes ved *baseline* samt under og i mindst et år efter behandlingen (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline* eller med morfologiske anormalier i nyrene eller i urinvejen kan have større risiko for toksicitet. Behandling med Lutathera hos patienter med kreatinin-clearance ved *baseline* <40 ml/min (ved brug af Cockcroft-Gault) anbefales ikke. Hyppigere overvågning af nyrefunktionen anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion med kreatinin-clearance ≥40 ml/min (se pkt. 4.2).

Hos patienter med kreatinin-clearance <50 ml/min bør en højere risiko for forbigående hyperkaliæmi grundet aminosyreopløsningen også tages i betragtning (se Advarsler og forsigtighedsregler vedrørende samtidig administration af nyrebeskyttende aminosyreopløsning).

## Levertoksicitet

Eftersom mange patienter, som har fået ordineret behandling med Lutathera, har levermetastaser, er det almindeligt at observere patienter med forandret leverfunktion ved *baseline*. Patienter med levermetastaser eller præ-eksisterende fremskreden leverfunktionsnedsættelse kan have større risiko for levertoksicitet på grund af stråleeksponeringen. Det anbefales derfor at monitorere ALAT, ASAT, bilirubin og serumalbumin under behandlingen (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat leverfunktion ved *baseline* med enten total bilirubin >3 gange den øvre normalgrænse eller albuminæmi <30 g/l og INR >1,5 bør kun behandles med Lutathera efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering (se pkt. 4.2).

## Overfølsomhed

Tilfælde af overfølsomhedsreaktioner (inklusive enkeltstående hændelser af angioødem) er blevet observeret efter markedsføring hos patienter i behandling med Lutathera (se afsnit 4.8). I tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner bør behandlingen med Lutathera straks seponeres. Lægemidler og udstyr til behandling af overfølsomhedsreaktioner bør være tilgængelige for øjeblikkelig anvendelse.

## Kvalme og opkastning

Der bør injiceres en intravenøs bolusindsprøjtning med et antiemetikum mindst 30 minutter før påbegyndelse af aminosyreopløsningsinfusion for at undgå behandlingsrelateret til kvalme og opkastning. Dette gøres for at opnå fuld antiemetisk virkning (se pkt. 4.2).

### Ledsagende behandling med somatostatinanaloger

Somatostatin og dets analoger binder kompetitivt til somatostatin-receptorer og kan påvirke virkningen af Lutathera (se pkt. 4.5).

### Neuroendokrine hormonforstyrrelser

Forstyrrelser på grund af overdreven frigivelse af hormoner eller bioaktive stoffer kan opstå efter behandling med Lutathera. Observation af patienterne i form af indlæggelse natten over bør derfor overvejes i visse tilfælde (f.eks. for patienter med ringe farmakologisk symptombehandling). Følgende behandlingsformer anbefales i tilfælde af hormonforstyrrelser: Høj dosis af intravenøse somatostatinanaloger, intravenøse væsker, kortikosteroider og korrektion af elektrolytforstyrrelser hos patienter med symptomer på diarré og/eller opkastning.

### Tumorlysesyndrom

Der er blevet rapporteret tumorlysesyndrom efter behandling med lægemidler, som indeholder lutetium-177. Patienter med nyreinsufficiens og høj tumorbelastning i anamnesen kan have større risiko og bør behandles med særlig forsigtighed. Både nyrefunktion og elektrolytbalance skal vurderes ved *baseline* og under behandlingen.

### Strålebeskyttelsesregler

Lutathera skal altid injiceres via et intravenøst kateter anlagt udelukkende til infusion af dette. Den korrekte placering af katetret skal kontrolleres før og under infusion.

Patienter i behandling med Lutathera skal afskærmes fra kontakt med andre personer under administration af lægemidlet og indtil de angivne grænser for strålingsemmission i gældende lovgivning er nået, som regel inden for et tidsrum på 4-5 timer efter administration af lægemidlet. Nuklearmedicineren skal afgøre, hvornår patienten kan forlade, det kontrollerede område af hospitalet, dvs. når strålingseksponeringen af tredjeparter ikke overstiger de lovbestemte grænseværdier.

Patienter skal opfordres til at lade vandet så ofte som muligt efter administration med Lutathera. De skal instrueres i at drikke betydelige mængder vand (1 glas hver time) på dagen for infusion og dagen efter for at lette udskillelsen. De skal også opfordres til at have afføring hver dag og til at bruge et afføringsmiddel, hvis det er nødvendigt. Urin og fæces skal bortskaffes i henhold til de nationale bestemmelser.

Forudsat at patientens hud ikke er forurennet, som f.eks. fra lækage i infusionssystemets eller på grund af urininkontinens, forventes der ikke radioaktiv forurening på huden og i opkast. Det anbefales dog, at der overholdes grundlæggende beskyttelsesforanstaltninger såsom brug af engangshandsker, montering af materiale/elektrode inden påbegyndelsen af infusion af det radioaktive lægemiddel, skift af materiale/ elektrode efter måling og efterfølgende overvågning af udstyrsradioaktivitet efter brug, når der udføres standardpleje eller undersøgelser med medicinske apparater eller andre instrumenter, der kommer i kontakt med huden (f.eks. elektrokardiogram EKG)).

Før patienten hjemsendes, skal nuklearmedicineren forklare de nødvendige strålebeskyttelsesregler for interaktion med andre medlemmer af samme husholdning og den brede offentlighed, samt generelle forsigtighedsregler, som patienten skal følge i forbindelse med daglige aktiviteter efter behandlingen (som anført i det næste afsnit og på indlægssedlen) for at minimere den stråling andre personer eksponeres for.

Tæt kontakt (mindre end 1 meter) med andre personer skal begrænses i de første 7 dage efter hver administration af Lutathera. For børn og/eller gravide kvinder bør tæt kontakt (mindre end 1 meter) være begrænset til under 15 minutter pr. dag i 7 dage. Patienter skal sove i et separat soveværelse væk fra andre personer i 7 dage efter hver administration af Lutathera. Patienter skal sove i et separat soveværelse væk fra børn og/eller gravide kvinder i 15 dage.

### Anbefalede foranstaltninger ved ekstravasation

Anvend vandtætte engangshandsker. Infusionen af lægemidlet standses med det samme, hvorefter alle administrationsanordninger (kateter osv.) fjernes. Nuklearmedicineren og radiofarmaceuten skal informeres.

Alt materiale til administrationsanordningen skal beholdes for at måle den resterende radioaktivitet og den faktisk administrerede aktivitet, og den absorberede dosis skal bestemmes.

Ekstravasationsområdet optegnes med en permanent markeringstusch, og et billede skal tages, om muligt. Det anbefales også at notere tidspunktet for ekstravasation og den estimerede ekstravaserede volumen.

Før Lutathera-infusionen genoptages skal et nyt kateter anvendes og, om muligt, skal det anlægges til modsidig, intravenøs adgang.

Der kan ikke administreres andre lægemidler i den samme side, hvor ekstravasation fandt sted.

For at fremskynde lægemiddeldispersion og forhindre vævsstagnation anbefales det at øge blodgennemstrømningen ved at hæve den berørte arm. I visse tilfælde bør aspiration af ekstravasationsvæske, injektion af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller påføring af varme kompresser eller en varmepude på infusionsstedet overvejes for at fremskynde vasodilatation.

Symptomer, herunder inflammationer og/eller smerter, skal behandles. Afhængig af situationen skal nuklearmedicineren informere patienten om risici forbundet med ekstravasationsskader og rådgive om mulige behandlingsformer og nødvendige krav til opfølgning. Ekstravasationsområdet skal monitoreres, indtil patienten hjemsendes fra hospitalet. Afhængigt af sværhedsgraden, skal en sådan hændelse indberettes som en bivirkning.

### Patienter med urininkontinens

I løbet af de første 2 dage efter administration af dette lægemiddel skal der træffes særlige forholdsregler hos patienter med urininkontinens for at undgå spredning af radioaktiv forurening. Dette omfatter håndtering af materialer, der eventuelt er forurenede med urin.

### Patienter med hjernemetastaser

Der findes ingen effektdata fra patienter med kendte hjernemetastaser, hvorfor individuel risk/benefit skal vurderes hos disse patienter.

### Sekundære maligne neoplasmer

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med kræftfremkaldelse og risiko for udvikling af arvelige defekter. Stråledosis som følge af terapeutisk eksposering kan resultere i højere forekomst af kræft og mutationer. I alle tilfælde er det nødvendigt at sikre, at risikoen ved strålingseksposering er mindre end fra selve sygdommen.

### Andre patienter med risikofaktorer

Patienter med en af nedenstående tilstande er mere udsatte for at udvikle bivirkninger.

Derfor anbefales det at overvåge sådanne patienter hyppigere under behandlingen. Se Tabel 3 i tilfælde af dosismodificerende toksicitet.

- Knoglemetastaser
- Tidligere onkologiske, radiometaboliske behandlinger med <sup>131</sup>I-stoffer eller enhver anden behandling ved brug af uafskærmede radioaktive kilder
- Anamnese med andre maligne tumorer, medmindre patienten anses for at have været i remission i mindst 5 år.

## Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende samtidig administration af nyrebeskyttende aminosyreopløsning

### Hyperkaliæmi

En forbigående stigning i serumkalium kan forekomme hos patienter, der får arginin og lysin. Denne stigning normaliseres som regel inden for 24 timer efter påbegyndt infusion med aminosyreopløsning. Serumkalium skal undersøges før hver administration med aminosyreopløsning. I tilfælde af hyperkaliæmi, skal patientens anamnese for hyperkaliæmi og samtidige lægemidler kontrolleres. Hyperkaliæmi skal korrigeres på behørig vis, før infusionen påbegyndes.

I tilfælde af præ-eksisterende klinisk signifikant hyperkaliæmi, skal yderligere en monitorering før infusionen med aminosyreopløsningen bekræfte vellykket korrigeret hyperkaliæmi. Patienten skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på hyperkaliæmi, f.eks. dyspnø, svaghed, følelsesløshed, brystmerter og kardiale manifestationer (kardiale ledningsforstyrrelser og arytmier). Der bør udføres et elektrokardiogram (EKG), før patienten hjemsendes.

Vitale tegn bør monitoreres under infusionen uafhængigt af serumkalium ved *baseline*. Patienterne skal instrueres i at drikke betydelige mængder vand (mindst 1 glas hver time) på dagen for infusionen for at forblive hydrerede og for at lette udskillelsen af overskydende serumkalium.

Hvis symptomer på hyperkaliæmi viser sig under infusion med aminosyreopløsning, skal der igangsættes passende korrigerende foranstaltninger. I tilfælde af svær symptomatisk hyperkaliæmi, bør seponering af infusionen med aminosyreopløsningen overvejes under hensyntagen til benefit/risk-forholdet ved nyrebeskyttelse over for akut hyperkaliæmi.

### Hjerteinsufficiens

På grund af risikoen for kliniske komplikationer relateret til volumenoverload, bør der udvises forsigtighed ved brugen af arginin og lysin hos patienter med svær hjerteinsufficiens. Dette er defineret som klasse III eller klasse IV i NYHA-klassifikationen (New York Heart Association). Patienter med svær hjerteinsufficiens, klassificeret som klasse III eller klasse IV i NYHA-klassifikationen, bør kun behandles efter omhyggelig benefit/risk-vurdering, hvor volumen og osmolalitet af aminosyreopløsningen tages i betragtning.

