

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lutathera 370 MBq/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung 370 MBq Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid.

Die Gesamtmenge an Radioaktivität pro Einzeldosis-Durchstechflasche am Tag und zum Zeitpunkt der Infusion beträgt 7.400 MBq. Das Volumen der Lösung wird aufgrund der volumetrisch fixierten Aktivität von 370 MBq/ml am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung auf ein Volumen zwischen 20,5 und 25,0 ml angepasst, um am Tag und zum Zeitpunkt der Infusion die benötigte Menge an Radioaktivität bereitzustellen.

Lutetium (^{177}Lu) hat eine Halbwertszeit von 6,647 Tagen. Lutetium (^{177}Lu) zerfällt durch β^- -Strahlung zu stabilem Hafnium (^{177}Hf) mit dem häufigsten β^- (79,3%) mit einer Maximalenergie von 0,497 MeV. Die durchschnittliche Beta-Energie beträgt ungefähr 0,13 MeV. Es wird auch eine geringe Gamma-Energie emittiert, beispielsweise bei 113 keV (6,2 %) und 208 keV (11 %).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 0,14 mmol (3,2 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lutathera ist zur Behandlung von nicht resezierbaren oder metastatischen, progressiven, gut differenzierten (G1 und G2) Somatostatinrezeptor-positiven gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NETs) bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lutathera darf nur von Personen verabreicht werden, die zur Handhabung mit radioaktiven Arzneimitteln in bestimmten klinischen Bereichen berechtigt sind (siehe Abschnitt 6.6), sowie nach Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt.

Bevor eine Behandlung mit Lutathera begonnen wird, muss mit Somatostatinrezeptor-Bildgebung (Szintigraphie oder Positronen-Emissions-Tomographie [PET]) die Überexpression dieser Rezeptoren im Tumorgewebe bestätigt werden, wobei die Aufnahme durch Tumorzellen mindestens so hoch wie die normale Aufnahme durch die Leber sein muss (Tumoraufnahme-Score (*tumour uptake score*) ≥ 2).

Dosierung

Erwachsene

Das empfohlene Behandlungsschema von Lutathera für Erwachsene besteht aus 4 Infusionen mit jeweils 7.400 MBq. Das empfohlene Pausenintervall zwischen jeder Anwendung beträgt 8 Wochen, kann aber im Fall von dosisabhängiger Toxizität (*dose modifying toxicity*, DMT) bis auf 16 Wochen verlängert werden (siehe Tabelle 5).

Zum Schutz der Nieren muss für 4 Stunden eine Aminosäurenlösung intravenös verabreicht werden. Die Infusion der Aminosäurenlösung muss 30 Minuten vor Beginn der Infusion mit Lutathera eingeleitet werden.

Aminosäurenlösung

Die Aminosäurenlösung kann, unter Berücksichtigung der Standardpraxis zur Herstellung von sterilen Arzneimitteln im Krankenhaus und gemäß der in Tabelle 1 spezifizierten Zusammensetzung vorbereitet werden.

Tabelle 1. Zusammensetzung der Standard-Aminosäurenlösung

Bestandteil	Menge
Lysin	25 g
Arginin	25 g
Isotonische Natriumchloridlösung für Injektionszwecke	1 l

Alternativ können einige kommerziell verfügbare Aminosäurenlösungen verwendet werden, wenn diese mit der in Tabelle 2 beschriebenen Spezifikation übereinstimmen.

Tabelle 2. Spezifikation von kommerziell verfügbaren Aminosäurenlösungen

Charakteristika	Spezifikation
Lysingehalt	Zwischen 18 und 24 g
Arginingehalt	Zwischen 18 und 24 g
Volumen	1,5 l bis 2,2 l
Osmolarität	<1.050 mOsmol

Unter Berücksichtigung der hohen Quantität an Aminosäuren und dem beträchtlichen Volumen, das kommerziell verfügbare Lösungen benötigen können, um die oben genannten Spezifikationen zu erfüllen, wird eine zusammengesetzte Lösung aufgrund ihres niedrigeren zu infundierenden Volumens und der niedrigeren Osmolarität als Arzneimittel der Wahl angesehen.

Behandlungsüberwachung

Vor jeder Anwendung und während der Behandlung müssen biologische Tests durchgeführt werden, um den Zustand des Patienten neu zu beurteilen und um das Therapieprotokoll allenfalls anzupassen (Dosis, Infusionsintervall, Anzahl Infusionen).

Minimal sind vor jeder Infusion folgende Labortests erforderlich:

- Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase [ALAT], Aspartat-Aminotransferase [ASAT], Albumin, Bilirubin)
- Nierenfunktion (Kreatinin und Kreatinin-Clearance)
- Hämatologie (Hämoglobin [Hb], weißes Blutbild, Plättchenzahl)

Diese Tests müssen mindestens einmal innerhalb von 2 bis 4 Wochen vor der Anwendung und kurz bevor der Anwendung durchgeführt werden. Es wird auch empfohlen, diese Tests für eine Dauer von mindestens 3 Monaten nach der letzten Infusion von Lutathera alle 4 Wochen und anschließend alle 6 Monate durchzuführen, um allfällig verzögert auftretende Nebenwirkungen erfassen zu können (siehe Abschnitt 4.8). Die Dosierung muss aufgrund der Testergebnisse möglicherweise angepasst werden.

Dosisanpassung

Unter bestimmten Umständen kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Lutathera vorübergehend zu unterbrechen, die Dosis nach der ersten Anwendung anzupassen oder die Behandlung sogar abubrechen (siehe Tabelle 3–Tabelle 5 und Abbildung 1).

Tabelle 3. Kriterien für den endgültigen Abbruch einer Behandlung mit Lutathera

Die Gabe von Lutathera ist bei Patienten abubrechen, bei denen Folgendes aufgetreten ist, oder die einem erhöhten Risiko unterliegen, dass folgende Störungen während der Behandlung auftreten könnten:
Schwere Herzinsuffizienz (definiert als Grad III oder IV gemäß NYHA-Klassifikation (New York Heart Association))
Schwangerschaft
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels
Wenn spezifische Nebenwirkungen auf dieses Arzneimittel anhalten oder erneut auftreten, wie beispielsweise eine verzögerte Grad 3-4 (G3-G4)-Hämatotoxizität (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4. Kriterien zur vorübergehenden Unterbrechung einer Behandlung mit Lutathera

Die Behandlung mit Lutathera ist bei folgenden Umständen vorübergehend abubrechen:	
Kriterium	Handlung
Auftreten einer zwischenzeitlichen Erkrankung (z. B. Harnwegsinfekt), die nach Einschätzung des Arztes die Risiken im Zusammenhang mit der Verabreichung von Lutathera erhöhen könnte.	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Lösung oder zur Stabilisierung. Die Behandlung kann nach Lösung oder Stabilisierung wiederaufgenommen werden.
Größerer chirurgischer Eingriff.	Bis 12 Wochen nach Datum des chirurgischen Eingriffs warten, bevor Lutathera verabreicht wird.
Ernste oder einige spezifische Nebenwirkungen auf Lutathera.	Siehe Tabelle 5.

Tabelle 5. Anweisungen zu Dosisanpassungen

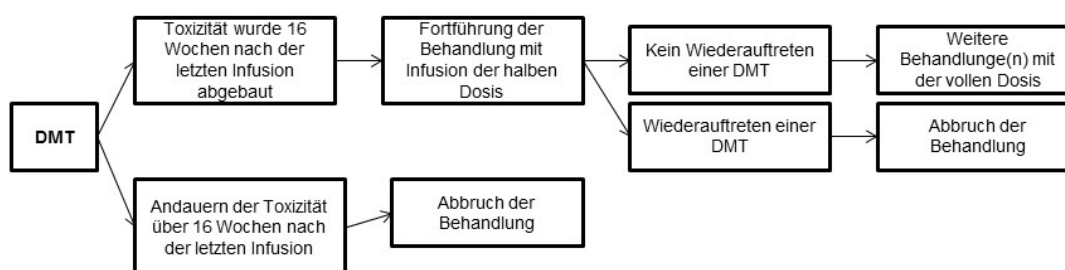
Die Dosierung von Lutathera für folgende schwere Nebenwirkungen anpassen	
Schwere Nebenwirkungen Kriterien dosisabhängiger Toxizität (DMT)	Handlung
Trombozytopenie Grad 2 oder höher (CTCAE)**.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Behandlung vorübergehend unterbrechen. 2. Biologische Parameter alle 2 Wochen überwachen und nötigenfalls adäquat behandeln; im Falle eines Nierenversagens wird eine gute Hydrierung empfohlen, falls dies nicht aus anderen Gründen kontraindiziert ist. <ol style="list-style-type: none"> a. Wenn die beobachtete Toxizität über 16 Wochen nach der letzten Infusion hinaus andauert, muss die Behandlung mit Lutathera endgültig abgebrochen werden. b. Wenn sich die beobachtete Toxizität innerhalb von 16 Wochen nach der letzten Infusion abbaut, kann die Behandlung mit Lutathera mit Infusion einer halben Dosis (3.700 MBq)* fortgeführt werden.
Jegliche hämatologische Toxizität Grad 3 oder höher (CTCAE)**, mit Ausnahme einer Lymphopenie.	
Renale Toxizität, definiert als eine geschätzte Kreatinin-Clearance < 40 ml/min, oder eine 40%-Steigerung des Serumkreatininspiegels im Vergleich zur Baseline mit einer Abnahme von über 40 % der Kreatinin-Clearance im Vergleich zur Baseline.	
Lebertoxizität definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Entweder Bilirubinämie > 3-mal so groß wie die obere Normalgrenze, • Oder Hypoalbuminämie < 30 g/l mit einer reduzierten Prothrombinrate < 70 %. 	

<p>Jede andere CTCAE mit einer Toxizität von Grad 3 oder Grad 4, die möglicherweise in Zusammenhang mit Lutathera steht.</p>	<p>3. Wenn die halbe Dosis gut toleriert wird (d. h., kein Wiederauftreten einer DMT), sollten die weiteren Behandlungen mit der vollen Dosis (d. h. 7.400 MBq) erfolgen; falls aber nach Behandlung mit einer halben Dosis erneut eine DMT auftritt, muss die Behandlung mit Lutathera endgültig abgebrochen werden.</p>
--	---

* Die begleitende Infusion mit Aminosäuren wird immer in voller Dosierung angewandt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Abbildung 1. Anweisungsschemata für Dosisanpassungen



Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung hat keine Unterschiede bezüglich der Reaktion zwischen älteren und jüngeren Patienten zu Tage gefördert. Weil aber bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre alt) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hämatotoxizität beschrieben wurde, ist in dieser Population eine engmaschige Nachbeobachtung mit der Möglichkeit einer raschen Dosisanpassung empfohlen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung der zu verabreichenden Radioaktivitätsmenge erforderlich, da sie einer höheren Strahlenexposition ausgesetzt sein könnten. Das pharmakokinetische Profil von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wurde nicht untersucht; daher ist die Behandlung dieser Patienten mit Lutathera kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Weil dieses Arzneimittel zu einem beträchtlichen Teil über die Nieren ausgeschieden wird, sollten Patienten mit mild bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion während der Behandlung häufiger überwacht werden.

Für weitere Einzelheiten zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, siehe Tabelle 5 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4.

Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine sorgfältige Abwägung der zu verabreichenden Radioaktivitätsmenge erforderlich, da sie einer höheren Strahlenexposition ausgesetzt sein könnten. Das pharmakokinetische Profil von Lutathera bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; von einer Behandlung dieser Patienten mit Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid wird deshalb abgeraten.

Für weitere Einzelheiten zur Behandlung von Patienten mit mild bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion, siehe Tabelle 5 und Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet GEP-NETs (mit Ausnahme von Neuroblastom, Neuroganglioblastom und Phäochromozytom) keinen relevanten Nutzen von Lutathera bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Lutathera ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es handelt sich um ein gebrauchsfertiges radioaktives Arzneimittel zum Einmalgebrauch.

Lutathera muss durch langsame intravenöse Infusion über ungefähr 30 Minuten verabreicht werden, bei gleichzeitiger kontralateraler Infusion einer Aminosäurenlösung. Dieses Arzneimittel darf nicht als Bolus injiziert werden.

Die Prämedikation mit Antiemetika sollte 30 Minuten vor dem Beginn der Infusion der Aminosäurenlösung injiziert werden.

Für die Verabreichung von Lutathera wird die Infusionsmethode mittels Schwerkraft empfohlen. Während der Verabreichung sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Lutathera sollte direkt aus seinem Originalbehältnis infundiert werden. Die Durchstechflasche darf nicht geöffnet und die Lösung nicht in ein anderes Behältnis umgefüllt werden. Während der Verabreichung sollte nur Einwegmaterial verwendet werden.

