

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Den samlede mængde radioaktivitet pr. enkeltdosishætteglas er 7.400 MBq på infusionsdatoen og -tidspunktet. I betragtning af den entydige volumetriske aktivitet på 370 MBq/ml på kalibreringsdatoen og -tidspunktet skal opløsningens volumen justeres mellem 20,5 ml og 25 ml for at opnå den påkrævede mængde radioaktivitet på infusionsdatoen og -tidspunktet.

Lutetium (^{177}Lu) har en halveringstid på 6,647 dage. Lutetium (^{177}Lu) henfalder ved β^- -emission til stabil Hafnium (^{177}Hf) med den mest dominerende β^- (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 lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lutathera er 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.

Før start af behandling med Lutathera, skal der udføres somatostatin-receptor-imagografi (scintigrafi eller positronemissionstomografi [PET]) for at bekræfte overekspression for disse receptorer i tumorevæv med et tumoroptyag mindst på højde med normalt leveroptyag (tumoroptyagsscore ≥ 2).

Dosering

Voksne

Den anbefalede behandlingsform med Lutathera til voksne består af 4 infusioner af 7.400 MBq hver. Det anbefalede interval imellem hver administration er 8 uger, hvilket kan forlænges til op til 16 uger i tilfælde af dosismodificerende toksicitet (DMT) (se Tabel 5).

Med henblik på nyrebeskyttelsesformål skal en aminosyreopløsning administreres intravenøst i 4 timer. Infusionen af aminosyreopløsningen skal påbegyndes 30 minutter inden start af infusion af Lutathera.

Aminosyreopløsning

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 standardaminosyreopløsning

Blanding	Mængde
Lysin	25 g
Arginin	25 g
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning	1 L

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

Tabel 2. Specifikationer for kommercielt tilgængelige aminosyreopløsninger

Karakteristika	Specifikationer
Lysinindhold	Mellem 18 og 24 g
Argininindhold	Mellem 18 og 24 g
Volumen	1,5 l til 2,2 l
Osmolaritet	< 1.050 mOsmol

I betragtning af den høje mængde aminosyrer og den signifikante volumen, som kommercielt tilgængelige opløsninger muligvis kræver for at imødekomme ovenstående specifikationer, anses blandingsopløsningen for den foretrukne lægemiddelform på grund af den lavere infusionsvolumen og den lavere osmolaritet.

Behandlingsmonitorering

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

Det mindste antal påkrævede laborietests før hver infusion er:

- Leverfunktion (enlamin-aminotransferase [ALAT], aspartat-aminotransferase [ASAT], albumin, bilirubin)
- Nyrefunktion (kreatinin og kreatinin-clearance)
- Hæmatologi (Hæmoglobin [Hb], leukocytal, trombocytal)

Disse tests skal foretages mindst én gang inden for 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 modificere doseringen baseret på testresultaterne.

Dosismodifikation

I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at sætte behandlingen med Lutathera midlertidigt i bero, tilpasse dosis efter den første administration eller sårar seponere behandlingen (se Tabel 3 - Tabel 5 og Figur 1).

Tabel 3. Kriterier for permanent seponering af behandling med Lutathera

Administration af Lutathera skal seponeres til patienter, som har observeret eller er i risikogruppe for en eller flere af følgende tilstande/sygdomme under behandlingen:
Alvorlig hjerteinsufficiens (defineret som stadie III eller IV i henhold til klassifikation udarbejdet af New York Heart Association (NYHA))
Graviditet
Overfølsomhed over for det aktive stof eller et vilkårligt hjælpestof i dette lægemiddel
Hvis specifikke bivirkninger som følge af behandling med dette lægemiddel vedbliver eller gentages, såsom forsinket stadie 3-4 (G3-G4) hæmatotoksicitet (se Tabel 5).

Tabel 4. Kriterier for at sætte behandling med Lutathera midlertidigt i bero

Behandling med Lutathera skal sættes midlertidigt i bero under følgende betingelser:	
Kriterie	Tiltag
Forekomst af en interkurrent sygdom (f.eks. urinvejsinfektion), som i henhold til lægen kan forøge risici forbundet med administration af Lutathera.	Sæt behandlingen midlertidigt i bero, indtil patientens tilstand er markant forbedret. Behandlingen kan genoptages, når patientens tilstand er markant forbedret.
Større operation.	Vent 12 uger efter datoen for operationen, før Lutathera administreres.
Alvorlige eller visse specifikke bivirkninger som følge af behandling med Lutathera.	Se Tabel 5.

Tabel 5. Vejledning i dosismodifikation

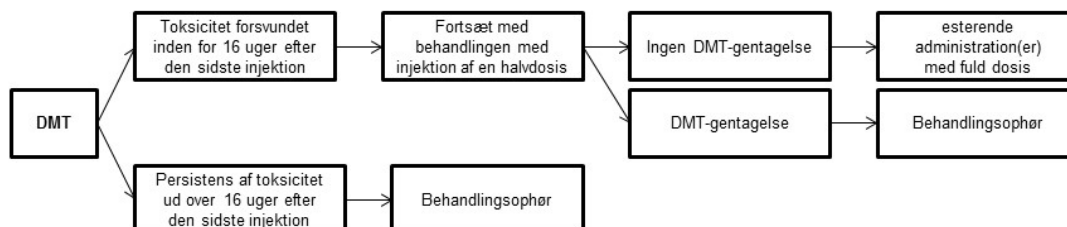
Juster doseringen af Lutathera i tilfælde af følgende alvorlige bivirkninger:	
Alvorlige bivirkninger Kriterier for dosis-modificerende toksicitet (DMT)	Tiltag
Trombocytopeni, stadie 2 eller derover (CTCAE)**.	1. Sæt administration af Lutathera midlertidigt i bero. 2. Monitorer biologiske parametre hver 2. uge, og behandl i overensstemmelse hermed, om nødvendigt; i tilfælde af nyresvigt anbefales opretholdelse af en god væskebalance, såfremt dette ikke er kontraindiceret. a. <u>Hvis den observerede toksicitet fortsætter</u> 16 uger efter den sidste infusion, skal behandlingen med Lutathera seponeres permanent. b. <u>Hvis den observerede toksicitet forsvinder</u> 16 uger efter den sidste infusion, er det muligt at fortsætte behandlingen med Lutathera i form af infusion af en halv dosis (3.700 MBq)*. 3. Hvis den halve dosis er veltolereret (dvs. ingen gentagen forekomst af DMT), skal de næste, resterende administrationer fortsætte med fuld dosis (dvs. 7.400 MBq); men hvis
Enhver hæmatologisk toksicitet på stadie 3 eller derover (CTCAE)**, undt. lymfopeni.	
Nyretoksicitet defineret som en estimeret kreatinin-clearance < 40 ml/min, eller en 40 % forøgelse sammenlignet med baseline-serum-kreatinin-niveau med en reduktion på over 40 % sammenlignet med baseline-kreatinin-clearance.	
Levertoksicitet defineret som enten: • Bilirubinemi > 3 gange den øvre normalgrænse, • eller hypoalbuminemi < 30 g/l med et reduceret protrombinforhold < 70 %.	
Enhver anden CTCAE-toksicitet på stadie 3 eller 4** muligvis forbundet med Lutathera.	

	DMT gentages efter behandling med en halv dosis, skal behandlingen med Lutathera seponeres permanent.
--	---

* Den ledsagende aminosyreinfusion administreres altid som en fuld dosis (se pkt. 4.4).

** CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute

Figur 1. Dosismodifikationsdiagram



Særlige populationer

Ældre

Klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i reaktioner på behandling med dette lægemiddel hos hhv. ældre og yngre patienter. Eftersom en forøget hæmatotoksicitetsrisiko er blevet beskrevet hos ældre patienter (≥ 70 år), anbefales en tæt opfølgning, der tillader en prompte tilpasning af dosis (DMT) i denne population.

Nyrebeskadigelse

Nøje afvejning af den administrerede aktivitet er nødvendig hos sådanne patienter, da der er mulighed for øget strålingseksposering. Den farmakokinetiske profil for lutetium (^{177}Lu)-oxodotretid hos patienter med svær nyrebeskadigelse (kreatinin-clearance < 30 ml/min) er ikke blevet undersøgt, og derfor er behandling af disse patienter med Lutathera kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Eftersom dette lægemiddel er kendt for hovedsageligt at blive udskilt via nyrerne, skal patienter med mild til moderat nyrebeskadigelse monitoreres regelmæssigt under behandlingen.

