

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Lutathera 370 MBq/ml innrennslislyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af lausn inniheldur 370 MBq af lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíði (lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide) á degi og tíma kvörðunar.

Heildarmagn geislavirkni í hverju hettuglasi með stökum skammti er 7.400 MBq á degi og tíma innrennslis. Vegna þess að föst rúmmálsvirkni (fixed volumetric activity) er 370 MBq/ml á degi og tíma kvörðunar er rúmmál lausnarinnar stillt af á milli 20,5 ml og 25,0 ml til þess að veita nauðsynlegt magn af geislavirkni á degi og tíma innrennslis.

Helmingunartími lútesíns ( $^{177}\text{Lu}$ ) er 6,647 dagar. Lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) sundrast með  $\beta^-$  útgeislun í stöðugt hafnín ( $^{177}\text{Hf}$ ) þar sem algengasta  $\beta^-$  (79,3%) er með hámarksorkuna 0,497 MeV. Meðalorka beta-agna er u.þ.b. 0,13 MeV. Einnig er útgeislun á orkulágum gamma-geislum, t.d. á 113 keV (6,2%) og 208 keV (11%).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 0,14 mmól (3,2 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus til fölgul lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Lutathera er ætlað til meðferðar við ágengum, vel þroskuðum (well differentiated) (G1 og G2), sómatóstátínviðtaka-jákvæðum taugainnkirtlaæxlum í meltingarvegi og brisi (GEP-NET-æxlum), sem eru óskurðtæk eða með meinvörpum, hjá fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lutathera skal aðeins gefið af einstaklingum sem hafa leyfi til að meðhöndla geislavirk lyf við tilgreindar klínískar aðstæður (sjá kafla 6.6) og að undangengu mati til þess hæfs lækis á sjúklingnum.

Áður en meðferð með Lutathera hefst verður að staðfesta með myndatöku á sómatóstátínviðtökum (sindurritun (scintigraphy) eða PET-tölvusneiðmynd) yfirtjáningu þessara viðtaka í æxlisvefnum og æxlisupptöku sem er að minnsta kosti jafnmikil og eðlileg lifrurupptaka (æxlisupptökuskor  $\geq 2$ ).

## Skammtar

### *Fullorðnir*

Ráðlögð meðferðaráætlun Lutathera hjá fullorðnum samanstendur af 4 innrenslum á 7.400 MBq í hvert sinn. Ráðlagður tími milli hvernar lyfjagjafar er 8 vikur, sem hægt er að framlengja í 16 vikur ef eiturrhif sem kalla á skammtabreytingar koma fram (sjá töflu 5).

Til að vernda nýrun verður að gefa amínósýrulausn í bláæð í 4 klukkustundir. Innrennsli amínósýrulausnarinnar skal hefjast 30 mínútum áður en innrennsli Lutathera hefst.

### Amínósýrulausn

Hægt er að búa til amínósýrulausnina sem samsetta lausn, í samræmi við góðar starfsvenjur sjúkráðgjafans um undirbúning sæfðra lyfja og samkvæmt samsetningunni sem tilgreind er í töflu 1.

**Tafla 1. Samsetning tilgreindrar amínósýrulausnar**

Blanda	Magn
Lýsín	25 g
Argínín	25 g
Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn	1 l

Að öðrum kosti er hægt að nota amínósýrulausnir sem fást á almennum markaði ef þær samræmast forskriftinni í töflu 2.

**Tafla 2. Forskrift fyrir amínósýrulausnir sem fást á almennum markaði**

Einkenni	Forskrift
Lýsín-innihald	Milli 18 og 24 g
Argínín-innihald	Milli 18 og 24 g
Rúmmál	1,5 l til 2,2 l
Osmósupéttni	< 1.050 mOsmól

Í ljósi þess mikla magns amínósýra og umtalsverðs rúmmáls sem lausnir sem fást á almennum markaði geta þurft til að fullnægja framangreindri forskrift er blandaða lausnin talin heppilegust vegna minna heildarrúmmáls innrennslis og lægri osmósupéttni.

### Eftirlit með meðferð

Á undan hverri lyfjagjöf og meðan á meðferðinni stendur þarf að gera rannsóknarstofuprófanir til að endurmeta ástand sjúklingsins og breyta meðferðaráætlun ef nauðsyn krefur (skammti, tíma sem líður milli innrennsla, fjölda innrennsla).

Lágmarkspróf á rannsóknarstofu sem gera þarf fyrir hvert innrennsli eru:

- Lifrarstarfsemi (alanín-amínótransferasi [ALAT], aspartat-amínótransferasi [ASAT], albúmín, bílfrúbín)
- Nýrnastarfsemi (kreatínín og kreatínínúthreinsun)
- Blóðgildi (blóðrauði [Hb], fjöldi hvítra blóðkorna, blóðflagnafjöldi)

Þessi próf skulu gerð að minnsta kosti einu sinni innan 2 til 4 vikna fyrir gjöf og rétt fyrir gjöf. Einnig er ráðlagt að framkvæma þessi próf á 4 vikna fresti í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta innrennsli Lutathera og á 6 mánaða fresti þar á eftir svo unnt sé að greina mögulegar síðbúnar aukaverkanir (sjá kafla 4.8). Hugsanlega þarf að breyta skömmtum á grundvelli prófniðurstaðna.

### Skammtabreytingar

Í sumum tilfellum gæti verið nauðsynlegt að stöðva tímabundið meðferð með Lutathera, breyta skammtinum eftir fyrstu gjöf eða jafnvel hætta meðferðinni (sjá töflu 3 til töflu 5 og Mynd 1).

**Tafla 3. Viðmið um varanlega stöðvun meðferðar með Lutathera**

<b>Hætta skal gjöf Lutathera hjá sjúklingum sem hafa verið í eða eiga á hættu að vera í eftirfarandi ástandi meðan á meðferð stendur:</b>
Alvarleg hjartabilun (skilgreind sem stig III eða IV í flokkunarkerfi New York Heart Association (NYHA))
Meðganga
Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna lyfsins
Þegar sérstakar aukaverkanir vegna lyfsins eru viðvarandi eða taka sig upp aftur, svo sem síðbúnar eiturverkanir á blóð af gráðu 3-4 (G3-G4) (sjá töflu 5).

**Tafla 4. Viðmið um tímabundna stöðvun meðferðar með Lutathera**

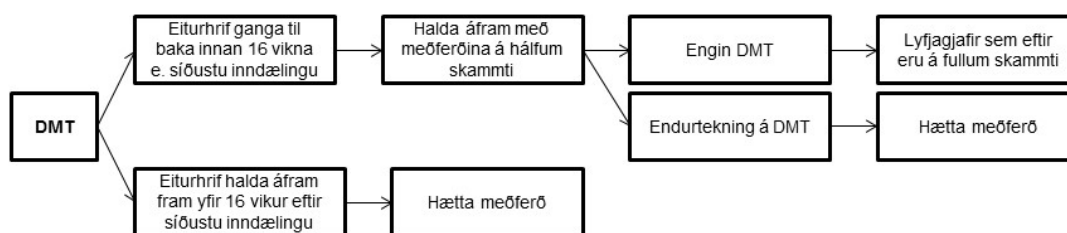
<b>Stöðvið meðferð með Lutathera tímabundið við eftirfarandi aðstæður:</b>	
<b>Viðmið</b>	<b>Ráðstafanir</b>
Samtímis sjúkdómur (t.d. þvagfærasýking) sem samkvæmt læknum gæti aukið áhættuna sem tengist notkun Lutathera.	Stöðvið meðferðina tímabundið þar til hjöðnun eða stöðugleika er náð. Hefja má meðferð á ný eftir að hjöðnun eða stöðugleika er náð.
Meiriháttar skurðaðgerð.	Bíða skal í 12 vikur frá deginum sem skurðaðgerðin er gerð áður en Lutathera er gefið.
Meiriháttar eða sérstakar aukaverkanir vegna Lutathera.	Sjá töflu 5.

**Tafla 5. Leiðbeiningar um skammtabreytingar**

<b>Breytið Lutathera skömmtum vegna eftirfarandi alvarlegra aukaverkana:</b>	
<b>Alvarlegar aukaverkanir</b> <b>Viðmið um eiturhrif sem kalla á skammtabreytingar (dose-modifying toxicity = DMT)</b>	<b>Ráðstafanir</b>
Blóðflagnafæð á stigi 2 eða hærra (CTCAE)**.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stöðvið meðferðina tímabundið.</li> <li>2. Fylgist með mæligildum úr rannsóknarstofufrófum á 2 vikna fresti og meðhöndlið með viðeigandi hætti ef þörf krefur; ef um nýrnabilun er að ræða er mælt með nægri vökvainntöku nema frábending sé fyrir notkun lyfsins. <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <b><u>Ef eiturhrifin sem komu fram halda áfram</u></b> lengur en í 16 vikur eftir síðasta innrennsli verður að hætta alveg meðferð með Lutathera.</li> <li>b. <b><u>Ef eiturhrifin sem komu fram ganga til baka</u></b> innan 16 vikna eftir síðasta innrennsli er mögulegt að halda áfram meðferð með Lutathera með innrennsli á hálfum skammti (3.700 MBq)*.</li> </ol> </li> <li>3. Ef hálfur skammturinn þolist vel (þ.e. engin endurtekning er á DMT) skal næsta meðferðargjöf sem eftir er (/skulu næstu meðferðargjafir sem eftir eru) halda áfram á fullum skammti (þ.e. 7.400 MBq); en ef DMT-hrifin koma aftur fram eftir meðferð á hálfum skammti verður að stöðva meðferð með Lutathera varanlega.</li> </ol>
Öll eiturhrif á blóð á 3. stigi eða hærra (CTCAE)** nema eitulfrumnafæð.	
Eiturhrif á nýru, sem eru skilgreind sem áætluð kreatínínúthreinsun <40 ml/mín., eða 40% hækkun samanborið við upphafsgildi kreatíníns í sermi og meira en 40% lækun samanborið við upphafsgildi kreatínínúthreinsunar.	
Eiturhrif á lifur skilgreind sem annað hvort: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bilirúbínhækkun &gt;3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda,</li> <li>• eða blóðalbúmín lækun &lt;30 g/l með lækkuðu próprombínhlutfalli &lt;70%.</li> </ul>	
Önnur eiturhrif á CTCAE-stigi 3 eða 4** sem eru hugsanlega í tengslum við Lutathera.	

\* Samhliða innrennsli amínósýra er alltaf gefið fyrir fullan skammt (sjá kafla 4.4).

## Mynd 1. Ferli leiðbeininga um skammtabreytingar



### *Sérstakir hópar*

#### Aldraðir

Klínísk reynsla hefur ekki leitt í ljós mun á svörum hjá öldruðum og yngri sjúklingum. En vegna þess að greint hefur verið frá aukinni hættu á eiturrhifum á blóð hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 70$  ára) er nán eftirfylgni, sem gerir kleift að aðlaga skammta með skjóttum hætti (DMT), ráðlögð hjá þessum hópi.

#### Skert nýrnastarfsemi

Nauðsynlegt er að íhuga vandlega þá geislavirkni sem á að gefa, vegna þess að aukin útsetning fyrir geislun er möguleg hjá þessum sjúklingum. Lyfjahvörf lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíðs hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $< 30$  ml/mín.) hefur ekki verið rannsökuð og því er frábending við meðferð með Lutathera hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3). Vegna þess að vitað er að þetta lyf skilst að verulega leyti út um nýru skal fylgjast oftast með sjúklingum sem eru með væga til miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi meðan á meðferð stendur.

Nánari upplýsingar um meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi er að finna í töflu 5 í köflum 4.2 og 4.4.

#### Skert lifrastarfsemi

Nauðsynlegt er að íhuga vandlega þá geislavirkni sem á að gefa sjúklingum með skerta lifrastarfsemi, vegna þess að aukin útsetning fyrir geislun er möguleg hjá þessum sjúklingum. Lyfjahvörf lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíðs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi og því er meðferð með Lutathera ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

Nánari upplýsingar um meðferð sjúklinga með milda til miðlungi mikla skerðingu á lifrastarfsemi er að finna í töflu 5 og kafla 4.4.

#### *Börn*

Notkun Lutathera á ekki við hjá börnum sem ábending í meðferð við GEP-NET (að frátöldum taugakímfrumuæxlum (neuroblastoma), hnoðaæxlum (neuroganglioblastoma), krómfíklaæxlum (phaeochromocytoma)).

#### Lyfjagjöf

Lutathera er til notkunar í bláæð. Um er að ræða geislavirkt lyf sem er tilbúið til notkunar og eingöngu einnota.

Lutathera verður að gefa með hægu innrennsli í bláæð á u.þ.b. 30 mínútum, samhliða amínósýrulausn sem er gefin með innrennslisgjöf á hinni hlið líkamans (contralateral). Ekki má gefa lyfið með inndælingu.

Gefa skal lyfjaforgjöf á ógleðistillandi lyfjum með inndælingu 30 mínútum áður en innrennsli amínósýrulausnarinnar hefst.