Das Arzneimittel sollte durch einen ausschließlich für diese Infusion eingelegten intravenösen Katheter infundiert werden.

Anforderungen

Lagerung der Durchstechflasche

- Entweder in einem Behältnis aus Polymethylmethacrylat (PMMA), einem transparenten Strahlenschutzbehältnis, das eine direkte visuelle Inspektion der Durchstechflasche erlaubt,
- Oder im Bleibehältnis, in dem Lutathera geliefert wird.

Vorbereitung von Raum und Ausrüstung

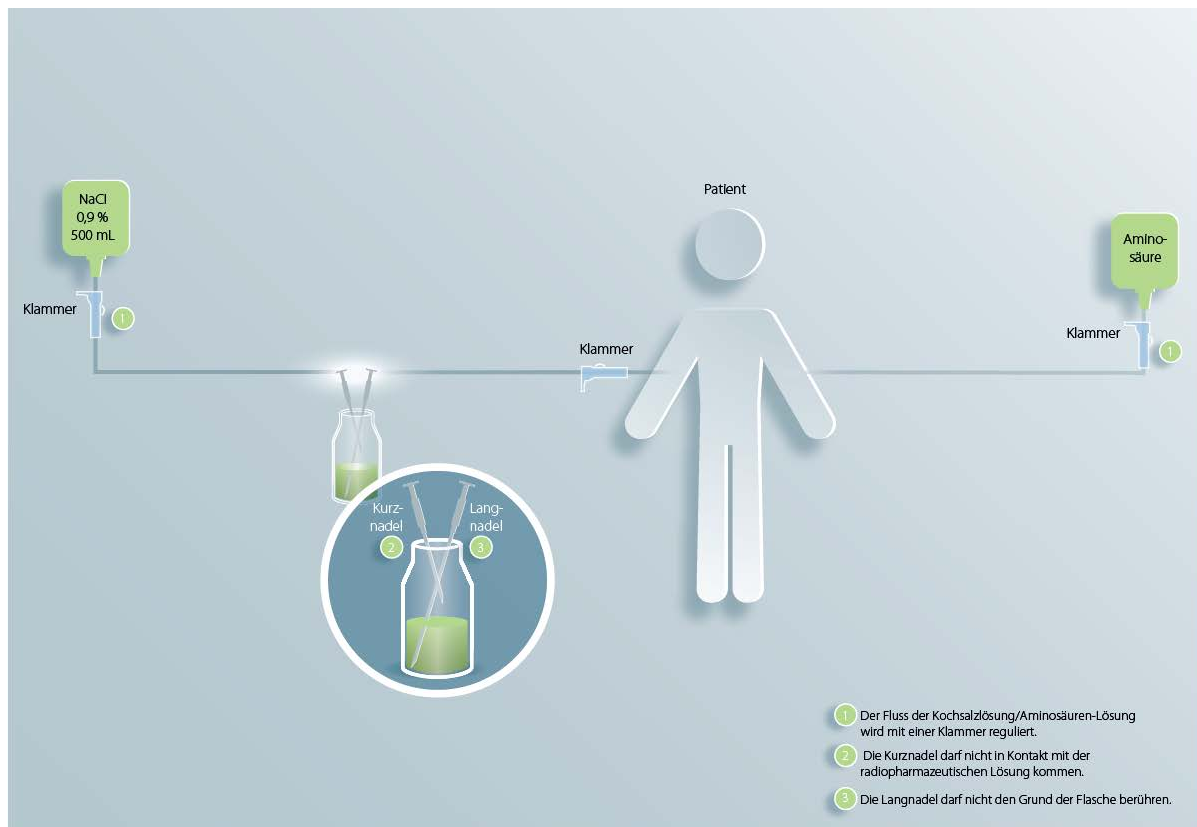
- Verabreichungsraum:
 - Der Boden und die Möbel sollten mit Gewebepapier bedeckt werden, um versehentliche Kontaminierung zu vermeiden
- Zu verabreichende Arzneimittel:
 - Eine (1) Durchstechflasche Lutathera
 - Ein (1) Beutel isotonische Natriumchloridlösung für Injektionszwecke (500 ml)
 - Beutel mit Aminosäurenlösung
 - Antiemetika
- Pflegematerial und -ausrüstung:
 - Zwei (2) Infusionsständer
 - Eine (1) Langnadel (90–100 mm)
 - Eine (1) Kurznadel
 - Zwei (2) intravenöse Infusionssets für Schwerkraftinfusion mit einer Klammer zur Regulierung oder zum Stopp des Flusses (eins zur Verabreichung von Lutathera, eins für die Verabreichung der Aminosäurenlösung)
 - Zwei (2) periphere intravenöse Kunststoffkatheter
 - Eine (1) sterile Schlauchleitung mit Klammer zur Regulierung oder zum Unterbruch des Flusses
 - Ein (1) Paar Zangen (zum Hantieren mit der Lutathera-Durchstechflasche)
 - Ein (1) kalibriertes Messsystem für Radioaktivität und ein Geigerzähler zur Überprüfung der Radioaktivität von Lutathera

Verfahren zur Schlauchverbindung mit der Lutathera-Durchstechflasche (siehe Abbildung 2):

- Die Schlauchleitung sollte mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke vorbefüllt und dann mit einem vorher in den Arm des Patienten eingeführten Venenkatheter verbunden werden.

- Das Infusionsset sollte mit dem Beutel isotonische Natriumchloridlösung für Injektionszwecke verbunden und durch Öffnen der Klammer vorbegefüllt werden.
- Die Kurznadel sollte so in die Lutathera-Durchstechflasche eingeführt werden, dass sie die radioaktive Lösung nicht berührt. Das führt zum Druckausgleich und vermindert das Risiko eines Lecks.
- Die Kurznadel sollte dann mit dem vorbefüllten Infusionsset verbunden werden.
- Die Langnadel sollte mit der vorbefüllten Schlauchleitung verbunden und dann in die Lutathera-Durchstechflasche eingeführt werden, so dass sie den Grund der Durchstechflasche berührt. Das ermöglicht eine vollständige Entnahme der radioaktiven Lösung.
- Der Fluss der radioaktiven Lösung sollte mit den Klammern reguliert werden.

Abbildung 2. Schwerkraftinfusionsmethode – Schema der Schlauchverbindungen



Verabreichungsverfahren (Schwerkraftmethode)

Während der Infusion erhöht der Fluss der isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke den Druck in der Durchstechflasche Lutathera, so dass der Fluss von Lutathera in den in eine periphere Vene des Patienten eingelegten Katheter erhöht wird.

Während der Infusion sollen die Vitalzeichen sorgfältig überwacht werden.

1. Zwei intravenöse Kunststoffkatheter sollten in periphere Venen des Patienten eingelegt werden, je eine an jedem Arm.
2. Die Katheter sollten mit den Infusionssets verbunden werden (eines für Lutathera, eines für die Aminosäurenlösung).
3. Die Prämedikation mit Antiemetika sollte 30 Minuten vor Beginn der Infusion der Aminosäurenlösung verabreicht werden.
4. Die Verabreichung der Aminosäurenlösung sollte 30 Minuten vor Beginn der Lutathera-Infusion mit einer Infusionsrate von 250 bis 550 ml/h (abhängig vom Lösungstyp) begonnen werden. Die Aminosäurenlösung sollte über eine Zeitspanne von 4 Stunden verabreicht werden. Bei kommerziellen Lösungen wird von einer Flussrate von unter 320 ml/h abgeraten. Im Falle von starker Übelkeit oder von Erbrechen während der Infusion der Aminosäurenlösung, kann ein Antiemetikum einer anderen Stoffklasse verabreicht werden.

5. Die Radioaktivität in der Lutathera-Durchstechflasche muss unmittelbar vor der Infusion mit einem kalibrierten Radioaktivitäts-Messsystem bestimmt werden.
6. Die Lutathera-Infusion muss 30 Minuten nach Beginn der Infusion der Aminosäurenlösung mit einer Infusionsrate von ungefähr 400 ml/h (diese Infusionsrate dient als Referenzrate und kann abhängig vom venösen Status des Patienten angepasst werden) begonnen werden. Lutathera sollte über eine Zeitspanne von 20 bis 30 Minuten verabreicht werden. Über die gesamte Infusionsdauer muss ein konstanter Druck in der Durchstechflasche aufrechterhalten werden. Die Verabreichung von Lutathera soll durch das Öffnen der Schlauchverbindung, die mit der peripheren Vene des Patienten verbunden ist; anschließend wird das mit dem Beutel isotonische Natriumchloridlösung für Injektionszwecke verbundene Infusionsset geöffnet. Die Höhe der Infusionsständer ist so anzupassen, dass Druckerhöhungen oder -senkungen im Innern der Durchstechflasche ausgeglichen werden. Das Bewegen des Patientenarms sollte nach Möglichkeit vermieden werden (extreme Flexion oder Extension kann zur Venenkompression führen).
7. Der Fluss von Lutathera von der Durchstechflasche zum Patienten muss während der gesamten Infusion überwacht werden. Die Emission von Radioaktivität über dem Brustkorb des Patienten sollte kurz nach Beginn der Infusion mit einem Geigerzähler überprüft werden, um sicherzustellen, dass Lutathera im Blutstrom vorhanden ist. Etwa alle 5 Minuten sollten auf Höhe des Brustkorbs des Patienten und der Durchstechflasche weitere Prüfungen radioaktiver Strahlung durchgeführt werden. Die radioaktive Strahlung aus dem Brustkorb des Patienten sollte während der Infusion laufend ansteigen, während die Strahlung aus der Lutathera-Durchstechflasche abnehmen sollte.
8. Um eine vollständige Gabe sicherzustellen muss die Lutathera-Durchstechflasche unter gleichmäßigem Druck gehalten werden. Der Spiegel der Lösung in der Durchstechflasche sollte während der gesamten Infusion gleich bleiben. Während der Verabreichung muss der Flüssigkeitsspiegel mehrmals überprüft werden, entweder durch direkte visuelle Kontrolle (wenn ein PMMA-Behältnis verwendet wird) oder unter Verwendung von einem Paar Klammern zum Hantieren mit der Durchstechflasche, wenn das Bleiversandbehältnis verwendet wird.
9. Die Infusion muss abgebrochen werden, sobald die radioaktive Strahlung aus der Durchstechflasche während mehrerer Minuten (oder zwei aufeinanderfolgenden Messungen) stabil bleibt. Dies ist der einzige Parameter, mit dem der Abschluss des Verfahrens bestimmt werden kann. Das für den Abschluss des Verfahrens notwendige Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung kann variieren.
10. Die insgesamt verabreichte Aktivität entspricht der vor der Infusion in der Durchstechflasche vorhandenen Aktivität abzüglich der nach der Infusion im Fläschchen verbleibenden Aktivität. Die Messung sollte unter Verwendung eines kalibrierten Systems erfolgen.

Die folgenden Tabellen fassen die im Verlauf einer Behandlung mit Lutathera unter Verwendung der Schwerkraftmethode notwendigen Verfahren zusammen:

Tabelle 6. Verabreichungsverfahren der antiemetischen Aminosäurenlösung und von Lutathera

Verabreichte Mittel	Startzeit (min)	Infusionsrate (ml/h)	Dauer
Antiemetikum	0	-	Bolus
Aminosäurenlösung, entweder improvisiert zusammengesetzt (1 l) oder kommerziell (1,5 bis 2,2 l)	30	250–550 (nicht < 320 ml/h für kommerzielle Lösungen)	4 Stunden
Lutathera mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke	60	400	20 bis 30 Minuten

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Hinweise zur Vorbereitung von Patienten, siehe Abschnitt 4.4.
Hinweise zur Empfehlungen im Fall einer Paravasation, siehe Abschnitt 4.4

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bestehende oder vermutete Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.6)
- Nierenversagen mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Risikofaktoren

Bei Patienten mit einer der folgenden Störungen besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen. Diese Patienten sollten während der Behandlung deshalb häufiger überwacht werden. Für den Fall von dosisabhängiger Toxizität, siehe Tabelle 5.

- Nieren- oder Harnwegsmisbildungen;
- Urininkontinenz;
- Milde bis mäßige chronische Nierenerkrankung mit Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min;
- Frühere Chemotherapie;
- Hämatologische Toxizität größer oder gleich Grad 2 (CTCAE) vor der Behandlung, mit Ausnahme einer Lymphopenie;
- Knochenmetastasen;
- Vorausgegangene onkologische radiometabolische Behandlungen mit ^{131}I -Zusammensetzungen oder andere Therapien mit nicht abgeschirmten radioaktiven Quellen;
- Vorgeschichte anderer maligner Tumoren, solange der Patient nicht mindestens seit 5 Jahren in Remission ist.