### Metabolisk acidose

Der er observeret metabolisk acidose med komplekse aminosyreopløsninger, der blev administreret som en del af protokoller for komplet parenteral ernæring (TPN). Skift i syre-base-balancen ændrer balancen for ekstracellulært-intracellulært kalium, og udviklingen af acidose kan være forbundet med hurtig stigning af kalium i plasma.

## Særlige advarsler

### Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder op til 3,5 mmol (81,1 mg) natrium pr. dosis, svarende til 4 % af den af WHO anbefalede maksimale indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Forholdsregler vedrørende fare for miljøet findes i pkt. 6.6.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Somatostatin og dets analoger binder kompetitivt til somatostatinreceptorer og kan påvirke virkningen af Lutathera. Administration af langtidsvirkende somatostatinanaloger bør derfor undgås i 30 dage før administration af dette lægemiddel. Om nødvendigt kan patienterne behandles med korttidsvirkende somatostatinanaloger før administration af Lutathera op til 24 timer før administration.

Der er evidens for, at kortikosteroider kan inducere nedregulering af SST2-receptorer. Derfor bør gentagen administration af høje doser af glukokortikosteroider under behandling med Lutathera, undgås af sikkerhedshensyn. Patienter med en anamnese med kronisk brug af glukokortikosteroider bør evalueres omhyggeligt for tilstrækkelig somatostatinreceptorekspression. Det vides ikke, om der findes interaktion mellem glukokortikosteroider, der anvendes intermitterende til forebyggelse af kvalme og opkastning under administration af Lutathera. Derfor bør glukokortikosteroider undgås som forebyggende antiemetisk behandling. I de tilfælde hvor behandlinger, der førhen er givet mod kvalme og opkastning, er utilstrækkelige, kan en enkeltdosis af glukokortikosteroider anvendes, så længe den ikke gives før eller en time efter en infusion med Lutathera.

Fraværet af inhibering eller signifikant induktion af de humane CYP450-enzymmer, og fraværet af specifik interaktion med P-glycoprotein (efflux-transportør) eller OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BCRP-transportører i prækliniske studier indikerer, at Lutathera har en lav sandsynlighed for at forårsage signifikante andre interaktioner.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fødedygtige alder

Når et radioaktivt lægemiddel påtænkes anvendt til en kvinde i den fødedygtige alder, er det vigtigt at fastslå, om hun er gravid eller ej. Har en kvinde sprunget en menstruation over, betragtes hun som gravid, indtil det modsatte er bevist. Ved tvivl om kvindens eventuelle graviditet (hvis hun har sprunget en menstruation over, hvis menstruationen er meget uregelmæssig osv.), skal patienten tilbydes alternative teknikker uden brug af ioniserende stråling (hvis de forefindes). Før brug af Lutathera bør graviditet udelukkes ved anvendelse af en tilstrækkelig/valideret test.

### Prævention til mænd og kvinder

Lutathera kan forårsage fosterskader, når det administreres til gravide kvinder. Under behandling med Lutathera, og som minimum i 6 måneder efter behandlingen er afbrudt, skal der træffes passende foranstaltninger for at undgå graviditet. Dette gælder for både mandlige og kvindelige patienter.

### Graviditet

Der er ikke udført undersøgelser af dyrs reproduktive funktion med lutetiumoxodotreotid ( $^{177}\text{Lu}$ ). Anvendelse af radionuklider hos gravide kvinder medfører også en bestråling af fosteret. Brug af Lutathera er kontraindiceret under etableret eller formodet graviditet, eller når graviditeten ikke er udelukket på grund af risikoen forbundet med ioniserende stråling (se pkt. 4.3). Gravide kvinder skal gøres opmærksomme på risikoen for fostret.

### Amning

Det er ukendt, om lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid udskilles i modermælk. En risiko for det ammede barn i forbindelse med ioniserende stråling kan ikke udelukkes. Amning skal undgås under behandlingen med dette lægemiddel. Hvis behandling med Lutathera under amning er nødvendig, skal barnet afvænes.

## Fertilitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at bestemme virkningerne af lutetiumoxodotreotid ( $^{177}\text{Lu}$ ) på fertiliteten hos mænd eller kvinder. Ioniserende stråling af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid kan potentielt have midlertidige toksiske virkninger på kvindelige og mandlige gonader. Genetisk konsultation anbefales, hvis patienten ønsker at få børn efter behandling. Kryopræserving af sæd eller æg kan diskuteres som en mulighed for patienter før behandling.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Lutathera påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ikke desto mindre skal patientens generelle tilstand og de mulige bivirkninger ved behandlingen tages i betragtning inden kørsel eller brug af maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil for Lutathera er baseret på puljedata fra patienter fra kliniske studier (NETTER-1 fase III og Erasmus fase I/II hos hollandske patienter) og fra *compassionate use*-programmer.

De mest almindelige bivirkninger hos patienter, der fik Lutathera, var kvalme og opkastninger, som forekom ved infusionens begyndelse hos henholdsvis 58,9 % og 45,5 % af patienterne. Kausaliteten af kvalme/opkastning forstyrres af den emetiske virkning af den samtidige infusion med aminosyreopløsning, som administreres for nyrebeskyttelse.

På grund af Lutatheras knoglemarvstoksicitet var de mest forventede bivirkninger relateret til hæmatologisk toksicitet: trombocytopeni (25 %), lymfopeni (22,3 %), anæmi (13,4 %), pancytopeni (10,2 %).

Andre indberettede meget almindelige bivirkninger omfatter træthed (27,7 %) og nedsat appetit (13,4 %).

På tidspunktet for den endelige NETTER-1-analyse, efter en median opfølgningstid på 76 måneder i hver studiearm, forblev sikkerhedsprofilen i overensstemmelse med den tidligere rapporterede sikkerhedsprofil.

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er angivet i Tabel 5 i henhold til hyppigheden og systemorganklasse iht. MedDRA-databasen. Hyppighed er kategoriseret som følger: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1 / 10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).



**Tabel 5 Hyppighed af bivirkninger rapporteret fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring**

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			Konjunktivitis Luftvejsinfektion Cystitis Lungebetændelse Herpes zoster Oftalmisk herpes zoster Influenza Stafylokokinfektioner Streptokokbakteriæmi	
<b>Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)</b>		Refraktær cytopeni med multilineardysplasi (myelodysplastisk syndrom)	Akut myeloid leukæmi Akut leukæmi Kronisk myelomonocytisk leukæmi	
<b>Blod og lymfesystem</b>	Trombocytopeni <sup>2</sup> Lymfopeni <sup>3</sup> Anaæmi <sup>4</sup> Pancytopeni	Leukopeni <sup>5</sup> Neutropeni <sup>6</sup>	Refraktær cytopeni med uniliner dysplasi Nefrogen anæmi Knoglemarvsinsufficiens Trombocytopenisk purpura	
<b>Immunsystemet</b>			Overfølsomhed	Angioødem
<b>Det endokrine system</b>		Sekundær hypothyroidisme	Hypothyroidisme Diabetes mellitus Carcinoid krise Hyperparathyroidisme	
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Nedsat appetit	Hyperglykæmi Dehydrering Hypomagnesiæmi Hyponatriæmi	Hypoglykæmi Hypernatriæmi Hypofosfatæmi Tumorlysesyndrom Hypercalcæmi Hypocalcæmi Hypoalbuminæmi Metabolisk acidose	
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Søvnforstyrrelser	Angst Hallucination Desorientering	
<b>Nervesystemet</b>		Svimmelhed Dysgeusi Hovedpine <sup>10</sup> Sløvhed Synkope	Myrekryb Hepatisk encefalopati Paræstesi Parosmi Somnolens Rygmarvskompression	
<b>Øjne</b>			Øjenlidelser	
<b>Øre og labrynt</b>			Vertigo	
<b>Hjerte</b>		Elektrokardiogram QT-forlænget	Atrieflimren Palpitationer Myokardieinfarkt Angina pectoris Kardiogent shock	
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Hypertension <sup>7</sup> Rødmen Hedetur Hypotension	Vasodilatation Perifer kulde Blegthed Ortostatisk hypotension Flebitis	
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Dyspnø	Orofaryngeal smerte Pleuraeffusion Forøget sputum Kvælningsfølelse	

<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Kvalme Opkast	Abdominal distension Diarré Mavesmerter Forstoppelse Øvre mavesmerter Dyspepsi Gastritis	Tør mund Flatulens Ascites Mave-tarmsmerter Stomatitis Hæmatokesi Abdominalt ubehag Tarmobstruktion Kolitis Akut pancreatitis Rektal blødning Melæna Nedre mavesmerter Hæmatemese Hæmoragisk ascites Ileus	
<b>Lever- og galdeveje</b>		Hyperbilirubinæmi <sup>9</sup>	Reducerede pankreaszymer Hepatocellulær skade Kolestase Hepatisk overbelastning Leversvigt	
<b>Hud og subkutane væv</b>		Alopeci	Udslæt Tør hud Hævet ansigt Hyperhidrose Generaliseret pruritus	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		Muskuloskeletale smerter <sup>8</sup> Muskelspæmer		
<b>Nyrer og urinveje</b>		Akut nyreskade Hæmaturi Nyresvigt Proteinuri	Leukocyturi Urininkontinens Nedsat glomerulær filtrationshastighed Nyresygdom Akut prerenalt svigt Nedsat nyrefuntion	
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Træthed <sup>1</sup>	Reaktion på injektionsstedet <sup>11</sup> Perifert ødem Smerte på administrationsstedet Kuldegysninger Influenzalignende sygdom	Masse på injektionsstedet Brystubehag Brystmerter Pyrexia Utilpashed Smerter Dødsfald Unormal følelse	
<b>Undersøgelser</b>		Forhøjet blodkreatinin Forhøjet GGT* Forhøjet ALAT** Forhøjet ASAT*** Forhøjet blod ALP****	Reduceret blodkalium Forhøjet blodurinstof Forhøjet glycosyleret hæmoglobin Reduceret hæmatokrit Proteinurin Reduceret vægt Øget blodkreatinfosfokinase Øget blodlaktatdehydrogenase Blodkatecholaminer Øget C-reaktivt protein	
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>			Krævebensfraktur	

<b>Kirurgiske og medicinske procedurer</b>		Transfusion	Dræning af bughulen Dialyse Indsættelse af slange i mave-tarm-kanalen Stentanlæggelse Abscesdrænage Knoglemarvshøst Polypektomi	
<b>Sociale forhold</b>			Fysisk handicap	

<sup>1</sup> Omfatter asteni og træthed

<sup>2</sup> Omfatter trombocytopeni og reduceret blodpladetal

<sup>3</sup> Omfatter nedsat lymfopeni og lymfocytantal

<sup>4</sup> Omfatter anæmi og reduceret hæmoglobin

<sup>5</sup> Omfatter leukopeni og reduktion af hvide blodlegemer

<sup>6</sup> Omfatter neutropeni og reduceret neutrofilantal

<sup>7</sup> Omfatter hypertension og hypertensive kriser

<sup>8</sup> Omfatter ledsygdom, smerter i ekstremitet, rygsmerter, knoglesmerter, flankesmerter, muskuloskeletale brystsmerter og nakkesmerter

<sup>9</sup> Omfatter forhøjet blodbilirubin og hyperbilirubinæmi

<sup>10</sup> Omfatter hovedpine og migræne

<sup>11</sup> Omfatter reaktion på injektionsstedet, hypersensibilitet på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, hævelse af injektionsstedet

\*Gammaglutamyltransferase

\*\*Alaninaminotransferase

\*\*\*Aspartataminotransferase

\*\*\*\*Alkalisk phosphatase

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Knoglemarvstoksicitet

Knoglemarvstoksicitet (myelo-/hæmatotoksicitet) manifesteret med reversible/forbigående reduktioner i blodtal, der påvirker alle linjer (cytopenier i alle kombinationer, dvs. pancytopeni, bicytopenier, isolerede monocytopenier - anæmi, neutropeni, lymfocytopeni og trombocytopeni). På trods af en observeret signifikant selektiv B-celleudtømming forekommer ingen stigning i frekvensen af infektiøse komplikationer efter peptidreceptor-radionuklid-terapi (PRRT). Tilfælde af irreversible hæmatologiske patologier, dvs. premaligne og maligne blodneoplasmer (dvs. henholdsvis myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi) er blevet rapporteret efter behandling med Lutathera.