Se Tabel 5 i pkt. 4.2 og pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om behandling af patienter med nyrebeskadigelse.

Leverbeskadigelse

Nøje afvejning af den administrerede aktivitet hos patienter med leverbeskadigelse er nødvendig, da der er mulighed for øget strålingseksposering. Den farmakokinetiske profil for lutetium (^{177}Lu)-oxodotretid hos patienter med svær leverbeskadigelse er ikke blevet undersøgt, og derfor anbefales det ikke at behandle disse patienter med Lutathera.

Se Tabel 5 og pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om behandling af patienter med leverbeskadigelse.

Pædiatrisk population

Der findes ingen relevant anvendelse af Lutathera i den pædiatriske population til indiceret behandling af GEP-NET (undt. neuroblastom, neuroganglioblastom, 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 antiemetika skal injiceres 30 minutter før start af aminosyreopløsningsinfusion.

Den anbefalede infusionsmetode til administration af Lutathera er gravitationsmetoden. Under administrationen skal det sikres, at de anbefalede forholdsregler overholdes (se pkt. 6.6).

Lutathera skal injiceres direkte fra originalpakningen. Hætteglasset må ikke været åbent, og opløsningen må ikke overføres til en anden pakning. 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 pakning fremstillet af polymetylmetakrylat (PMMA), en transparent pakning til beskyttelse mod radioaktiv stråling, der tillader en direkte visuel inspektion af hætteglasset,
- eller i en pakning med blyafskærmning, hvori Lutathera leveres.

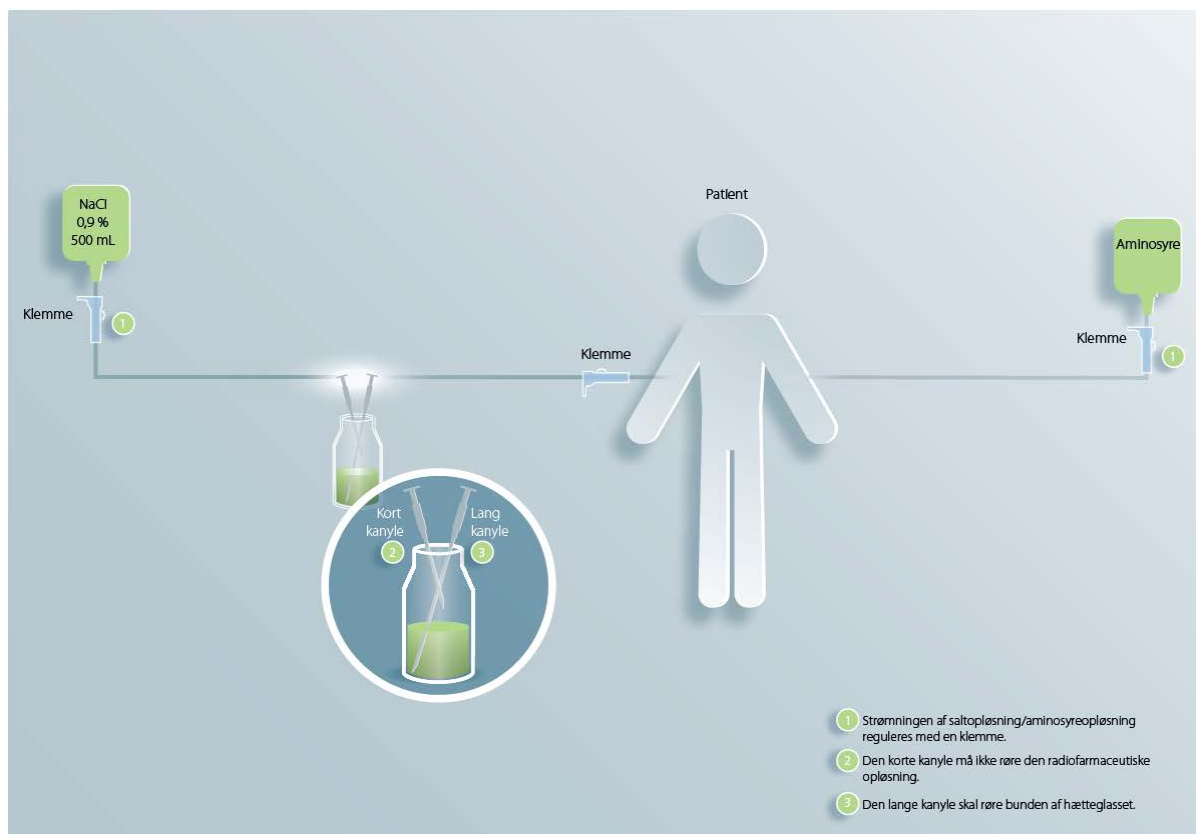
Rum- og udstyrsforberedelse:

- Administrationsrum:
 - Gulv og inventar skal overdækkes med silkepapir for at undgå utilsigtet kontaminering.
- 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
- Sundhedsplejetilbehør og -udstyr:
 - To (2) infusionsstativer
 - En (1) lang nål (90-100 mm)
 - En (1) kort nål
 - To (2) 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 (2) perifere IV-plastkatetre
 - En (1) steril slangeforbindelse 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 slanger til Lutathera-hætteglas (se Figur 12):

- Slangeforbindelsen forfyldes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning og forbindes derefter med et forhåndsanlagt venøst kateter i patientens arm.
- Infusionssættet forbindes med posen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning og forfyldes 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 forfyldte infusionssæt.
- Den lange nål forbindes med den forfyldte slangeforbindelse og indsættes derefter i Lutathera-hætteglasset, indtil den rører ved bunden af hætteglasset. Dette tillader komplet ekstraktion af den radiofarmaceutiske opløsning.
- Tilførslen af den radiofarmaceutiske opløsning reguleres vha. klemmerne.

Figur 2. Gravitationsinfusionsmetode - slangeforbindelsesdiagram



Administrationsprocedure (gravitationsmetode)

Under infusionen øger tilførslen af natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning trykket i Lutathera-hætteglasset, hvilket fremskynder tilførslen 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 infusionssættene (et sæt til administration af Lutathera, og et sæt til administration af aminosyreopløsning).
3. Præmedicinering med antiemetika skal administreres 30 minutter før start af aminosyreopløsningsinfusion.
4. Administration af aminosyreopløsning skal startes 30 minutter før Lutathera-infusion med en infusionshastighed på 250-550 ml/t (afhængig af opløsningstype). Aminosyreopløsning skal administreres i løbet af et tidsrum på 4 timer. Infusionshastigheder under 320 ml/t anbefales ikke for normale opløsninger. Ved svær kvalme eller opkastning under infusion af aminosyreopløsning kan der administreres antiemetika med forskellige farmakologisk klassificeringer.
5. Radioaktivitet i Lutathera-hætteglasset skal måles umiddelbart før infusion ved hjælp af et kalibreret radioaktivitetsmålingssystem.
6. Lutathera-infusion skal startes 30 minutter efter påbegyndt infusion af aminosyreopløsning med en infusionshastighed på ca. 400 ml/t (denne infusionshastighed er referencehastigheden og kan tilpasses afhængigt af patientens venøse status). Lutathera skal administreres i løbet af et tidsrum på 20-30 minutter. En konstant, indvendigt hætteglastryk skal opretholdes under hele infusionen.

Administration af Lutathera skal påbegyndes ved først at åbne for slangeforbindelsen forbundet med det venøse kateter i patientens arm og derefter ved at åbne for infusionssættet 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 undgås om muligt (voldsom fleksion eller ekstension kan forårsage venekompression).
7. Tilførslen af Lutathera fra hætteglasset til patienten skal monitoreres under hele infusionen. Umiddelbart efter påbegyndt infusion skal den radioaktive udstråling over patientens thorax måles ved hjælp af en Geiger-tæller for at bekræfte tilstedeværelsen af Lutathera i blodbanen. Efterfølgende kontroller af den radioaktive udstråling skal udføres ca. hvert 5. minut på niveau med patientens thorax og hætteglasset. Under infusionen skal den radioaktive udstråling fra patientens thorax øges gradvist, mens infusionen fra Lutathera-hætteglasset reduceres.
 8. For at sikre komplet administration skal der opretholdes et jævnt tryk i Lutathera-hætteglasset. Opløsningsniveauet i hætteglasset skal forblive konstant under hele infusionen. Visuelle kontroller af opløsningsniveauerne skal gentages under administrationen ved hjælp af direkte visuel kontrol (ved brug af PMMA-pakning) eller hjælp af en tang til håndtering af hætteglasset ved brug af en forsendelsespakning med blyafskærmning.
 9. Infusionen skal standses, når den radioaktive udstråling fra hætteglasset forbliver stabilt i adskillige minutter (eller under to konsekutive målinger). Dette er det eneste parameter til bestemmelse af en fuldført procedure. Den nødvendige volumen af natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning til fuldførelse af infusionen kan variere.
 10. Total administrationsaktivitet svarer til aktiviteten i hætteglasset før infusion minus den resterende aktivitet i hætteglasset efter infusionen. Målingerne skal udføres ved hjælp af et kalibreret system.