Aufgrund des Wirkungsmechanismus und des Toleranzprofils von Lutathera (siehe Abschnitt 4.8) wird in den folgenden Fällen vom Beginn einer Behandlung abgeraten:

- Frühere äußere Strahlentherapie unter Einschluss von mehr als 25 % des Knochenmarks;
- Schwere Herzinsuffizienz Grad III oder IV gemäß NYHA-Klassifikation;
- Nierenversagen mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min;
- Eingeschränkte hämatologische Funktion mit entweder Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dl), Plättchen < 75 G/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$), oder Leukozyten < 2 G/l ($2.000/\text{mm}^3$) (mit Ausnahme einer Lymphopenie);
- Leberfunktionsstörung mit entweder Gesamtbilirubinämie > 3-fache der normalen Obergrenze oder Albuminämie <30 g/l und <70 % gefallene Prothrombinrate;
- Patienten mit Somatostatinrezeptor-negativen oder gemischt viszerale Läsionen, basierend auf Somatostatinrezeptor-Bildgebung (Tumoraufnahme-Score (*tumour uptake score*) < 2).

Sollte der Arzt dennoch entscheiden, die Behandlung zu beginnen, muss der Patient klar über die im Zusammenhang mit der Anwendung von Lutathera stehenden Risiken aufgeklärt werden. Die Dosierung kann je nach Status des Patienten nach Ermessen des Arztes angepasst werden.

Individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenexposition durch den wahrscheinlichen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so berechnet werden, dass die erforderliche therapeutische Wirkung mit der geringstmöglichen Strahlendosis erzielt werden kann.

Schutz der Nieren und Niereninsuffizienz

Weil Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid beinahe ausschließlich über das Nierensystem ausgeschieden wird, muss zwingend eine begleitende Aminosäurenlösung verabreicht werden, die die Aminosäuren L-Lysin und L-Arginin enthält. Die Aminosäurenlösung wird helfen, die Reabsorption von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid durch die proximalen Tubuli zu vermindern; dies führt zu einer deutlichen Reduktion der Strahlenexposition in der Niere (siehe Abschnitt 4.2). Wenn die empfohlene

begleitende Aminosäurenlösung über eine Zeitdauer von 4 Stunden verabreicht wird, wurde eine Reduktion der Strahlenexposition in der Niere von ungefähr 47 % berichtet. Es wird davon abgeraten, bei Dosisanpassungen von Lutathera die Menge an Aminosäurenlösung zu reduzieren.

Patienten sollten aufgefordert werden, ihre Blase während der Verabreichung von Aminosäuren und den folgenden Stunden so oft wie möglich zu leeren.

Die durch Serumkreatinin und berechnete Kreatinin-Clearance bestimmte Nierenfunktion muss zu Behandlungsbeginn (*at baseline*), während der Behandlung und mindestens im ersten Jahr nach der Behandlung überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2).

Informationen zur Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz, siehe Abschnitt 4.2.

Einschränkung der Leberfunktion

Weil viele Patienten, die zur Therapie mit Lutathera überwiesen werden, Lebermetastasen aufweisen, werden zu Behandlungsbeginn (*at baseline*) wahrscheinlich des Öfteren Patienten mit veränderten Leberfunktionswerten beobachtet. Es wird deshalb empfohlen, ALAT, ASAT, Bilirubin und Albuminserum während der Behandlung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Informationen zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung, siehe Abschnitt 4.2.

Übelkeit und Erbrechen

Zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit der Behandlung, sollte 30 Minuten vor Beginn der Behandlung mit Lutathera ein intravenöser Bolus eines antiemetischen Arzneimittels injiziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung von Somatostatinanaloga

Zur Behandlung der Krankheitssymptome kann eine gleichzeitige Verwendung von Somatostatinanaloga notwendig sein. Die Verabreichung von lang wirkenden Somatostatinanaloga sollte innerhalb von 30 Tagen vor der Verabreichung von Lutathera vermieden werden. Nötigenfalls können Patienten während der 4 Wochen vor der Verabreichung von Lutathera bis 24 Stunden vor der Verabreichung von Lutathera mit kurz wirkenden Somatostatinanaloga behandelt werden.

Knochenmarkfunktions- und/oder Blutbildveränderungen

Wegen möglichen Nebenwirkungen muss das Blutbild zu Behandlungsbeginn (*at baseline*), während der Behandlung und bis zur Auflösung einer eventuellen Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Myelodysplastisches Syndrom und akute Leukämie

Nach der Behandlung mit Lutathera wurden Fälle von spät ausbrechendem Myelodysplastischem Syndrom (*myelodysplastic syndrome*, MDS) und akuter Leukämie (*acute leukaemia*, AL) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); das Auftreten erfolgte ungefähr 28 Monate (9-41) nach Ende der Behandlung für MDS und 55 Monate (32–125) nach Ende der Behandlung für AL. Die Ätiologie dieses therapiebedingten sekundären Knochenmarkneoplasmas (*therapy related secondary myeloid neoplasms*, t-MNS) ist unbekannt. Faktoren wie Alter > 70 Jahre, Niereninsuffizienz, Zytopenie zu Behandlungsbeginn (*at baseline*), Anzahl vorangehender Behandlungen, frühere Exposition gegenüber chemotherapeutischen Stoffen (insbesondere alkylierende Stoffe) und frühere Strahlentherapie werden als mögliche Risiken und/oder prädiktive Faktoren für MDS/AL angesehen.

Hormonale Krisen

Nach einer Behandlung mit Lutathera können Krisen aufgrund exzessiver Ausschüttung von Hormonen oder bioaktiven Substanzen auftreten; deshalb sollte in einigen Fällen (z. B. Patienten mit schlechter medikamentöser Symptomkontrolle) eine Beobachtung der Patienten durch Hospitalisierung in Betracht gezogen werden. Die empfohlenen Behandlungen im Falle von hormonellen Krisen sind: intravenöse hochdosierte Somatostatinanaloga, intravenöse Flüssigkeit, Kortikosteroide und Korrektur von Elektrolytstörungen bei Patienten mit Diarrhö und/oder Erbrechen.

Strahlenschutzrichtlinien

Lutathera muss immer durch einen ausschließlich für diese Infusion eingelegten intravenösen Katheter infundiert werden.

Die adäquate Lage des Katheters muss vor und während der Infusion überprüft werden.

Ein mit Lutathera behandelter Patient sollte während der Verabreichung und bis zum Erreichen der in den geltenden Gesetzen genannten Strahlungsgrenzwerte, meist für 4-5 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels, von anderen isoliert werden. Der Facharzt für Nuklearmedizin muss bestimmen, wann ein Patient den Überwachungsbereich des Krankenhauses verlassen kann, d. h., wann die Strahlungsexposition für Dritte die behördlichen Grenzwerte nicht mehr überschreitet.

Der Patient sollte dazu aufgefordert werden, nach der Verabreichung von Lutathera so viel wie möglich zu urinieren. Patienten müssen instruiert werden, am Tag der Infusion und am Folgetag beträchtliche Mengen Wasser zu sich zu nehmen (1 Glas pro Stunde), um die Eliminierung zu erleichtern. Der Patient muss auch dazu aufgefordert werden, jeden Tag seinen Darm zu entleeren und nötigenfalls Laxativa zu verwenden. Urin und Fäzes müssen gemäß den nationalen Vorgaben beseitigt werden.

Solange die Haut des Patienten nicht durch ein Leck des Infusionssystems oder durch Urininkontinenz kontaminiert wurde, ist auf der Haut oder im Erbrochenen keine radioaktive Kontamination zu erwarten. Werden Standarduntersuchungen oder Behandlungen mit Medizinprodukten oder anderen Geräten durchgeführt, die in Kontakt mit der Haut gelangen (z. B. Elektrokardiogramm (EKG)), so sind trotzdem grundlegende Schutzvorkehrungen zu treffen, wie das Tragen von Handschuhen, Installation des Materials/der Elektroden vor Beginn der radioaktiven Infusion, Wechseln des Materials/der Elektroden nach der Messung und eventuell Überprüfen der Radioaktivität der Ausrüstung nach der Anwendung.

Vor Entlassung des Patienten muss der Facharzt für Nuklearmedizin die zu befolgenden Strahlenschutzverhaltensweisen bei Kontakt mit Familienmitgliedern und Dritten erläutern; ebenso sollte er die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen erklären, die der Patient nach der Behandlung während der alltäglichen Aktivitäten einhalten sollte (wie im nächsten Abschnitt und in der Packungsbeilage angegeben), um die Strahlenexposition für andere zu minimieren.

Enger Kontakt zu anderen Personen ist für 7 Tage nach der Verabreichung von Lutathera einzuschränken; für Kinder und schwangere Frauen sollte eine Kontaktzeit von maximal 15 Minuten pro Tag bei einer Minimaldistanz von mindestens 1 Meter eingehalten werden. Patienten müssen während der folgenden 7 Tage in einem separaten Schlafzimmer schlafen; bei schwangeren Partnerinnen oder Kindern sollte diese Zeitspanne auf 15 Tage verlängert werden.

Empfohlene Maßnahmen im Falle einer Paravasation

Es müssen wasserfeste Einweghandschuhe getragen werden. Die Infusion des Arzneimittels muss unverzüglich gestoppt und das zur Anwendung verwendete Gerät (Katheter, usw.) entfernt werden. Der Facharzt für Nuklearmedizin und der Radiopharmakologe müssen informiert werden. Alles zur Verabreichung verwendete Material muss aufbewahrt werden, damit die residuelle Radioaktivität, die effektiv verabreichte Radioaktivität und eventuell die absorbierte Dosis bestimmt werden können. Der Bereich der Paravasation muss mit einem unauslöschlichen Stift markiert werden; nach Möglichkeit sollte eine Fotografie erstellt werden. Es wird auch empfohlen, den Zeitpunkt der Paravasation und das geschätzte Paravasationsvolumen aufzuzeichnen. Zur Fortsetzung der Lutathera-Infusion muss zwingend ein neuer Katheter, möglicherweise über einen kontralateral gelegten Venenzugang, verwendet werden.

Auf derselben Seite, an der die Paravasation aufgetreten ist, darf kein weiteres Arzneimittel verabreicht werden.

Zur Beschleunigung der Dispersion des Arzneimittels und zur Verhinderung der Stockung im Gewebe sollte der Blutfluss durch Hochlagern des betroffenen Armes erhöht werden. Je nach Fall sollte die Aspiration des Paravasats, eine Spülinjektion mit isotonomischer Natriumchloridlösung oder die Anwendung warmer Kompressen oder eines Heizkissens am Ort der Infusion in Betracht gezogen werden, um die Vasodilatation zu beschleunigen.

Symptome, insbesondere Entzündung und/oder Schmerzen müssen behandelt werden. Je nach Situation muss der Facharzt für Nuklearmedizin den Patienten über die im Zusammenhang mit einer Paravasationsverletzung stehenden Risiken aufklären und ihn bezüglich möglichen Behandlungsmöglichkeiten und notwendigen Nachsorgemaßnahmen beraten. Der Bereich der Paravasation muss überwacht werden, bis der Patient aus dem Krankenhaus entlassen wird. Je nach Schweregrad ist dieses Ereignis als Nebenwirkung zu deklarieren.

Patienten mit Urininkontinenz

Während der ersten 2 Tage nach Verabreichung dieses Arzneimittels müssen bei Patienten mit Urininkontinenz besondere Vorkehrungen getroffen werden, um eine Ausbreitung radioaktiver Kontamination zu vermeiden. Dazu gehört das Hantieren mit allem möglicherweise durch Urin kontaminiertem Material.

Patienten mit Gehirnmetastasen

Für Patienten mit bekannten Gehirnmetastasen liegen keine Wirksamkeitsdaten vor; bei diesen Patienten ist eine individuelle Nutzen-Risikoabwägung unabdingbar.

Sekundäre malignante Neoplasmen

Die Exposition mit ionisierender Strahlung wird mit Krebsinduktion und einem Potenzial zur Entwicklung von Erbschäden in Verbindung gebracht. Die aus einer therapeutischen Exposition resultierende Strahlendosis kann zu einer erhöhten Inzidenz von Krebs und von Mutationen führen. Es muss auf jeden Fall sichergestellt werden, dass die Risiken einer Strahlenexposition niedriger als die der Krankheit selbst liegen.

Spezifische Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 3,5 mmol (81,1 mg) Natrium pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (kochsalzarmer) Diät.

Vorsichtsmaßnahmen bezüglich möglicher Gefahren für die Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Somatostatin und seine Analoga binden kompetitiv an Somatostatinrezeptoren. Die Verabreichung von lang wirkenden Somatostatinanaloga sollte deshalb innerhalb von 30 Tagen vor der Verabreichung dieses Arzneimittels vermieden werden. Nötigenfalls können Patienten während der 4 Wochen bis 24 Stunden vor der Verabreichung von Lutathera mit kurz wirkenden Somatostatinanaloga behandelt werden.