### Nefrotoksicitet

Lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid udskilles af nyrerne.

Den langsigtede tendens med progressiv forværring af glomerulær filtrationsfunktion demonstreret i de kliniske studier bekræfter, at Lutathera-relateret nefropati er en kronisk nyresygdom, der udvikler sig gradvist i løbet af måneder eller år efter eksponering. En individuel vurdering af fordele og risici anbefales før behandling med Lutathera hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. For yderligere oplysninger henvises til pkt. 4.2 (Tabel 3) og pkt. 4.4. Brug af Lutathera er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nyresvigt (se pkt. 4.3).

### Hormonforstyrrelser

Hormonale forstyrrelser relateret til frigivelse af bioaktive stoffer (sandsynligvis på grund af lysis af de neuroendokrine tumorceller) er sjældent blevet observeret og løses efter passende medicinsk behandling (se pkt. 4.4).

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Overdosering er usandsynligt med Lutathera, da dette lægemiddel leveres som et "enkelt-dosis" og "brugsklart"-produkt, der indeholder en foruddefineret mængde radioaktivitet. I tilfælde af overdosering forventes en stigning i hyppigheden af bivirkningerne relateret til radioaktivitet.

I tilfælde af administration af en strålingsdosis med Lutathera skal den absorberede dosis til patienten om muligt reduceres ved at øge udskillelsen af radionuklidet fra kroppen ved hyppig vandladning eller ved tvungen diurese og hyppig blæretømning i de første 48 timer efter infusion. Det kan være nyttigt at estimere den effektive dosis, der blev anvendt.

Efterfølgende laboratorietest skal udføres hver uge i de følgende 10 uger:

- Hæmatologisk overvågning: Hvide blodlegemer, blodplader og hæmoglobin
- Overvågning af blodkemi: Serumkreatinin og glykæmi.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Terapeutiske radiofarmaceutika, Andre terapeutiske radiofarmaceutika, ATC-kode: V10XX04

#### Virkningsmekanisme

Lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid har en høj affinitet for somatostatinreceptorer af subtype 2 (sst2). Det binder til maligne celler, som overudtrykker sst2-receptorer.

Lutetium 177 er et  $\beta$ -emitterende radionuklid med et maksimalt penetrationsområde i væv på 2,2 mm (gennemsnitligt penetrationsområde på 0,67 mm), hvilket er tilstrækkeligt til at dræbe målrettede tumorceller med en begrænset effekt på nærliggende normale celler.

#### Farmakodynamisk virkning

Ved den anvendte koncentration (ca. 10  $\mu$ g/ml i alt, for både fri og radioaktivt mærket form) udøver peptidoxodotreotiden ingen klinisk relevant farmakodynamisk virkning.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

NETTER-1 fase III-studiet var et multicenter, stratificeret, ublindet, randomiseret, sammenligningsstyret, parallelgruppestudie, der sammenlignede behandling med Lutathera (4 doser på 7.400 MBq hver 8. uge) co-administreret med aminosyreopløsning og bedste understøttende pleje (BSC: octreotid med langtidsvirkende frigivelse (LAR), 30 mg hver 4. uge til kontrol af symptomer, erstattet med korttidsvirkende octreotid i 4-ugersintervallet inden administration af Lutathera) med høj dosis af octreotid (LAR) (60 mg hver 4. uge) hos patienter med inoperable, progressive, somatostatin-receptor positive carcinoid-tumorer i midttarmen. Det primære endepunkt for undersøgelsen var progressionsfri overlevelse (PFS) evalueret ved responsevurderingskriterier i faste tumorer (RECIST 1.1) baseret på uafhængig radiologisk vurdering. Sekundære endepunkter inkluderede objektiv responsrate (ORR), samlet overlevelse (OS), tid til tumorprogression (TTP), sikkerhed og tolerabilitet af lægemidlet og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL).

På tidspunktet for den primære analyse var 229 patienter randomiseret til at modtage enten Lutathera (n = 116) eller højdosis octreotid LAR (n = 113). Demografi og *baseline* sygdoms-karakteristika var velafbalancerede mellem behandlingsarmene med en median alder på 64 år og med 82,1 % kaukasiere i populationen generelt.

På tidspunktet for den primære PFS analyse (skæringsdato den. 24 juli 2015), var antallet af centralt bekræftede sygdomsprogressioner eller dødsfald 21 hændelser i Lutathera-armen og 70 hændelser i højdosis octreotid-LAR-armen (Tabel 6). PFS varierede signifikant ( $p < 0,0001$ ) mellem behandlingsarmene. Median PFS for Lutathera-armen blev ikke nået på skæringsdatoen, mens median PFS for højdosis octreotid LAR-armen var 8,5 måneder. *Hazard ratio* (HR) for Lutathera-armen sammenlignet med højdosis octreotid LAR-armen var 0,18 (95 % CI: 0,11 - 0,29), hvilket indikerer 82 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død til fordel for Lutathera-armen.

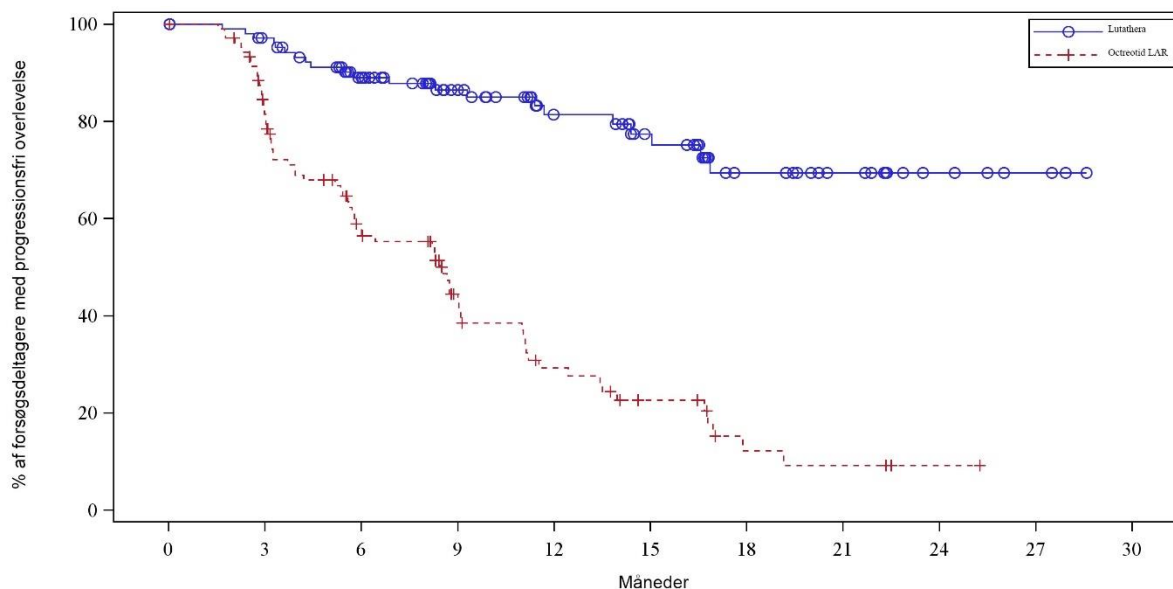
**Tabel 6 PFS observeret i NETTER-1 fase III-studiet hos patienter med progressiv midttarm carcinoid tumor – skæringsdato den 24. juli 2015 (fuldstændigt analysesæt [FAS], N = 229)**

	Behandling	
	Lutathera og octerotid LAR	Højdosis octreotid LAR
N	116	113
Patienter med bivirkninger	21	70
Censurerede patienter	95	43
Median i måneder (95 % CI)	Ikke opnået	8,5 (5,8; 9,1)
P-værdi af Log-rank-test	<0,0001	
Fareforhold (95 % CI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: antal patienter, CI: konfidensinterval.

PFS Kaplan - Meier-grafen for det fulde analysesæt (FAS) ved skæringsdatoen den. 24 juli 2015 er afbildet i Figur 3.

**Figur 3 PFS Kaplan-Meier-kurver for patienter med progressiv carcinoid tumor i midttarmen - skæringsdato den 24. juli 2015 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N = 229)**



På skæringsdatoen for den post-hoc statistiske analyse (skæringsdato 30. juni 2016) med yderligere to randomiserede patienter (N = 231), var antallet af centralt bekræftede sygdomsprogressioner eller dødsfald 30 hændelser i Lutathera-armen og 78 hændelser i højdosis octreotid LAR-armen (Tabel 7). PFS var signifikant forskellig ( $p < 0,0001$ ) mellem behandlingsarmene. Median PFS for Lutathera-armen var 28,4 måneder, mens den for median PFS for højdosis octreotid LAR-armen var 8,5 måneder. *Hazard ratio* for Lutathera-armen sammenlignet med højdosis octreotid-LAR-armen var 0,21 (95 % CI: 0.14 – 0.33), hvilket indikerede en reduktion på 79 % i risikoen for sygdomsprogression eller død til fordel for Lutathera-armen.