Nedenstående tabeller opsummerer de påkrævede procedurer under behandlingsformen med Lutathera vha. gravitationsmetoden:

Tabel 6. Procedure for administration af antiemetisk aminosyreopløsning og Lutathera

Administrerede midler	Starttidspunkt (min)	Infusionshastighed (ml/t)	Varighed
Antiemetika	0	-	bolusindsprøjtning
Aminosyreopløsning, enten uforberedt blandingsopløsning (1 l) eller kommerciel opløsning (1,5-2,2 l)	30	250-550 (ikke < 320 ml/t for kommercielle opløsninger)	4 timer
Lutathera med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning	60	400	20-30 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

Patienter med risikofaktorer

En patient med en eller flere af nedenstående sygdomme er mere tilbøjelig til at udvikle bivirkninger. Det anbefales derfor at monitorere sådanne patienter hyppigere under behandlingen. Se Tabel 5 i tilfælde af dosismodificerende toksicitet.

- Morfologiske anormaliteter i nyrer eller urinveje;
- Urininkontinens;
- Mild til moderat kronisk nyrelidelse med kreatinin-clearance ≥ 50 ml/min;
- Tidligere kemoterapi;
- Hæmatologisk toksicitet højere end eller lig med stadie 2 (CTCAE) før behandling, med undtagelse af lymfopeni;
- Knoglemetastase;
- Tidligere onkologiske, radiometaboliske behandlinger med ^{131}I -blandinger eller enhver anden behandling ved brug af uafskærmede radioaktive kilder;
- Anamnese med ondartede tumorer, medmindre patienten betragtes som værende i bedring og har været det i mindst 5 år.

I betragtning af virkningsmekanismen og toleranceprofilen for Lutathera (se pkt. 4.8), anbefales det ikke at starte behandling under følgende omstændigheder:

- Tidligere ekstern strålebehandling, der involverer mere end 25 % af knoglemarven;
- Alvorlig hjertheinsufficiens defineret som klasse III eller IV i NYHA-klassificeringer;
- Nyresvigt med kreatinin-clearance < 50 ml/min;
- Svækket hæmatologisk funktion med enten Hb $< 4,9$ mmol/l (8 g/dl), trombocytal < 75 g/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) eller leukocytal < 2 g/l ($2.000/\text{mm}^3$) (undt. lymfopeni);
- Leverbeskadigelse med enten total bilirubinæmi > 3 gange den øvre normalgrænse eller albuminæmi < 30 g/l og protrombin-forhold reduceret til < 70 %;
- Patienter med negativ somatostatin-receptor eller blandede viscerale læsioner (tumoroptyagsscore < 2) i henhold til somatostatin-receptor-imagografi.

Ikke desto mindre bør der videregives utvetydig information til patienten om risici forbundet med administration af Lutathera, hvis lægen beslutter sig for at starte behandlingen. Doseringen kan tilpasses i forhold til patientens status efter lægens skøn.

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.

Nyrebeskyttelse og nyrebeskadigelse

For di lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotid hovedsageligt udskilles via nyrerne, er det obligatorisk at administrere en ledsagende aminosyreopløsning, der indeholder aminosyrerne L-lysin og L-arginin. Aminosyreopløsningen vil være medvirkende til at reducere reabsorptionen af lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotid via tubuli renales (nyrekanalerne), hvilket resulterer i en signifikant reduktion af nyrebestrålingsdosis (se pkt. 4.2). Når den anbefalede, ledsagende aminosyreinfusion er blevet administreret i løbet af et tidsrum på 4 timer, er der blevet rapporteret en gennemsnitlig reduktion i nyrebestrålingseksponering på ca. 47 %.

Det anbefales at reducere mængden af aminosyreopløsning i tilfælde af dosistilvænnning af Lutathera. Patienterne bør opfordres til at lade vandet så ofte som muligt under administration af aminosyre og i timerne efter administration.

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

Se pkt. 4.2 for flere oplysninger om administration til patienter med nyrebeskadigelse.

Leverbeskadigelse

Eftersom mange patienter, som har fået ordineret behandling med Lutathera, har levermetastaser, er det ikke ualmindeligt, at observere patienter med forandret leverfunktion ved baseline. Det anbefales derfor at monitorere ALAT, ASAT, bilirubin- og albumin-serum under behandlingen (se pkt. 4.2). Se pkt. 4.2 for flere oplysninger om administration til patienter med leverbeskadigelse.

Kvalme og opkastning

For at undgå behandling-relateret til kvalme og opkastning bør der injiceres en intravenøs bolusindsprøjtning med antiemetika 30 minutter før påbegyndt med aminosyreopløsningsinfusion (se pkt. 4.2).

Ledsagende behandling med somatostatinanaloger

Ledsagende behandling med kolde somatostatinanaloger kan være nødvendigt for at behandle visse sygdomssymptomer. Administration af langtidsvirkende somatostatinanaloger bør undgås i 30 dage før administration af Lutathera. Om nødvendigt kan patienterne behandles med korttidsvirkende somatostatinanaloger i 4 uger før administration af Lutathera og op til 24 timer før administration af Lutathera.

Knoglemarvs- og/eller blodsygdomme

På grund af muligheden for bivirkninger skal patienternes trombocyt- og leukocyttal monitoreres ved baseline og under behandlingen og indtil en eventuel toksicitet er fastslået (se pkt. 4.2).

Myelodisplastisk syndrom og akut leukæmi

Myelodisplastisk syndrom (MDS) og akut leukæmi (AL), som først forekommer i voksenalderen, er blevet observeret efter behandling med Lutathera (se pkt. 4.8), der indtræder ca. 28 måneder (9-41) efter seponering af behandlingen for MDS og 55 måneder (32-125) efter seponering af behandlingen for AL. Ætiologien af denne behandlingsform relateret til myeloide neoplasmer (t-MN) er ukendt. Faktorer såsom aldersgruppen > 70 år, nyrebeskadigelse, baseline-cytopeni, tidligere antal behandlinger, tidligere eksponering for kemoterapeutika (herunder især alkylende midler) og tidligere strålebehandling nævnes som mulige risici og/eller forudsigende faktorer for MDS/AL.

Hormonforstyrrelser

Forstyrrelser på grund af forhøjet afgivelse af hormoner eller bioaktive stoffer forekommer efter behandling med Lutathera, og derfor bør observation af patienterne i form af indlæggelse natten over 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 indrapporteret tumorlysesyndrom efter behandling med lægemidler, som indeholder lutetium (¹⁷⁷Lu). Patienter med nyreinsufficiens og høj tumorbelastning i anamnesen kan have større risiko og bør behandles med øget 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 relevante placering af katetret skal kontrolleres før og under infusion.

Patienter behandlet med Lutathera skal afskærmes fra kontakt med andre personer under administration af lægemidlet og frem til opnåelse af de angivne udstrålingsgrænseværdier i gældende lovgivning inden for et tidsrum på 4-5 timer efter administration af lægemidlet. Lægen med speciale i nuklearmedicin skal afgøre, hvornår patienten kan forlade det kontrollerede område af hospitalet, dvs. når strålingseksponeringen af tredjeparter ikke overstiger de lovbestemte grænseværdier.

Patienten skal opfordres til at lade vandet så ofte som muligt efter administration med Lutathera. Patienterne skal instrueres til at drikke betydelige mængder vand (1 glas hver time) på dagen for

infusion samt dagen efter for at lette udskillelsen. Patienten skal også opfordres til at have afføring hver dag og til at bruge afføringsmiddel, hvis det er nødvendigt. Urin og fæces skal bortskaffes i henhold til de nationale bestemmelser.

Så længe patientens hud ikke er kontamineret, som f.eks. fra lækage i infusionssystemets eller på grund af urininkontinens, forventes der ikke radioaktivitetskontaminering på huden og i den opkastede masse. Det anbefales dog, at når der udføres standardpleje eller undersøgelser med medicinske apparater eller andre instrumenter, der kommer i kontakt med huden (f.eks. elektrokardiogram EKG), skal der overholdes grundlæggende beskyttelsesforanstaltninger såsom brug af handsker, 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.