Es gibt Hinweise, dass Glukokortikoide eine Down-Regulation der SSTR2-Rezeptoren verursachen können. Deshalb sollte im Sinne einer Vorsichtsmaßnahme während der Behandlung mit Lutathera auf die wiederholte Verabreichung von hohen Dosierungen von Glukokortikosteroiden verzichtet werden. Patienten mit einer Vorgeschichte einer chronischen Verwendung von Glukokortikosteroiden sollten sorgfältig auf eine genügende Somatostatinrezeptor-Expression hin untersucht werden. Es ist nicht bekannt, ob während der Verabreichung von Lutathera eine Interaktion zwischen Lutathera und intermittierend zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen verwendeten Glukokortikosteroiden besteht. Deshalb sind Glukokortikosteroide als präventive antiemetische Behandlung zu vermeiden. Sollten vorher andere Behandlungen von Übelkeit und Erbrechen unzureichend gewesen sein, kann eine einzelne Dosis Kortikosteroide gegeben werden, sofern dies nicht vor oder innerhalb einer Stunde ab Ende der Lutathera-Infusion geschieht.

Das Fehlen einer Inhibition oder einer signifikanten Induktion humaner CYP450-Enzyme, die Absenz einer spezifischen Interaktion mit P-Glycoprotein (Efflux-Transporter) sowie mit OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 und BCRP-Transportern in präklinischen Studien legen nahe, dass das Risiko von anderen Arzneimittel-Interaktionen mit Lutathera wenig wahrscheinlich ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel angewendet werden soll, dann ist es wichtig, vorher festzustellen, ob sie schwanger ist oder nicht. Bei einer Frau, bei der eine Regelblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft angenommen werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Bei Zweifeln über eine mögliche Schwangerschaft (falls eine Monatsblutung ausgeblieben ist, die Regel sehr unregelmäßig ist etc.) müssen der Patientin alternative Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird, angeboten werden (sofern es diese gibt). Vor der Verwendung von Lutathera muss eine Schwangerschaft mit einem adäquaten/validierten Test ausgeschlossen werden.

Schwangerschaftsverhütung bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Lutathera und für mindestens 6 Monate ab Ende der Behandlung müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden, um eine Schwangerschaft zu verhindern; dies gilt für Patienten beider Geschlechter.

Schwangerschaft

Es wurden keine Studien zur Reproduktionsfunktion bei Tieren mit Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid durchgeführt.

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Foetus. Die Verwendung von Lutathera während einer bestätigten oder vermuteten Schwangerschaft oder wenn eine solche nicht ausgeschlossen wurde, ist aufgrund des Risikos im Zusammenhang mit ionisierender Strahlung (siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind im Zusammenhang mit ionisierender Strahlung kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen sollte während der Behandlung mit diesem Arzneimittel vermieden werden. Wenn eine Behandlung von Lutathera während der Stillzeit notwendig ist, muss abgestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um die Wirkungen von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid auf die Fertilität bei beiden Geschlechtern bestimmen zu können. Die ionisierende Strahlung von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid kann möglicherweise temporär toxische Wirkungen auf weibliche und männliche Gonaden ausüben. Wenn der Patient nach der Behandlung Kinder haben möchte, ist eine genetische Beratung angezeigt. Eine Kryokonservierung von Spermien oder Eiern vor der Behandlung kann als Option diskutiert werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lutathera hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nichtsdestotrotz muss das Allgemeinbefinden und mögliche Nebenwirkungen der Behandlung berücksichtigt werden, bevor ein Fahrzeug geführt wird oder Maschinen bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamt-Sicherheitsprofil von Lutathera basiert auf gepoolten Daten von Patienten aus klinischen Studien (NETTER-1 Phase III und Erasmus Phase I/II, holländische Patienten) und aus dem Compassionate Use Programme.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, denen Lutathera verabreicht wurde, waren Übelkeit und Erbrechen; dies trat bei Beginn der Infusion bei 58,9 % bzw. bei 45,5 % der Patienten auf. Die

Kausalität von Übelkeit/Erbrechen wird vermischt durch die emetische Wirkung der zum Schutz der Nieren gleichzeitig verabreichten begleitenden Aminosäureinfusion.

Aufgrund der Knochenmarkstoxizität von Lutathera hingen die am häufigsten erwarteten Nebenwirkungen mit der hämatologischen Toxizität zusammen: Thrombozytopenie (25 %), Lymphopenie (22,3 %), Anämie (13,4 %) und Panzytopenie (10,2 %).

Weitere sehr häufige Nebenwirkungen waren Müdigkeit (27,7 %) und Appetitverlust (13,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und MedDRA-Systemorganklasse (SOC) aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt kategorisiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 7. Aus klinischen Studien und -Nachbeobachtung nach Markteinführung berichtete Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Konjunktivitis Infektion der Atemwege Zystitis Pneumonie Herpes zoster Ophthalmischer Herpes zoster Grippe Staphylokokken-Infektion Streptokokken-Bakteriämie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (Myelodysplastisches Syndrom)	Akute myeloide Leukämie Akute Leukämie Chronisch myelomonozytische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie ² Lymphopenie ³ Anämie ⁴ Panzytopenie	Leukopenie ⁵ Neutropenie ⁶	Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie Nephrogene Anämie Knochenmarksversagen Thrombozytopenie purpura
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität
Endokrine Erkrankungen		Sekundäre Hypothyreose	Hypothyreose Diabetes mellitus Karzinoide Krise Hyperparathyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Hyperglykämie Dehydrierung Hypomagnesiämie Hyponatriämie	Hypoglykämie Hypernatriämie Hypophosphatiämie Tumorlyse-Syndrom Hyperkalziämie Hypokalziämie Hypoalbuminämie Metabolische Azidose
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Angstzustände Halluzinationen Desorientierung
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Dysgeusie Kopfschmerzen ¹⁰ Lethargie Synkope	Ameisenlaufen Hepatische Enzephalopathie Parästhesie Parosmie Schläfrigkeit Spinale Nervenkompression
Augenerkrankungen			Augenerkrankungen
Erkrankungen des Ohrs			Schwindel

Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA und des Labyrinths	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Herzerkrankungen		QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm	Vorhofflimmern Palpitationen Myokardinfarkt Angina pectoris Kardiogener Schock
Gefäßerkrankungen		Hypertonie ⁷ Erröten Hitzewallungen Hypotonie	Vasodilatation Peripheres Kältegefühl Blässe Orthostatische Hypotonie Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Oropharyngeale Schmerzen Pleuraerguss Vermehrtes Sputum Druckgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Abdominales Völlegefühl Diarrhö Abdominale Schmerzen Verstopfung Oberbauchschmerzen Dyspepsie Gastritis	Mundtrockenheit Flatulenz Aszites Gastrointestinale Schmerzen Stomatitis Hämatochezie Abdominales Unwohlsein Intestinale Obstruktion Colitis Akute Pankreatitis Rektale Blutung Melanea Unterbauchschmerzen Hämatemesis Hämorrhagischer Aszites Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie ⁹	Verminderte Pankreasenzyme Hepatozelluläre Schädigung Cholestase Hepatische Kongestion Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopecie	Juckreiz Trockene Haut Schwellung im Gesicht Hyperhidrose Generalisierter Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskuloskeletale Schmerzen ⁸ Muskelspasmen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Akute Nierenschädigung Hämaturie Nierenversagen Proteinurie	Leukozyturie Urininkontinenz Verminderte glomeruläre Filtrationsrate Nierenstörung Akutes Nebennierenversagen Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit ¹	Reaktion am Injektionsort ¹¹ Peripheres Ödem Schmerzen am Verabreichungsort Schüttelfrost Grippeähnliche Erkrankung	Maße am Injektionsort Unwohlsein im Brustkorb Brustschmerzen Pyrexie Malaise Schmerzen Tod Gefühlsstörung
Untersuchungen		Erhöhtes Blutkreatinin Erhöhtes GGT* Erhöhtes ALAT** Erhöhtes ASAT*** Erhöhtes Blut-ALP****	Vermindertes Blutkalium Erhöhter Harnstoff im Blut Erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin Verminderter Hämatokrit Protein im Urin Gewichtsverlust Erhöhte Blutkreatinin-Phosphokinase Erhöhte Blutlaktat-Dehydrogenase

Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
			Blutkatecholamine Erhöhtes c-reaktives Protein
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Klavikulafraktur
Chirurgische und medizinische Eingriffe		Transfusion	Bauchhöhlendrainage Dialyse Einlage einer gastrointestinalen Sonde Stenteinlage Abszessdrainage Knochenmarksgewinnung Polypektomie
Soziale Umstände			Physische Behinderung

¹ Inklusive Asthenie und Erschöpfung

² Inklusive Thrombozytopenie und verminderte Plättchenzahl

³ Inklusive Lymphopenie und verminderte Lymphozytenzahl

⁴ Inklusive Anämie und vermindertes Hämoglobin

⁵ Inklusive Leukopenie und Verminderung der Zahl weißer Blutkörperchen

⁶ Inklusive Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl

⁷ Inklusive Hypertonie und hypertensive Krise

⁸ Inklusive Arthralgie, Extremitätenschmerzen, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, Muskuloskeletale Brustschmerzen und Nackenschmerzen

⁹ Inklusive erhöhtes Blutbilirubin und Hyperbilirubinämie

¹⁰ Inklusive Kopfschmerzen und Migräne

¹¹ Inklusive Reaktion am Verabreichungsort, Verhärtung am Injektionsort, Schwellung am Injektionsort

* Erhöhung Gamma-Glutamyltransferase

** Alanin-Amino-Transferase

*** Aspartat-Amino-Transferase

**** Alkalin-Phosphatase

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Knochenmarkstoxizität

Knochenmarkstoxizität (Myelo-/Hämatotoxizität) manifestiert mit reversibler/vorübergehender Verminderung in der Blutzellzahl aller Typen (Zytopenien in allen Kombinationen, d. h. Panzytopenie, Bilytopenien, isolierte Monozytopenien – Anämie, Neutropenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie). Trotz einer beobachteten signifikanten selektiven B-Zell-Verringerung, trat nach Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) keine Erhöhung der Rate von infektiösen Komplikationen auf.

Nach Lutathera wurden Fälle von irreversiblen hämatologischen Pathologien, d. h. prämaligene und maligne Blutneoplasien (d. h. Myelodysplastisches Syndrom bzw. akute myeloide Leukämie) beobachtet.

Nephrotoxizität

Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid wird durch die Niere ausgeschieden.

Der langfristige Trend einer progressiven glomerulären Filtrationsfunktionsstörung in den klinischen Studien bestätigt, dass es sich bei der Lutathera-bedingten Nephropathie um eine chronische Nierenerkrankung handelt, die sich progressiv über Monate oder Jahre nach der Exposition entwickelt. Bei Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz wird vor der Behandlung mit Lutathera eine individuelle Nutzen-Risikoanalyse empfohlen, für weitere Einzelheiten siehe Abschnitt 4.2 (Tabelle 3) und Abschnitt 4.4. Die Verwendung von Lutathera bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hormonale Krisen

Hormonelle Krisen in Verbindung mit der Freisetzung von bioaktiven Substanzen (möglicherweise als Folge einer Lyse von neuroendokrinen Tumorzellen) wurden selten beobachtet und verschwanden nach adäquater medizinischer Behandlung (Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn; Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH; Fax: + 43 (0) 50 555 36207; Website: <http://www.basg.gv.at/>.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Lutathera ist unwahrscheinlich, weil dieses Arzneimittel als „Einmaldosis“ und „gebrauchsfertiges“ Arzneimittel mit einer vordefinierten Menge an Radioaktivität geliefert wird. Im Falle einer Überdosierung ist eine Erhöhung der Häufigkeit von Nebenwirkungen mit Bezug zur Radiotoxizität zu erwarten.

Im Falle der Verabreichung einer Überdosis von Lutathera, sollte die vom Patienten aufgenommene Strahlendosis so weit wie möglich durch Erhöhung der Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch häufiger Miktion oder forciertes Diuresis und häufiger Blasenentleerung während der ersten 48 Stunden nach Infusion reduziert werden. Es ist hilfreich, die verabreichte wirksame Dosis abzuschätzen.

Die folgenden Tests sollten während der folgenden 10 Wochen wöchentlich durchgeführt werden:

- Hämatologische Überwachung: weißes Blutbild, Plättchen und Hämoglobin
- Überwachung der Blutchemie: Serumkreatinin und Glykämie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Verschiedene Radiotherapeutika, ATC-Code: V10XX04

Wirkmechanismus

Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid hat eine hohe Affinität für Subtyp 2 Somatostatinrezeptoren (sst2). Es bindet an maligne Zellen, die sst2 Rezeptoren überexprimieren.

Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) ist ein β^- -emittierendes Radionuklid mit einem maximalen Penetrationsbereich im Gewebe von 2,2 mm (mittlerer Penetrationsbereich von 0,67 mm), der ausreichend ist, um Zelltumorzellen abzutöten bei gleichzeitig begrenzter Wirkung auf benachbarte normale Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei der verwendeten Konzentration (insgesamt ca. 10 $\mu\text{g/ml}$, sowohl für die freie als auch die radiomarkierte Form), übt das Peptid Oxodotreotid keine klinisch relevante pharmakodynamische Wirkung aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die NETTER-1 Phase III Studie war eine stratifizierte, multizentrische, randomisierte, Vergleichs-kontrollierte Open-Label-Parallelgruppenstudie, in der die Behandlung mit Lutathera (4 Dosen mit jeweils 7.400 MBq alle 8 Wochen) bei gleichzeitiger Verabreichung einer Aminosäurenlösung und bestmöglicher unterstützender Behandlung (*best supportive care* BSC; Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe [LAR] 30 mg alle 4 Wochen zur Symptomkontrolle, ersetzt durch Octreotid mit verkürzter Wirkstoffabgabe in 4-Wochen-Intervallen vor der Verabreichung von Lutathera) mit hochdosiertem Octreotid mit LAR (60 mg alle 4 Wochen) bei Patienten mit inoperablen, progressiven, Somatostatinrezeptor-positiven karzinoiden Tumoren des Mitteldarms verglichen wurde. Der primäre Endpunkt für die Studie war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), beurteilt durch RECIST-Kriterien (*Response evaluation criteria in solid tumours* RECIST 1.1) und basierend auf einer unabhängigen radiologischen

Beurteilung. Sekundäre Endpunkte schlossen objektive Ansprechrates (*objective response rate, ORR*), allgemeines Überleben (*overall survival, OS*), Zeit bis zur Tumorprogression (*time to tumour progression, TTP*), Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels und Lebensqualität (*quality of life, QoL*) mit ein.

Zweihunderteinunddreißig (231) Patienten wurden randomisiert, um entweder Lutathera (n = 117) oder Octreotid LAR (n = 114) zu erhalten. Demographie sowie Patienten- und Krankheitscharakteristika waren zwischen den Gruppen sehr ausgeglichen, mit einem medianen Alter von 64 Jahren und einem Anteil von 82,1 % Kaukasier in der allgemeinen Population.

Zum Zeitpunkt des finalen PFS nach Prüfplan für die statistische Analyse (Cutoff-Datum 24. Juli 2015) betrug die Zahl der zentral bestätigten Krankheitsprogressionen oder Todesfälle im Lutathera-Arm 21 und im Octreotid LAR-Arm 70 (Tabelle 8). PFS war zwischen den Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$). Das mediane PFS für Lutathera wurde zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht, während dasjenige von Octreotid LAR 8,5 Monate betrug. Die Hazard Ratio für Lutathera betrug 0,18 (95%-CI: 0,11–0,29), was für Patienten unter Behandlung mit Lutathera im Vergleich zur Behandlung mit Octreotid LAR einer 82%igen Reduktion des Risikos entspricht, zu progredieren oder zu sterben.

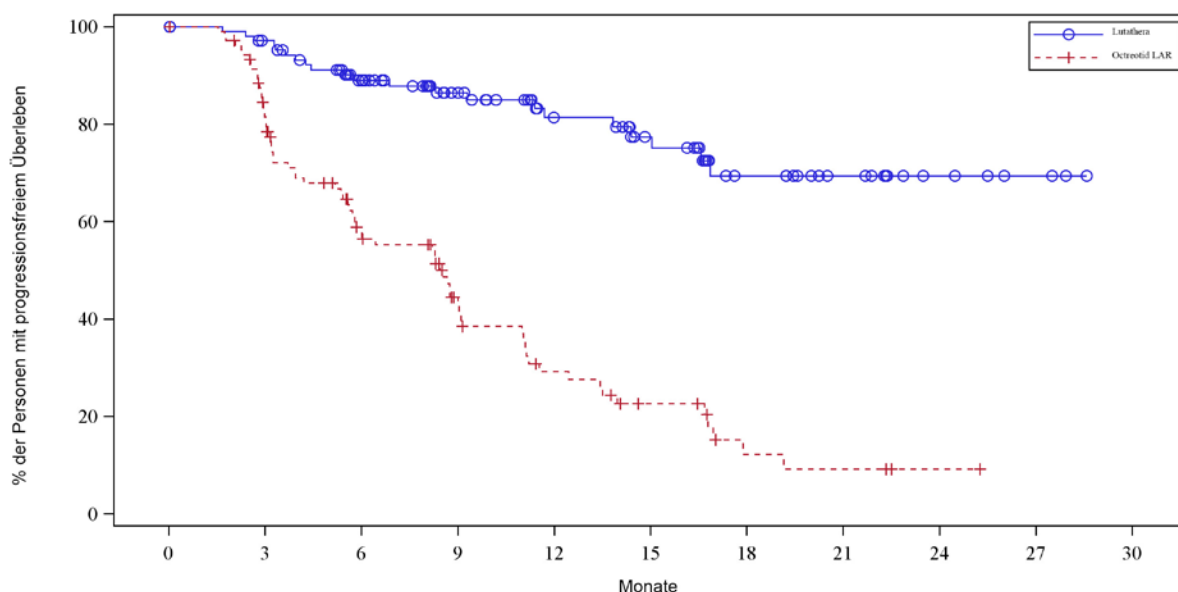
Tabelle 8. Beobachtetes PFS in der NETTER-1 Phase III Studie bei Patienten mit progressivem karzinoiden Mitteldarmtumor – Cutoff-Datum 24. Juli 2017 (volles Analyseset (FAS), N = 229)

	Behandlung	
	Lutathera	Octreotid LAR
N	116	113
Patienten mit Ereignissen	21	70
Ausgeschlossene Patienten	95	43
Median Monate (95%-CI)	Nicht erreicht	8,5 (5,8; 9,1)
p-Wert des Log-Rank-Tests	<0.0001	
Hazard ratio (95%-CI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: Anzahl Patienten, CI: Konfidenzintervall.

Die PFS Kaplan-Meier-Grafik für das volle Analyseset (*full analysis set, FAS*) am Cutoff-Datum 24. Juli 2015 ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3. PFS Kaplan Meier Kurven von Patienten mit progressivem karzinoiden Mitteldarmtumor – Cutoff-Datum 24. Juli 2015 (Netter-1 Phase III Studie; FAS, n = 229)



Zum Zeitpunkt des Cutoff-Datums für die post-hoc statistische Analyse betrug die Zahl der zentral bestätigten Krankheitsprogressionen oder Todesfälle im Lutathera-Arm 30 und im Octreotid LAR-Arm 78 (Tabelle 9). PFS war zwischen den Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich

($p < 0,0001$). Das mediane PFS für Lutathera betrug 28,4 Monate und das von Octreotid LAR 8,5 Monate. Die Hazard Ratio für Lutathera betrug 0,21 (95%-CI: 0,14–0,33), was für Patienten unter Behandlung mit Lutathera im Vergleich zur Behandlung mit Octreotid LAR einer 79%igen Reduktion des Risikos entspricht, zu progredieren oder zu sterben.

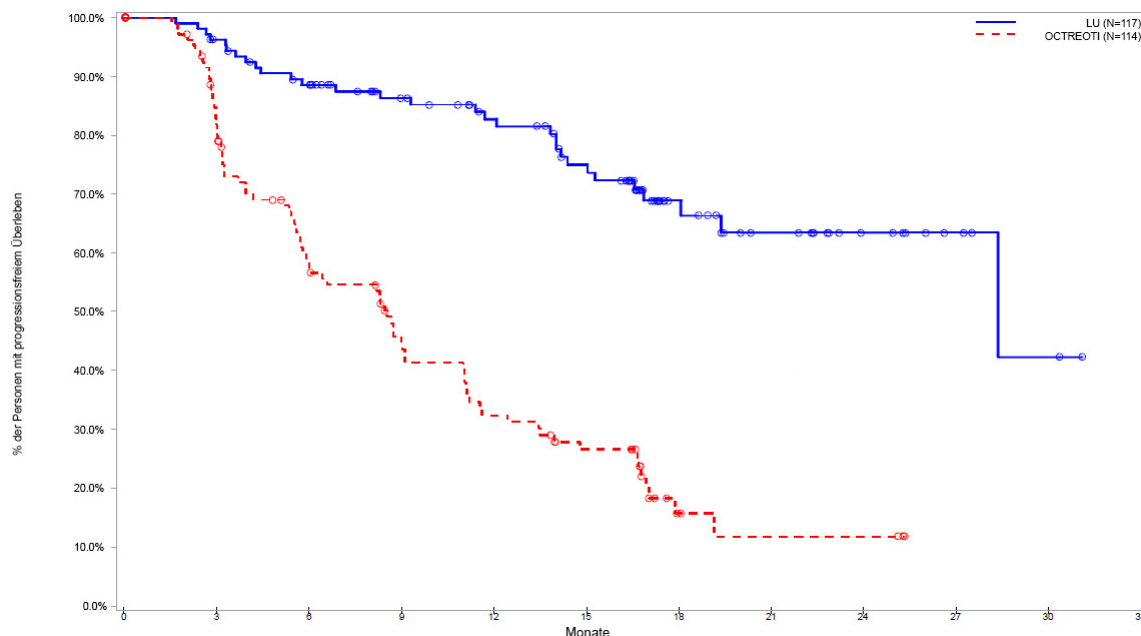
Tabelle 9. Beobachtetes PFS in der NETTER-1 Phase III Studie bei Patienten mit progressivem karzinoiden Mitteldarmtumor – Cutoff-Datum 30. Juni 2016 (volles Analyseset (FAS), N = 231)

	Behandlung	
	Lutathera	Octreotid LAR
N	117	114
Patienten mit Ereignissen	30	78
Ausgeschlossene Patienten	87	36
Median Monate (95%-CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-Wert des Log-Rank-Tests	<0,0001	
Hazard ratio (95%-CI)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: Anzahl Patienten, CI: Konfidenzintervall.

Die PFS Kaplan-Meier-Grafik für das volle Analyseset (FAS) am Cutoff-Datum 30. Juni 2016 ist in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4. PFS Kaplan Meier Kurven von Patienten mit progressivem karzinoiden Mitteldarmtumor – Cutoff-Datum 30. Juni 2016 (Netter-1 Phase III Studie; FAS, N = 231)



In Bezug zum allgemeinen Überleben (OS) zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse (24. Juli 2015) waren im Lutathera-Arm 17, im Octreotid LAR 60 mg-Arm 31 Todesfälle aufgetreten und die Hazard-Ratio betrug 0,459 zugunsten von Lutathera, erreichte aber die Signifikanzschwelle für die Zwischenanalyse nicht (HR 99,9915 %, CI: 0,140; 1,506). Das mediane OS betrug im Octreotid LAR-Arm 27,4 Monate und wurde im Lutathera-Arm nicht erreicht. Eine ungefähr ein Jahr später (30. Juni 2016) durchgeführte Aktualisierung zeigte einen ähnlichen Trend mit 28 Todesfällen im Lutathera-Arm und 43 Todesfällen im Octreotid LAR 60 mg-Arm, einer HR von 0,536, und einem mittleren OS von 27,4 Monaten im Octreotid LAR-Arm, das im Lutathera-Arm weiterhin nicht erreicht wurde. Die endgültige OS-Analyse ist nach 158 kumulativen Todesfällen vorgesehen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQOL) wurde unter Verwendung des Lebensqualitätsfragebogens der Europäischen Organisation für Forschung und

Behandlung von Krebs (EORTC QLQ-C30) (allgemeines Instrument) und seines Moduls für neuroendokrine Tumore (EORTC QLQ-GI.NET-21) beurteilt.

Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der allgemeinen globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 84 für mit Lutathera behandelte Patienten, im Vergleich zu den Patienten im Octreotid LAR-Arm.

Die Erasmus Phase I/II Studie war eine monozentrische, offene Einzelarmstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Lutathera (7.400 MBq 4-mal alle 8 Wochen verabreicht) bei gleichzeitiger Verabreichung einer Aminosäurenlösung bei Patienten mit Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren. Das mittlere Alter der in die Studie aufgenommenen Patienten betrug 58,4 Jahre. Die meisten Patienten waren Holländer (811), die übrigen (403) stammten aus verschiedenen europäischen und nicht-europäischen Ländern. Die Hauptanalyse wurde bei 811 holländischen Patienten mit verschiedenen Somatostatinrezeptor-positiven Tumortypen durchgeführt. Die ORR (inklusive vollständiges Ansprechen (CR) und teilweises Ansprechen (PR) gemäß RECIST Kriterien) und Dauer des Ansprechens (DoR) für die FAS holländische Population mit gastroenteropankreatischen (GEP) und bronchialen NETs (360 Patienten) und geordnet nach Tumortyp ist in Tabelle dargestellt.