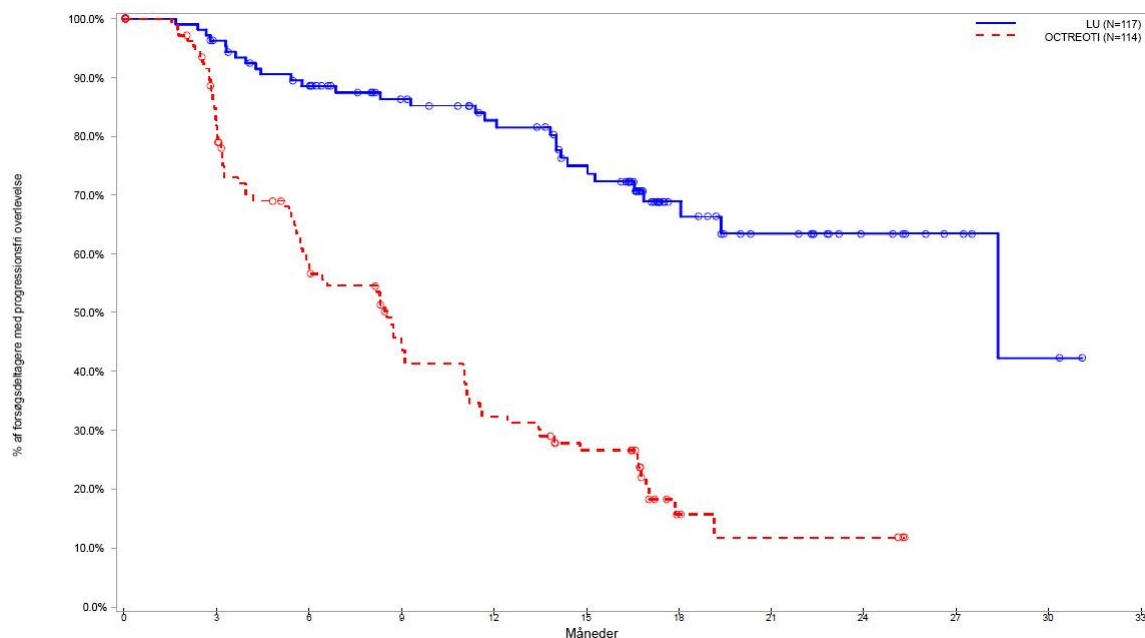
**Tabel 7 PFS observeret i NETTER-1 fase III-studiet hos patienter med progressiv midttarm carcinoid tumor - skæringsdato den 30. juni 2016 (FAS, N = 231)**

	Behandling	
	Lutathera og octreotid LAR	Højdosis Octreotid LAR
N	117	114
Patienter med bivirkninger	30	78
Censurerede patienter	87	36
Median måneder (95 % CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
P-værdi af Log-rank-test	<0,0001	
Fareforhold (95 % CI)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: antal patienter, CI: konfidensinterval.

PFS Kaplan-Meier-grafen for det fulde analysesæt (FAS) ved skæringsdatoen den 30. juni 2016 er afbildet i Figur 4

**Figur 4 PFS Kaplan-Meier-kurver for patienter med progressive carcinoide tumorer i midttarmen - skæringsdato den 30. juni 2016 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N = 231)**



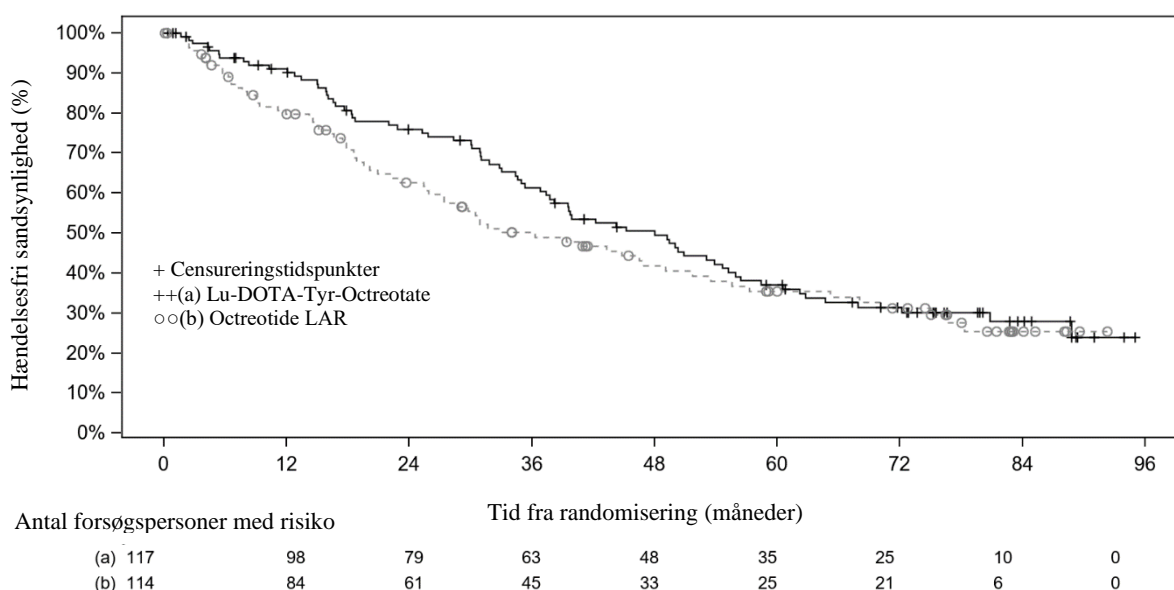
På tidspunktet for interimanalysen af OS (skæringsdato den 24. juli 2015) var der observeret 17 dødsfald i Lutathera-armen og 31 dødsfald i højdosis octreotid LAR-armen, HR = 0,459 (99,9915 % CI: 0,140; 1,506) til fordel for Lutathera-armen. Median OS var ikke nået i Lutathera-armen på skæringsdatoen, mens den var 27,4 måneder i højdosis octreotid LAR-armen. Interimresultaterne for OS opnåede ikke statistisk signifikans. En opdatering gennemført ca. ét år senere (skæringsdato den 30. juni 2016), som inkluderede yderligere to randomiserede patienter (N = 231), viste en lignende tendens med 28 dødsfald i Lutathera-armen og 43 dødsfald i højdosis octreotid LAR-armen, HR = 0,536 til fordel for Lutathera-armen. Median OS var fortsat ikke nået i Lutathera-armen på skæringsdatoen, mens den var uforandret på 27,4 måneder i højdosis octreotid LAR-armen.

På tidspunktet for den endelige OS-analyse, som fandt sted 5 år efter randomisering af den sidste patient (N = 231, skæringsdato den 18. januar 2021), var median opfølgningstiden 76 måneder i begge studiearme. Der var 73 dødsfald i Lutathera-armen (62,4 %) og 69 dødsfald i højdosis octreotid LAR-armen (60,5 %), HR = 0,84 (95 % CI: 0,60; 1,17; ikke-stratificeret Log-rank-test p = 0,3039, tosidet) til fordel for Lutathera-armen. Median OS blev forlænget i et klinisk relevant omfang på 11,7 måneder hos patienter, der var blevet randomiseret til Lutathera-armen, sammenlignet med patienter, der var blevet randomiseret til højdosis octreotid LAR, med en median OS på henholdsvis 48,0 måneder (95 % CI: 37,4; 55,2) og 36,3 måneder (95 % CI: 25,9; 51,7). De endelige resultater for OS opnåede ikke statistisk signifikans. I højdosis octreotid LAR-armen modtog 22,8 % af patienterne efterfølgende radioligand-behandling (herunder lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotid) inden for 24 måneder efter randomisering, og 36 % af patienterne inden den endelige OS-skæringsdato, hvilket sammen med andre faktorer, kan have haft indflydelse på OS analysen i studiet.

Ved tilstedeværelse af ikke-proportionale *hazards* blev der udført en yderligere følsomhedsanalyse (begrænset gennemsnitlig overlevelsestid) på tidspunktet for den endelige OS-analyse for yderligere at vurdere behandlingens effekt. 60 måneder efter randomisering var den gennemsnitlige OS-gevinst 5,1 måneder (95 % CI: -0,5; 10,7) længere i Lutathera-armen sammenlignet med højdosis octreotid LAR-armen.

Kaplan-Meier-grafen for OS for det fulde analysesæt (FAS) ved skæringsdatoen den 18. januar 2021 er afbildet i Figur 5.

**Figur 5** Kaplan-Meier-kurver over OS for patienter med progressive carcinoide tumorer i midttarmen - skæringsdato den 18. januar 2021 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N = 231)



**Tabel 8 OS efter begrænset gennemsnitlig overlevelsestid (RMST) observeret i NETTER-1 fase III-studiet hos patienter med progressive carcinoide tumorer i midttarmen (FAS)**

		<b>Lutathera og octreotid LAR N = 117</b>	<b>Højddosis octreotid LAR N = 114</b>
24 måneder	Dødsfald, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95 % CI)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Forskel (95 % CI)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 måneder	Dødsfald, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95 % CI)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Forskel (95 % CI)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 måneder	Dødsfald, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95 % CI)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Forskel (95 % CI)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 måneder	Dødsfald, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95 % CI)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Forskel (95 % CI)	5,1 (-0,5; 10,7)	

Sundhedsrelateret livskvalitet (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) blev vurderet ved hjælp af et spørgeskema om livskvalitet fra *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30)* (generisk instrument) og dets neuroendokrine tumormodul (*EORTC QLQ-GI.NET-21*).

Resultaterne indikerer en forbedring af den samlede, overordnede sundhedsrelaterede livskvalitet indtil uge 84, for patienter i Lutathera-behandlingsarmen sammenlignet med patienter i højddosis octreotid LAR-armen.

Erasmus fase I/II-studiet var et monocentrisk enkeltarmet ublindt studie, som undersøgte effekten af Lutathera (7.400 MBq administreret 4 gange hver 8. uge) co-administreret med aminosyreopløsning hos patienter med somatostatin-receptor positive tumorer. Den gennemsnitlige alder på de deltagende patienter i studiet var 60 år. De fleste patienter var hollandske (811) og de resterende (403) var indbyggere i forskellige europæiske og ikke-europæiske lande. Hovedanalysen er blevet udført på 811 hollandske patienter med forskellige somatostatin-receptor positive tumortyper. ORR (inklusive komplet respons [CR] og delvis respons [PR] ifølge RECIST-kriterier) og responsvarighed (DoR) for FAS-hollandsk population med gastroenteropankreatisk (GEP) og bronkiale NET (360 patienter) såvel som pr. tumortype er præsenteret i Tabel 9.

**Tabel 9 Bedste respons, ORR og DoR observeret i Erasmus fase I/ II-studiet hos hollandske patienter med GEP og bronkiale NET - (FAS, N = 360)**

Tumortype	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (måneder)		
		N	%	n	%	N	%	n	%	95 %CI	Median	95%CI	
Alle*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Bronkial	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Bugspytkirtel	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Fortarm **	12	1	8%	6	50%	4	33%	58%	28%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Midttarm	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Bagtarm	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

CR = Komplet respons PR = Delvis respons; SD = Stabil sygdom ORR = Objektiv respons (CR + PR) DoR = Responsvarighed

\* Inkluderer fortarm, midttarm og bagtarm, \*\*fortarms NET'er bortset fra bronkial og bugspytkirtel



Den samlede median PFS og OS for den FAS hollandske population med GEP og bronkiale NET (360 patienter) såvel som pr. tumortype er præsenteret i Tabel 10.

**Tabel 10 PFS og OS observeret i Erasmus fase I/II-studiet hos hollandske patienter med GEP og bronkial NET - (FAS, N = 360)**

		PFS			OS		
		Tid (måneder)			Tid (måneder)		
		Median	95 % CI		Median	95 % CI	
Alle*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronkial	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Bugspytkirtel	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Fortarm**	12	43,9	10,9			21,3	
Midttarm	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Bagtarm	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = Progressionsfri overlevelse, OS = Samlet overlevelse

\* Inkluderer fortarm, midttarm og bagtarm. \*\*Fortarms-NET'er bortset fra bronkial og bugspytkirtel

I Erasmus-fase I/II-studiet modtog 188 patienter (52 %) og 172 (48 %) ikke samtidig octreotid LAR under behandling med Lutathera. Der blev ikke observeret statistisk signifikant forskel i PFS mellem undergruppen af patienter, som ikke modtog octreotid LAR (25,4 måneder [95 % CI 22,8 – 30,6]) versus undergruppen, som fik samtidig behandling med octreotid LAR (30,9 måneder [95 % CI 25,6 – 34,8]) (P = 0,747).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lutathera i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af GEP - NET'er (undtagen neuroblastom, neuroanglioblastom og pheochromocytom). Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Dette lægemiddel indgives intravenøst og er umiddelbart og fuldstændigt biotilgængeligt.