Før patienten udskrives, skal lægen med speciale i nuklearmedicin forklare de nødvendige strålebeskyttelsesregler, der skal følges ved interaktion med familiemedlemmer og tredjeparter, samt generelle forsigtighedsregler, som patienten skal følge i forbindelse med daglige aktiviteter efter behandlingen (som anført i næste afsnit og på indlægssedlen) for at minimere strålingseksponering af andre personer.

Tæt kontakt med andre personer skal begrænses i de første 7 dage efter administration af Luthera, og for børn og gravide bør den være begrænset til mindre end 15 minutter for hver dag, mens der holdes en afstand på mindst 1 meter. Patienterne skal sove i et separat soveværelse i 7 dage, hvilket skal forlænges til 15 dage for gravide partnere eller børn.

Anbefalede foranstaltninger ved ekstravasation

Der bør anvendes vandtætte handsker til engangsbrug. Infusionen af lægemidlet skal standses med det samme, hvorefter alle administrationsanordninger (kateter osv.) skal fjernes. Lægen med speciale i nuklearmedicin og radiofarmaceuten skal informeres.

Alle materialer til administrationsanordninger skal beholdes for at måle resterende radioaktivitet og den faktisk administrerede aktivitet, og eventuelt absorberet dosis skal fastslås.

Ekstravasationsområdet skal afgrænses med en uudslettelig pen, og et billede skal tages, om muligt. Det anbefales også at notere tidspunktet for ekstravasation og den estimerede ekstravaserede volumen. Før Lutathera-infusionen genoptages er det påkrævet at anvende et nyt kateter og, om muligt, at anlægge det til modsidig, venøs adgang.

Der kan ikke administreres andre lægemidler i den samme side, hvori der er foretaget ekstravasation. For at fremskynde lægemiddeldispersion og forhindre vævsstagnation anbefales det at øge blodtilførslen ved at hæve den påvirkede arm. I visse tilfælde bør aspiration af ekstravasationsvæske, injektion af natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller beklædning af infusionsstedet med varme kompresser eller en varmepude overvejes for at accelerere vasodilation.

Symptomer, herunder inflammationer og/eller smerter, bør behandles. Afhængig af situationen bør lægen med speciale i nuklearmedicin informere patienten om risici forbundet med ekstravasationsskader og rådgive om mulige behandlingsformer og nødvendige krav til opfølgning. Ekstravasationsområdet skal monitoreres, indtil patienten udskrives fra hospitalet. Afhængigt af alvoren, 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 hos patienter med kendte hjernemetastaser, hvorfor individuel fordel/risiko skal vurderes hos disse patienter.

Sekundære maligne neoplasmer

Udsættelse for ioniserende stråling er forbundet med kræftfremkaldelse og risiko for udvikling af arvelige defekter. Strålingsdosis som følge af terapeutisk eksponering kan resultere i højere forekomst

af kræft og mutationer. I alle tilfælde er det nødvendigt at sikre, at risikoen ved strålingseksponering er mindre end fra selve sygdommen.

Særlige advarsler

Dette lægemiddel indeholder op til 3,5 mmol (81,1 mg) natrium pr. dosis. Dette bør tages i betragtning hos patienter på kontrolleret natriumdiæt.

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. Administration af langtidsvirkende somatostatinanaloger bør derfor undgås i 30 dage før administration af dette lægemiddel. Om nødvendigt kan patienterne behandles med korttidsvirkende somatostatinanaloger i 4 uger før administration af Lutathera og op til 24 timer før administration.

Der findes 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 historik 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, fraværet af specifik interaktion med P-glycoprotein (efflux-transportør) samt OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og BCRP-transportører i prækliniske undersøgelser indikerer, at Lutathera har en lav sandsynlighed for at forårsage signifikante andre lægemiddelinteraktioner.

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 ikke. 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

Under behandling med Lutathera, og som minimum i de følgende 6 måneder efter afbrydelse af behandlingen, skal der træffes passende foranstaltninger for at undgå graviditet. Dette gælder for patienter af begge køn.

Graviditet

Der er ikke foretaget undersøgelser af dyrs reproduktive funktion med lutetiumoxodotreatid (¹⁷⁷Lu). Anvendelse af radionuklider hos gravide kvinder medfører også 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).

Amning

Det er uvist, om lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreatid udskilles i modermælk.

En risiko for det ammende 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 lutetiumoxodotretid (¹⁷⁷Lu) på fertiliteten hos begge køn. Ioniserende stråling af lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotretid 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 behandlingen.

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 sikkerhedsprofil

Den samlede sikkerhedsprofil for Lutathera er baseret på puljedata fra patienter fra kliniske forsøg (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 aminosyreinfusion administreret for nyrebeskyttelse.

På grund af knoglemarvstoksiciteten af Lutathera 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 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er angivet 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 7. Hyppighed af bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg og overvågning efter markedsføring

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme			Konjunktivitis Luftvejsinfektion Cystitis Lungebetændelse Herpes zoster Oftalmisk herpes zoster Influenza Stafylokokininfektioner Streptokokbakteriæmi
Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)		Refraktær cytopeni med multilineardysplasi (myelodysplastisk syndrom)	Akut myeloid leukæmi Akut leukæmi Kronisk myelomonocytisk leukæmi
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni ² Lymfopeni ³	Leukopeni ⁵ Neutropeni ⁶	Refraktær cytopeni med unilineær dysplasi

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	Anaæmi ⁴ Pancytopeni		Nefrogen anæmi Knoglemarvsinsufficiens Trombocytopenisk purpura
Immunsystemet			Overfølsomhed
Det endokrine system		Sekundær hypothyroidisme	Hypothyroidisme Diabetes mellitus Carcinoid krise Hyperparathyroidisme
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Hyperglykæmi Dehydrering Hypomagnesæmi Hyponatriæmi	Hypoglykæmi Hypernatriæmi Hypofosfatæmi Tumorlysesyndrom Hypercalcæmi Hypocalcæmi Hypoalbuminæmi Metabolisk acidose
Psykiske forstyrrelser		Søvnforstyrrelser	Angst Hallucination Desorientering
Nervesystemet		Svimmelhed Dysgeusi Hovedpine ¹⁰ Sløvhed Synkope	Myrekryb Hepatisk encefalopati Paræstesi Parosmi Somnolens Rygmarvskompression
Øjne			Øjenlidelser
Øre og labyrinth			Vertigo
Hjerte		Elektrokardiogram QT-forlænget	Atrieflimren Palpitationer Myokardieinfarkt Angina pectoris Kardiogent shock
Vaskulære sygdomme		Hypertension ⁷ Rødmen Hedeture Hypotension	Vasodilatation Perifer kulde Blegthed Ortostatisk hypotension Flebitis
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø	Orofaryngeal smerte Pleuraeffusion Forøget sputum Kvælningsfølelse
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkast	Abdominal distension Diarré Mavesmerter Forstoppelse Øvre mavesmerter Dyspepsi Gastritis	Tør mund Flatulens Ascites Mave-tarmsmerter Stomatitis Hæmatochezi Abdominalt ubehag Tarmobstruktion Kolitis Akut pancreatitis Rektal blødning Melæna Nedre mavesmerter Hæmatemese Hæmoragisk ascites Ileus
Lever- og galdeveje		Hyperbilirubinæmi ⁹	Reducerede pankreaszymer Hepatocellulær skade Kolestase Hepatisk overbelastning Leversvigt
Hud og subkutane væv		Alopeci	Udslæt

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
			Tør hud Hævet ansigt Hyperhidrose Generaliseret pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskuloskeletale smerter ⁸ Muskelspasmer	
Nyrer og urinveje		Akut nyreskade Hæmaturi Nyresvigt Proteinuri	Leukocyturi Urininkontinens Nedsat glomerulær filtrationshastighed Nyresygdom Akut prærenal svigt Nyrebeskadigelse
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ¹	Reaktion på injektionsstedet ¹¹ Perifert ødem Smerte på administrationsstedet Kuldegysninger Influenzalignende sygdom	Masse på injektionsstedet Brystubehag Brystsmerter Pyrexia Utilpashed Smerter Dødsfald Unormal følelse
Undersøgelser		Forhøjet blodkreatinin Forhøjet GGT* Forhøjet ALAT** Forhøjet ASAT*** Forhøjet blod ALP****	Reduceret blodkalium Forhøjet blodurinstof Forhøjet glycosyleret hæmoglobin Reduceret hæmatokrit Proteinuri Reduceret vægt Øget blodkreatinfosfokinase Øget blodlaktatdehydrogenase Blodkatecholaminer Øget C-reaktivt protein
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Kræbebensfraktur
Kirurgiske og medicinske procedurer		Transfusion	Dræning af bughulen Dialyse Indsættelse af slange i mave-tarmkanalen Stentanlæggelse Abscesdrænage Knoglemarvshøst Polypektomi
Sociale forhold			Fysisk handicap