Ráðlögð innrennslisaðferð við gjöf Lutathera er þyngdaraflsaðferðin. Meðan á lyfjagjöf stendur skal gera ráðlagðar varúðarráðstafanir (sjá kafla 6.6).

Lutathera skal gefa með innrennsli beint úr upprunalegum umbúðum. Ekki má opna hettuglasið eða færa lausnina í annað ílát. Meðan á gjöfinni stendur skal einungis nota einnota efni og áhöld. Lyfið skal gefa með innrennsli gegnum hollegg í bláæð sem er komið fyrir í bláæðinni eingöngu fyrir innrennsli lyfsins.

### *Kröfur*

#### *Geymsla hettuglassins*

- Annað hvort í íláti úr pólýmetýlmetakrýlati (PMMA), sem er gagnsætt geislavarnarlát og gerir beina sjónræna skoðun á hettuglasinu mögulega,
- eða í blýílatinu sem Lutathera er afhent í.

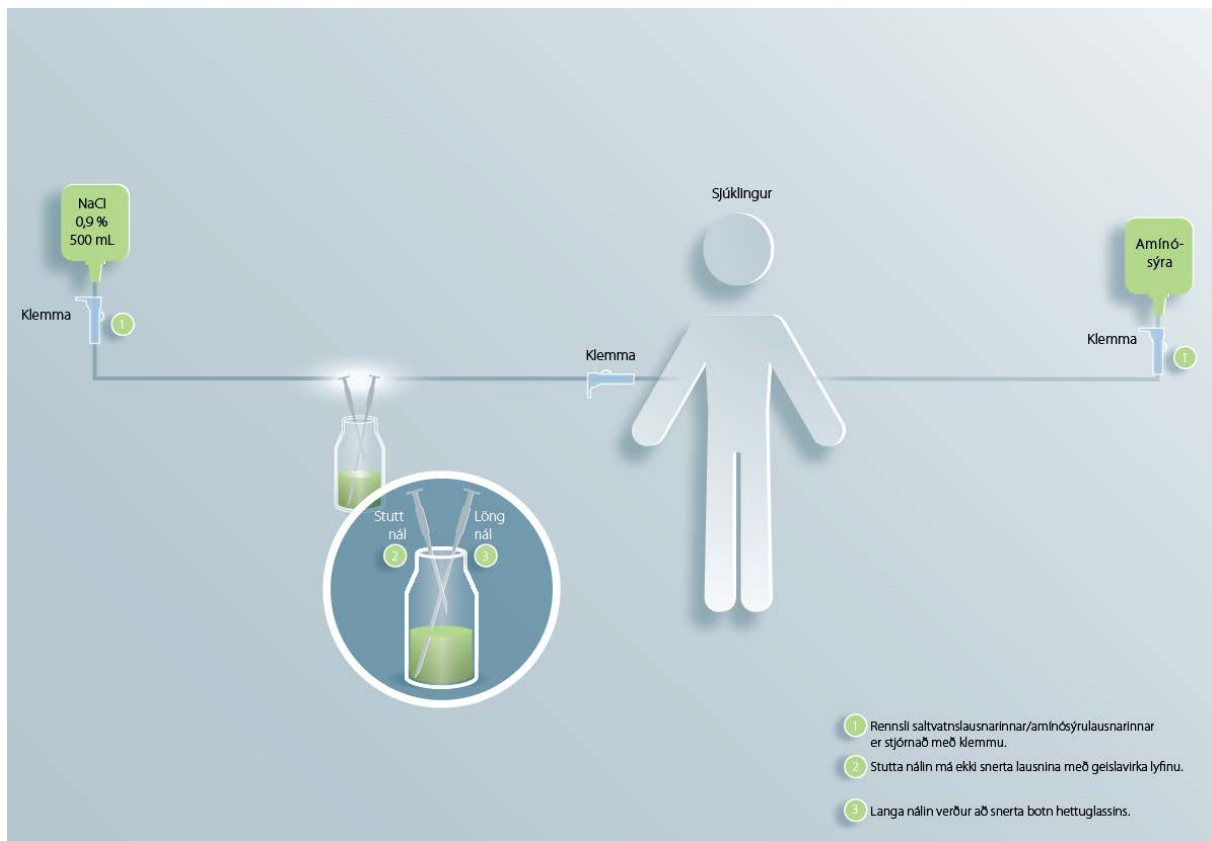
#### *Undirbúningur stofu og búnaðar:*

- Stofan þar sem lyfið er gefið:
  - Gólfíð og húsgögnin skulu þakin hreinlætispappír til að koma í veg fyrir mengun fyrir slysi
- Lyf sem á að gefa:
  - Eitt hettuglas af Lutathera
  - Einn poki af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (500 ml)
  - Poki/pokar með amínósýrulausn
  - Ógleðistillandi lyf
- Búnaður og áhöld:
  - Tvö (2) vökvastatíf
  - Ein (1) löng nál (90–100 mm)
  - Ein (1) stutt nál
  - Tvö (2) innrennslissett fyrir innrennsli með þyngdarafli í bláæð, með klemmu til að stýra eða stöðva rennsli (eitt fyrir Lutathera, eitt fyrir gjöf amínósýrulausnar)
  - Tveir (2) plastholleggir fyrir gjöf í útbláæð (peripheral)
  - Ein (1) sæfð slanga með klemmu til að stýra eða stöðva rennsli
  - Töng (til meðhöndlunar á Lutathera hettuglasinu)
  - Búnaður til kvarðaðrar mælingar á geislavirkni og Geiger-teljari til að fylgjast með geislavirkni Lutathera

#### *Verklag við tengingu á slöngu við Lutathera hettuglas (sjá Mynd 2):*

- Slangan skal vera áfyllt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, og svo tengd við bláæðahollegg sem hefur áður verið komið fyrir í handlegg sjúklingsins.
- Innrennslissettið skal tengt við pokann með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, og áfyllt með því að opna klemmuna.
- Stuttu nálina skal setja í Lutathera hettuglasið þannig að hún snerti ekki lausnina með geislavirka lyfinu. Þetta jafnar þrýsting og dregur þannig úr hættu á leka.
- Stuttu nálina skal síðan tengja við áfyllta innrennslissettið.
- Löngu nálina skal tengja við áfylltu slönguna og síðan setja í Lutathera hettuglasið þannig að hún snerti botninn á hettuglasinu. Þannig næst öll lausnin með geislavirka lyfinu úr hettuglasinu.
- Rennsli lausnarinnar með geislavirka lyfinu skal stýra með klemmunum.

## Mynd 2. Þyngdarafslinnrennsli – skýringarmynd fyrir tengingar á slöngum



### Verklag við lyfjagjöf (þyngdaraflsaðferð)

Meðan á innrennslinu stendur eykur rennsli natríumklóríðs 9 mg/ml (0,9%), stungulyfs, lausnar, þrýstinginn í Lutathera hettuglasinu og auðveldar þannig rennsli Lutathera í hollegginn sem er settur í útbláæð sjúklingsins.

Náið eftirlit með lífsmörkum er ráðlagt meðan á innrennslinu stendur.

1. Setja skal tvo bláæðar-plastleggi í útbláæðar sjúklingsins, einn í hvorn handlegg.
2. Holleggirnir skulu vera tengdir innrennslissettunum (eitt fyrir Lutathera, eitt fyrir amínósýrulausn).
3. Gefa skal ógleðistillandi lyf í lyfjaforgjöf 30 mínútum áður en innrennsli amínósýrulausnar hefst.
4. Hefja skal gjöf amínósýrulausnarinnar 30 mínútum fyrir innrennsli Lutathera, á innrennslishraðanum 250 til 550 ml/klst. (eftir tegund lausnar). Amínósýrulausn skal gefa á 4 klst. tímabili. Minni hraði en 320 ml/klst. er ekki ráðlagður fyrir lausnir sem fást á almennum markaði. Við alvarlega ógleði eða uppköst meðan á innrennsli amínósýrulausnar stendur má gefa ógleðistillandi lyf í öðrum lyfjafræðilegum flokki.
5. Mæla skal geislavirkni í Lutathera hettuglasinu rétt fyrir innrennsli með kvörðuðu mælikerfi fyrir geislavirkni.
6. Innrennsli Lutathera skal byrja 30 mínútum eftir að innrennsli amínósýrulausnar hefst, á innrennslishraða sem er u.þ.b. 400 ml/klst. (þessi innrennslishraði er viðmiðunarhraði og hann má laga að ástandi bláæða sjúklings). Lutathera skal gefa á 20 til 30 mínútna tímabili. Viðhalda skal stöðugum þrýstingi innan hettuglassins út allt innrennslið. Hefja skal gjöf á Lutathera með því að opna fyrst slönguna sem tengist í útbláæð sjúklingsins og síðan opna innrennslissettið sem er tengt í pokann með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Stilla skal hæð vökvastatífsins til að veða á mótí auknum eða minnkuðum þrýstingi innan hettuglassins. Forðast skal að færa handlegg sjúklingsins ef unnt er (mikla beygingu eða teygingu, sem gæti þrýst á bláæðina).
7. Fylgjast skal með rennsli Lutathera úr hettuglasinu í sjúklinginn út allt innrennslið. Fljótlega eftir að innrennslið hefst skal mæla geislavirkni yfir brjóstakassa sjúklingsins með Geiger-teljara

til að staðfesta að Lutathera sé í blóðrásinni. Síðari athuganir á geislavirkni skal gera á u.þ.b. 5 mínútna fresti við brjóstkassa sjúklingsins og hettuglasíð. Meðan á innrennsli stendur ætti geislavirkni sem stafar frá brjóstkassa sjúklingsins að aukast jafnt og þétt á meðan geislavirkni frá Lutathera hettuglasinu ætti að minnka.

8. Til að tryggja að lyfjagjöfin sé fullkláruð skal halda Lutathera hettuglasinu undir jöfnum þrýstingi. Magn lausnar í hettuglasinu skal haldast stöðugt út allt innrennslið. Sjónrænt eftirlit með magni lausnarinnar skal endurtaka meðan á gjöfinni stendur með beinu sjónrænu eftirliti (þegar PMMA-ílát er notað) eða með töng til að halda á hettuglasinu þegar blýlátíð sem fylgir er notað.
9. Innrennslið skal stöðva þegar geislavirknin sem stafar frá hettuglasinu hefur verið stöðug í nokkrar mínútur (eða í tveimur mælingum í röð). Þetta er eina breytan til að ákvarða lok ferlisins. Rúmmál natríumklóríðs 9 mg/ml (0,9%) stungulyfs, lausnar, sem er nauðsynlegt til að ljúka innrennslinu getur verið mismunandi.
10. Heildargeislavirknin sem er gefin jafngildir virkninni í hettuglasinu fyrir innrennslið að frádreginni þeirri virkni sem er eftir í hettuglasinu þegar innrennslinu er lokið. Mælingarnar skal framkvæma með kvörðuðu kerfi.

Í eftirfarandi töflu er samantekt á því verklagi sem ber að fylgja í meðferð með Lutathera með þyngdarafldsáferðinni:

**Tafla 6. Verklag gjafar á ógleðistillandi aminósýrulausn og Lutathera**

Lyf sem eru gefin	Byrjunartími (mín.)	Innrennslishraði (ml/klst.)	Tímalengd
Ógleðistillandi lyf	0	-	stakur skammtur
Aminósýrulausn, annað hvort búin til sérstaklega (1 l) eða fánleg á almennum markaði (1,5 l til 2,2 l)	30	250 – 550 (ekki <320 ml/klst. fyrir lausnir sem fást á almennum markaði)	4 klst.
Lutathera með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn	60	400	20 til 30 mínútur

Leiðbeiningar sem gilda um lyfið á undan gjöf er að finna í kafla 12.

Upplýsingar um undirbúning sjúklings er að finna í kafla 4.4.

Ráðleggingar um hvernig bregðast skal við utanæðaleka er að finna í kafla 4.4.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Staðfest þungun eða grunur um þungun eða þegar þungun hefur ekki verið útilokuð (sjá kafla 4.6).
- Nýrnabilun með kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Sjúklingar með áhættuþætti

Sjúklingar með einhvern af neðangreindum sjúkdómum eru líklegri til að fá aukaverkanir. Því er ráðlagt að fylgjast oftast með þessum sjúklingum meðan á meðferð stendur. Sjá töflu 5 ef eiturrhif sem kalla á skammtabreytingar koma fram.

- Formgerðarlegur (morphological) afbrigðileiki í nýrum eða þvaggærum;
- Þvagleki;
- Mildur til miðlungi alvarlegur, langvarandi nýrnasjúkdómur með kreatínínúthreinsun  $\geq 50$  ml/mín.;



- Fyrri krabbameinslyfjameðferð;
- Eiturhrif á blóð sem eru meiri en sem samsvarar, eða jafngilda, 2. stigi (CTCAE) fyrir meðferð, önnur en eítílfrumnafæð;
- Meinvarp í beinum;
- Fyrri efnaskipta-geislameðferð við krabbameini (oncologic radiometabolic therapies) með <sup>131</sup>I-efnasamböndum eða annarri meðferð þar sem notast er við hlífðarlaus (unshielded) geislavirk efni;
- Saga um önnur illkynja æxli, nema sjúklingurinn sé talinn hafa verið í sjúkdómshléi í a.m.k. 5 ár.