### Fordeling

4 timer efter administrationen viser fordelingsmønstret af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid en hurtig optagelse i nyrer, tumorlæsioner, lever og milt og hos nogle patienter i hypofysen og i skjoldbruskkirtlen. Co-administration af aminosyreopløsning reducerer optagelsen i nyrerne, hvilket øger udskillelsen af radioaktivitet (se pkt. 4.4). Biodistributionsundersøgelser viser, at lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid forsvinder hurtigt fra blodet.

En analyse udført med humant plasma til bestemmelse af omfanget af plasmaproteinbinding af ikke-radioaktiv forbindelse (lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid), viste at ca. 50 % af forbindelsen er bundet til plasmatiske proteiner.

Transchelering af lutetium fra lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid i serumproteiner er ikke blevet observeret.

### Biotransformation

Analyse af urinprøver af 20 fra patienter inkluderet i NETTER-1-fase III dosimetri, farmakokinetisk og EKG-substudiet indikerer, at lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid metaboliseres dårligt og hovedsageligt udskilles som intakt forbindelse via nyrerne.

Analyser af højpræstationsvæskechromatografi (HPLC) udført på urinprøver indsamlet op til 48 timer efter infusion viste lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid radiokemisk renhed tæt på 100 % i de fleste af de analyserede prøver (hvor den laveste radiokemiske renhedsværdi var større end 92 %), hvilket indikerer, at forbindelsen hovedsageligt elimineres i urin som intakt forbindelse.

Denne bekræfter hvad, der tidligere er observeret i Erasmus fase I/II-studiet, hvor HPLC-analyse af en urinprøve indsamlet 1 time efter administration af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid fra en patient, der modtog 1,85 MBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid viste, at hovedparten (91 %) blev udskilt uændret.

Disse resultater understøttes af in vitro-metabolismedata i humane hepatocytter, hvor der ikke observeredes metabolisk nedbrydning af lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid.

### Elimination

Baseret på de data, der blev indsamlet i fase III-studierne i Erasmus fase I/II og NETTER-1, elimineres lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid primært via udskillelse gennem nyrene: ca. 60 % af lægemidlet udskilles i urinen inden for 24 timer og ca. 65 % inden for 48 timer efter administration.

### Ældre

Den farmakokinetiske profil hos ældre patienter ( $\geq 75$  år) eller ikke fastlagt. Der er ingen tilgængelige data.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksikologiske undersøgelser i rotter viste, at en enkelt intravenøs injektion på op til 4.550 MBq/kg var veltolereret, og ingen dødsfald blev observeret. I forbindelse med test af koldforbindelsen (ikke-radioaktivt lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid som en enkelt intravenøs injektion hos rotter og hunde i doser op til 20.000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (rotter) og 3.200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (hunde), var den kolde forbindelse veltolereret hos begge arter, og der blev ikke observeret dødsfald. Der blev ikke observeret toksicitet ved 4 gentagne indgivelser, hver anden uge på 1.250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  af koldforbindelsen i rotter, og 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  hos hunde. Dette lægemiddel er ikke beregnet til regelmæssig eller kontinuerlig indgift.

Mutagenicitetsundersøgelser og langvarige carcinogenicitetsundersøgelser er ikke udført. Non-kliniske data om koldforbindelsen (ikke-radioaktivt lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid) viser ingen særlig fare for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering og genotoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Eddikesyre  
Natriumacetat  
Gentisinsyre  
Ascorbinsyre  
Pentetatsyre  
Natriumchlorid  
Natriumhydroxid  
Vand til injektion

### **6.2 Uforligneligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 4.2.

### **6.3 Opbevaringstid**

72 timer fra kalibreringstidspunktet og -datoen.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod ioniserende stråling (blyafskærmning).

Opbevaring af radioaktive lægemidler skal overholde national lovgivning om radioaktive materialer.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart, farveløst type I-hætteglas, lukket med en brombutylgummiprop og aluminiumsforsegling.

Hvert hætteglas indeholder et volumen varierende fra 20,5 til 25,0 ml opløsning svarende til en aktivitet på 7.400 MBq på dato og tidspunkt for infusion.

Hætteglasset er indesluttet i en blybeholder for beskyttende afskærmning.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

#### Generel advarsel

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i specielt indrettede kliniske lokaler. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med de relevante bestemmelser og/eller påkrævede tilladelser fra den kompetente officielle organisation.

Radioaktive lægemidler skal dispenseres på en måde, der opfylder kravene til såvel strålingssikkerhed som farmaceutisk kvalitet. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler.

For instruktioner om radioaktiv mærkning af lægemidlet før administration henvises til pkt. 12.

Hvis blybeholderen eller hætteglasset på noget tidspunkt under klargøring af dette lægemiddel beskadiges, må det ikke anvendes.

Administration af produktet skal ske på en måde, der minimerer risikoen for forurening af lægemidlet og bestråling af operatørerne. Tilstrækkelig afskærmning er påbudt.

Det er nødvendigt at bære vandtætte handsker og følge egnede aseptiske teknikker ved håndtering af lægemidlet.

Ved administration af radioaktive lægemidler udsættes andre personer for risiko for ydre bestråling eller forurening fra spild af urin, opkast, blod osv. Der skal derfor træffes forholdsregler til beskyttelse mod stråling i overensstemmelse med nationale bestemmelser.

Doseringshastighederne og den akkumulerede dosis afhænger af mange faktorer. Målinger på stedet og under arbejdet er kritiske og bør praktiseres for mere præcis og lærerig bestemmelse af den samlede strålingsdosis til personalet. Sundhedspersonale rådes til at begrænse varigheden af tæt kontakt med patienter behandlet med Lutathera. Brug af tv-overvågningssystemer til overvågning af patienterne anbefales. På baggrund af halveringstiden for lutetium-177 anbefales det specielt at undgå intern forurening. Det er nødvendigt at bruge beskyttelseshandsker af høj kvalitet (latex/nitril) for at undgå direkte kontakt med det radioaktive lægemiddel (hætteglas/sprøjten). For at minimere strålingseksponering anvender man tidspunkterne for tid, afstand og afskærmning (reduktion af hætteglassets manipulation og anvendelse af det materiale, der allerede er leveret til fabrikanten).

Dette præparat vil sandsynligvis resultere i en forholdsvis høj stråledosis til de fleste patienter. Indgivelsen af 7.400 MBq kan medføre betydelig miljøfare. Dette kan være til bekymring for andre, der bor i samme husholdning som de personer, der modtager behandling eller for den brede offentlighed afhængigt af administrationsniveauet, og derfor skal strålebeskyttelsesreglerne følges (pkt. 4.4). Der skal træffes passende forholdsregler i overensstemmelse med de nationale bestemmelser ved bortskaffelse af affaldsstoffer fra patienten.

Ikke-anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint-Genis-Pouilly  
France

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1226/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 september 2017  
Dato for seneste fornyelse: 08. juli 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

## **11. DOSIMETRI**

Følgende konklusioner om behandling med Lutathera blev bestemt ud fra strålingsdosimetrievalueringer udført i kliniske studier:

- Det kritiske organ er knoglemarven, men med den anbefalede Lutathera-kumulative dosis på 29.600 MBq (4 administrationer på 7.400 MBq), er der ikke observeret nogen sammenhæng mellem hæmatologisk toksicitet og den totale indgivne radioaktivitet eller knoglemarvsabsorberede dosis hverken i Erasmus fase I/II eller i NETTER-1 fase III-studierne.
- Nyren er ikke et kritisk organ, hvis der udføres en samtidig infusion af en passende aminosyreopløsning.

Samlet set er resultaterne af den dosimetriske analyse, der blev udført i NETTER-1 fase III-dosimetrisubstudiet og i Erasmus fase I/II-studiet overensstemmende og angiver, at dosisregimet for Lutathera (4 administrationer på 7.400 MBq) er sikkert.

**Tabel 11 Absorberede dosisestimer for lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid fra NETTER-1 fase III-studiet (Olinda-output)**

Organ	Organabsorberet dosis (mGy/MBq) (N = 20)	
	Gennemsnit	SD
Binyrer	0,04	0,02
Hjerne	0,03	0,02
Bryster	0,03	0,01
Galdeblærevæg	0,04	0,02
Nedre tyktarmsvæg	0,03	0,02
Tyndtarm	0,03	0,02
Mavevæg	0,03	0,02
Øvre tyktarmsvæg	0,03	0,02
Hjertevæg	0,03	0,02
Nyrer	0,65	0,29
Lever	0,49	0,62
Lunger	0,03	0,01
Muskler	0,03	0,02
Æggestokke**	0,04	0,02
Bugspytkirtel	0,04	0,02
Rød knoglemarv	0,03	0,03
Osteogene celler	0,15	0,27
Hud	0,03	0,01
Milt	0,85	0,80
Testikler*	0,03	0,02
Brisler	0,03	0,02
Skjoldbruskkirtel	0,03	0,02
Urinblærevæg	0,45	0,18
Livmoder**	0,03	0,01
Hele kroppen	0,05	0,03

\*n = 11 (kun mandlige patienter)

\*\*n = 9 (kun kvindelige patienter)

Strålingsdosis til specifikke organer, som måske ikke er målorganet for behandlingen, kan påvirkes signifikant ved patofysiologiske ændringer induceret af sygdomsprocessen. Dette skal tages i betragtning ved brug af følgende oplysninger.

## 12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

### Kvalitetskontrol

Opløsningen skal inspiceres visuelt for beskadigelse og forurening før brug, og kun klare opløsninger, der er fri for synlige partikler, bør anvendes. Den visuelle inspektion skal udføres under en beskyttelsesafskærmning for at undgå radioaktiv stråling. Hætteglasset må ikke åbnes.

Hvis hætteglassets eller blyafskærmningens integritet på noget tidspunkt brydes under klargøring af lægemidlet, må det ikke anvendes.

Mængden af radioaktivitet i hætteglasset skal måles inden infusion ved hjælp af et passende radioaktivitetskalibreringssystem for at bekræfte, at den faktiske mængde radioaktivitet, der skal administreres, svarer til den mængde, som er planlagt ved infusionstiden.

Ikke-anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer (se pkt. 6.6).

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.



- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden markedsføringstilladelsen af Lutathera opnås i hver medlemsstat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmediet, distributionsmodaliteterne og alle andre aspekter af programmet med de nationale myndigheder.