¹ Omfatter asteni og træthed

² Inkluderer trombocytopeni og reduceret blodpladetal

³ Inkluderer nedsat lymfopeni og lymfocytantal

⁴ Inkluderer anæmi og reduceret hæmoglobin

⁵ Inkluderer leukopeni og reduktion af hvide blodlegemer

⁶ Inkluderer neutropeni og reduceret neutrofilantal

⁷ Inkluderer hypertension og hypertensive kriser

⁸ Omfatter ledsygdom, smerter i ekstremitet, rygsmerter, knoglesmerter, flankesmerter, muskuloskeletale brystmerter og nakkesmerter

⁹ Inkluderer forhøjet blodbilirubin og hyperbilirubinæmi

¹⁰ Inkluderer hovedpine og migræne

¹¹ Inkluderer reaktion på injektionsstedet, hypersensibilitet på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, hævelse af injektionsstedet

* Forhøjet 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-celleudtømmning forekommer ingen stigning i frekvensen af infektiøse komplikationer efter peptidreceptor-radionuklid-terapi (PRRT).

Tilfælde af irreversible hæmatologiske patologier, dvs. premaligne og ondartede blodlegemer (dvs. myelodysplastisk syndrom og henholdsvis akut myeloid leukæmi) er blevet rapporteret efter behandling med Lutathera.

Nefrotoksicitet

Lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid udskilles af nyrene.

Den langsigtede tendens med progressiv forringelse af glomerulær filtrationsfunktion demonstreret i de kliniske undersøgelser 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 og 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 alvorlig nyresvigt (se pkt. 4.3).

Hormonforstyrrelser

Hormonale kriser 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem:

Denmark:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

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 bør den absorberede dosis til patienten om muligt reduceres ved at øge udskillelsen af radionuklidet fra kroppen ved hyppig mikturering eller ved tvungen diurese og hyppig blæretømmning i de første 48 timer efter infusion. Det kan være nyttigt at estimere den effektive dosis, der blev anvendt.

Efterfølgende kontrol skal udføres hver uge i de næste 10 uger:

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotid har en høj affinitet for somatostatinreceptorer af subtype 2 (sst2). Det binder til maligne celler, som overudtrykker sst2-receptorer.

Lutetium 177 (^{177}Lu) er et β -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 virkning på nærliggende normale celler.

Farmakodynamisk virkning

Ved den anvendte koncentration (ca. 10 $\mu\text{g/ml}$ 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 multicenterbaseret stratificeret, åbent, randomiseret, sammenligningsstyret, parallelgruppestudie, der sammenlignede behandling med Lutathera (4 doser på 7.400 MBq hver 8. uge) co-administreret med aminosyreopløsning plus bedste støttende pleje (BSC: octreotid med langtidsvirkende frigivelse (LAR), 30 mg hver 4. uge til symptomkontrol, erstattet med korttidsvirkende octreotid i 4 -ugersintervallet inden administration af Lutathera) til høj dosis af octreotid (LAR) (60 mg hver 4. uge) hos patienter med inoperable, progressive, somatostatinreceptorpositive 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 indtil tumorprogression (TTP), sikkerhed og tolerabilitet af lægemidlet og livskvalitet (QoL).

Tohundredeogtredve (231) patienter er randomiseret til at modtage enten Lutathera (n = 117) eller octreotid LAR (n = 114). Demografi samt patienter og sygdomsegenskaber var meget afbalancerede mellem grupper med medianalder på 64 år og 82,1 % kaukasiere i populationen generelt.

På tidspunktet for den endelige PFS statistiske analyse pr. protokol (skæringsdato den. 24 juli 2015), var antallet af centralt bekræftede sygdomsprogressioner eller dødsfald 21 hændelser i Lutathera-armen og 70 hændelser i octreotid-LAR-armen (Tabel 8). PFS varierede signifikant (p <0,0001) mellem behandlingsgrupperne. Median PFS for Lutathera blev ikke nået på tidspunktet for analysen, mens den ene for octreotid LAR var 8,5 måneder. Fareforholdet for Lutathera var 0,18 (95 % CI: 0,11 - 0,29), hvilket indikerer 82 % reduktion i risikoen for, at en patient oplever progressin eller dør under Lutathera sammenlignet med octreotid LAR.

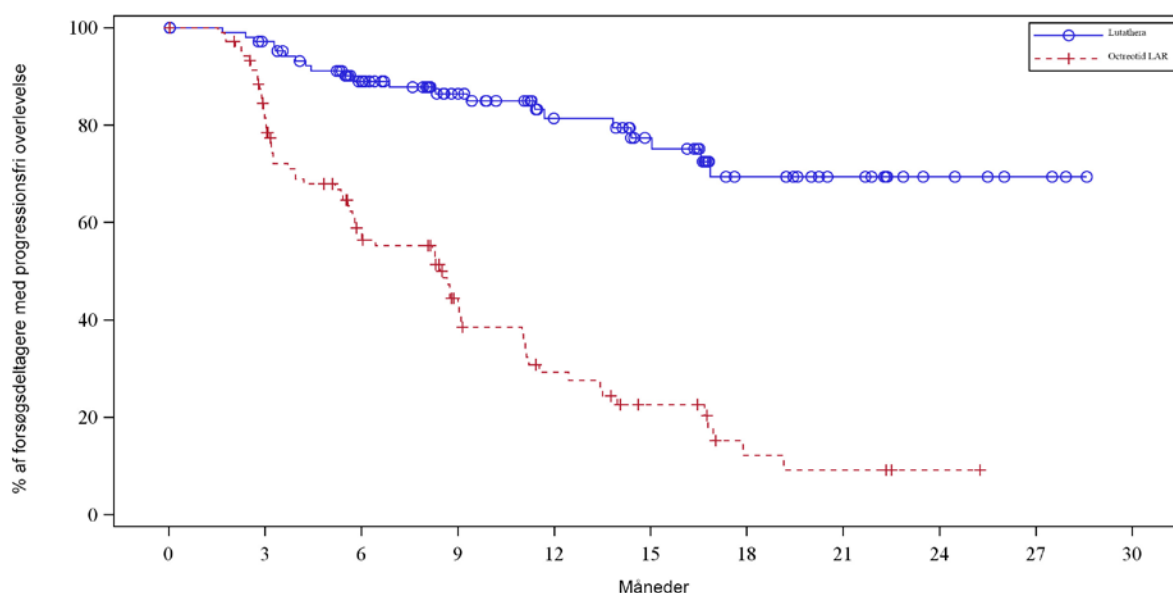
Tabel 8. PFS observeret i NETTER-1 fase III-studiet hos patienter med progressiv midttarm carcinoid tumor – skæringsdato den 24. juli 2015 (FAS, N = 229)

	Behandling	
	Lutathera	Octreotid LAR
N	116	113
Patienter med bivirkninger	21	70
Censurerede patienter	95	43
Median 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 hos 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 (30. juni 2016), var antallet af centralt konfirmerede sygdomsprogressioner eller dødsfald 30 hændelser i Lutathera-armen og 78 hændelser i octreotid LAR-armen (Tabel 9). PFS var signifikant forskellig ($p < 0.0001$) mellem behandlingsgrupperne. PFS-medianen for Lutathera var 28,4 måneder, mens den for octreotid LAR var 8,5 måneder. Hazard ratioen for Lutathera var 0,21 (95 % CI: 0.14 – 0.33), hvilket indikerede en reduktion på 79 % for, at en patient ville progrediere eller dø under behandling med Lutathera, sammenlignet med octreotid LAR.