Í ljósi verkunarháttar og þols Lutathera (sjá kafla 4.8) er ekki ráðlagt að hefja meðferð í eftirfarandi tilvikum:

- Fyrri ytri (external beam) geislameðferð sem nær yfir meira en 25% beinmergs;
- Alvarleg hjartabilun sem er skilgreind sem stig III eða IV í flokkunarkerfi NYHA;
- Nýrnabilun með kreatínínúthreinsun <50 ml/mín.;
- Skert blóðstarfsemi með annaðhvort Hb <4,9 mmól/l (8 g/dl), blóðflögur <75 g/l (75x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) eða hvítkorn <2 G/L (2,000/mm<sup>3</sup>) (nema eítílfrumnafæð);
- Skert lifrarstarfsemi með annað hvort heildarbilirúbínhækkun >3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda eða albúmín í blóði <30 g/l og prótrombínhlutfall lækkað sem nemur <70%;
- Sjúklingar með sómatóstatínviðtaka-neikvæða eða blandaða gerð iðrameina (æxlisupptökuskor <2) samkvæmt sómatóstatínviðtaka-myndatöku.

Ákveði lækniurinn að hefja meðferðina skal samt sem áður veita sjúklingnum skýrar upplýsingar um áhættuna sem tengist gjöf Lutathera. Skammta má aðlaga eftir ástandi sjúklings að ákvörðun læknisins.

#### Ávinningur einstaklings/réttlætning á áhættu

Fyrir hvern sjúkling verður útsetningin fyrir geisluninni að vera réttlætning í ljósi líklegs ávinnings. Geislavirknin sem er gefin skal í öllum tilvikum vera minnsta mögulega virknin sem dugar til að ná fram þeim meðferðaráhrifum sem stefnt er að.

#### Nýrnavernd og skert lifrarstarfsemi

Vegna þess að brotthvarf lútesín (<sup>177</sup>Lu) oxodótreótíðs á sér stað næstum eingöngu gegnum nýrnakerfið verður að gefa samhliða amínósýrulausn sem inniheldur amínósýrurnar L-lysín og L-arginín. Amínósýrulausnin hjálpar til við að draga úr endursogi á lútesín (<sup>177</sup>Lu) oxodótreótíði gegnum aðlægu píplurnar (proximal tubules), sem leiðir til verulegrar lækkunar geislunarskammts í nýra (sjá kafla 4.2). Þegar ráðlagt samhliða innrennsli á amínósýrum er gefið yfir 4 klst. tímabil hefur verið greint frá u.þ.b. 47% meðaltalsmínkun á útsetningu nýrna fyrir geislun. Ekki er ráðlagt að minnka magn amínósýrulausnarinnar ef breytingar eru gerðar á skammtinum af Lutathera.

Hvetja skal sjúklinga til að tæma þvagblöðruna eins oft og mögulegt er meðan á gjöfinni á amínósýrum stendur og næstu klukkustundir eftir gjöfina.

Nýrnastarfsemi eins og hún er ákvörðuð á grundvelli kreatíníns í sermi og reiknaðrar kreatínínúthreinsunar skal metin í upphafi, meðan á meðferð stendur og að minnsta kosti fyrsta árið eftir meðferð (sjá kafla 4.2).

Upplýsingar um notkun handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er að finna í kafla 4.2.

#### Skert lifrarstarfsemi

Vegna þess að margir sjúklingar sem vísað er í meðferð með Lutathera eru með meinvarp í lifur kann að vera algengt að sjúklingar séu með breytta lifrarstarfsemi í upphafi. Því er ráðlagt að fylgjast með ALAT, ASAT, bilirúbíni og albúmíni í sermi meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.2).

Upplýsingar um notkun handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er að finna í kafla 4.2.

#### Ógleði og uppköst

Til að koma í veg fyrir meðferðartengda ógleði og uppköst skal gefa stakan skammt af ógleðistillandi lyfi með inndælingu í bláæð 30 mínútum áður en innrennsli amínósýrulausnarinnar hefst (sjá kafla 4.2).

### Samhliða notkun á sómatóstatínhliðstæðum

Vera má að nota þurfi ógeislavirkar (kaldar) sómatóstatínhliðstæður samhliða til að hafa stjórn á sjúkdómseinkennum. Forðast skal notkun langverkandi sómatóstatínhliðstæða innan 30 daga fyrir gjöf Lutathera. Ef nauðsyn krefur má meðhöndla sjúklinga með stuttverkandi sómatóstatínhliðstæðum síðustu 4 vikur áður en Lutathera er gefið, þar til 24 klst. fyrir gjöf Lutathera.

### Beinmergs- og/eða blóðsjúkdómar

Vegna möguleikans á aukaverkunum verður að fylgjast með blóðkornatalningum í upphafi, meðan á meðferð stendur og þar til hugsanleg eiturrif ganga til baka (sjá kafla 4.2).

### Mergmisþroski og bráðahvítblæði

Síðkomið heilkenni mergmisþroska (myelodisplastic syndrome (MDS)) og bráðahvítblæði (AL) hafa komið fram eftir meðferð með Lutathera (sjá kafla 4.8), u.þ.b. 28 mánuðum (9–41) eftir lok meðferðar í tilfalli MDS og 55 mánuðum (32–125) eftir lok meðferðar í tilfalli AL. Orsakir þessara meðferðartengdu, afleiddu beinmergsæxla (t-MNs) eru óljósar. Þættir eins og aldur >70 ára, skert nýrnastarfsemi, frumufæð í upphafi, fjöldi fyrri meðferða, fyrri útsetning fyrir krabbameinslyfjum (einkum alkýlerandi lyfjum) og fyrri geislameðferð eru taldir koma til greina sem hugsanlegir áhættuþættir og/eða þættir sem hafa forspárgildi um MDS/AL.

### Hormónakreppur

Sjúkdómskreppur (crises) vegna of mikillar losunar hormóna eða lífvirkra efna geta komið fram eftir meðferð með Lutathera. Því skal í sumum tilfellum íhuga að fylgjast með sjúklingum með því að vista þá á sjúkrahúsi yfir nótt (t.d. sjúklinga sem illa gengur að hafa stjórn á einkennum hjá með lyfjum). Ef um er að ræða hormónakreppu eru ráðlagðar meðferðir: háir skammtar af sómatóstatínhliðstæðum í bláæð, vökvar í bláæð, barksterar og leiðrétting á truflunum á blóðsaltajafnvægi hjá sjúklingum með niðurgang og/eða uppköst.

### Reglur um vernd fyrir geislun

Lutathera skal alltaf gefa með innrennsli gegnum hollegg í bláæð sem er komið fyrir eingöngu til innrennslis á þessu lyfi. Gangna skal úr skugga um að staða holleggsins sé fullnægjandi fyrir innrennslið og meðan á því stendur.

Sjúklingi sem er meðhöndlaður með Lutathera skal halda aðskildum frá öðru fólki meðan á lyfjagjöfni stendur og þar til þeim mörkum um geislavirkni sem gildandi lög kveða á um er náð, sem gerist yfirleitt innan 4–5 klst. eftir lyfjagjöf. Geislalæknirinn skal ákveða hvenær sjúklingurinn má yfirgefa eftirlitssvæðið á sjúkrahúsinu, þ.e. þegar útsetning þriðju aðila fyrir geislavirkninni er ekki lengur yfir þeim mörkum sem reglur kveða á um.

Hvetja skal sjúklinginn til að hafa eins mikil þvaglát og unnt er eftir að Lutathera er gefið. Gefa skal sjúklingnum fyrirsmáli um að drekka töluvert magn af vatni (1 glas á hverri klukkustund) á innrennslisdeginum og daginn eftir til að auðvelda brotthvarf. Einnig skal hvetja sjúklinginn til að hafa hægðir á hverjum degi og nota hægðalyf ef þörf krefur. Farga skal þvagi og saur samkvæmt reglum.

Svo lengi sem húð sjúklingsins er ekki menguð, svo sem vegna leka í innrennsliskerfinu eða þvagleka, er ekki búist við geislamengun í húð og í því sem viðkomandi kastar upp. Þó er ráðlagt, þegar hefðbundin umönnun er veitt eða prófanir eru gerðar með lækningatækjum eða öðrum tækjum sem snerta húðina (t.d. hjartalínurit), að gera grundvallarverndarráðstafanir, svo sem að vera með hanska, setja upp búnaðinn/rafskautin áður en innrennsli geislavirka lyfsins hefst, skipta um búnaðinn/rafskautin eftir mælingu og að lokum fylgjast með geislavirkni búnaðarins eftir notkun.

Fyrir útskrift sjúklings skal geislalæknirinn útskýra nauðsynlegar reglur um vernd fyrir geislun sem þarf að fylgja í samskiptum við fjölskyldumeðlimi og þriðju aðila, auk almennra varúðarráðstafana sem sjúklingurinn verður að gera í daglegum athöfnum eftir meðferðina (eins og fjallað er um í næstu efnisgrein og fylgiseðlinum) til að lágmarka útsetningu annarra fyrir geislun.

Takmarka skal mikla nálægð við annað fólk í 7 daga eftir gjöf Lutathera. Þegar um er að ræða börn og barnshafandi konur skal takmarka samskiptin við minna en 15 mínútur á dag og tryggja að þau haldi sig í a.m.k. 1 metra fjarlægð frá viðkomandi. Sjúklingar skulu sofa í aðskildu svefnherbergi í 7 daga, sem skal framlengja í 15 daga ef viðkomandi á eða umgengst barnshafandi konu eða börn.

#### Ráðlagðar ráðstafanir við utanæðaleka

Nota skal einnota vatnsþétta hanska. Hætta verður innrennsli lyfsins tafarlaust og fjarlægja lyfjagjafarbúnaðinn (hollegg o.s.frv.). Látið geislalækninn og geislalyfjafræðinginn vita.

Geyma skal allan lyfjagjafarbúnað, -áhöld og -efni til að mæla eftirstandandi geislavirkni og virknina sem var í raun gefin og að lokum skal ákvarða frásogaðan skammt. Svæði utanæðalekans skal afmarka með illafmáanlegum pennamekingum og taka skal mynd ef unnt er. Einnig er ráðlagt að skrá tíma utanæðalekans og áætlað rúmmál hans.

Til að halda áfram innrennsli Lutathera verður að nota nýjan hollegg og hugsanlega koma honum fyrir í bláæð á hinni hlið líkamans (contralateral).

Ekki má gefa nein önnur lyf á sömu hlið og utanæðalekinn átti sér stað.

Til að flýta fyrir dreifingu lyfsins og koma í veg fyrir kyrrstöðu í vefjum er ráðlagt að auka blóðflæði með því að lyfta handleggnum þar sem utanæðalekinn átti sér stað. Eftir atvikum skal íhuga útsog á vökvanum sem lak út fyrir æðina, inndælingu á natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, til skolunar eða heita bakstra eða hitapúða (heating pad) á innrennslisstaðinn til að flýta fyrir æðavíkkun.

Meðhöndla skal einkenni, einkum bólgu og/eða verki. Að teknu tilliti til aðstæðna skal geislalæknirinn upplýsa sjúklinginn um áhættuna sem tengist sköddun af völdum utanæðaleka og gefa ráð um hugsanlega meðferð og kröfur um nauðsynlega eftirfylgni. Fylgjast skal með svæði utanæðalekans þar til sjúklingurinn er útskrifaður af sjúkrahúsinu. Eftir alvarleika atviksins skal tilkynna það sem aukaverkun.

#### Sjúklingar með þvagleka

Á fyrstu 2 dögum eftir gjöf lyfsins skal gera sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með þvagleka til að koma í veg fyrir útbreiðslu geislaengunar. Þetta gildir um meðhöndlun allra áhalda/efna sem eru hugsanlega menguð með þvagi.

#### Sjúklingar með meinvörp í heila

Engar upplýsingar liggja fyrir um verkun hjá sjúklingum með þekkt meinvörp í heila. Því skal meta ávinning og áhættu hjá þessum sjúklingum.

#### Önnur krabbamein

Útsetning fyrir jónandi geislun tengist krabbameinsmyndun og hugsanlegri þróun á erfðagöllum. Geislaskammturinn af völdum læknisfræðilegrar útsetningar getur leitt til aukinnar tíðni krabbameins og stökkbreytinga. Í öllum tilvikum er nauðsynlegt að tryggja að áhættan af geisluninni sé minni en af sjúkdómnum sjálfum.

#### Sérstakar viðvaranir

Lyfið inniheldur allt að 3,5 mmól (81,1 mg) af natríum í hverjum skammti. Þetta skal hafa í huga ef sjúklingurinn er á sérstöku mataræði hvað varðar natríum.