Formålet med uddannelsesprogrammet er at øge patienternes bevidsthed omkring risikoen for strålingstoksicitet under erhvervsmæssig eksponering og utilsigtet eksponering over for behandling med peptidreceptorradionuklider og at tilvejebringe oplysninger vedrørende de nødvendige forholdsregler, der skal tages, for at begrænse unødvendig eksponering af dem selv og de personer, der omgiver dem.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, i alle de medlemslande hvor Lutathera markedsføres, at alle patienter/plejegivere, som forventes at blive behandlet med/håndterer Lutathera, har adgang til/får udleveret patientuddannelsesmateriale, som indeholder:

- Indlægssedlen
- Patientvejledningen

**Patientvejledningen** skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Kort introduktion til behandlingen og administrationsproceduren
- Information om de forholdsregler patienten skal tage inden, under og efter administrationsproceduren, på hospitalet og i hjemmet, for at begrænse unødvendig strålingseksponering over for dem selv og de personer, der omgiver dem.
- Information om, at PRRT kan forårsage alvorlige bivirkninger under eller efter behandlingen, og at alle bivirkninger skal rapporteres til lægen.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDER MED BLYAFSKÆRMNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvæske, opløsning  
lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 370 MBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid på kalibreringstidspunktet.  
Volumetrisk aktivitet på kalibreringstidspunktet: 370 MBq/ml - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Eddikesyre, natriumacetat, gentsinsyre, ascorbinsyre, pentetatsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

Hætteglas nr.: {X}

Volumen: {Y} ml

Aktivitet ved infusionstid: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt: mm UTC}

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.

Hætteglas med enkelt dosis.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**



**8. UDLØBSDATO**

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt: mm UTC}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod ioniserende stråling (blyafskærmning).

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint-Genis-Pouilly  
France

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1226/001

**13. BATCHNUMMER**

Batch:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

## MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

(Hætteglas)

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvæske, opløsning  
lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid  
Intravenøs anvendelse

### 2. ADMINISTRATIONSMETODE

Hætteglas med enkelt dosis

### 3. UDLØBSDATO

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt: mm UTC}

### 4. BATCHNUMMER

Batch:

### 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Hætteglasnr.: {X}  
Volumen: {Y} ml  
Volumetrisk aktivitet på kalibreringstidspunkt: 370 MBq/ml - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt: mm UTC}  
Aktivitet på infusionstidspunkt: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt: mm UTC}

### 6. ANDET



#### Fremstiller

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

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

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## **Indlægsseddel: Information til patienten**

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvæske, opløsning  
lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid

**Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg nuklearmedicineren, der er ansvarlig for behandlingen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt nuklearmedicineren, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Lutathera
3. Sådan får du Lutathera
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad er Lutathera**

Lutathera indeholder lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotid. Dette lægemiddel er et radiofarmaceutisk produkt, der udelukkende anvendes til behandling.

##### **Hvad anvendes Lutathera til**

Lutathera anvendes til behandling af visse tumorer (gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer), som ikke kan fjernes fuldstændigt fra din krop ved operation, har spredt sig i din krop (metastatisk) og ikke længere reagerer på din nuværende behandling.

##### **Sådan virker Lutathera**

Tumoren skal have somatostatinreceptorer på overfladen af sine celler for at lægemidlet kan virke. Lutathera binder sig til disse receptorer og udsender radioaktivitet direkte ind i tumorcellerne, hvilket får cellerne til at dø.

Anvendelsen af Lutathera indebærer, at du bliver udsat for mængder af radioaktivitet. Din læge og nuklearmedicineren læge har vurderet, at den kliniske gavn, du vil få af behandling med et radioaktivt lægemiddel, er større end risikoen ved stråling.

#### **2. Det skal du vide, før du får Lutathera**

##### **Du må ikke få Lutathera**

- hvis du er allergisk over for lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller hvis det ikke er bekræftet, at du ikke er gravid.
- hvis dine nyrer er alvorligt svækket.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Lutathera, da det kan forårsage:

- sekundær blodkræft (myelodysplastisk syndrom eller akut leukæmi), som i sjældne tilfælde kan indtræffe flere år efter afsluttet Lutathera-behandling.

Tal med din læge eller sundhedspersonalet, hvis et eller flere af de nedenstående forhold gør sig gældende for dig før eller under behandling med Lutathera:

- hvis du føler dig eller har følt dig svag, træt, stakåndet, har eller har haft koncentrationsbesvær, hyppige infektioner, feber, har eller har haft let ved at få blødninger eller besvær med at stoppe en blødning (tegn og symptomer på, at knoglemarven ikke kan producere nok blodlegemer).
- hvis du har haft andre former for kræft i de seneste 5 år, knoglemetastaser, eller tidligere har fået behandling mod kræft (kemoterapi) eller har fået strålebehandling.
- hvis du har eller har haft hævede fødder og ankler, for meget eller for lidt urin, kløen eller problemer med at få vejret (tegn og symptomer på kronisk nyresygdom).
- hvis du har eller har haft kløende gullig hud, eller hvis det hvide i dine øjne bliver gulligt, hvis du har eller har haft kvalme eller opkastning, træthed, appetitløshed, smerter i øverste højre side af maveområdet, mørk eller brun urin, eller hvis du bløder eller får blå mærker lettere end normalt (tegn og symptomer på leversygdom).
- hvis du har hævelse af ansigt/hals og/eller vejrtrækningsbesvær (tegn og symptomer på angioødem)
- hvis du er stakåndet, svag, følelsesløs, har smerter i brystet, hjertebanken eller unormal hjerterytme (tegn og symptomer på højt kaliumniveau i blodet, også kendt som hyperkaliæmi).
- hvis du er stakåndet, har vejrtrækningsbesvær når du ligger ned, eller får hævede fødder eller ben (tegn og symptomer på hjertesvigt).
- hvis dine nyrer eller urinveje ikke er korrekt udviklede.
- hvis du lider af urininkontinens.

Behandling med Lutathera (lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotid) kan forårsage tumorlysesyndrom på grund af den hurtige nedbrydning af tumorceller. Dette kan inden for en uges behandling resultere i unormale blodprøveresultater, uregelmæssig puls, nyresvigt og krampeanfald. Din læge vil bestille blodprøver og overvåge dig med dette syndrom for øje. Du skal underrette lægen, hvis du oplever muskelsvaghed, muskelsvaghed, forvirring eller åndenød.

Medmindre din læge har overvejet, at den kliniske fordel ved behandlingen opvejer de mulige risici, vil du ikke få dette lægemiddel:

- hvis du nogensinde har modtaget ekstern strålebehandling på mere end 25 % af din knoglemarv.
- hvis dit hjerte er alvorligt svækket.
- hvis dit antal af blodlegemer er alvorligt påvirket.
- hvis din leverfunktion er alvorligt svækket.
- hvis det ser ud til, at din tumor ikke har tilstrækkelige somatostatinreceptorer.

## Børn og unge

Sikkerheden og effekten af dette lægemiddel er ikke blevet påvist hos børn og unge under 18 år. Tal med nuklearmedicineren, hvis du er under 18 år.

## Brug af anden medicin sammen med Lutathera

Fortæl altid nuklearmedicineren, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, herunder somatostatinanaloger eller glukokortikosteroider (også kaldet kortikosteroider), da de kan påvirke din behandling. Hvis du tager somatostatinanaloger, kan du blive bedt om at stoppe og/eller tilpasse din behandling i en kort periode.

## Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge nuklearmedicineren til råds, før du får dette lægemiddel.

Lutathera må ikke gives til gravide kvinder, da ioniserende stråler er farlige for den ufødte baby. Amning skal stoppes under behandlingen med dette lægemiddel. Hvis behandling med Lutathera under amning er nødvendig, skal barnet vænnes fra. Hvis der er en mulighed for, at du måske er gravid, hvis du har sprunget en menstruation over, eller hvis du ammer, skal du fortælle det til nuklearmedicineren, før du får behandling med Lutathera. Hvis du er i tvivl, er det vigtigt, at du rådfører dig med nuklearmedicineren, som står for behandlingen.

Du skal bruge sikker prævention for at undgå at blive gravid under behandling med Lutathera og i mindst 6 måneder efter behandlingen er stoppet. Dette gælder for både mandlige og kvindelige patienter.

Strålingen, der kommer fra lægemidlet, kan muligvis nedsætte din fertilitet. Hvis du ønsker at få børn efter behandling, anbefales en konsultation med en genetisk rådgiver. Du kan måske få tilbudt opbevaring af sæd eller æg før behandlingen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det anses for usandsynligt, at Lutathera vil påvirke din evne til at køre eller bruge maskiner, men din generelle tilstand og de mulige bivirkninger af behandlingen skal tages i betragtning for at vurdere denne evne, før du kører eller bruger maskiner.

### **Lutathera indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder op til 81,1 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan får du Lutathera**

Der gælder strenge lovbestemmelser for anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler. Lutathera vil kun blive anvendt i særlige, kontrollerede områder. Dette lægemiddel må kun håndteres og gives til dig af personale, der er oplært i og kvalificerede til at anvende det på en sikker måde. De pågældende vil sikre, at lægemidlet anvendes på sikker måde, og vil holde dig orienteret om, hvad de foretager sig.

### **Hvor meget Lutathera gives**

Den anbefalede dosis er 7.400 MBq (megabecquerel, den enhed der anvendes til at angive radioaktivitet), som gives i en enkelt infusion hver 8. uge i alt 4 gange.

### **Administration af Lutathera og gennemførelse af proceduren**

Lutathera gives direkte i en vene.

På grund af den stråling, der udledes af dette lægemiddel under behandlingen, skal du være isoleret fra andre patienter, som ikke får den samme behandling. Lægen vil informere dig, når du kan forlade det kontrollerede område eller hospitalet.

Ud over Lutathera vil du få en infusion med aminosyrer for at beskytte dine nyrer. Denne kan give kvalme og opkastning. Du vil derfor også få en injektion med et antimetikum (et middel mod kvalme) inden behandlingen begynder. Den vil hjælpe med at mindske disse symptomer.

### **Behandlingens varighed**

Nuklearmedicineren vil fortælle dig om behandlingens normale varighed. Infusionen med Lutathera tager 20 til 40 minutter, men den komplette indgivelsesprocedure vil vare cirka 5 timer. Din læge vil regelmæssigt tjekke din tilstand under behandlingen.

## **Behandlingsovervågning**

Behandling med Lutathera kan påvirke blodlegemer, lever og nyrer (se punkt 4). Din læge vil derfor bede dig om regelmæssige blodprøver for at kontrollere, om det er hensigtsmæssigt for dig at få denne behandling og under behandlingen for at opdage eventuelle bivirkninger så tidligt som muligt. På baggrund af resultaterne, kan din læge beslutte at udskyde, ændre eller stoppe behandlingen med dette lægemiddel, hvis det er nødvendigt.

## **Efter administration af Lutathera**

Du skal sørge for at drikke nok vand (1 glas hver time), så det er muligt for dig at urinere hver time på infusionsdagen og dagen efter samt at forsøge at have afføring hver dag, for at fjerne medicinen fra din krop.

Da dette lægemiddel er radioaktivt, skal du følge instruktionerne nedenfor for at minimere den mængde stråling andre udsættes for.

På baggrund af den nuværende viden og erfaring på dette område samt om og med lægemidlets egenskaber vurderes det, at sundhedsrisikoen for de mennesker, der bor sammen med dig, og den brede offentlighed, er lav. Du skal dog overholde følgende regler for at maksimere andres sikkerhed. Disse regler er resultatet af mange års erfaring inden for lægemidler, der er radioaktive, og de indeholder anbefalinger udstedt af internationale organisationer.

### Kontakt med andre medlemmer af husstanden

Du bør begrænse tæt kontakt (mindre end 1 meter) med personer, der bor sammen med dig i 7 dage efter, at du har modtaget Lutathera. Du bør sove i et separat soveværelse, væk fra andre personer i 7 dage efter, at du har fået Lutathera.