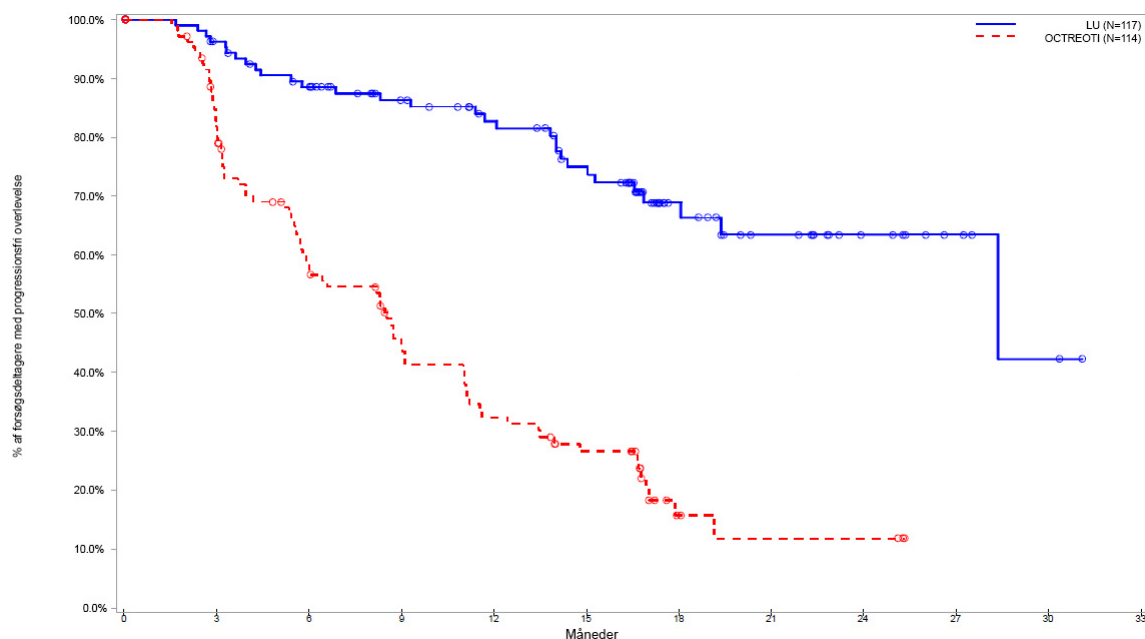
Tabel 9. PFS observeret i NETTER-1 fase III-studiet hos patienter med progressiv midttarm carcinoid tumor – skæringsdato den 30. juni 2016 (FAS, N = 231)

	Behandling	
	Lutathera	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 hos patienter med progressiv carcinoid tumor i midttarmen – skæringsdato den 30 juni 2016 (NETTER - 1 fase III-studie; FAS, N = 231)



Med hensyn til den overordnede OS-overlevelse var der ved midtvejsanalysen (24. juli 2015) 17 dødsfald i Lutathera-armen og 31 i octreotid LAR 60 mg-armen, og fareforholdet var 0,459 til fordel for Lutathera, men nåede ikke signifikansniveauet for foreløbig analyse (HR 99,9915 % CI: 0,140, 1,506). OS-median var 27,4 måneder i octreotid LAR-armen og blev ikke nået i Lutathera-armen. En opdatering gennemført omkring et år efter den 30. juni 2016 viste en lignende tendens med 28 dødsfald i Lutathera-armen og 43 i octreotid LAR 60 mg-armen, et HR på 0,536 og et median OS på 27,4 måneder i octreotid LAR-armen og var stadig ikke nået i Lutathera-armen. Den endelige OS-analyse forventes efter 158 kumulative dødsfald.

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-GINET-21*).

Resultaterne indikerer en forbedring af den samlede, overordnede sundhedsrelaterede livskvalitet indtil uge 84, for patienter i Lutathera-behandling sammenlignet med patienter i Octreotide LAR-gruppen.

Erasmus fase I/II-studiet var et monocentrisk enkeltarmet open-label-studie til evaluering af effekten af Lutathera (7.400 MBq administreret 4 gange hver 8. uge) co-administreret med aminosyreopløsning hos patienter med somatostatinreceptorpositive tumorer. Den gennemsnitlige alder på deltagende patienter i studiet var 58,4 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 somatostatinreceptorpositive 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 10.

Tabel 10: 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 Midgut, **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 11.

Tabel 11. PFS og OS observeret i Erasmus fase I/II-studiet hos hollandske patienter med GEP og bronkial NET - (FAS, N = 360)

	N	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 nogen 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, pheochromocytom). Se pkt. 4.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lægemidlet indgives intravenøst og er umiddelbart og fuldstændigt biotilgængeligt.

Organoptagelse

Ved 4 timer efter indgift viser fordelingsmønstret af lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid en hurtig optagelse i nyrer, tumorer, lever og milt og hos nogle patienter i hypofysen og i skjoldbruskkirtlen. Co-administration af aminosyreopløsning nedsætter nyreoptagelsen, hvilket forbedrer udskillelsen af radioaktivitet (se pkt. 4.4). Biodistributionsundersøgelser viser, at lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid hurtigt forsvinder fra blodet.

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

Transchelering af lutetium fra lutetium (^{175}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}Lu)-oxodotreotid metaboliseres dårligt og hovedsageligt udskilles som intakt forbindelse gennem nyrerne.

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

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

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

Udskillelse

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

Eldre

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske undersøgelser med rotter har vist, at en enkelt intravenøs injektion på op til 4.550 MBq/kg var godt tolereret, og der blev ikke observeret dødsfald. I forbindelse med test af koldforbindelsen (ikke-radioaktivt lutetium (^{175}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 forbindelsen godt tolereret hos begge arter, og der blev ikke observeret dødsfald. Toksicitet med fire 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, blev ikke observeret. Dette lægemiddel er ikke beregnet til regelmæssig eller kontinuerlig indgift. Mutagenicitetsundersøgelser og langvarige carcinogenicitetsundersøgelser er ikke udført.

Ikke-kliniske data om koldforbindelsen (ikke-radioaktivt lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotid) afslører ingen særlig fare for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Eddikesyre
Natriumacetat
Gentisinsyre
Ascorbinsyre
Pentetsyre
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 under 25 °C.

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

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

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

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

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

Overdoseringshastighederne 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. Sundhedsvæsenet rådes til at begrænse tiden for tæt kontakt med patienter injiceret med Lutathera. Brug af tv-overvågningssystemer til overvågning af patienterne anbefales. På baggrund af halveringstiden for ¹⁷⁷Lu 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 strålingseksposering

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 den nærmeste familie af de personer, der undergår behandling eller offentligheden afhængigt af administrationsniveauet, og derfor skal strålebeskyttelsesreglerne følges (pkt. 4.4). Der skal træffes passende forholdsregler i overensstemmelse med de nationale bestemmelser vedrørende aktiviteten elimineret af patienterne for at undgå forurening.

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

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 enten i Erasmus fase I/II eller i NETTER-1 fase III-studie.
- Nyre er ikke et kritisk organ, hvis der udføres en samtidig infusion af en passende aminosyreopløsning.

Samlet set er resultaterne af den dosimetrisk 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 12. Absorberede dosisestimer for lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid fra NETTER-1 fase III-studiet (Olinda-output)

Organ	Orgabsorberet 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 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 radioaktivitetskalibreringsystem for at bekræfte, at den faktiske mængde radioaktivitet, der skal indgives, er lig med den planlagte mængde 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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Italien

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

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

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/plejeginivere, som forventes at blive behandlet med/håndterer Lutathera, har adgang til/får udleveret patientuddannelsesmateriale, som indeholder:

- Indlægssedlen
- Patientvejledningen

Patientvejledningen skal indeholde følgende nøglelementer:

- 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 (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Eddikesyre, natriumacetat, gentisinsyre, ascorbinsyre, pentinsyre, natriumchlorid 9 mg/ml injektion, 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)

Hætteglas med enkelt dosis.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER



8. UDLØBSDATO

UDL: {DD MM ÅÅÅÅ tt: mm UTC}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares 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 2)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvæske, opløsning
Lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Hætteglas med enkelt dosis

3. UDLØBSDATO

UDL.: {DD MM ÅÅÅÅ tt: mm UTC}

4. BATCHNUMMER

Parti:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)

Italien

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 (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dette giver mulighed for hurtig identifikation af nye sikkerhedsoplysninger. De kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De får. Se sidst i pkt. 4 hvordan De indberetter bivirkninger.

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden De får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger til dig.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg den nuklearmedicinske læge, der har tilsyn med undersøgelsen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt den nuklearmedicinske læge, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

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

Lutathera er et radiofarmaceutisk lægemiddel, der anvendes til behandling af visse tumorer (gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer), som ikke kan fjernes fuldstændigt fra din krop ved kirurgi, der har spredt sig i din krop (metastatisk) og som ikke længere reagerer på din nuværende behandling. Tumoren skal have somatostatinreceptorer på overfladen af sine celler for at lægemidlet kan virke. Lutathera binder med disse receptorer og udsender radioaktivitet direkte ind i tumorcellerne, hvilket forårsager deres død.