Tabelle 10. Bestes Ansprechen, ORR und DoR in der Erasmus Phase I/II-Studie bei holländischen Patienten mit GEP und bronchialen NETs – (FAS, N = 360)

Tumortyp	N	CR		PR		SD		ORR		DoR (Monate)				
		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
Bronchial	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Pankreatisch	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Vorderdarm**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Mitteldarm	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Hinterdarm	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

CR = Gesamtes Ansprechen; PR = Partielles Ansprechen; SD = stabile Erkrankung; ORR = Objektives Ansprechen (CR+PR); DoR = Dauer des Ansprechens

* Einschließlich Vorder-, Mittel- und Hinterdarm; ** Vorderdarm-NETs, aber nicht bronchial und pankreatisch

Das mediane PFS und OS insgesamt für die FAS holländische Population mit GEP und bronchialen NETs (360 Patienten) und pro Tumortyp werden in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11. PFS und OS in der Erasmus Phase I/II-Studie bei holländischen Patienten mit GEP und bronchialen NETs – (FAS, N = 360)

	N	PFS Zeit (Monate)			OS Zeit (Monate)		
		Median	95%-CI		Median	95%-CI	
Alle*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronchial	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pankreatisch	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Vorderdarm**	12	43,9	10,9			21,3	
Mitteldarm	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Hinterdarm	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = Progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben

* Einschließlich Vorder-, Mittel- und Hinterdarm; ** Vorderdarm-NETs, aber nicht bronchial und pankreatisch

In der Erasmus Phase I/II-Studie erhielten 188 Patienten (52 %) während der Behandlung mit Lutathera begleitendes Octreotid LAR, 172 (48 %) erhielten kein begleitendes Octreotid LAR. Zwischen den Subgruppen konnte kein signifikanter Unterschied im PFS zwischen Patienten, die kein Octreotid LAR (25,4 Monate [95%-CI 22,8–30,6]) erhalten hatten, im Vergleich mit der Subgruppe, die eine Begleitbehandlung mit Octreotid LAR (30,9 Monate [95%-CI 25,6–34,8]) erhalten hatte, festgestellt werden (p=0.747).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lutathera eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von GEP-NETs (mit Ausnahme von Neuroblastom, Neuroganglioblastom und Phaeochromozytom) gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Das Arzneimittel wird intravenös verabreicht und ist sofort und vollständig bioverfügbar.

Aufnahme in die Organe

4 Stunden nach Verabreichung zeigt das Verteilungsmuster von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid eine rasche Aufnahme in Nieren, Tumorkläsionen, Leber und Milz, sowie bei einigen Patienten in die Hypophyse und die Schilddrüse. Die gleichzeitige Verabreichung von Aminosäurenlösung vermindert die Aufnahme in die Niere und verbessert die Eliminierung von Radioaktivität (siehe Abschnitt 4.4). Biodistributionsstudien zeigen, dass Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid rasch aus dem Blut entfernt wird. Eine mit menschlichem Plasma zur Bestimmung des Ausmaßes der Plasmaproteinbindung von nicht-radioaktiven Zusammensetzungen (Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid) durchgeführte Analyse zeigte, dass ungefähr 50 % der Zusammensetzung an Plasmaproteine gebunden wird. Es wurde keine Transchelation von Lutetium von Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid in Serumproteine beobachtet.

Biotransformation

In der Analyse von Urinproben von 20 Patienten aus der NETTER-1 Phase III Dosimetrie, Pharmakokinetik und ECG-Substudie wurde nachgewiesen, dass Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid schwach metabolisiert und im Wesentlichen als intakte Zusammensetzung über den Nierenweg ausgeschieden wird.

An bis zu 48 Stunden nach Infusion erhobenen Urinproben durchgeführte Hochleistungs-Flüssig-Chromatographie (HPLC)-Analysen zeigten eine radiochemische Reinheit von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid von nahezu 100 % in den meisten Proben (mit einem Tiefstwert der radiochemischen Reinheit größer als 92 %), was darauf hinweist, dass der Arzneistoff zum Großteil in intakter Form im Urin ausgeschieden wird.

Dieses Ergebnis bestätigt, was bereits zuvor in der Erasmus Phase I/II-Studie beobachtet werden konnte: Die HPLC-Analyse einer 1 Stunde nach Verabreichung von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid von einem Patienten entnommene Urinprobe, der 1,85 MBq Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid erhielt, wies darauf hin, dass der Hauptanteil (91 %) unverändert ausgeschieden wurde.

Diese Befunde werden durch *in vitro*-Metabolismusdaten in menschlichen Hepatozyten unterstützt, in denen keine metabolische Degradation von Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid beobachtet wurde.

Elimination

Basierend auf den während der Erasmus Phase I/II und NETTER-1 Phase III-Studien erhobenen Daten wird Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid primär durch Ausscheidung über die Niere eliminiert: ungefähr 60 % des Arzneimittels wird innerhalb von 24 Stunden über den Urin eliminiert und ungefähr 65 % innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung.

Ältere Patienten

Es wurde kein pharmakokinetisches Profil für ältere Patienten (≥ 75 Jahre) erstellt. Es sind keine Daten verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien an Ratten haben gezeigt, dass eine einzelne intravenöse Injektion von bis zu 4,550 MBq/kg gut toleriert wurde; es gab keine Todesfälle. Bei Prüfung der nicht-radioaktiven Verbindung (nicht-radioaktives Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid) als einzelne intravenöse Injektion an Ratten und Hunden bei Dosierungen von bis zu 20.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Ratten) und 3.200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Hunde)

zeigte sich, dass die nicht-radioaktive Verbindung bei beiden Spezies gut verträglich war und es keine Todesfälle gab. Bei vier wiederholten Verabreichungen, einmal alle 2 Wochen von 1.250 µg/kg der nicht-radioaktiven Verbindung an Ratten und 80 µg/kg an Hunden wurde keine Toxizität beobachtet. Dieses Arzneimittel ist nicht zur regelmäßigen oder fortgesetzten Verabreichung gedacht. Es wurden keine Mutagenitätsstudien und Langzeitstudien zur Kanzerogenität durchgeführt. Die präklinischen Daten der nicht-radioaktiven Verbindung (nicht-radioaktives Lutetium (¹⁷⁵Lu)-Oxodotreotid) lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure
Natriumacetat
Gentisinsäure
Ascorbinsäure
Pentetsäure
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

72 Stunden ab Tag und Zeitpunkt der Kalibrierung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor ionisierender Strahlung zu schützen (Bleiabschirmung).

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Durchstechflasche aus Glas Typ I, verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummipropfen und einem Aluminiumsiegel.

Jede Durchstechflasche enthält ein variierendes Volumen von 20,5 bis 25,0 ml Lösung, entsprechend einer Aktivität von 7.400 MBq am Tag und zum Zeitpunkt der Infusion.

Die Durchstechflasche ist zur Abschirmung von einem Bleibehältnis umschlossen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Handhabung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit des Behältnisses oder der Durchstechflasche beeinträchtigt wird, darf es nicht verwendet werden.

Die Anwendung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition des Anwenders auf ein Minimum beschränkt wird. Ausreichende Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Es müssen wasserfeste Handschuhe getragen und geeignete aseptische Methoden angewandt werden, wenn dieses Arzneimittel gehandhabt wird.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder durch Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Die Dosisleistungen an der Oberfläche und die angereicherte Dosis hängen von vielen Faktoren ab. Messungen am Standort und während der Arbeit sind unabdingbar und sollten zur genaueren und aufschlussreichen Ermittlung der Gesamtstrahlendosis, der das Personal ausgesetzt ist, geübt werden. Das medizinische Personal ist angehalten, die Dauer des engen Kontakts mit Patienten, denen Lutathera injiziert wurde, zu begrenzen. Es wird empfohlen, die Patienten mit Fernsehmonitorsystemen zu überwachen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von ^{177}Lu wird insbesondere die Vermeidung einer internen Kontamination empfohlen. Zur Vermeidung von direktem Kontakt mit dem radioaktiven Arzneimittel (Durchstechflasche, Spritze) müssen qualitativ hochwertige (Latex/Nitril) Handschuhe getragen werden. Zur Minimierung der Strahlenexposition müssen immer die Prinzipien Zeit, Distanz und Abschirmung (Reduktion der Manipulationen der Durchstechflasche und Verwendung des durch den Hersteller mitgelieferten Materials) befolgt werden.

Diese Zubereitung führt bei den meisten Patienten zu einer relativ hohen Strahlendosis. Die Verabreichung von 7.400 MBq kann zu einer bedeutenden Belastung für die Umgebung führen. Dies kann für die engen Familienmitglieder der behandelten Personen oder für die Öffentlichkeit bedeutsam sein, abhängig vom verabreichten Aktivitätsniveau, weshalb die Strahlenschutzregeln beachtet werden müssen (Abschnitt 4.4). Bezüglich der von Patienten eliminierten Aktivität müssen in Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um jegliche Kontamination zu verhindern.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER (N)

EU/1/17/1226/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

11. DOSIMETRIE

Die folgenden Schlussfolgerungen zur Behandlung mit Lutathera wurden aus während klinischen Studien durchgeführten Auswertungen der Strahlendosimetrie abgeleitet:

- Das kritische Organ ist das Knochenmark, allerdings wurden mit der empfohlenen kumulativen Dosis von 29.600 MBq (4 Gaben von je 7.400 MBq) weder in der Erasmus Phase I/II noch in der NETTER-1 Phase III Studie eine Korrelation zwischen der hämatologischen Toxizität und der insgesamt verabreichten Radioaktivität oder vom Knochenmark absorbierten Dosis beobachtet.
- Die Niere ist nicht ein kritisches Organ, wenn eine begleitende Infusion einer adäquaten Aminosäurenlösung durchgeführt wird.

Insgesamt stimmen die Ergebnisse der in der NETTER-1 Phase III Dosimetrie-Substudie und der Erasmus Phase I/II Studie dosimetrischen Analyse überein und weisen darauf hin, dass ein Dosisregime von Lutathera (4 Gaben von 7.400 MBq) sicher ist.

Tabelle 12. Absorbierte Dosisschätzungen für Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid aus der NETTER-1 Phase III Studie (Olinda Output)

Organ	Vom Organ absorbierte Dosis (mGy/MBq) (n = 20)	
	Mittelwert	SD
Nebennieren	0,04	0,02
Gehirn	0,03	0,02
Brust	0,03	0,01
Gallenblasenwand	0,04	0,02
Untere Dickdarmwand	0,03	0,02
Dünndarm	0,03	0,02
Magenwand	0,03	0,02
Obere Dickdarmwand	0,03	0,02
Herzwand	0,03	0,02

Organ	Vom Organ absorbierte Dosis (mGy/MBq) (n = 20)	
	Mittelwert	SD
Nieren	0,65	0,29
Leber	0,49	0,62
Lunge	0,03	0,01
Muskeln	0,03	0,02
Ovarien**	0,03	0,01
Pankreas	0,04	0,02
Rotes Knochenmark	0,03	0,03
Osteogene Zellen	0,15	0,27
Haut	0,03	0,01
Milz	0,85	0,80
Testes*	0,03	0,02
Thymus	0,03	0,02
Schilddrüse	0,03	0,02
Harnblasenwand	0,45	0,18
Uterus**	0,03	0,01
Gesamter Körper	0,05	0,03

*n=11 (nur männliche Patienten)

**n=9 (nur weibliche Patienten)

Die Strahlendosis für bestimmte Organe, die möglicherweise nicht Zielorgan der Therapie sind, kann durch den Krankheitsprozess ausgelöste pathophysiologische Veränderungen stark beeinflusst werden. Dies muss bei Verwendung der folgenden Informationen berücksichtigt werden.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Qualitätskontrolle

Die Lösung muss vor der Verwendung visuell auf Schäden und Kontamination geprüft werden; nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verwendet werden. Die Sichtprüfung der Lösung ist zum Schutz vor Strahlung hinter einer Abschirmung durchzuführen. Die Durchstechflasche darf nicht geöffnet werden.

Falls die Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Handhabung dieses Arzneimittels beschädigt wird, darf sie nicht mehr verwendet werden.

Der Gehalt an Radioaktivität in der Durchstechflasche muss vor der Infusion mit einem geeigneten Radioaktivitäts-Kalibrierungssystem gemessen werden, um sicherzustellen, dass die Menge an zu verabreichender Radioaktivität der geplanten Menge zum Zeitpunkt der Infusion entspricht.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (siehe Abschnitt 6.6).