Upplýsingar um varúðarráðstafanir vegna umhverfisáhættu er að finna í kafla 6.6.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Sómatóstatín og hliðstæður þess keppast um að bindast sómatóstatínviðtökum. Því skal forðast notkun langverkandi sómatóstatínhliðstæða innan 30 daga á undan gjöf þessa lyfs. Ef nauðsyn krefur má meðhöndla sjúklinga með stuttverkandi sómatóstatínhliðstæðum síðustu 4 vikurnar þar til 24 klukkustundum fyrir gjöf Lutathera.

Vísbendingar eru um að barksterar geti minnkað tjáningu SST2-viðtaka. Því skal til öryggis forðast endurtekna gjöf stórra skammta af sykurstera meðan á meðferð með Lutathera stendur. Sjúklinga með sögu um langvarandi notkun sykurtera skal meta vandlega með tilliti til fullnægjandi tjáningar sómatóstatínviðtaka. Ekki er vitað hvort milliverkanir verða við sykurtera sem eru notaðir ósamfelld til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst meðan á gjöf á Lutathera stendur. Því skal forðast að nota sykurtera sem fyrirbyggjandi ógleðistillandi meðferð. Þegar fyrri meðferðir við ógleði og uppköstum hafa reynst ófullnægjandi má nota stakan skammt af barksterum, svo lengi sem hann er ekki gefinn áður en innrennsli Lutathera hefst eða innan klukkustundar eftir að því lýkur.

Það að hvorki hafa komið fram hömlun eða marktæk örvun á CYP450-ensímum manna né sértækar milliverkanir við P-glykóprótein (útflæðisflutningsefni) og OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og BCRP-flutningsferjur í forklínískum rannsóknum bendir til þess að Lutathera sé ólíklegt til að valda öðrum marktækum milliverkunum lyfja.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur á barneignaraldri

Þegar ætlunin er að gefa konu á barneignaraldri geislalyf er mikilvægt að ákvarða hvort hún er þunguð eða ekki. Gera skal ráð fyrir að kona sem hefur misst úr blæðingar sé þunguð nema sönnur hafi verið færðar á hið gagnstæða. Leiki vafi á því hvort hún er þunguð (hafi konan misst úr blæðingar, ef blæðingar eru mjög óreglulegar o.s.frv.) skal bjóða sjúklingi aðrar aðferðir sem ekki fela í sér jónandi geislun (séu þær fyrir hendi). Áður en Lutathera er notað skal útiloka þungun með fullnægjandi/staðfestu prófi.

##### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Meðan á meðferð með Lutathera stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir lok meðferðarinnar skal gera viðeigandi ráðstafanir til að koma í veg fyrir þungun; þetta á við um sjúklinga af báðum kynjum.

##### Meðganga

Engar dýrarrannsóknir á æxlun hafa farið fram með lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíði.

Notkun geislavirkra núklíða hjá þunguðum konum veldur einnig geislun fyrir fóstur. Mælt er gegn notkun Lutathera þegar um er að ræða staðfesta þungun eða grun um þungun eða þegar þungun hefur ekki verið útilokuð, sem er vegna áhættu í tengslum við jónandi geislun (sjá kafla 4.3).

##### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíð skilst út í brjóstamjólki. Ekki er unnt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinga sem tengist jónandi geislun. Forðast skal brjóstgjöf meðan á meðferð með þessu lyfi stendur. Ef meðferð með Lutathera meðan á brjóstgjöf stendur er nauðsynleg verður fyrst að venja barnið af brjósti.

##### Frjósemi

Engar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar til að ákvarða áhrif lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíðs á frjósemi hvors kyns sem er. Jónandi geislun lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíðs getur hugsanlega haft tímabundnar eiturverkanir á kynkirtla karla og kvenna. Mælt er með erfðafræðilegri ráðgjöf ef sjúklingurinn vill eignast börn eftir meðferð. Frystingu sæðis eða eggja á undan meðferð má ræða sem valkost fyrir sjúklinga.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Lutathera hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður skal taka tillit til almenns ástands sjúklingsins og hugsanlegra aukaverkana við meðferð áður en viðkomandi ekur eða notar vélar.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt öryggisupplýsinga

Heildaraukaverkanamynstur Lutathera byggist á samandregnum gögnum um sjúklinga úr klínískum rannsóknum (NETTER-1, III. stigs, og Erasmus, I./II. stigs, með hollenskum sjúklingum) og rannsóknum með notkun í sérstökum tilvikum (compassionate use).

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Lutathera voru ógleði og uppköst, sem áttu sér stað við upphaf innrennslis hjá 58,9% þeirra sem fundu til ógleði og 45,5% þeirra sem köstuðu upp. Orsakasamhengi ógleðinnar/uppkastanna er ógreinilegt vegna uppsöluvaldandi áhrifa samhliða innrennslis á amínósýrum, sem gefnar eru til að vernda nýru.

Vegna eiturhrifa Lutathera á beinmerg voru þær aukaverkanir sem helst var vænst tengdar eiturhrifum á blóð: blóðflagnafæð (25%), eitilfrumnafæð (22,3%), blóðleysi (13,4%) og blóðfrumnafæð (10,2%).

Á meðal annarra mjög algengra aukaverkana sem greint hefur verið frá eru þreyta (27,7%) og minnkuð matarlyst (13,4%).

### Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanirnar eru taldar upp í töflu 7 eftir tíðni og MedDRA-flokkun eftir líffærum (SOC). Tíðnin er flokkuð sem hér segir: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirleggjandi gögnum).

**Tafla 7. Tíðni aukaverkana sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu**

MedDRA-flokkun eftir líffærum (SOC)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Tárubólga Sýking í öndunarvegi Blöðrubólga Lungnabólga Ristill Augnristill Inflúensa Sýking af völdum klasasýkla Streptókokkablóðsýking
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Þrálát frumufæð með fjöllínúmisvexti (heilkenni mergmisþroska)	Bráðamerghvítblæði Bráðahvítblæði Langvinnt kyrningahvítblæði
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð <sup>2</sup> Eitilfrumnafæð <sup>3</sup> Blóðleysi <sup>4</sup> Blóðfrumnafæð	Hvítornafæð <sup>5</sup> Daufkyrningafæð <sup>6</sup>	Þrálát frumufæð með einlínúmisvexti Nýrnatengt blóðleysi Beinmergsbilun Blóðflagnafæðarpurpuri
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Innkirtlar		Afleidd vanstarfsemi í skjaldkirtli	Vanstarfsemi í skjaldkirtli Sykursýki Krabbalíkiskreppa (carcinoid crisis) Kalkvakaóhóf
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Blóðsykurshækkun Vökvaþurrð Blóðmagnesiumlækkun Blóðnatríumlækkun	Blóðsykurslækkun Natríumdreyri Blóðfosfatlækkun Æxlislýsuheilkenni Blóðkalsíumlækkun Blóðkalsíumlækkun Blóðalbumínslækkun Efnaskiptablóðsýring
Geðræn vandamál		Svefntruflanir	Kvíði Ofskynjanir Vistarfirring
Taugakerfi		Sundl	Náladofalík einkenni (að finnast)

MedDRA-flokkun eftir líffærum (SOC)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
		Bragðskynstruflun Höfuðverkur <sup>10</sup> Slen Yfirlið	eitthvað vera að skríða á sér) (formication) Lifrarheilakvilli Náladofi Lyktarglöp Svefnhöfgi Þrýstingur á mænu
<b>Augu</b>			Augnraskanir
<b>Eyru og völundarhús</b>			Svimi
<b>Hjarta</b>		Lenging á QT-bili	Gáttatif Hjartsláttarónot Hjartadrep Hjartaöng Hjartalost
<b>Æðar</b>		Háþrýstingur <sup>7</sup> Húðroði Hitakóf Lágþrýstingur	Æðavíkkun Útlimakuldi Fölvi Réttstöðulágþrýstingur Bláæðabólga
<b>Öndunarfæri brjósthol og miðmæti</b>		Mæði	Verkur í munn og koki Fleiðruvökvi Aukinn uppgangur (sputum) Köfnunartilfinning
<b>Meltingarfæri</b>	Ógleði Uppköst	Uppþemba Niðurgangur Kviðverkur Hægðatregða Verkur ofarlega í kvið Meltingartruflanir Magabólga	Munnþurrkur Vindgangur Vökvasöfnun í kviðarholi Verkur í meltingarfærum Munnbólga Blóðhægðir Óþægindi í kvið Teppa í þörmum Ristilbólga Bráð brisbólga Endaþarmsblæðing Sortusaur Verkur neðarlega í kvið Blóðuppsala Blóðugur vökvi í kviðarholi Garnastífla
<b>Lifur og gall</b>		Bilirúbínhækkun í blóði <sup>9</sup>	Lækkuð brisensím Lifrarfrumuskaði Gallteppa Lifrar-teppa Lifrabilun
<b>Húð og undirhúð</b>		Skalli	Útbrot Húðþurrkur Andlitsþroti Ofsviti Almennur kláði
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>		Verkir í stoðkerfi og stoðvef <sup>8</sup> Vöðvakrampar	
<b>Nýru og þvaggfæri</b>		Bráðar nýrnaskemmdir Blóðmiga Nýrnabilun Próteinmiga	Hvítornamiga Þvagleki Minnkaður gauklasíunarhraði Nýrnasjúkdómur Bráð fornýrabilun (acute prerenal failure) Skert nýrnastarfsemi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Þreyta <sup>1</sup>	Viðbrögð á stungustað <sup>11</sup> Útlímabjúgur Verkur á gjafarstað Kuldahrollur Inflúensulíkur sjúkdómur	Þykkildi á stungustað Óþægindi fyrir brjósti Brjóstverkir Sóththiti Lasleiki Verkir Dauðsföll

MedDRA-flokkun eftir líffærum (SOC)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
			Að líða óeðlilega
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>		Hækkun kreatíníns í blóði GGT hækkun* ALAT hækkun** ASAT hækkun*** ALP hækkun í blóði****	Blóðkalíumlækkun Þvagefnishækkun í blóði Hækkun sykraðs (glycosylated) blóðrauða Lækkun blóðkornaskil Prótein í þvagi Þyngdartap Hækkun kreatínfosfókínasa í blóði Hækkun laktat-dehýdrógenasi í blóði Katekólamín í blóði Hækkun á CRP (C-reactive protein)
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða</b>			Viðbeinsbrot
<b>Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir</b>		Blóðgjöf	Tæming/fráveita úr kviðarholi Skilun Ísetning magasondu Ísetning stoðnets Tæming/fráveita graftarígerðar Beinmergstaka (harvest) Sepanám (polypectomy)
<b>Félagslegar aðstæður</b>			Líkamleg fötlun

<sup>1</sup> Felur í sér þróttleysi og þreytu

<sup>2</sup> Felur í sér blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna

<sup>3</sup> Felur í sér eitilfrumnafeð og fækkun eitilfrumna

<sup>4</sup> Felur í sér blóðleysi og minnkun blóðrauða

<sup>5</sup> Felur í sér hvítornafæð og fækkun hvíttra blóðkorna

<sup>6</sup> Felur í sér daufkyrningafæð og fækkun daufkyrninga

<sup>7</sup> Felur í sér háþrýsting og háþrýstingskreppu

<sup>8</sup> Felur í sér liðverki, verki í útlimum, bakverki, beinverki, síðuverki, brjóstverki í stoðkerfi og stoðvef og hálsverki

<sup>9</sup> Felur í sér aukningu bílírúbíns í blóði og gallrauðadreyra

<sup>10</sup> Felur í sér höfuðverk og mígreni

<sup>11</sup> Felur í sér viðbrögð á stungustað, ofnæmi á stungustað, holdhersli (induration) á stungustað, þrota á stungustað

\* Gamma-glutamýltransferasi jókst

\*\* Alanín-amínótransferasi

\*\*\* Aspartat-amínótransferasi

\*\*\*\* Alkalín-fosfatasi

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Eiturhrif á beinmerg*

Eiturhrif á beinmerg (merg og blóð) komu fram með afturkræfri/skammvinnri fækkun blóðkorna, sem hafði áhrif á allar línur (lineages) (frumufæð í öllum samsetningum, þ.e. blóðfrumnafeð þar sem allar þrjár breytur (rauðkorn, hvítkorn og blóðflögur) eru lágar (pancytopenia), blóðfrumnafeð þar sem aðeins tvær breytur eru lágar (bicytopenia), einöngruð einkjörnungafæð (monocytopenia), blóðleysi, daufkyrningafæð, eitilfrumnafeð og blóðflagnafæð). Þrátt fyrir að marktæk, sértæk fækkun B-frumna komi fram kemur ekki fram aukin tíðni sýkinga sem fylgikvilla eftir peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferð (peptide receptor radionuclide therapy [PRRT]).

Greint hefur verið frá tilvikum óafturkræfra blóðsjúkdóma, þ.e. forillkynja (pre-malignant) og illkynja blóðæxla (þ.e. mergmisþroska og bráðs mergfrumuhvítblæðis, í sömu röð), eftir Lutathera-meðferð.

#### *Nýrnaskemmdir*

Lútesín (<sup>177</sup>Lu) oxodótreótíð skilst út um nýru.