Anvendelsen af Lutathera indebærer eksponering for mængder af radioaktivitet. Din læge og nuklearmedicinske læge har vurderet, at den kliniske gevinst af proceduren med et radioaktivt lægemiddel er større end risikoen forbundet med stråling.

2. Det skal du vide, før du får Lutathera

Du må ikke få Lutathera

- hvis du er allergisk over for lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid
- hvis dine nyrer er alvorligt svækket

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge, før du får Lutathera, da det kan forårsage:

- Sekundær blodkræft (myelodisplastisk syndrom eller akut leukæmi), som i sjældne tilfælde kan forekomme flere år efter, at du har afsluttet Lutathera-behandlingen.

Vær særlig forsigtig med Lutathera

- Hvis din nyre eller urinveje ikke er korrekt udviklet

- Hvis du lider af urininkontinens
- Hvis du har mild til moderat kronisk nyresygdom
- Hvis du tidligere har modtaget kræftbehandling (kemoterapi)
- Hvis du har mildt ændrede blodlegemer
- Hvis du har knoglemetastase
- Hvis du tidligere har modtaget radionuklidbehandling
- Hvis du har haft en anden form for kræft inden for de seneste 5 år

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

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

- Hvis du har modtaget en tidligere ekstern strålebehandling på mere end 25 % af dit knoglemarv
- Hvis dit hjerte er alvorligt svækket
- Hvis du har alvorligt berørte blodlegemer
- Hvis din lever er alvorligt nedsat
- Hvis det ser ud til, at din tumor ikke har tilstrækkelige somatostatinreceptorer

Børn og unge

Sikkerheden og effekten af dette lægemiddel er endnu ikke blevet fastslået hos børn og unge under 18 år. Tal med din nuklearmedicinske læge, hvis du er under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Lutathera

Informér din nuklearmedicinske læge, hvis du tager, for nylig har taget eller måske tager anden medicin, herunder somatostatinanaloger og glukokortikosteroider (også kaldet kortikosteroider), eftersom 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 din nuklearmedicinske læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Lutathera er kontraindiceret hos gravide kvinder. Amning skal undgås under behandlingen med dette lægemiddel. Hvis behandling med Lutathera under amning er nødvendig, skal barnet afvænes. Du skal informere den nuklearmedicinske læge før administration af Lutathera, hvis der er en mulighed for, at du måske er gravid, hvis du har sprunget en menstruation over eller hvis du ammer. Hvis du er i tvivl, er det vigtigt, at du rådfører dig med din nuklearmedicinske læge, som vil overvåge proceduren.

Under behandling med Lutathera og i mindst 6 måneder efter behandlingsophør, skal der træffes passende foranstaltninger for at undgå graviditet. Dette gælder for patienter af begge køn.

Frugtbarhed

Ioniserende stråling af medicinen kan potentielt nedsætte din fertilitet. Genkonsultation anbefales, hvis du ønsker at få børn efter behandling. Kryopræserving af sæd eller æg kan eventuelt tilbydes til dig 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

Denne medicin indeholder 0,14 mmol (3,2 mg) natrium pr. ml. Skal tages i betragtning af patienter med kontrolleret natriumdiæt.

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. Produktet 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 drage særlig omsorg for, at produktet anvendes på sikker måde, og vil holde dig orienteret om, hvad de foretager sig.

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

Administration af Lutathera og gennemførelse af proceduren

Lutathera indgives direkte i en vene.

På grund af den stråling, der udledes af dette lægemiddel under administrationsproceduren, 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 administration af Lutathera vil der blive givet en infusion med aminosyrer for at beskytte dine nyrer. Denne kan forårsage kvalme og opkastning. Du vil også modtage en injektion inden behandlingens begyndelse for at reducere disse symptomer.

Procedurens varighed

Din nuklearmedicinske læge vil oplyse dig om den normale varighed af proceduren.

Lægemedelinfusionen tager 20 til 30 minutter, men den komplette indgivelsesprocedure vil tage cirka 5 timer.

Behandlingsovervågning

Behandling med Lutathera kan påvirke blodlegemer, lever og nyrer (se afsnit 4). Som følge heraf vil din læge bede dig om regelmæssige blodprøver for at kontrollere, om du er egnet til denne behandling samt for at opdage eventuelle bivirkninger så tidligt som muligt. Baseret på resultaterne kan din læge beslutte at udskyde eller stoppe behandlingen med dette lægemiddel om nødvendigt.

Efter administration af Lutathera

Du bliver bedt om at drikke en tilstrækkelig mængde vand (1 glas hver time), hvilket er nødvendigt for at urinere hver time på infusionsdagen og dagen efter og 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 strålingseksponering for andre.

På baggrund af den nuværende viden og erfaring på dette område og medicinens fysiske og farmaceutiske egenskaber vurderes det, at sundhedsrisikoen for dine familiemedlemmer og offentligheden er lav. Du skal dog overholde følgende regler for at maksimere andres sikkerhed. Disse regler er resultatet af mange års erfaring inden for radioaktivitet i medicin, og de indeholder anbefalinger udstedt af internationale organisationer.

Generel regel

Du skal undgå tæt kontakt med personer, der bor hos dig, samt forsøge at holde en afstand på mindst en meter i 7 dage, efter du har modtaget Lutathera.

Brug af toiletter

Toiletter skal bruges i en siddende stilling, selv for mænd. Det er absolut nødvendigt at bruge toiletpapir hver gang. Det er også vigtigt at vaske dine hænder for at undgå at forurene dørhåndtagene.

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 du modtog behandling samt dagen efter. Følg din læges råd om, hvor meget væske du skal drikke.

Kontakt med børn og gravide

Det anbefales på kraftigste at begrænse kontakt med børn og gravide i 7 dage efter administrationen.

Ægtefælle og familiemedlemmer

I 7 dage efter administration af Lutathera:

- Sov i separate senge i en afstand på mindst 1 meter. Hvis din partner er gravid, forlænges denne periode til 15 dage.

Amning

Amning skal stoppes. Hvis behandling med Lutathera under amning er nødvendigt, skal barnet afvænes.

Graviditet

Ioniserende stråling er farlig for fosteret, derfor er graviditet kontraindiceret. Mænd og kvinder i den fødedygtige alder skal afstå fra forplantning ved at anvende effektive præventionsmetoder under behandlingen samt i 6 måneder derefter.

Personer der har brug for ekstra assistance

Personer, der er sengeliggende eller har nedsat mobilitet, modtager fortrinsvis assistance fra plejepersonale. Det anbefales, at plejepersonalet bruger engangshandsker i 7 dage efter administrationen i forbindelse med assistance på badeværelset. I tilfælde af brug af særligt medicinsk udstyr som katetre, kolostomiposer, stomiposer, vanddyser eller andet, der kan blive forurenede af dine kropsvæsker, skal disse straks tømmes i toilettet og derefter rengøres. Hvis nogen hjælper dig med at oprydde opkast, blod, urin eller afføring, skal de være iført plastikhandsker. Handskerne skal derefter bortskaffes i en bestemt affaldspose (i henhold til anbefalingen i punktet "Affaldshåndtering" nedenfor).

Tallerkner og badeværelse tilbehør

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

- Skyl alle vådservietter og/eller toiletpapir ud i toilettet umiddelbart efter brug,
- Vask altid dine hænder grundigt efter brug af toilettet
- Tag et bad hver dag
- Skyl alle papirservietter eller andre genstande, der indeholder noget fra din krop, såsom blod, urin og fæces, ud i toilettet. Varer, der ikke kan skylles ud i toilettet, såsom menstruationsbind og bandager, skal placeres i specifikke affaldsposer (i henhold til anbefalingen i punktet "Affaldshåndtering" nedenfor).
- Vask dit undertøj, pyjamas, lagner samt alt tøj, der indeholder sved, blod eller urin separat fra vasketøjet fra andre medlemmer af din husstand ved hjælp af en standardvask. Du behøver ikke bruge blegemiddel og behøver ikke ekstra skylninger.

Affaldshåndtering

Opbevar de specifikke affaldsposer adskilt fra andet affald. Hold poserne væk fra børn og dyr.

Et medlem af hospitalspersonalet vil fortælle dig, hvordan og hvornår du skal bortskaffe affaldet. Du kan blive bedt om at medbringe posen til hospitalet, eller efter 70 dage kan posen fjernes sammen med andet husholdningsaffald.