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Bevor Lutathera in Verkehr gebracht wird, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen zuständigen Behörde des jeweiligen Mitgliedstaats den Inhalt und Form eines Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Modalitäten für die Verbreitung und sonstiger Aspekte des Programms, abstimmen.

Das Schulungsprogramm soll den Patienten bewusst machen, dass das Risiko radiotoxischer Wirkungen durch berufliche Exposition sowie versehentliche Exposition mit einer Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie besteht, und Informationen über die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen zur Begrenzung unnötiger Expositionen in Bezug auf sie selbst und auf andere Menschen in ihrer Umgebung liefern.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Lutathera in den Verkehr gebracht wird, für alle Patienten bzw. Pflege-/Betreuungspersonen, die voraussichtlich Lutathera erhalten, Schulungsmaterial zugänglich ist/verteilt wird, das Folgendes enthält:

- die Packungsbeilage
- einen Patientenleitfaden

Der Patientenleitfaden muss die folgenden Kernelemente enthalten:

- eine kurze Einführung in die Therapie und den Verabreichungsvorgang
- Informationen über die Vorkehrungen, die von den Patienten vor, während und nach dem Verabreichungsvorgang in der Klinik und zu Hause zu treffen sind, um eine unnötige Exposition in Bezug auf sie selbst wie auf ihr Umfeld zu vermeiden
- Informationen darüber, dass PRRT während und nach der Behandlung schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen kann und jegliche Nebenwirkungen dem Arzt gemeldet werden müssen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ABSCHIRMBEHÄLTNIS AUS BLEI

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lutathera 370 MBq/ml Infusionslösung
Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält zum Zeitpunkt der Kalibrierung 370 MBq Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid.
Volumetrische Aktivität zum Zeitpunkt der Kalibrierung : 370 MBq/ml - {TT.MM.JJJJ hh:mm MEZ}

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure, Natriumacetat, Gentisinsäure, Ascorbinsäure, DTPA, isotonische Natriumchloridlösung zur Injektion, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung
Durchstechflasche Nr.: {X}
Volumen: {Y} ml
Aktivität zum Zeitpunkt der Infusion {Z} MBq - {TT/MM/YYYY hh:mm MEZ}

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einzel dosis-Durchstechflasche.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {TT.MM.JJJJ hh:mm MEZ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, vor ionisierender Strahlung zu schützen (Bleiabschirmung).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel,
01630 Saint-Genis-Pouilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER (N)

EU/1/17/1226/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lutathera 370 MBq/ml Infusionslösung
Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Einzeldosis-Durchstechflasche.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {TT.MM.JJJJ hh:mm MEZ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.....

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Durchstechflasche Nr.: {X}
Volumen: {Y} ml
Volumetrische Aktivität zum Zeitpunkt der Kalibrierung: 370 MBq/ml - {TT.MM.JJJJ hh:mm MEZ}
Aktivität zum Zeitpunkt der Infusion {Z} MBq - {TT/MM/YYYY hh:mm MEZ }

6. WEITERE ANGABEN



Hersteller

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. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Lutathera 370 MBq/ml Infusionslösung Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwachen wird.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lutathera und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lutathera beachten?
3. Wie wird Lutathera angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie wird Lutathera aufbewahrt?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lutathera und wofür wird es angewendet?

Lutathera ist ein radioaktives Arzneimittel, das für die Behandlung von bestimmten Tumoren (gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore) eingesetzt wird, die durch Chirurgie nicht vollständig aus Ihrem Körper entfernt werden können, sich in Ihrem Körper ausgebreitet haben (metastasierend), oder die nicht mehr auf Ihre aktuelle Behandlung ansprechen. Der Tumor muss auf der Oberfläche seiner Zellen über Somatostatinrezeptoren verfügen, damit das Arzneimittel wirksam ist. Lutathera bindet mit diesen Rezeptoren und gibt Radioaktivität direkt in die Tumorzellen ab, was zu deren Absterben führt.

Die Anwendung von Lutathera ist mit einer Belastung durch Radioaktivität verbunden. Ihr Arzt und der Facharzt für Nuklearmedizin gehen davon aus, dass der klinische Nutzen, den Sie aus dem Verfahren mit diesem radioaktiven Arzneimittel ziehen, dass mit der Bestrahlung verbundene Risiko überwiegt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lutathera beachten?

Lutathera darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwanger sind
- wenn Ihre Nieren schwer insuffizient sind

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Lutathera bei Ihnen angewendet wird, es kann folgende Störungen verursachen:

- Sekundärer Blutkrebs (myelodysplastisches Syndrom oder akute Leukämie), der in seltenen Fällen mehrere Jahre nach Abschluss einer Lutathera-Behandlung auftreten kann.

Besondere Vorsicht ist bei Lutathera geboten,

- wenn Ihre Niere oder Ihre Harnwege nicht richtig ausgebildet sind
- wenn Sie an Urininkontinenz leiden
- wenn Sie eine milde bis mäßige chronische Niereninsuffizienz haben
- wenn Sie früher eine Antikrebsbehandlung (Chemotherapie) erhalten haben
- wenn Sie ein mild verändertes Blutbild aufweisen
- Wenn bei Ihnen Knochenmetastasen gefunden wurden
- wenn Sie früher mit irgendeiner Strahlentherapie behandelt wurden
- wenn Sie innerhalb der letzten 5 Jahre an einem anderen Krebstyp erkrankt waren

Solange Ihr Arzt nicht zum Schluss gelangt, dass der klinische Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt, werden Sie nicht mit diesem Arzneimittel behandelt, wenn:

- Sie früher auf mehr als 25 % Ihres Knochenmarks mit einer externen Strahlentherapie bestrahlt wurden
- wenn Ihr Herz schwer insuffizient ist
- wenn Ihr Blutbild schwer verändert ist
- wenn Ihre Leber schwer insuffizient ist
- wenn es scheint, dass Ihr Tumor nicht über genügend Somatostatinrezeptoren verfügt

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin, wenn Sie unter 18 Jahre alt sind.

Anwendung von Lutathera zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Facharzt für Nuklearmedizin, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, u. a. Somatostatinanaloga, Glukokortikoide (auch Kortikosteroide genannt), da diese Wechselwirkungen mit Ihrer Behandlung haben können. Wenn Sie Somatostatinanaloga einnehmen, kann es sein, dass Sie gebeten werden, die Behandlung für kurze Zeit zu unterbrechen und/oder anzupassen.

Schwangerschaft, Stillen und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Gabe dieses Arzneimittels Ihren Facharzt für Nuklearmedizin um Rat.

Lutathera ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Das Stillen sollte während der Behandlung mit diesem Arzneimittel vermieden werden. Ist die Behandlung mit Lutathera während der Stillzeit notwendig, muss abgestellt werden.

Sie müssen den Facharzt für Nuklearmedizin vor der Anwendung von Lutathera informieren, falls die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger sind, wenn Ihre Regel ausgeblieben ist oder wenn Sie stillen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ist es wichtig, dass Sie mit dem Facharzt für Nuklearmedizin sprechen, der die Untersuchung überwachen wird.

Während der Behandlung mit Lutathera und für mindestens 6 Monate ab Ende der Behandlung müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden, um eine Schwangerschaft zu verhindern; dies gilt für Patienten beider Geschlechter.

Fertilität

Ionisierende Strahlen des Arzneimittels können Ihre Fortpflanzungsfähigkeit möglicherweise einschränken. Wenn Sie nach der Behandlung Kinder haben möchten, ist eine genetische Beratung angezeigt. Den Patienten kann eine Kryokonservierung von Spermien und Eiern vor der Behandlung angeboten werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird als unwahrscheinlich angesehen, dass Lutathera Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen wird; allerdings müssen Ihr allgemeiner Gesundheitszustand und mögliche Nebenwirkungen durch die Behandlung mit berücksichtigt werden, um Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beurteilen zu können.

Lutathera enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,14 mmol (3,2 mg) Natrium pro ml. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie wird Lutathera angewendet?

Für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung radioaktiver Arzneimittel gelten strenge Bestimmungen. Lutathera wird ausschließlich in speziellen kontrollierten Bereichen angewendet. Dieses Arzneimittel wird nur von Personen gehandhabt und bei Ihnen angewendet, die im sicheren Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln geschult und qualifiziert sind. Diese Personen werden besonders sorgsam auf die sichere Anwendung des Arzneimittels achten und Sie über ihre Vorgehensweise informieren.

Die empfohlene Dosis beträgt 7.400 MBq (Mega-Becquerel, die zur Angabe der Radioaktivität verwendete Einheit) in einer einzelnen Infusion, die 4-mal einmal alle 8 Wochen gegeben wird.

Anwendung von Lutathera und Ablauf der Untersuchung

Lutathera wird direkt in eine Vene gegeben.

Aufgrund der durch dieses Arzneimittel abgegebene Strahlung müssen Sie während der Anwendung von anderen Patienten isoliert werden, die nicht dieselbe Behandlung erhalten. Der Arzt wird Sie darüber informieren, wenn Sie den überwachten Bereich des Krankenhauses verlassen dürfen.

Zusätzlich zur Infusion von Lutathera wird Ihnen auch eine Infusion mit Aminosäuren gegeben, um Ihre Nieren zu schützen. Dies kann zu Übelkeit und Erbrechen führen; Sie werden vor Beginn der Behandlung auch eine Injektion erhalten, um diese Symptome zu reduzieren.

Dauer des Verfahrens

Ihr Facharzt für Nuklearmedizin informiert Sie über die gewöhnliche Dauer des Verfahrens. Die Infusion des Arzneimittels dauert 20 bis 30 Minuten; das gesamte Anwendungsverfahren wird aber ungefähr 5 Stunden in Anspruch nehmen.

Behandlungsüberwachung

Die Behandlung mit Lutathera kann Auswirkungen auf Blutzellen, die Leber und die Nieren haben (siehe Abschnitt 4). Ihr Arzt wird Sie deshalb um regelmäßige Bluttests bitten, um beurteilen zu können, ob Sie für diese Behandlung in Frage kommen und um eventuelle Nebenwirkungen so früh als möglich feststellen zu können. Ihr Arzt kann Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel nötigenfalls verzögern oder stoppen.

Nach der Infusion von Lutathera

Sie werden aufgefordert werden, so viel Wasser zu trinken (1 Glas pro Stunde), dass Sie am Tag der Infusion und am Folgetag jede Stunde urinieren können, und zu versuchen, jeden Tag zu den Darm zu entleeren, um das Arzneimittel aus Ihrem Körper zu entfernen.

Weil dieses Arzneimittel radioaktiv ist, werden Sie die nachstehend beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen befolgen müssen, um die Strahlenexposition gegenüber Anderen so klein wie möglich zu halten.

Unter Berücksichtigung des aktuellen Stands der Wissenschaft und der Erfahrung in diesem Gebiet und den physikalischen und pharmazeutischen Eigenschaften dieses Arzneimittels, wird angenommen, dass die Gesundheitsrisiken für Ihre Familienmitglieder und die Bevölkerung gering sind. Sie müssen aber die folgenden Richtlinien befolgen, um die Sicherheit anderer Personen zu gewährleisten. Diese Richtlinien sind das Ergebnis von vielen Jahren an Erfahrung in der Anwendung von Radioaktivität in der Medizin und schließen von internationalen Organisationen herausgegebene Empfehlungen mit ein.

Allgemeine Richtlinien

Sie müssen engen Kontakt mit Menschen, die mit Ihnen leben, vermeiden und müssen für 7 Tage nach der Anwendung von Lutathera einen Abstand von mindestens einem Meter einhalten.

Benutzung von Toiletten

Die Toiletten müssen auch von Männern im Sitzen benutzt werden. Die Verwendung von Toilettenpapier bei jedem Mal ist obligatorisch. Sie müssen unbedingt die Hände waschen, um die Kontamination der Türgriffe zu vermeiden. Es wird dringend empfohlen, dass Sie Ihren Darm täglich entleeren und dass Sie nötigenfalls ein Abführmittel verwenden. Weiterhin sollten Sie oft trinken und versuchen, am Tag der Behandlung und am Folgetag stündlich zu urinieren. Befolgen Sie die Ratschläge Ihres Arztes, wie viel Sie trinken sollen.

Kontakt mit Kindern und schwangeren Frauen

Es wird dringend empfohlen, den Kontakt mit Kindern und schwangeren Frauen für 7 Tage nach der Anwendung einzuschränken.

Ehegatte und Familienmitglieder

Für 7 Tage nach der Anwendung von Lutathera:

- Schlafen Sie in getrennten Betten mit einem Mindestabstand von 1 Meter. Verlängern Sie diese Phase auf 15 Tage, wenn Ihre Partnerin schwanger ist.

Stillen

Das Stillen muss unterbrochen werden. Wenn eine Behandlung von Lutathera während der Stillzeit notwendig ist, muss abgestillt werden.