Langtímaleitni ágengrar versnunar gauklasíunar sem sýnt var fram á í klínískum rannsóknum staðfestir að Lutathera-tengdur nýrnakvilli er langvinnur nýrnasjúkdómur sem þróast smám saman mánuðum eða árum saman eftir útsetningu. Einstaklingsbundið mat á ávinningi og áhættu er ráðlagt fyrir meðferð með Lutathera hjá sjúklingum með væga og miðlungi alvarlega skerðingu nýrnastarfsemi; sjá nánar í kafla 4.2 (tafla 3) og kafla 4.4. Frábending er gegn notkun Lutathera ef sjúklingurinn er með alvarlega nýrnabilun (sjá kafla 4.3).

## Hormónakreppur

Hormónakreppur sem tengjast losun lífvirkra efna (sennilega vegna sundrunar æxlisfrumna í taugainnkirtlakerfi) hafa mjög sjaldan komið fram og hafa hjaðnað eftir viðeigandi lækni meðferð (kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ofskömmun er ólíkleg með Lutathera vegna þess að lyfið er afhent sem „stakur skammtur“ og „tilbúið til notkunar“, þ.e. inniheldur fyrirfram ákveðið magn af geislavirkni. Við ofskömmun er búist við aukningu á tíðni aukaverkana sem tengjast geislavirkni.

Við ofskömmun á geislavirkni með Lutathera skal minnka frásogaðan skammt til sjúklings þegar unnt er með því að auka brotthvarf geislanúklíðsins úr líkamanum með tíðum þvaglátum eða þvingaðri þvagræsingu og tíðri tæmingu þvagblöðru á fyrstu 48 klst. eftir innrennsli. Gagnlegt er að meta virka skammtinn sem var notaður.

Eftirfarandi athuganir skal gera í hverri viku næstu 10 vikurnar:

- Eftirlit með blóðgildum: hvít blóðkorn, blóðflögur og blóðrauði
- Eftirlit með efnun í blóði: kreatínín í sermi og blóðsykurshækkun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur geislavirk lyf til lækninga, ATC-flokkur: V10XX04

#### Verkunarháttur

Lútesín (<sup>177</sup>Lu) oxodótreótíð hefur mikla sækni í sómatóstátínviðtaka af undirgerð 2 (sst2). Það binst illkynja frumum sem yfirtjá sst2-viðtaka.

Lútesín (<sup>177</sup>Lu) er geislanúklíð sem gefur frá sér β-geislun með 2,2 mm vefjaiferð að hámarki (0,67 mm meðaliferð), sem nægir til að drepa þær æxlisfrumur sem meðferðin beinist að, með takmörkuðum áhrifum á nærliggjandi heilbrigðar frumur.

#### Lyfhrif

Á þeim styrk sem notast er við (um það bil 10 µg/ml í heild fyrir bæði ómerkt og geislamerkt form) hefur peptíðið oxodótreótíð ekki klínískt mikilvæg lyfhrif.

#### Verkun og öryggi

NETTER-1 III. stigs rannsóknin var fjölsetra, lagskipt, opin slembirannsókn með samanburðarlyfi og samanburðarhóp þar sem Lutathera (4 skammtar af 7.400 MBq á 8 vikna fresti), sem var gefið samhliða amínósýrulausn ásamt bestu stuðningsmeðferð (oktreótíð með langverkandi losun (long-acting release (LAR)) 30 mg á 4 vikna fresti til að hafa stjórn á einkennum, sem stuttverkandi oktreótíð kom í staðinn fyrir á 4 vikna millitímabilinu áður en Lutathera var gefið), var borið saman við háan skammt af oktreótíði LAR) (60 mg á 4 vikna fresti) hjá sjúklingum með óskurðtæk, ágeng sómatóstátínviðtaka-jákvæð krabbalíkisæxli í miðgirni. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sjúkdóms (progression-free survival (PFS)) sem var metin með matsviðmiðum um svörun í föstum æxlum (RECIST 1.1) á grundvelli óháðu geislafræðilegu mati. Á meðal aukaendapunkta voru hlutlægt svörunarhlutfall (ORR), heildarlifun (OS), tími fram að versnun æxlis (TTP), öryggi og þol fyrir lyfinu og lífsgæði (QoL).



Tvö hundruð þrjátíu og einum (231) sjúklingi var slembiraðað til að fá annað hvort Lutathera (n=117) eða oktreótíð LAR (n=114). Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar sjúklinga og sjúkdóms voru í mjög góðu jafnvægi milli hópa og var miðgildi aldurs þeirra 64 ár og hlutfall sjúklinga af hvítum kynþætti 82,1%.

Þegar tölfræðileg lokagreining á lifun án versnunar (PFS) samkvæmt rannsóknaráætlun var gerð (lokadagsetning: 24. júlí 2015) var fjöldi miðlægt staðfesta versnana sjúkdóms eða dauðsfalla 21 tilfelli í Lutathera hópnum og 70 tilfelli í oktreótíð LAR hópnum (tafla 8). Marktækur munur ( $p < 0,0001$ ) á lifun án versnunar (PFS) var milli meðferðarhópanna. Miðgildi PFS fyrir Lutathera hafði ekki verið náð á tíma greiningar en miðgildið fyrir oktreótíð LAR var 8,5 mánuðir. Áhættuhlutfallið fyrir Lutathera var 0,18 (95% CI: 0,11-0,29), sem bendir til 82% minnkunar á hættu á versnun sjúkdóms eða andláti sjúklings með Lutathera samanborið við oktreótíð LAR.

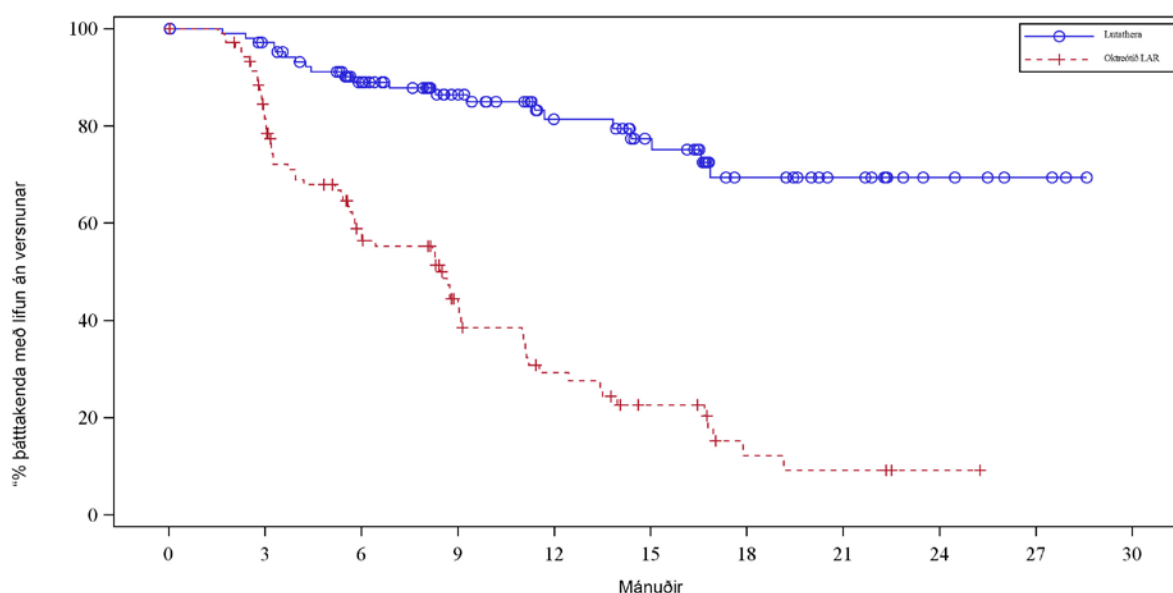
**Tafla 8. PFS sem kom fram í NETTER-1 III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með ágengt krabballíkisæxli í miðgirni – lokadagsetning: 24. júlí 2015 (fullt greiningarþýði (FAS), N=229)**

	Meðferð	
	Lutathera	Oktreótíð LAR
N	116	113
Sjúklingar með tilfelli	21	70
Aðlagaðir (censored) sjúklingar	95	43
Miðgildi mánaðafjölda (95%-CI)	Ekki náð	8,5 (5,8; 9,1)
p-gildi log-rank prófs	<0,0001	
Áhættuhlutfall (95%-CI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: fjöldi sjúklinga, CI: öryggisbil.

PFS Kaplan-Meier línuritíð fyrir fullt greiningarþýði (FAS) á lokadagsetningunni 24. júlí 2015 er sett fram á Mynd 3.

**Mynd 3. PFS Kaplan Meier kúrfur sjúklinga með ágengt krabballíkisæxli í miðgirni – lokadagsetning: 24. júlí 2015 (NETTER-1, III. stigs rannsókn; FAS, N=229)**



Á lokadegi tölfræðilegrar eftiragreiningar (30. júní 2016) var fjöldi miðlægt staðfesta versnana sjúkdóms eða dauðsfalla 30 tilfelli í Lutathera hópnum og 78 tilfelli í oktreótíð LAR hópnum (tafla 9). Marktækur munur ( $p < 0,0001$ ) var á lifun án versnunar (PFS) milli meðferðarhópanna. Miðgildi PFS fyrir Lutathera var 28,4 mánuðir en miðgildið fyrir oktreótíð LAR var 8,5 mánuðir. Áhættuhlutfallið

fyrir Lutathera var 0,21 (95% CI: 0,14-0,33), sem bendir til 79% minnkunar á hættu á versnun sjúkdóms eða andláti sjúklings með Lutathera samanborið við oktreótíð LAR.

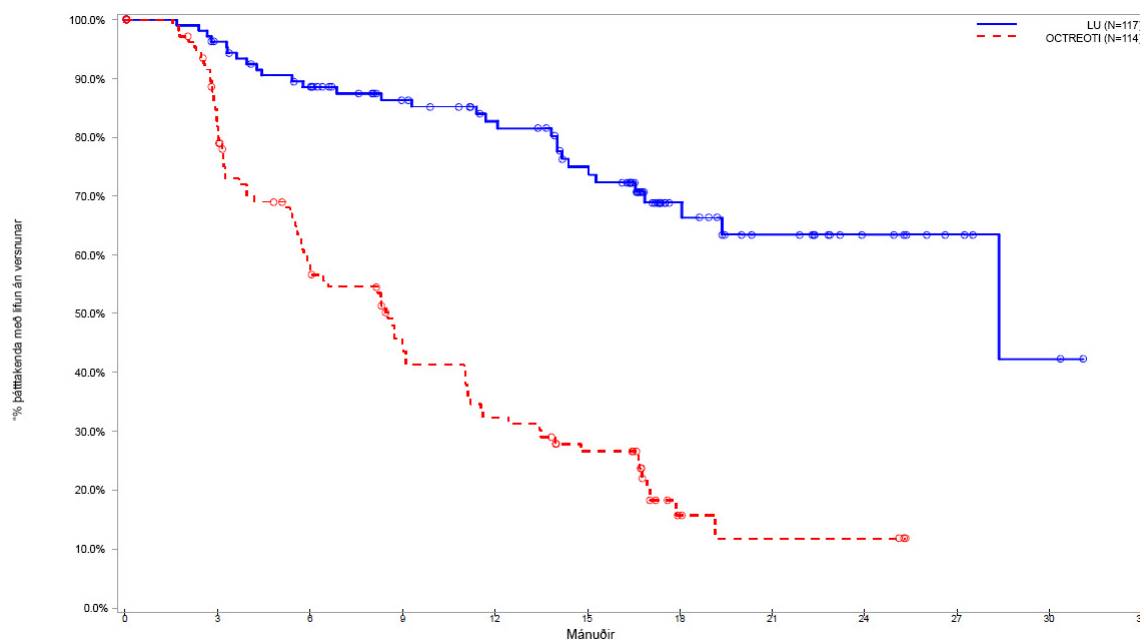
**Tafla 9. PFS sem kom fram í NETTER-1 III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með ágengt krabbalíkisæxli í miðgirni – lokadagsetning: 30. júní 2016 (fullt greiningarþýði (FAS), N=231)**

	Meðferð	
	Lutathera	Oktreótíð LAR
N	117	114
Sjúklingar með tilfelli	30	78
Aðlagaðir (censored) sjúklingar	87	36
Miðgildi mánaðafjölda (95%-CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-gildi Log-rank prófs	<0,0001	
Áhættuhlutfall (95%-CI)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: fjöldi sjúklings, CI: öryggisbil.

PFS Kaplan-Meier línuritíð fyrir fullt greiningarþýði (FAS) á lokadagsetningunni 30. júní 2016 er sett fram á Mynd 4.