Hospitalsindlæggelse og akut behandling

Hvis du af en eller anden grund har brug for akut lægehjælp eller uplanlagt indlæggelse i løbet af 3 måneder efter din behandling, skal du informere lægerne om arten, datoen og dosen af din radioaktive behandling. For at lette dette, skal du altid medbringe dit udskrivningsbrev.

Rejser

Tag udskrivningsbrevet med dig, hvis du rejser i mindst 3 måneder efter behandlingen.

Din nuklearmedicinske læge vil oplyse dig om, hvorvidt du skal tage nogen særlige forholdsregler, efter du har fået denne medicin. Kontakt din nuklearmedicinske læge, 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 den nuklearmedicinske læge, der har tilsyn med indgiften. Skulle du alligevel få en overdosis, vil du få den nødvendige behandling.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af lægemidlet, skal du spørge den nuklearmedicinske læge, der har tilsyn med undersøgelsen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin 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 virkningen på knoglemarven. Dette kan føre til faldet af de forskellige typer af blodlegemer, vigtigst af alt, røde blodlegemer (ansvarlig for transport af ilt fra lungerne til de forskellige organer), blodplader (en særlig celle, 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 eller stoppe behandlingen.

Andre bivirkninger omfatter: Kvalme og opkastning (normalt inden for de første 24 timer) og nedsat appetit.

Mulige forsinkede (> 24 timer) bivirkninger efter strålingen omfatter træthed.

På grund af terapiens nedbrydnings- og ødelæggelse af de maligne celler (celledød) er der desuden en mulighed for, at du oplever en overdreven frigivelse af hormoner fra disse celler, der øger eller udløser neuroendokrine tumorrelaterede symptomer såsom diarré, rødme og hedeture, hjerteslagsforstyrrelse, stakåndethed osv. Hvis du oplever sådanne symptomer, skal du straks informere din læge, som kan anmode om at du bliver på hospitalet til observation og behandling, hvis det er nødvendigt.

Et resumé af bivirkninger er angivet nedenfor efter hyppighed:

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer):

Kvalme, opkastning, træthed, lavt blodpladeantal (trombocytopeni), lavt antal hvide blodlegemer (lymfopeni), lavt antal røde blodlegemer (anæmi), nedsat appetit, nedsat antal blodlegemer (pancytopeni)

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

Lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni eller neutropeni), muskelsmerter, midlertidigt delvist hårtab (alopeci), abdominal distension (oppustethed), diarré, svimmelhed, reaktion på injektionsstedet eller hævelse, smagsforstyrrelser, smerte på injektionsstedet, hovedpine, højt eller lavt blodtryk, perifert ødem, unormale resultater af nyretest (forhøjet kreatinin), mavesmerter (generelt og øvre), forstoppelse, unormale resultater af levertest, rødme og hedeture, øget sukkerindhold i blod, besvimelse, nyresvigt (herunder akut skade), dehydrering, halsbrand (dyspepsi), blod i urinen, unormale urinprøveresultater (forekomst af serumproteiner), nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, åndenød, mavebetændelse (gastritis), unormalt høje mængder galpigment (bilirubin) i blodet (hyperbilirubinæmi), unormale blodprøveresultater (hypomagnesæmi og hyponatriæmi), influenzalignende sygdom, kuldegysninger, knoglemarvscancer (myelodysplastisk syndrom), blodtransfusion.

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

Smerter, smerter i underlivet, mavesmerter, gastrointestinal smerte, abnorm ophobning af væske i maven, tarmobstruktion (især ileum), orofaryngeal smerte, betændelse i mund og læber, tør mund, olfaktorisk dysfunktion, unormal bugspytkirtelfunktion, akut betændelse i bugspytkirtlen, tarmbetændelse, blod i fæces, sort fæces, angst, hurtig og uregelmæssig hjerterytme, hjertebanken, ubehag i brystet, konjunktivitis, øjenlidelser, tør hud, overdreven og kraftig svedtendes, generaliseret kløe, trombocytopenisk purpura, lokale hæveler og ansigtshævelser, formicering eller prikkende fornemmelse (stikkende, brændende, prikkende eller følelsesløshed), nedsat hjernefunktion på grund af leversygdom, unormale resultater af blodprøven (hypernatriæmi, hypofosfatæmi, hypercalcæmi, hypocalcæmi, hypoalbuminæmi, nedsat kalium, forhøjet urinstof, glycosyleret hæmoglobin, øget hæmatokritfald, tilstedeværelse af catecholaminer, øget C-reaktivt protein, øget kreatinphosphokinnase, øget lactat dehydrogenase), lavt sukkerindhold i blodet, flatulens, unormale resultater af urinprøve (forekomst af leukocytter), forhøjet parathyroidhormoniveau i blodet, akut eller kronisk abnorm spredning af leukocytter, opløsning eller ødelæggelse af celler (tumorlysesyndrom), feber, udslæt, hudfladhed, perifer koldhed, søvnforstyrrelser (følelse af træthed), hallucinationer, urininkontinens, udvidelse af blodkar, svimmelhed, utilpashed, forstyrrelser i forbindelse med tumorsænkning, vægttab, knoglemarvskræft (akut myeloid leukæmi), knoglemarvsfejl, blærebetændelse, dødsfald, hjerteanfald, lungebetændelse, usædvanlig mængde væskeopsamling omkring lungerne (pleuraleffusion), øget sputum, nyre- eller prerenalfunktionsforstyrrelser, muskelspasmer, carcinoid krise, unormal følelse, fysisk handicap, desorientering, unormalt elektrokardiogram (QT-forlængelse), kardiogent chok, ortostatisk hypotension, flebitis, følelse af uro, opkastning af blod, unormal galdebevægelse fra lever til tolvfingertarmen (kolestase), leverskade eller blokering, abnormt høj surhedsgrad i blod og andre kropsvæv (metabolisk acidose), kravebenbrud, kirurgiske/medicinske procedurer er blevet rapporteret i usædvanlige tilfælde (polypektomi, stentanlæggelse, indæstlse af slange i mave-tarm-kanalen, dialyse, dræning af abdominale hulrum og abscessdræning).

Hvis du oplever nogen bivirkninger, skal du tale med din nuklearmedicinske læge. Dette inkluderer eventuelle bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med den nuklearmedicinske læge. 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:

Denmark

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

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.

Lutathera må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er anført på pakningen.

Opbevares under 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod stråling.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lutathera indeholder følgende:

- Aktivt stof: lutetium (177Lu)-oxodotreotid. 1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 370 MBq lutetium (177Lu)-oxodotreotid på datoen og tidspunktet for kalibrering.
- Øvrige indholdsstoffer: Eddikesyre, natriumacetat, gentisinsyre, ascorbinsyre, diethylentriaminpentaeddikesyre (DTPA), natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, vand til injektionsvæsker (se afsnit 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 forsegleet med en aluminiumskapsel.

Hvert hætteglas indeholder et volumen varierende fra 20,5 til 25,0 ml opløsning svarende til en aktivitet på 7.400 MBq ved dato og tidspunkt 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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Italien

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:

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

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

CY, EL
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: + 30 22920 63900

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

DE
Advanced Accelerator Applications Germany GmbH

PL
Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.

Tel: + 49 228 925 8830

Tel: + 48 22 572 15 55

DK, EE, FI, NO, SE

SAM Nordic

Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

PT

Advanced Accelerator Applications (Portugal),

Unipessoal, Lda

Tel: + 351 211 212 018

ES

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Tel: + 34 97 660 0126

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 produktresuméet.

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 (^{177}Lu)-oxodotreotid, er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Baseret på en kumulativ gennemgang af alle tilfælde med tumorlysesyndrom, identificerede indehaveren af markedsføringstilladelsen et tilfælde, der beskrev en patient med en sygehistorie med karcinoid tumor i mellemtarmen, med peritoneale- og mesenteriske metastaser, dehydrering på grund af sub ileus og dårlig oral indtagelse i flere måneder. Patienten fik Lutathera på en uspecifiseret dato og i en ukendt dosis. Efter 10 dages administration af Lutathera blev patienten indlagt med akut nyreskade. Den akutte nyreskade blev i den ovennævnte situation rapporteret som grundet tumorlysesyndrom. Behandling omfattede fem doser med rasburikase (som rapporteret) og blev indberettet som fuldstændig helbredt. PRAC mener, at der bør tilføjes en advarsel i punkt 4.4 i produktresuméet med hensyn til tumorlysesyndrom i lighed med andre produktresuméer for lægemidler med ^{177}Lu radioligand. Indlægssedlen bør opdateres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

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