### Kontakt med børn og/eller gravide kvinder

Når du har fået Lutathera, anbefales det på det kraftigste, at du begrænser tæt kontakt (mindre end 1 meter) med børn og/eller gravide kvinder til mindre end 15 minutter om dagen i 7 dage. Du bør sove i et separat soveværelse, væk fra børn og/eller gravide kvinder i 15 dage efter, at du har fået Lutathera.

### Brug af toiletter

Det anbefales kraftigt at have afføring hver dag og bruge et afføringsmiddel, hvis det er nødvendigt. Desuden skal du drikke ofte og forsøge at urinere hver time på dagen, hvor du får behandling samt dagen efter. Følg din læges råd om, hvor meget væske du skal drikke.

Du skal tage særlige forholdsregler i 7 dage efter behandlingen (dette gælder alle patienter, uanset køn):

- Du skal altid sidde ned, når du er på toilettet.
- Det er vigtigt, at du bruger toiletpapir, hver gang du har været på toilettet.
- Vask altid dine hænder grundigt efter brug af toilettet for at undgå forurening af dørhåndtagene.
- Skyl alle vådservietter og/eller toiletpapir ud i toilettet straks efter brug.
- Skyl alle papirservietter eller andre genstande, der indeholder noget fra din krop, såsom blod, urin og fæces, ud i toilettet. Ting, der ikke kan skylles ud i toilettet, såsom menstruationsbind og bandager, skal placeres i separate affaldsposer (i henhold til anbefalingen i punktet "Affaldshåndtering" nedenfor).

### Brusebad og tøjvask

Tag særlige forholdsregler i løbet af de 7 dage efter behandlingen:

- Tag et bad hver dag
- Vask dit undertøj, pyjamas, lagner samt alt tøj, der indeholder sved, blod eller urin på normal vis, men separat fra vasketøjet fra andre medlemmer af din husstand. Du behøver ikke at bruge blegemiddel og behøver ikke ekstra skylninger.

### Personer med nedsat mobilitet

Personer, der er sengeliggende eller har nedsat mobilitet, vil fortrinsvis få hjælp fra plejepersonale. Det anbefales, at plejepersonale, der hjælper dig på badeværelset, bruger engangshandsker i 7 dage efter behandlingen. Særligt medicinsk udstyr, der kan blive forurenet af dine kropsvæsker (fx katetre, stomiposer, bækkener, vanddyser), skal straks tømmes ud i toiletet og derefter rengøres. Plejepersonale, som tørrer opkast, blod, urin eller afføring op, skal bruge plastikhandsker, som skal bortskaffes i en separat affaldspose (se "Affaldshåndtering" nedenfor).

### Affaldshåndtering

Alle genstande, som skal smides ud, skal bortskaffes i en separat affaldspose, der kun anvendes til dette formål. Opbevar affaldsposerne adskilt fra andet husholdningsaffald og væk fra børn og dyr.

Hospitalspersonalet vil fortælle dig, hvordan og hvornår du skal bortskaffe affaldet. Du kan blive bedt om at medbringe affaldsposerne til hospitalet, ellers kan poserne bortskaffes på samme måde som andet husholdningsaffald efter 70 dage.

### Hospitalsindlæggelse og akut behandling

Hvis du af en eller anden grund har brug for akut lægehjælp eller bliver uplanlagt indlagt på hospitalet i løbet af 3 måneder efter din behandling, skal du informere sundhedspersonalet om arten, dato og dosis af din radioaktive behandling. For at gøre dette lettere, skal du altid medbringe det brev, du modtager, når du bliver sendt hjem.

### Rejser

Hvis du skal ud at rejse, skal du tage det brev, du modtager, når du bliver sendt hjem, med dig i mindst 3 måneder efter behandlingen.

### Andre forholdsregler

Nuklearmedicineren vil fortælle dig om, hvorvidt du skal tage nogen særlige forholdsregler, efter du har fået dette lægemiddel. Kontakt nuklearmedicineren, hvis du har spørgsmål.

### **Hvis du har fået for meget Lutathera**

Det er ikke sandsynligt, at du vil få en overdosis, da du får en enkel dosis under kontrollerede forhold af nuklearmedicineren, der har ansvar for behandlingen. Skulle du alligevel få en overdosis, vil du få den nødvendige behandling.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af Lutathera, skal du spørge nuklearmedicineren, der har ansvar for behandlingen.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger fra Lutathera er hovedsageligt forbundet med radioaktivitet.

Den mest almindelige bivirkning, der ses hos patienter behandlet med Lutathera, er påvirkning af knoglemarven. Dette kan føre til et fald i de forskellige typer af blodlegemer, vigtigst af alt, røde blodlegemer (ansvarlig for transport af ilt fra lungerne til de forskellige organer), blodplader (særlige celler, der hjælper blodet til at størkne) og andre blodceller som hvide blodlegemer (hjælper med at bekæmpe infektion). Dette sker hos mange patienter og er ofte midlertidigt. Men i sjældne tilfælde kan faldet i blodlegemer være langvarigt og/eller permanent.

Som følge heraf kan et fald i de forskellige blodlegemetyper bringe dig i risiko for blødning, træthed, åndenød og infektion. Hvis dette sker for dig, kan din læge beslutte at udskyde, ændre eller stoppe behandlingen.

## **Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

Hvis du oplever alvorlige bivirkninger, **skal du kontakte din læge med det samme.**

**Meget almindelige:** kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- Spontan blødning eller forekomst af blå mærker (mulige tegn på lavt antal blodplader) (trombocytopeni)
- Feber, ondt i halsen eller sår i munden på grund af infektioner (mulige tegn på lavt antal hvide blodlegemer) (lymfopeni)
- Træthed, kraftløshed, bleg hud (mulige tegn på lavt antal røde blodlegemer (blodmangel)
- Bleg hud, svaghed, spontan blødning eller forekomst af blå mærker og hyppige infektioner med tegn som feber, kulderystelser, ondt i halsen eller sår i munden (mulige tegn på lavt antal blodlegemer (pancytopeni)

**Almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Knoglemarvskræft, som resulterer i dårligt udviklede blodlegemer eller blodlegemer, som ikke fungerer som de skal, med tegn og symptomer på blodmangel (myelodysplastisk syndrom)
- Feber, ondt i halsen eller sår i munden på grund af infektioner (mulige tegn på lavt niveau af hvide blodlegemer) (leukopeni og neutropeni)
- Vægtøgning, træthed, hårtab, muskelsvaghed, kuldefornemmelse (mulige tegn på nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen) (sekundær hypothyroidisme)
- Tørst, lille mængde urin, vægttab, tør og rødme hud, irritabilitet (mulige tegn på dehydrering)
- Forbigående, selvbegrænset tab af bevidsthed efterfulgt af spontan opvågning (besvimelse/synkope)
- Uregelmæssig hjerterytme (forandring i hjertets elektriske aktivitet)
- Svimmelhed, ørhed (mulige tegn på lavt blodtryk)
- Sjældnere vandladning eller svært nedsat urinmængde i forhold til, hvad der er normalt (muligt tegn på nyreproblemer) (nyresvigt og akut nyreskade)

**Ikke almindelige:** kan påvirket op til 1 ud af 100 personer

- Ondt i halsen, løbende næse, besværet eller smertefuld vejrtrækning og feber (mulige tegn på en luftvejsinfektion)
- Hoste, besværet eller smertefuld vejrtrækning, hvæsende vejrtrækning, smerter i brystet ved vejrtrækning, feber (mulige symptomer på en infektion i de nedre luftveje (lungebetændelse/pneumoni)
- Udslæt med små, væskefyldte blærer, der forekommer på rødlig hud, tegn på virusinfektion, som kan være alvorlig (helvedesild/herpes zoster)
- Virusinfektion i øjnene (oftalmisk herpes zoster)
- Stafylokokinfektioner
- Tilstedeværelse af bakterier i blodet (streptokokbakteriæmi)
- Vedvarende træthed, hyppige eller svære infektioner, blødningstendens, vægttab (mulige symptomer på knoglemarvskræft) (akut myeloid leukæmi, akut leukæmi og kronisk myelomonocytisk leukæmi)
- Knoglemarvskræft, der resulterer i dårligt udviklede blodlegemer eller blodlegemer, som ikke fungerer som de skal, med tegn og symptomer på blodmangel (refraktær cytopeni med unilineær dysplasi)
- Blodmangel forårsaget af nyreproblemer (nefrogen anæmi)
- Knoglesmerter eller -brud, træthed, øget antal infektioner, ændret vandladningshyppighed, forvirring, tørst, kvalme eller opkastning, vægttab (mulige symptomer på knoglemarvssvigt)
- Blødning og/eller blå mærker under huden (mulige tegn på lavt blodpladeantal) (trombocytopenisk purpura)
- Udslæt, kløe, nældefeber, stakåndethed eller vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning eller hosten, ørhed, svimmelhed, ændret bevidsthedsniveau, lavt blodtryk med eller uden let generaliseret kløe, hudrødmen, hævelse af ansigt/svælg, blåfarvning af læber, tunge eller hud (tegn på en svær allergisk reaktion (overfølsomhed)

- Overdreven tørst, stor mængde urin, øget appetit med vægttab, træthed (tegn på højt sukkerindhold i blodet (diabetes mellitus))
- Ansigtsrødmen, rødmen og pludselig varmekøbsfølelse i ansigtet, som nogle gange forveksles med hedeture i overgangsalderen, diarré, hurtigt hjertebanken, hvæsende vejrtrækning, pludseligt fald i blodtrykket (mulige tegn på en carcinoid krise)
- Kvalme, svedtendens, svaghed, svimmelhed, rysten, hovedpine (tegn på lavt sukkerindhold i blodet)
- Hurtig og overfladisk vejrtrækning, forvirring, træthed, hovedpine, søvnighed, appetitløshed, gulsot, øget hjerterytme (puls), mulige tegn på metabolisk acidose, som sker, når kroppen producerer for meget syre, eller når nyrerne ikke fjerner nok syre fra kroppen (metabolisk acidose)
- Se, føle eller høre ting, som ikke findes (hallucinationer)
- Ændret bevidsthedsniveau som resultat af leversvigt (mulige tegn på hepatisk encefalopati)
- Tryk på nerver i rygmarven, som kan forårsages af en svulst eller anden skade (rygmarvskompression)
- Uregelmæssig hjerterytme (puls) (atrieflimren)
- Pludselige og knugende brystmerter, træthed, uregelmæssige hjerterytme (puls) (mulige symptomer på et hjertetilfælde) (myokardieinfarkt)
- Knugende brystmerter (mulige symptomer på problemer i hjertet (angina pectoris))
- Kollaps forårsaget af et hjerte problem, hvorunder du kan få åndenød, blive bleg, få koldsved og tør mund (kardiogent chok)
- Svimmelhed og besvimelse når du rejser dig, blodtryksfald når du har rejst dig (ortostatisk hypotension)
- Hævelse og rødfarvning af en vene (tegn på flebitis)
- Smerter i brystet, hoste, hikke, hurtig vejrtrækning (tegn på væskeansamling mellem de vævslag, som omgiver lungerne og brysthulen (pleuraeffusion))
- Opsvulmet mave på grund af væskeansamling (ascites)
- Forstoppelse, opsvulmet mave, mavesmerter (tilstopning af tarmen)
- Diarré, mavesmerter, feber (mulige tegn på tyktarmbetændelse)
- Opkastning, bøvsen, smerter i øvre og nedre del af maven med eller uden kvalme og opkastning (mulige tegn på betændelse i bugspytkirtlen (akut pankreatitis))
- Opkastning af blod (hæmatemese)
- Akutte smerter og opsvulmet mave på grund af væskeophobning (hæmoragisk ascites)
- Mavesmerter, generel fornemmelse af utilpashed (tarmslyng)
- Nedsat indhold af bugspytkirtelenzymer i blodet
- Gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, kvalme, appetitløshed, mørk urin (tegn på leverproblemer) (nedsat leverfunktion)
- Gulfarvning af det hvide i øjnene eller huden (kolestase) (tegn på leverproblemer)
- Leverskade eller forstoppelse
- Leversvigt
- Akut nyresvigt (akut prærenal svigt)
- Død
- Brud på kravebenet