**Mynd 4. PFS Kaplan-Meier kúrfur sjúklings með ágengt krabbalíkisæxli í miðgirni – lokadagsetning: 30. júní 2016 (NETTER-1, III. stigs rannsókn; FAS, N=231)**



Hvað varðar heildarlifun (OS) höfðu 17 dauðsföll átt sér stað í Lutathera hópnum og 31 í octreotid-LAR 60 mg hópnum þegar bráðabirgðagreining var gerð (24. júlí 2015) og var áhættuhlutfallið (HR) 0,459 Lutathera í vil en munurinn náði ekki marktækni í tímabundnu greiningunni (HR 99,9915% CI: 0,140, 1,506). Miðgildi OS var 27,4 mánuðir í oktreótíð LAR hópnum en hafði ekki verið náð í Lutathera hópnum. Uppfærslugreining sem var gerð u.þ.b. einu ári síðar (30. júní 2016) sýndi svipaða leitni með 28 dauðsföllum í Lutathera hópnum og 43 í oktreótíð LAR 60 mg hópnum, HR-gildið 0,536 og miðgildi OS 27,4 mánuðir í oktreótíð LAR hópnum, en hafði ekki enn verið náð í Lutathera hópnum. Endanleg OS-greining er fyrirséð eftir samtals 158 dauðsföll.

Heilsufarstengd lífsgæði (HRQOL) voru metin með því að nota European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) spurningalistann (almenni spurninglistinn) og sértækan spurningalista fyrir taugainnkirtlaæxli (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Niðurstöðurnar benda til bættra heildar heilsufarstengdra lífsgæða allt að viku 84 fyrir sjúklinga sem fengu meðferð með Lutathera samanborið við sjúklinga í Octreotide LAR hópnum

Erasmus I/II. stigs rannsóknin var einsetra, opin rannsókn með stökum hópi sem var gerð til að meta verkun Lutathera (7.400 MBq sem voru gefin 4 sinnum á 8 vikna fresti) sem var gefið samhliða amínósýrulausn hjá sjúklingum með sómatóstátínviðtaka-jákvæð æxli. Meðalaldur sjúklinga sem voru skráðir í rannsóknina var 58,4 ár. Flestir sjúklinganna voru hollenskir (811) en hinir (403) voru íbúar ýmissa Evrópulanda og annarra landa utan Evrópu. Helsta greiningin var gerð á 811 hollenskum sjúklingum með mismunandi sómatóstátínviðtaka-jákvæðar æxlisgerðir. ORR-tölurnar (þ.m.t. fullnaðarsvörun (CR) og hlutasvörun (PR) samkvæmt RECIST-viðmiðum) og tímalengd svörunar (DoR) fyrir hollenska FAS-þýðið með taugainnkirtlaæxli (NET) í meltingarvegi og brisi (GEP) og berkjum (360 sjúklingar) og fyrir hverja æxlisgerð eru sýndar í töflu 10.

**Tafla 10. Besta svörun, ORR og DoR sem komu fram í Erasmus I/II. stigs rannsókninni hjá hollenskum sjúklingum með GEP- og berkju-NET – (FAS, N=360)**

Æxlisgerð	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (mánuðir)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95%CI	Miðgildi	95%CI	
Allt*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Berkju-	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Bris-	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Forgirni**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Miðgirni	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Afturgirni	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

CR = fullnaðarsvörun; PR = hlutasvörun; SD = stöðugur sjúkdómur; ORR = hlutlæg svörun (CR+PR); DoR = tímalengd svörunar  
\* Felur í sér forgirni, miðgirni og afturgirni; \*\*NET-æxli í forgirni önnur en berkju- og bris-

Heildarmiðgildi PFS og OS fyrir hollenska FAS-þýðið með GEP- og berkju-NET-æxli (360 sjúklingar) og fyrir æxlisgerðir eru sýndar í töflu 10.

**Tafla 11. PFS og OS sem komu fram í Erasmus I/II. stigs rannsókninni hjá hollenskum sjúklingum með GEP- og berkju-NET-æxli – (FAS, N=360)**

	N	PFS			OS		
		Tími (mánuðir)			Tími (mánuðir)		
		Miðgildi	95%CI		Miðgildi	95%CI	
Allt*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Berkju-	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Bris-	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Forgirni**	12	43,9	10,9			21,3	
Miðgirni	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Afturgirni	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = Lifun án versunar sjúkdóms; OS = Heildarlifun

\* Felur í sér forgirni, miðgirni og afturgirni; \*\*NET-æxli í forgirni önnur en berkju- og bris-

Í Erasmus I/II. stigs rannsókninni fengu 188 sjúklingar (52%), og fengu 172 sjúklingar (48%) ekki, samhliða oktreótíð LAR meðan á meðferð með Lutathera stóð. Enginn tölfræðilega marktækur munur á PFS kom fram milli þess undirhóps sjúklinga sem fékk ekki oktreótíð LAR (25,4 mánuðir [95% CI 22,8-30,6]) og þess undirhóps sem fékk samhliða meðferð með oktreótíði LAR (30,9 mánuðir [95% CI 25,6-34,8]) (p = 0,747).

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Lutathera hjá öllum undirhópum barna við meðferð GEP-NET (að frátöldum taugakímfrumuæxlum

(neuroblastoma), kímhnoðaæxlum (neuroganglioblastoma), krómfíklaæxlum (phaeochromocytoma)). Sjá kafla 4.2.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Lyfið er gefið í bláæð og er strax og að fullu aðgengilegt.

### Upptaka í líffæri

Fjórum klukkustundum eftir gjöf lyfsins sýnir dreifingarmynstur lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíðs hraða upptöku í nýru, í æxlisskemmdir, lifur og milta, og hjá sumum sjúklingum í heiladingul og skjaldkirtil. Samhliða gjöfin á amínósýrulausninni dregur úr upptöku í nýru, sem eykur brothvarf á geislavirkni (sjá kafla 4.4). Rannsóknir á dreifingu (biodistribution) sýna að lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíð hreinsast hratt úr blóði.

Greining sem var gerð á plasma úr mönnum til að ákvarða umfang plasmapróteinbindingar ógeislavirkra efnasambanda (lútesín ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodótreótíð) sýndi að u.þ.b. 50% efnasambandsins binst plasmapróteinum.

Klóbinding (transchelation) lútesíns úr lútesín ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodótreótíð í sermisprótein hefur ekki sést.

### Umbrot

Greiningar á þvagsýnum 20 sjúklinga sem tóku þátt í NETTER-1 III. stigs undirannsókninni á ákvörðun geislaskammts, lyfjahvörfum og hjartalínuritum benda til þess að lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíð umbroti illa og skiljist aðallega út sem ósundrað efnasamband um nýru.

Greiningar með háþrýstivökvaskilju (HPLC) á þvagsýnum sem voru tekin allt að 48 klukkustundum eftir innrennsli sýndu að geislaefnafræðilegur hreinleiki lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíðs var nálægt 100% í flestum greindum sýnum (lægsta gildi geislaefnafræðilegs hreinleika var hærra en 92%), sem gefur til kynna að efnasambandið skiljist út í þvagi aðallega sem ósundrað efnasamband.

Þetta staðfestir það sem áður hefur komið fram í Erasmus I./II. stigs rannsókninni, þar sem HPLC-greining á þvagsýni sem var tekið 1 klst. eftir gjöf lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíðs úr einum sjúklingi sem fékk 1,85 MBq af lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíði benti til þess að stærsti hlutinn (91%) væri skilinn út óbreyttur.

Þessar niðurstöður eru studdar gögnum úr *in vitro* rannsóknum á umbrotum í lifrarfrumum manna, þar sem ekkert niðurbrot á lútesín ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodótreótíði kom fram.

### Brotthvarf

Á grundvelli gagna sem var aflað í Erasmus I./II. stigs rannsókninni og NETTER-1 III. stigs rannsókninni eiga umbrot lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíðs sér stað fyrst og fremst með nýrnaútskilnaði: Um 60% af lyfinu skiljast út með þvagi innan 24 klst. og u.þ.b. 65% innan 48 klst. eftir gjöf.

### Aldraðir:

Lyfjahvörf hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 75$  ára) liggja ekki fyrir. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðilegar rannsóknir með rottum sýndu að stakur skammtur í bláæð á allt að 4.550 MBq/kg þoldist vel og engin dauðsföll komu fram. Þegar „kalda“ efnasambandið (ógeislavirkt lútesín ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodótreótíð) var prófað sem stök inndæling í bláæð hjá rottum og hundum í skömmtum allt að 20.000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (rottur) og 3.200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (hundar) þoldist það vel hjá báðum tegundum og engin dauðsföll komu fram. Eiturhrif komu ekki fram með fjórum endurteknum lyfjagjöfum einu sinni á 2 vikna fresti á 1.250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  af ógeislavirka efnasambandinu hjá rottum og 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  hjá hundum. Lyfið er ekki ætlað til reglulegrar eða stöðugar gjafar.

Rannsóknir á stökkbreytingum og langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar.

Forklínískar upplýsingar um ógeislavirka efnasambandið (lútesín ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodótreótíð) benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkana eftir endurtekna skammta eða eiturverkana á erfðafni.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Ediksýra  
Natríumasetat  
Díhýdroxybensósýra (gentísic sýra)  
Askorbínsýra  
Dítýlentríamín-pentaediksýra (DTPA)  
Natríumklóríð  
Natríumhýdroxíð  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 4.2.

### 6.3 Geymsluþol

72 klst. frá degi og tíma kvörðunar.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægra hitastig en 25°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn jónandi geislun (blývörn).  
Geymsla geislavirkra lyfja skal vera í samræmi við reglugerðir hvers lands um geislavirk efni.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Gagnsætt, litlaust hettuglas úr gleri af gerð I, sem er lokað með brómóbútýl-gúmmítappa og álinnsigli. Hvert hettuglas inniheldur rúmmál á bilinu 20,5 til 25,0 ml af lausn, sem svarar til 7.400 MBq virkni á degi og tíma innrennslis. Hettuglasið er geymt í blýíláti til geislavarnar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Einungis einnota.

#### Almenn viðvörðun

Geislavirk lyf skulu aðeins móttækin, notuð og gefin af einstaklingum með tilskilin leyfi við viðeigandi klínískar aðstæður. Móttaka, geymsla, notkun, flutningur og förgun falla undir reglugerðir og/eða viðeigandi leyfi frá til þess bærum yfirvöldum.

Geislavirkt lyf skal undirbúa með hætti sem stenst bæði kröfur um geislunaröryggi og lyfjafraðilega gæðastaðla. Viðhafa skal viðeigandi smitgát.

Leiðbeiningar um undirbúning lyfsins fyrir gjöf er að finna í kafla 12.

Ef ílátið hefur skemmst og vafi leikur á heilleika hettuglassins á einhverjum tímamarki við undirbúning lyfsins skal ekki nota það.

Lyfjagjöf skal haga þannig að dregið sé úr mengunarhættu lyfsins og geislunarhættu fyrir þá sem meðhöndla það. Nota skal fullnægjandi geislavarnir. Nauðsynlegt er að nota vatnshelda hanska og viðhafa viðeigandi smitgát við meðhöndlun lyfsins.

Lyfjagjöf geislavirkra lyfja skapar hættu fyrir aðra einstaklinga af ytri geislun eða mengun vegna þvags, uppkasta o.s.frv. Því þarf að viðhafa varúðarráðstafanir til verndar gegn geislun í samræmi við reglur í hverju landi.

Losunarhraði geislaskammts frá yfirborði og uppsafnaður skammtur ráðast af mörgum þáttum. Mikilvægt er að gera mælingar á staðnum og meðan á vinnu stendur til að fá nákvæma og leiðbeinandi greiningu á heildarmagni þeirra geislunarskammta sem starfsmenn verða fyrir. Heilbrigðisstarfsmönnum er bent á að takmarka tímann sem þeir eru nálægt sjúklingum sem hafa fengið inndælingu með Lutathera. Mælt er með notkun myndvöktunarkerfa til að fylgjast með sjúklingum. Vegna helmingunartíma <sup>177</sup>Lu er sérstaklega mælt með því að forðast innvortis mengun. Nauðsynlegt er að nota vandaða hlífðarhanska (latex/nítríl) og forðast beina snertingu við geislavirkra lyfið (hettuglas/sprautu). Til að lágmarka útsetningu fyrir geislun skal ávallt fara eftir meginreglunum um tíma, fjarlægð og skermun (að draga úr meðhöndlun á hettuglasinu og nota búnaðinn sem fylgir frá framleiðanda).

Þetta lyf er líklegt til að leiða til tiltölulega hás geislunarskammts hjá flestum sjúklingum. Gjöf á 7.400 MBq getur valdið verulegri umhverfisáhættu.

Þetta kann að vera áhyggjuefni fyrir nánustu fjölskyldu einstaklinga sem eru í meðferð eða almenning eftir því hversu mikil virkni er gefin og því verður að fylgja reglum um vernd fyrir geislun (kafla 4.4). Gera skal viðeigandi varúðarráðstafanir í samræmi við reglur í hverju landi hvað varðar virkni sem skilst út frá sjúklingum, til að koma í veg fyrir mengun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
Frakkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1226/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. September 2017.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

## **11. GEISLUNARMÆLINGAR**

Mat á geislunarmælingum í klínískum rannsóknum leiddi til eftirfarandi niðurstaðna um meðferð með Lutathera:

- Líffærið sem er viðkvæmast fyrir geislun (critical organ) er beinmergur, en þegar ráðlagður uppsafnaður skammtur af Lutathera er notaður, sem er 29.600 MBq (fjórir 7.400 MBq skammtar), hefur þó engin fylgni komið fram milli eiturverkana á blóð og heildargeislavirkni sem er gefin eða frásogaðs skammts í beinmerg, hvorki í Erasmus I./II. stigs rannsókninni né NETTER-1 III. stigs rannsókninni.