Schwangerschaft

Ionisierende Strahlung ist für den Fötus gefährlich, eine Schwangerschaft ist deshalb kontraindiziert. Frauen, die schwanger werden können und Männer im zeugungsfähigen Alter müssen durch Verwenden wirksamer Schwangerschaftsverhütungsmethoden während der Behandlung und für weitere 6 Monate danach auf eine Zeugung verzichten.

Menschen, die besonderer Betreuung bedürfen

Bettlägerige Menschen oder Personen mit eingeschränkter Mobilität werden nach Möglichkeit durch einen Pflegedienstleister unterstützt. Es wird empfohlen, dass Pflegedienstleister bei Unterstützung im Bad für 7 Tage nach der Anwendung Einweghandschuhe tragen. Bei Verwendung spezieller medizinischer Ausrüstung, wie Katheter, Kolostomiebeutel, Bettpfanne, Wasserdüse bzw. alles, was durch Ihre Körperflüssigkeiten kontaminiert werden könnte, muss dieses sofort in der Toilette entleert und dann gereinigt werden. Falls Ihnen jemand hilft, Erbrochenes, Blut, Urin oder Stuhl zu reinigen, müssen diese Personen Kunststoffhandschuhe tragen; die Handschuhe müssen anschließend in einen speziellen Entsorgungsbeutel aus Kunststoff (gemäß untenstehender Empfehlung „Abfall-Empfehlungen“) entsorgt werden.

Schalen und Badezimmerzubehör

Treffen Sie während der ersten 7 Tage nach Behandlung folgende speziellen Vorsichtsmaßnahmen:

- Spülen Sie alle Lappen und/oder Toilettenpapier nach Gebrauch sofort durch die Toilette,
- Waschen Sie Ihre Hände gut nach Benutzen der Toilette,
- Duschen Sie jeden Tag,
- Spülen Sie alle Lappen oder andere Dinge, die Körperflüssigkeiten von Ihnen, wie z. B. Blut, Urin und Fäkalien enthalten, sofort durch die Toilette. Dinge, die nicht durch die Toilette gespült werden können, wie Menstruationsbinden und Verbände, müssen in spezielle Entsorgungsbeutel aus Kunststoff (gemäß untenstehender „Abfall-Empfehlungen“) entsorgt werden.
- Waschen Sie Unterwäsche, Schlafanzüge, Laken und alle Kleider, die Schweiß, Blut oder Urin enthalten, getrennt von der Wäsche von anderen Haushaltangehörigen im Standardwaschgang. Sie müssen keine speziellen Bleichmittel verwenden und keinen besonderen Spülgang durchführen.

Abfall-Empfehlungen

Halten Sie die spezifischen Entsorgungsbeutel aus Kunststoff getrennt von anderem Abfall; bewahren Sie sie außer Reichweite von Kindern und Tieren auf.

Ein Angestellter des Krankenhauses wird Ihnen erklären, wie und wann Sie diese Abfallbeutel entsorgen können. Sie werden möglicherweise gebeten, den Beutel in Ihr Behandlungszentrum zu bringen, oder nach 70 Tagen mit dem übrigen Haushaltsabfall zu entsorgen.

Hospitalisierung und Notfälle

Wenn Sie aus irgendeinem Grund eine Notfallbehandlung benötigen oder innerhalb von 3 Monaten nach Ihrer Behandlung ungeplant in ein Krankenhaus müssen, müssen Sie Ihren Arzt über die Art, das Datum und die Dosis Ihrer radioaktiven Behandlung informieren. Tragen Sie Ihr Entlassungsschreiben immer bei sich, um das zu erleichtern.

Reisen

Tragen Sie das Entlassungsschreiben bei sich, wenn Sie innerhalb der ersten 3 Monate nach der Behandlung auf Reisen sind.

Der Facharzt für Nuklearmedizin wird Sie darüber informieren, ob Sie weitere spezielle Vorsichtsmaßnahmen nach Erhalt dieses Arzneimittels beachten müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Facharzt für Nuklearmedizin, wenn Sie Fragen haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Lutathera erhalten haben als Sie sollten

Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich, da Sie nur eine Einzeldosis Lutathera bekommen werden, die zuvor vom Facharzt für Nuklearmedizin, der die Untersuchung beaufsichtigt, genau kontrolliert wurde. Im Falle einer Überdosis bekommen Sie aber die angemessene Behandlung.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Lutathera haben, wenden Sie sich bitte an den Facharzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen von Lutathera treten in erster Linie in Verbindung mit Radioaktivität auf.

Die bei mit Lutathera behandelten Patienten am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen sind Auswirkungen auf das Knochenmark. Das kann zu einer Abnahme der verschiedenen Blutzelltypen führen, insbesondere der roten Blutkörperchen (die für den Sauerstofftransport von den Lungen zu den Organen zuständig sind), der Blutplättchen (eine spezielle Zelle, die der Gerinnung dient), und anderer Blutzellen wie der weißen Blutkörperchen (die Infektionen bekämpfen). Das tritt bei vielen Patienten auf und ist oft vorübergehender Natur. In seltenen Fällen kann diese Abnahme der Blutzellen aber länger anhalten oder bleibend sein.

Eine Abnahme der verschiedenen Blutzelltypen kann für Sie in der Folge das Risiko für Blutungen, Ermüdung, Atemnot und Infektion erhöhen. Falls das bei Ihnen auftritt, kann der Arzt entscheiden, die Behandlung zu verzögern oder zu stoppen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten: Übelkeit und Erbrechen (meist in den ersten 24 Stunden) und Appetitverlust.

Mögliche verzögerte (> als erste 24 Stunden) Nebenwirkungen der Strahlung beinhalten Ermüdung. Als Folge des Absterbens und Aufbrechens von malignen Zellen durch die Therapie kann bei Ihnen zusätzlich ein übermäßiges Freisetzen von Hormonen aus diesen Zellen auftreten. Die freigesetzten Hormone können die Symptome des neuroendokrinen Tumors wie z. B. Diarrhö, Erröten und Hitzewallungen, Herzrhythmusstörungen, Atemnot, usw. verstärken oder auslösen. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn bei Ihnen solche Symptome auftreten sollten; er kann nötigenfalls eine Hospitalisierung zur Beobachtung und Behandlung anordnen.

Nachfolgend wird eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit gegeben:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfung, tiefe Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie), tiefe Zahl weißer Blutkörperchen (Lymphopenie), tiefe Zahl roter Blutkörperchen (Anämie), verminderter Appetit, verminderte Zahl aller Blutzelltypen (Panzytopenie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Tiefe Zahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie oder Neutropenie), Muskelschmerzen, vorübergehender temporärer Haarausfall (Alopezie), abdominales Völlegefühl (Blähungsgefühl), Diarrhö, Schwindel, Reaktionen an der Injektionsstelle oder Schwellung, Geschmacksveränderung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, hoher oder tiefer Blutdruck, peripheres Ödem, abnormale Werte von Bluttests der Nieren (erhöhtes Kreatinin), Bauchschmerzen (allgemein und Oberbauch), Verstopfung, abnormale Werte von Bluttests der Leber, Erröten und Hitzewallungen, erhöhter Blutzuckerspiegel, Ohnmacht, Nierenversagen (einschließlich akutes Versagen), Dehydrierung, Sodbrennen (Dyspepsie), Blut im Urin, abnormale Werte von Urintests (Vorhandensein von Serumproteinen), verminderte Schilddrüsenfunktion, Atemnot, Magenentzündung (Gastritis), abnormal hohe Werte von Gallenfarbstoff (Bilirubin) im Blut (Hyperbilirubinämie), abnormale Werte in Bluttests (Hypomagnesiämie und Hyponatriämie), grippeartige Erkrankung, Schüttelfrost, Knochenmarkskrebs (myelodysplastisches Syndrom), Bluttransfusion.

Selten (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Schmerzen, Unterbauchschmerzen, Unwohlsein im Bauch, gastrointestinale Schmerzen, abnormale Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum, Darmverschluss (insbesondere im Ileum), oropharyngeale Schmerzen, Entzündung von Mund und Lippen, Mundtrockenheit, olfaktorische Dysfunktion, abnormale Pankreasfunktion, akute Pankreasentzündung, Dickdarmentzündung, Blut im Stuhl, Pechstuhl, Angstzustände, schneller und unregelmäßiger Puls, Palpitationen, Unwohlsein im Brustkorb, Konjunktivitis, Augenbeschwerden, trockene Haut, exzessives und übermäßiges Schwitzen, generalisierter Juckreiz, Thrombozytopenische Purpura, lokale Schwellung, Gesichtsschwellung, Ameisenlaufen oder Nadelgefühl (Kneifen, Brennen, Kribbeln oder Gefühllosigkeit), gestörte Hirnfunktion durch Leberstörung, abnormale Werte von Bluttests (Hypernatriämie, Hypophosphatämie, Hyperkalziämie, Hypoalbuminämie, verringertes Kalium, erhöhte Harnsäure, erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin, verringerter Hämatokrit, Vorhandensein von Katecholaminen, erhöhtes C-reaktives Protein, erhöhte Kreatininphosphokinase, erhöhte Laktatdehydrogenase), tiefer Blutzuckerspiegel, Flatulenz, abnormale Werte des Urintests (Vorhandensein von Leukozyten), erhöhte Spiegel der Nebenschilddrüsenhormone im Blut, akute oder chronische Vermehrung von Leukozyten, Auflösung oder Zerstörung von Zellen (Tumorlyse-Syndrom), Fieber, Ausschlag, Hautblässe, peripheres Kältegefühl, Schlafstörungen (Schläfrigkeit), Halluzinationen, Urininkontinenz, Erweiterung der Blutgefäße, Drehschwindel, Malaise, Störungen im Zusammenhang mit der Tumorauflösung, Gewichtsverlust, Knochenmarkskrebs (akute myeloide Leukämie), Knochenmarkversagen, Blaseninfektion (Zystitis), Tod, Herzanfall, Pneumonie, unübliche Flüssigkeitsansammlung um die Lungen (Pleuraerguss), vermehrtes Sputum, Nieren- oder Nebennierenstörungen, Muskelspasmen, karzinoide Krise, Unwohlsein, physische Behinderung,

Desorientierung, abnormales Elektrokardiogramm (QT-Verlängerung), kardiogener Schock, orthostatische Hypotonie, Phlebitis, Blockadegefühl, Bluterbrechen, abnormaler Gallenfluss von Leber zum Duodenum (Cholestase), Leberschäden oder Stauungsleber, abnormal erhöhter Säuregehalt in Blut und anderen Körpergeweben (metabolische Azidose), Schlüsselbeinfraktur, chirurgische/medizinische Verfahren, über die berichtet wurde (Polypectomie, Stenteinlage, Einlage einer gastrointestinalen Sonde, Dialyse, Drainage der Bauchhöhle und Abszessdrainage).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen:

Deutschland: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn; Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH; Fax: + 43 (0) 50 555 36207; Website: <http://www.basg.gv.at/>.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie wird Lutathera aufbewahrt?

Sie werden dieses Arzneimittel nicht aufbewahren. Dieses Arzneimittel wird unter der Verantwortung eines Spezialisten in geeigneten Räumlichkeiten gelagert. Die Aufbewahrung von radioaktiven Arzneimitteln erfolgt in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Substanzen. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Lutathera darf nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden. Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, vor Strahlung zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lutathera enthält?

- Der Wirkstoff ist Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid. Ein ml Infusionslösung enthält am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung 370 MBq Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Essigsäure, Natriumacetat, Gentsinsäure, Ascorbinsäure, Diethylentriaminpenta-Essigsäure (DTPA), isotonische Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Lutathera enthält Natrium“).

Wie sieht Lutathera aus und Inhalt der Packung

Lutathera ist eine klare und farblose Infusionslösung, die in einer farblosen Durchstechflasche aus Glas ausgeliefert wird, verschlossen mit einem Gummistöpsel und versiegelt mit einer Aluminiumkapsel.

Jede Durchstechflasche enthält ein variierendes Volumen von 20,5 bis 25,0 ml Lösung, entsprechend einer Aktivität von 7.400 MBq am Tag und zum Zeitpunkt der Infusion.

Die Durchstechflasche ist von einem in Kunststoff versiegelten, mit Blei abgeschirmten Behältnis umgeben.

Pharmazeutischer Unternehmer
Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630, Saint-Genis-Pouilly
Frankreich

Hersteller
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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**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
BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: + 30 22920 63900

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

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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die vollständige Fachinformation für Lutathera wird als separates Dokument der Arzneimittelverpackung beigelegt, mit dem Ziel, dem medizinischen Fachpersonal weitere zusätzliche wissenschaftliche und praktische Informationen zur Gabe und Anwendung dieses radioaktiven Arzneimittels zur Verfügung zu stellen.

Siehe Fachinformation.