**Ikke kendt:** hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data

- Hævelse af ansigt/hals og/eller vejrtrækningsbesvær (tegn og symptomer på angioødem)

### **Andre mulige bivirkninger**

Andre mulige bivirkninger omfatter dem, der er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du kontakte din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

**Meget almindelige:** kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- Appetitløshed
- Kvalme
- Opkastning
- Træthed (udmattelse)

**Almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Overdreven tørst, stor mængde urin, øget appetit med vægttab, træthed (tegn på højt sukkerindhold i blodet)
- Søvnforstyrrelser
- Svimmelhed
- Smagsforstyrrelser (dysgeusi)
- Hovedpine
- Fornemmelse af at have for lidt energi, træthed (letargi)
- Hovedpine, svimmelhed (tegn på højt blodtryk)
- Rødmen og hedeture
- Stakåndethed, besværet vejrtrækning (dyspnø)
- Oppustethed, tyngdefornemmelse i maven
- Diarré
- Mavesmerter
- Forstoppelse
- Smerter i den øverste del af maven
- Fordøjelsesbesvær, smerter og fornemmelse af ubehag i den øverste midtedel af maven (dyspepsi)
- Mavesmerter, kvalme (gastritis)
- Gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, mulige symptomer på højt indhold af galdepigment (bilirubin) i blodet
- Hårtab (alopeci)
- Muskel-, knogle- eller ledsmerter
- Muskelspasmer
- Blod i urinen
- Unormale resultater fra urinprøver (serumproteiner i urinen)
- Hudreaktioner såsom rødmen eller hævelse og smerter på injektionsstedet
- Hævede hænder, ankler eller fødder (perifert ødem)
- Smerter på injektionsstedet
- Kulderystelser
- Træthed, kulderystelser, ondt i halsen, led- eller muskelsmerter

**Ikke almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- Flåd fra øjet med kløe, rødmen og hævelse (tegn på konjunktivitis (øjenbetændelse))
- Smerterfuld og hyppig vandladning (mulige symptomer på blærebetændelse) (cystitis)
- Influenzalignende symptomer (influenza)
- Vægttab, træthed, hårtab, muskelsvaghed, kuldefornemmelse (tegn på en underaktiv skjoldbruskkirtel) (hypothyroidisme)
- Knogle- og ledsmerter, voldsom urinmængde, mavesmerter, svaghed, træthed (tegn på en overaktiv skjoldbruskkirtel) (hyperparathyroidisme)
- Kvalme, stakåndethed, uregelmæssig hjerterytme (puls), uklar urin, træthed og/eller ubehag i led forbundet med unormale laboratorieværdier - høje kalium- urinsyre- og fosforniveauer og lave calciumniveauer i blodet (tegn på døende tumorceller)
- Voldsom følelsesmæssig påvirkning, bekymring (angst)
- Desorientering



- En fornemmelse, som om insekter kravler på huden (myrekryb)
- En stikkende og prikkende fornemmelse (prikken, brænden, stikken eller fornemmelse af følelsesløshed) (paræstesi)
- Forvrænget lugtesans (parosmi)
- Døsighed (somnia)
- Øjenproblemer
- Svimmelhed med fornemmelsen af, at alt drejer rundt (vertigo)
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (palpitationer)
- Rødmen og/eller ansigtsrødmen på grund af blodkarudvidelse (vasodilatation)
- Kolde hænder og fødder
- Bleg hud
- Ondt i halsen (orofaryngeale smerter)
- Øget spytmængde
- Kvælningsfornemmelse
- Mundtørhed
- Luftafgang fra tarmen (flatulens)
- Smerter i mave-tarm-kanalen
- Mundsår med betændelse i gummerne (stomatitis)
- Klart rødt blod i afføringen (hæmatokesi)
- Ubehag i maven
- Blødning fra endetarmsåbningen (rektal hæmoragi)
- Sort afføring (melæna)
- Smerter i den nederste del af maven
- Udslæt
- Tør hud
- Hævelse i ansigtet
- Voldsom svedtendens (hyperhidrose)
- Generaliseret kløe (generaliseret pruritus)
- Unormale resultater af urinprøver (leukocytter i urinen)
- Ufrivillig vandladning (urininkontinens)
- Prøveresultater, der tyder på nyreproblemer (nedsat glomerulær filtrationsrate)
- Nyreproblemer
- Nedsat nyrefunktion
- Unormal hærdning, hævelse eller knude i huden på injektionsstedet (masse på injektionsstedet)
- Træthed, ubehag i brystet, ørhed, smerter, hjertebanken (mulige tegn på hjerte-problemer)
- Smerter i brystet
- Feber (pyreksi)
- Generel følelse af ubehag (utilpashed)
- Smerter
- Unormal fornemmelse
- Vægttab
- Nedsat fysisk funktionsevne

**Under behandlingen med Lutathera kan du også få bivirkninger i form af unormale blodprøver, som kan give din læge oplysninger om, hvordan visse dele af din krop fungerer**

**Almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Højt niveau af følgende enzymer:
  - Gammaglutamyltransferase, alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, alkalisk fosfatase i blodet
- Højt niveau af kreatinin i blodet
- Lave niveauer af magnesium og natrium i blodet

**Ikke almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- Højt niveau af følgende enzymer:
  - Kreatininfosfokinase i blodet, hvilket kan tyde på muskelskade, for eksempel af hjertemusklen
  - Laktatdehydrogenase i blodet, som giver oplysninger om visse organers tilstand
- Lave niveauer af kalium, fosfat, calcium og albumin i blodet
- Høje niveauer af natrium, calcium, urinstof, glykosyleret hæmoglobin, katekolaminer og c-reaktivt protein i blodet
- Lavt niveau af røde blodlegemer (nedsat hæmatokritværdi)
- Protein i urinen

**Under behandling med Lutathera kan du også få udført kirurgiske/medicinske indgreb**

#### **Almindelige**

- Blodtransfusion

#### **Ikke almindelige**

- Tømning af væske fra peritonealhulen, som er området mellem mavevæggen og organer (drænage af mavehulen)
- Filtrering af dit blod for at fjerne skadelige affaldsstoffer, ekstra salt og vand (dialyse) fra kroppen
- Anlæggelse af en stent
- Tømning af byld
- Anlæggelse af en slange i mave-tarm-kanalen
- Høst (udtagning) af stamceller fra din knoglemarv (knoglemarvshøst)
- Fjernelse af polypper fra indersiden af den del af tarmen, der kaldes tyktarmen (polypektomi)

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med nuklearmedicineren. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Du skal ikke selv opbevare dette lægemiddel. Opbevaring af lægemidlet sker under ansvar af specialuddannet personale i særlige lokaler. Opbevaring af radioaktive lægemidler skal overholde national lovgivning om radioaktive materialer.

Oplysningerne nedenfor er kun beregnet til det specialuddannede personale:

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Lutathera efter den udløbsdato og det tidspunkt, der står på pakningen efter EXP.
- Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod ioniseret stråling (blyafskærmning).

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Lutathera indeholder:

- Aktivt stof: lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid. 1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 370 MBq lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid på datoen og tidspunktet for kalibrering.
- Øvrige indholdsstoffer: Eddikesyre, natriumacetat, gentisinsyre, ascorbinsyre, pentetatsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Lutathera indeholder natrium").

### Udseende og pakningsstørrelser

Lutathera er en klar og farveløs infusionsvæske, der leveres i et farveløst hætteglas lukket med en gummiprop og forseglet med en aluminiumsforsegling.

Hvert hætteglas indeholder et volumen varierende fra 20,5 til 25,0 ml opløsning svarende til en aktivitet på 7.400 MBq ved datoen og tidspunktet for infusion.

Hætteglasset er lukket inde i en plastforseglet, blybeskyttet beholder.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint-Genis-Pouilly  
Frankrig

### Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

I.D.B. Holland B.V.  
Nederland/Pays-Bas/Niederlande  
Tél/Tel: +31 13 5079 558

#### **Lietuva**

SAM Nordic  
Švedija  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **България**

Advanced Accelerator Applications  
Франция  
Тел: +33 4 50 99 30 70

#### **Luxembourg/Luxemburg**

I.D.B. Holland B.V.  
Pays-Bas/Niederlande  
Tél/Tel: +31 13 5079 558

#### **Česká republika**

M.G.P. spol. s r.o.  
Tel: +420 602 303 094

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

SAM Nordic  
Sverige  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **Malta**

Advanced Accelerator Applications  
Franza  
Tel: +33 4 50 99 30 70

**Deutschland**

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 911 2730

**Eesti**

SAM Nordic  
Rootsi  
Tel: +46 8 720 58 22

**Ελλάδα**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900

**España**

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

**France**

Advanced Accelerator Applications  
Tél: +33 4 50 99 30 70

**Hrvatska**

Advanced Accelerator Applications  
Francuska  
Tel. +33 4 50 99 30 70

**Ireland**

Advanced Accelerator Applications  
France  
Tel: +44 207 25 85 200

**Ísland**

SAM Nordic  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 720 58 22

**Italia**

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l  
Tel: +39 0215 561211

**Κύπρος**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 22920 63900

**Latvija**

SAM Nordic  
Zviedrija  
Tel: +46 8 720 58 22

**Nederland**

I.D.B. Holland B.V.  
Tel: +31 13 5079 558

**Norge**

SAM Nordic  
Sverige  
Tlf: +46 8 720 58 22

**Österreich**

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH  
Deutschland  
Tel: +49 911 2730

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Advanced Accelerator Applications  
Franța  
Tel: +33 4 50 99 30 70

**Slovenija**

Advanced Accelerator Applications  
Francija  
Tel: +33 4 50 99 30 70

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

SAM Nordic  
Tel: +46 8 720 58 22

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Advanced Accelerator Applications  
France  
Tel: +44 207 25 85 200

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

## **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Det fuldstændige produktresumé for Lutathera er indlagt separat i pakningen, så læger og sundhedspersonale kan få supplerende videnskabelige og praktiske oplysninger om administration og anvendelse af dette radioaktive lægemiddel.

Se produktresumét.

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreoid er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelig data på øverfølsomhedsreaktioner fra en kumulativ gennemgang af øverfølsomheds- og anafylaktiske reaktioner fra kilder efter markedsføring, konkluderede PRAC, at produktinformationen for produkter, der indeholder lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreoid bør ændres i overensstemmelse.

I lyset af tilgængelig data på angioødem fra et tilfælde med positiv fornyet behandling, konkluderede PRAC, at produktinformationen for produkter, der indeholder lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreoid bør ændres i overensstemmelse.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreoid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreoid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.