- Nýru eru ekki áhættulíffæri (critical organ) ef samhliða innrennsli á viðeigandi amínósýrulausn er gefið.

Á heildina litið er samræmi milli niðurstaðna greininga á geislunarmælingum sem gerðar voru í NETTER-1 III. stigs undirannsókninni á geislun og Erasmus I/II. stigs rannsókninni og benda þær til þess að skammtaáætlun Lutathera (4 skammtar af 7.400 MBq) sé örugg.

**Tafla 12. Áætlaður frásogaður skammtur fyrir lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíð á grundvelli NETTER-1 III. stigs rannsóknarinnar (niðurstöður OLINDA hugbúnaðarins)**

Líffæri	Frásogaður skammtur í líffæri (mGy/MBq) (N = 20)	
	Meðaltal	SD
Nýrnaheittur	0,04	0,02
Heili	0,03	0,02
Brjóst	0,03	0,01
Gallblöðruveggur	0,04	0,02
Veggur neðri hluta digurgirnis	0,03	0,02
Smágirni	0,03	0,02
Magaveggur	0,03	0,02
Veggur efri hluta digurgirnis	0,03	0,02
Hjartaveggur	0,03	0,02
Nýru	0,65	0,29
Lifur	0,49	0,62
Lungu	0,03	0,01
Vöðvar	0,03	0,02
Eggjastokkar**	0,03	0,01
Bris	0,04	0,02
Rauður beinmergur	0,03	0,03
Beinmyndandi frumur	0,15	0,27
Húð	0,03	0,01
Milta	0,85	0,80
Eistu*	0,03	0,02
Hóstarkirtill	0,03	0,02
Skjaldkirtill	0,03	0,02
Þvagblöðruveggur	0,45	0,18
Leg**	0,03	0,01
Líkaminn allur	0,05	0,03

\*n=11 (aðeins karlkyns sjúklingar)

\*\*n=9 (aðeins kvenkyns sjúklingar)

Geislunarskammtur í tiltekin líffæri, sem eru ekki endilega marklíffæri meðferðar, getur orðið fyrir marktækum áhrifum af lífeðlismeinafræðilegum breytingum vegna sjúkdómsferlisins. Þetta skal hafa í huga þegar eftirfarandi upplýsingar eru notaðar.

## 12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

### Gæðaeftirlit

Lausnina skal skoða sjónrænt með tilliti til skemmda og mengunar fyrir notkun, og aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við sýnilegar agnir. Sjónræna skoðun á lausninni skal framkvæma undir skermi til geislavarnar. Ekki má opna hettuglasið.

Ef vafi leikur á um heilleika hettuglassins á einhverjum tímapunkti við undirbúning lyfsins skal ekki nota það.

Mæla verður magn geislavirkni í hettuglasinu á undan innrennslinu með viðeigandi kerfi til kvörðunar á geislavirkni til staðfestingar á því að raunverulegt magn geislavirkni sem á að gefa sé jafnt og ráðgert magn á innrennslistímanum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMPYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Lutathera er sett á markað í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn að ná samkomulagi við viðkomandi innlend yfirvöld um innihald og form fræðsluáætlunar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarform og alla aðra þætti sem henni viðkoma.

Markmið fræðsluáætlunarinnar er að auka meðvitund sjúklinga um hættuna á eiturverkun af völdum geislavirkra efna vegna útsetningar í starfi og útsetningar sem á sér óvart stað í peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferð (peptide receptor radionuclide therapy [PRRT]) og að veita upplýsingar um nauðsynlegar varúðarráðstafanir sem gera þarf til að takmarka ónauðsynlega útsetningu fyrir sjúklingana og fólkið í kringum þá.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem Lutathera er markaðssett hafi allir sjúklingar sem til stendur að gefa Lutathera og umönnunaraðilar þeirra aðgang að, eða þeim sé séð fyrir, fræðsluefni fyrir sjúklinga sem inniheldur:

- Fylgiseðilinn
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga

**Leiðbeiningarnar fyrir sjúklinga** skulu hafa að geyma eftirfarandi lykilatriði:

- Stutta kynningu á meðferðinni og verklagi við lyfjagjöf.
- Upplýsingar um varúðarráðstafanir sem sjúklingurinn verður að gera fyrir lyfjagjöfina, meðan á henni stendur og að henni lokinni, á sjúkrahúsinu og heima fyrir, til að takmarka ónauðsynlega útsetningu hans sjálfs og nærstaddra fyrir geislun.
- Upplýsingar þess efnis að peptíðviðtaka-geislanúklíð meðferð (PPRT) geti valdið alvarlegum aukaverkunum meðan á meðferð stendur og að henni lokinni og að tilkynna skuli allar aukaverkanir til læknisins.

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### BLÝÍLÁT TIL GEISLAVARNAR

#### 1. HEITI LYFS

Lutathera 370 MBq/ml innrennslislyf, lausn  
Lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Einn ml inniheldur 370 MBq af lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíði á tíma kvörðunar.  
Rúmmálsvirkni á tíma kvörðunar: 370 MBq/mL - {DD/MM/ÁÁÁÁ klst.klst:mm UTC}

#### 3. HJÁLPAREFNI

Ediksýra, natríumasetat, díhýdroxýbensósýra (gentísic sýra), askorbínsýra, díetýlentríamínþentaediksýra (DTPA), natríumklóríð 9 mg/ml stungulyf, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn  
Hettuglas nr.: {X}  
Rúmmál: {Y} ml  
Virknir á tíma innrennslis: {Z} MBq - {DD/MM/ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Stakskammta hettuglas:  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: {DD MM ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægra hitastig en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn jónandi geislun (blývörn).

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel,  
01630 Saint Genis Pouilly  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1226/001

**13. LOTUNÚMER**

Lota:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.



**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lutathera 370 MBq/ml innrennslislyf, lausn  
Lútesín (<sup>177</sup>Lu) oxodótreótíð  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Stakskammta hettuglas:

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: {DD MM ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}

**4. LOTUNÚMER**

Lota:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

Hettuglas nr.: {X}  
Rúmmál: {Y} ml  
Rúmmálsvirkni á tíma kvörðunar: 370 MBq/mL - {DD/MM/ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}  
Virkni á tíma innrennslis: {Z} MBq - {DD/MM/ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}

**6. ANNAÐ**



**Framleiðandi**

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

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

Italia

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italia

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Lutathera 370 MBq/ml innrennslislyf, lausn Lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til geislalæknisins sem hefur umsjón með ferlinu ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið geislalækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lutathera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lutathera
3. Hvernig nota á Lutathera
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lutathera
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Lutathera og við hverju það er notað

Lutathera er geislavirkt lyf sem er notað til að meðhöndla ákveðin æxli (taugainnkirtlaæxli í meltingarvegi og brisi) sem ekki er hægt að fjarlægja alveg úr líkamanum með skurðaðgerð, hafa dreifst í líkamanum (með meinvörpum) og svara ekki lengur núverandi meðferð. Æxlið þarf að hafa sómatóstátínviðtaka á yfirborði frumna sinna til að lyfið virki. Lutathera binst þessum viðtökum og gefur frá sér geislavirkni beint inn í æxlisfrumurnar, sem veldur dauða þeirra.

Notkun Lutathera felur í sér útsetningu fyrir geislavirkni. Læknirinn og geislalæknirinn telja að klínískur ávinningur þinn af þessu ferli með geislavirku lyfi vegi þyngra en áhættan vegna geislunar.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Lutathera

##### Ekki má nota Lutathera

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lútesín ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodótreótíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert þunguð
- ef nýrnastarfsemi þín er alvarlega skert

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Lutathera er gefið, vegna þess að það getur valdið:

- afleiddu blóðkrabbameini (mergmisþroska eða bráðahvítblæði) sem getur í mjög sjaldgæfum tilfellum komið fram nokkrum árum eftir að þú hefur lokið meðferð með Lutathera.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Lutathera

- ef til staðar eru nýrna- eða þvagfæragallar
- ef þú ert með þvagleka
- ef þú ert með vægan til miðlungi alvarlegan langvinnan nýrnasjúkdóm
- ef þú hefur áður fengið krabbameinsmeðferð (krabbameinslyfjameðferð)
- ef þú ert með vægar breytingar á blóðkornafjölda

- ef þú ert með meinvarp í beinum
- ef þú hefur áður fengið meðferð með geislanúklíði
- ef þú hefur fengið aðra tegund krabbameins innan síðustu 5 ára.

Nema læknirinn telji að klínískur ávinningur meðferðarinnar vegi þyngra en hugsanleg áhætta vegna hennar verður þér ekki gefið þetta lyf:

- ef þú hefur fengið fyrri ytri geislameðferð á meira en 25% af beinmerg þínum
- ef hjartastarfsemi þín er alvarlega skert
- ef þú ert með alvarlegar breytingar á blóðkornafjölda
- ef lifrastarfsemi þín er alvarlega skert
- ef svo virðist sem æxli þitt sé ekki með nægilega sómatóstátínviðtaka.

### **Börn og unglingar**

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun þessa lyfs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Látið geislalækninn vita ef sjúklingurinn er yngri en 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Lutathera**

Látið geislalækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal sómatóstátínhlíðstæður, sykurstera (einnig nefndir barksterar), vegna þess að þau geta truflað meðferðina. Ef þú tekur sómatóstátínhlíðstæður getur verið að þú verðir beðin/n að hætta og/eða breyta meðferðinni í stuttan tíma.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá geislalækninum áður en lyfið er notað.

Ekki má nota Lutathera á meðgöngu. Forðast skal brjóstgjöf meðan á meðferð með lyfinu stendur. Sé meðferð með Lutathera nauðsynleg meðan á brjóstgjöf stendur verður fyrst að venja barnið af brjósti. Þú verður að láta geislalækninn vita áður en Lutathera er gefið ef þú gætir hugsanlega verið þunguð eða hefur misst úr blæðingar eða ert með barn á brjósti.

Leiki einhver vafi á þessu er mikilvægt að leita ráða hjá geislalækninum sem hefur umsjón með ferlinu.

Meðan á meðferð með Lutathera stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir lok meðferðarinnar verður að gera viðeigandi ráðstafanir til að koma í veg fyrir þungun. Þetta á við um sjúklinga af báðum kynjum.

### *Frjósemi*

Jónandi geislun lyfsins getur hugsanlega dregið úr frjósemi þinni. Mælt er með erfðafræðilegri ráðgjöf ef þú vilt eignast börn eftir meðferð. Hægt er að bjóða þér upp á frystingu sæðis eða eggja sem valkost á undan meðferð.

### **Akstur og notkun véla**

Talið er ólíklegt að Lutathera hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, en engu að síður skal taka tillit til almenns ástands þíns og hugsanlegra aukaverkana við meðferðinni áður en þú ekur eða notar vélar.

### **Lutathera inniheldur natríum**

Þetta lyf inniheldur 0,14 mmól (3,2 mg) af natríum á hvern ml. Þetta skulu sjúklingar sem eru á sérstöku mataræði hvað varðar natríum hafa í huga.

### 3. Hvernig nota á Lutathera

Ströng lög gilda um notkun, meðhöndlun og förgun geislavirkra lyfja. Lutathera verður aðeins notað á sérstökum svæðum sem eru undir eftirliti. Þetta lyf verður aðeins meðhöndlað og gefið af starfsfólki sem er þjálfað og hæft til að nota það á öruggan hátt. Viðkomandi starfsfólk mun sýna sérstaka aðgát svo lyfið verði notað á öruggan hátt og mun upplýsa þig um það sem fram fer.

Ráðlagður skammtur er 7.400 MBq (megabecquerel, einingin sem er notuð um geislavirkni) í einu innrennsli, sem er gefið í 4 skipti með 8 vikna millibili.

#### Gjöf Lutathera og framkvæmd meðferðarinnar

Lutathera er gefið beint í bláæð.

Vegna geislunar frá lyfinu meðan á lyfjagjöf stendur verður að einangra þig frá öðrum sjúklingum sem ekki fá sömu meðferð. Læknirinn mun segja þér hvenær þú mátt fara af eftirlitssvæðinu eða sjúkrahúsinu.

Til viðbótar við gjöf Lutathera verður þér gefið innrennsli með amínósýrum til að vernda nýrun. Þetta getur valdið ógleði og uppköstum, en þú færð einnig inndælingu til að draga úr þessum einkennum áður en meðferðin hefst.

#### Tímalengd ferlisins

Geislalæknirinn mun upplýsa þig um venjulega tímalengd ferlisins.

Innrennsli lyfsins tekur 20 til 30 mínútur, en lyfjagjafarferlið í heild tekur u.þ.b. 5 klukkustundir.

#### Meðferðareftirlit

Meðferð með Lutathera getur haft áhrif á blóðkorn, lifur og nýru (sjá kafla 4). Því mun læknirinn biðja þig um að fara í reglulegar blóðprufur til að ganga úr skugga um að þú getir fengið þessa meðferð og til að greina allar aukaverkanir eins snemma og auðið er. Á grundvelli niðurstaðnanna getur læknirinn ákveðið að fresta eða stöðva meðferð með lyfinu ef þörf krefur.

#### Eftir gjöf á Lutathera

Þú verður beðin/n um að drekka nægilegt magn af vatni (1 glas á klukkutíma fresti), sem er nauðsynlegt til að hafa þvagliát á klukkutíma fresti á innrennslisdaginn og daginn eftir, auk þess að reyna að hafa hægðir á hverjum degi til að flýta brotthvarfi lyfsins úr líkamanum.

Vegna þess að þetta lyf er geislavirkt verður þú að fylgja leiðbeiningunum hér að neðan til að lágmarka útsetningu annarra fyrir geislun.

Á grundvelli núverandi þekkingar og reynslu á þessu sviði og eðlisfræðilegra og lyfjafræðilegra eiginleika lyfsins er áætlað að heilsufarsáhættan fyrir fjölskyldumeðlimi þína og almenning sé lítil.

Samt sem áður verður þú að fylgja eftirfarandi reglum til að hámarka öryggi annarra einstaklinga.

Þessar reglur eru afleiðing margra ára reynslu af læknisfræðilegri notkun geislavirkni og þær fela í sér tilmæli frá alþjóðastofnunum.

#### Almenn regla

Þú verður að forðast að vera of nálægt fólki sem býr með þér og skalt reyna að halda a.m.k. eins metra fjarlægð frá þeim í 7 daga eftir að þú færð Lutathera.

#### Salernisnotkun

Salerni verður að nota í sitjandi stöðu, sem gildir einnig um karla. Algjörlega nauðsynlegt er að nota salernispappír í hvert sinn. Einnig er mikilvægt að þvo sér um hendur til að koma í veg fyrir að dyrahandföng mengist. Eindregið er mælt með því að hafa hægðir á hverjum degi og nota hægðalyf ef nauðsyn krefur. Enn fremur skal drekka oft og reyna að hafa þvagliát á hverjum klukkutíma daginn sem þú færð meðferð og daginn eftir. Fylgdu ráðleggingum læknisins um hversu mikinn vökva þú átt að drekka.

### Umhengni við börn og barnshafandi konur

Sérstaklega er mælt með því að öll umhengni við börn og barnshafandi konur sé takmörkuð í 7 daga eftir gjöf lyfsins.

### Maki og fjölskylda

Í 7 daga eftir gjöf Lutathera:

- Sofið í aðskildum rúmunum með að minnsta kosti 1 metra fjarlægð á milli. Sé maki þinn þunguð kona skal lengja þennan tíma í 15 daga.

### Brjóstgjöf

Brjóstgjöf verður að hætta. Ef meðferð með Lutathera meðan á brjóstgjöf stendur er nauðsynleg verður fyrst að venja barnið af brjósti.

### Meðganga

Jónandi geislun er hættuleg fyrir fóstrið og því má ekki nota lyfið á meðgöngu. Karlar og konur á barneignaraldri verða að forðast að getnaður eigi sér stað með því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði þar á eftir.

### Fólk sem þarf aukalega aðstoð

Fólk sem er rúmfast eða hefur skerta hreyfigetu þarf helst að fá aðstoð umönnunaraðila. Ráðlagt er að þegar aðstoð er veitt á salerni/baðherbergi sé umönnunaraðilinn með einnota hanska í 7 daga eftir lyfjagjöf. Ef um er að ræða notkun sérstaks lækningabúnaðs, svo sem holleggs, stómapoka, bekju, vatnsstúts/-sprautu eða annars sem gæti mengast af líkamsvökva sjúklings verður að tæma það strax í salerni og síðan þrifa það. Ef einhver hjálpar þér að þrifa uppköst, blóð, þvag eða hægðir verður sá hinn sami að vera með plasthanska, sem skal síðan farga í sérstökum plastruslapoka (samkvæmt tilmælum í kaflanum „Ráðleggingar um sorp“ hér að neðan).

### Pappírspurrkur og annað á salerni/baðherbergi, þvottur

Gerid sérstakar varúðarráðstafanir í 7 daga eftir meðferð:

- Skolið öllum þurrkum og/eða salernispappír niður í klósettið strax eftir notkun.
- Þvoið hendur alltaf vel eftir salernisnotkun.
- Farið daglega í sturtu.
- Skolið öllum pappírspurrkum og öðru slíku sem hefur að geyma eitthvað úr líkamanum, svo sem blóð, þvag eða hægðir, niður í klósettið. Hluti sem ekki má skola niður í klósett, svo sem dömubindi og sárabindi, verður að setja í sérstaka plastruslapoka (samkvæmt tilmælum í kaflanum „Ráðleggingar um sorp“ hér að neðan).
- Þvoið nærföt, náttföt, lök og föt sem hafa að geyma svita, blóð eða þvag aðskilin frá þvotti annarra heimilismanna með venjulegu þvottakerfi. Ekki þarf að nota bleikiefni og ekki þarf fleiri skolanir.

### Ráðleggingar um sorp

Haldið sérstöku plastruslapokunum aðskildum frá öðru sorpi og geymið þá þar sem börn og dýr ná ekki til.

Starfsmaður sjúkrahússins mun segja þér hvernig og hvenær þú losar þig við þessa ruslapoka.

Hugsanlegt er að þú verðir beðin/n um að koma með pokana aftur á meðferðarstaðinn, en annars má farga þeim eins og öðru heimilissorpi eftir 70 daga.

### Sjúkrahúsvist og bráðamóttaka

Þú þarft þú af einhverjum ástæðum á læknishjálpi að halda í bráðatilviki, eða vistast á sjúkrahúsi án þess að það hafi verið fyrirhuguð, á fyrstu 3 mánuðum eftir meðferðina skaltu upplýsa læknanum um eðli, dagsetningu og skammt geislavirku meðferðarinnar. Til að þetta sé auðveldara skaltu ávallt hafa útskriftarbréf sjúkrahússins meðferðis.

### Ferðalög

Hafðu útskriftarbréf sjúkrahússins ávallt meðferðis þegar þú ert á ferðalagi, í a.m.k. 3 mánuði eftir meðferð.

Geislalæknirinn mun segja þér hvort þú þarft að gera aðrar sérstakar varúðarráðstafanir eftir að þú hefur fengið þetta lyf. Leitið til geislalæknisins ef spurningar vakna.

#### **Ef stærri skammtur af Lutathera en mælt er fyrir um er notaður**

Ofskömmtn er ólíkleg vegna þess að þú munt aðeins fá einn skammt af Lutathera, sem er nákvæmlega stýrt af geislalækninum sem hefur umsjón með lyfjagjöfni. Ef ofskömmtn á sér samt stað færðu viðeigandi meðferð.

Vakni frekari spurningar um notkun lyfsins skal leita til geislalæknisins sem hefur umsjón með lyfjameðferðinni.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir Lutathera eru aðallega tengdar geislavirkni.

Algengasta aukaverkunin sem hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með Lutathera eru áhrif á beinmerg. Þetta getur leitt til fækkunar á mismunandi gerðum blóðkorna, einkum rauðra blóðkorna (sem flytja súrefni frá lungum til líffæra), blóðflagna (sérstakar frumur sem hjálpa blóðinu að storkna) og annarra blóðkorna svo sem hvíttra blóðkorna (sem hjálpa til við að verjast sýkingum). Þetta gerist hjá mörgum sjúklingum og er oft tímabundið. Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur fækkun blóðkorna verið langvarandi og/eða varanleg.

Því getur fækkun á ýmsum gerðum blóðkorna skapað hættu á blæðingum, þreytu, mæði og sýkingum. Ef þetta gerist hjá þér gæti læknirinn ákveðið að fresta meðferðinni eða stöðva hana.

Á meðal annarra aukaverkana eru: ógleði og uppköst (yfirleitt á fyrstu 24 klukkustundunum) og minnkuð matarlyst.

Á meðal mögulegra síðbúinna (>fyrstu 24 klst.) aukaverkana geislunarinnar er þreyta.

Vegna dauða og sundrunar illkynja frumnanna fyrir tilstilli meðferðarinnar er auk þess mögulegt að of mikil losun hormóna úr þessum frumum auki eða komi af stað einkennum sem tengjast taugainnkirtlaæxli, svo sem niðurgangi, húðroða og hitakófi, hjartsláttarónotum, mæði o.s.frv. Ef þú finnur fyrir slíkum einkennum skaltu strax láta lækninn vita, sem gæti krafist þess að þú dveljir á sjúkrahúsinu til athugunar og meðferðar ef þörf krefur.

Samantekt á aukaverkunum er að finna hér að neðan eftir tíðni:

**Mjög algengar** (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Ógleði, uppköst, þreyta, lítill blóðflagnafjöldi (blóðflagnafæð), lítill fjöldi hvíttra blóðkorna (eitilfrumnafæð), lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi), minnkuð matarlyst, fækkun allra blóðkorna (blóðfrumnafæð).

**Algengar** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Lítill fjöldi hvíttra blóðkorna (hvítkornafæð eða daufkyrningafæð), vöðvaverkir, tímabundið hárlós að hluta (skalli), uppþemba (tilfinning um þenslu í kvið), niðurgangur, sundl, viðbrögð eða þroti á stungustað, bragðtruflun, verkir á stungustað, höfuðverkur, hár eða lágur blóðþrýstingur, bjúgur í útlimum, óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna á nýrum (aukið kreatínín), kviðverkir (almennir og í efri hluta kviðar), hægðatregða, óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna á lifur, húðroði og hitakóf, aukinn blóðsykur, yfirlið, nýrnabilun (þ. á m. bráð sköddun), vökvaskortur, brjóstsviði (meltingartruflanir), blóð í þvagi, óeðlilegar niðurstöður rannsóknna á þvagi (sermisprótein), minnkuð starfsemi skjaldkirtils, mæði, magabólga, óeðlilega mikið magn af galllitarefni (gallrauða) í blóði (gallrauðaaukning í blóði), óeðlilegar niðurstöður blóðþrófana (blóðmagnesiumlækkun og blóðnatríumlækkun), influensulíkur sjúkdómur, kuldahrollur, krabbamein í beinmerg (heilkeni mergmisproska), blóðgjöf.

**Sjaldgæfar** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Verkir, verkir í neðri hluta kviðar, óþægindi í kvið, verkir í meltingarvegi, óeðlileg uppsöfnun vökva í kvið, teppa í görnum (sérstaklega dausgörn), verkur í munni og koki, bólga í munni og vörum,



munnþurrkur, truflað lyktarskyn, óeðlileg brisstarfsemi, bráðabrisbólga, ristilbólga, blóð í hægðum, svartar hægðir, kvíði, hraður og óreglulegur hjartsláttur, hjartsláttarónot, óþægindi fyrir brjósti, tárubólga, augnraskanir, húðþurrkur, mikil svitnun, almennur kláði, blóðflagnafæðarpurpuri, staðbundin bólga og andlitsbólga, náladofalík einkenni (að finnast eitthvað vera að skríða á sér) eða náladofi (stungu-, bruna-, fiðrings- eða dofatilfinning), skert heilastarfsemi vegna lifrarsjúkdóms, óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna (blóðnatríumhækkun, blóðfosfatlækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðalbumínlækkun, minnkað kalíum, aukið þvagefni, aukinn sykraudur blóðrauði, minnkuð blóðkornaskil, katekólámín í blóði, hækkun á CRP (C-reactive protein), aukinn kreatínfosfókínasi, aukinn laktat-dehýdrógenasi, lágur blóðsykur, vindgangur, óeðlilegar niðurstöður þvagrannsóknna (hvítorn), auknir kalkkirtlahormónar í blóði, bráð eða langvinn, óeðlileg fjölgun hvítkorna, niðurbrot eða eyðing frumna (æxlislýsuheilkenni), hiti, útbrot, húðfölví, útlimakuldi, svefntruflanir (syfja), ofskynjanir, þvagleki, víkkun æða, svimi, lasleiki, truflanir sem tengjast sundrun æxlis, þyngdartap, beinmergskrabbamein (bráðamerghvítblæði), beinmergsbilun, blóðrubólga, andlát, hjartaáfall, lungnabólga, óvenjuleg magn vöktasöfnunar kringum lungun (fleidruvökvi), aukinn uppgangur, nýrna- eða fornýrnabilanir, vöðvakrampar, krabbalíkiskreppa, að líða óeðlilega, líkamleg fötlun, vistarfíring, óeðlilegt hjartalínurit (lenging á QT-bili), hjartalost, réttstöðulágbrýstingur, bláæðabólga, köfnunartilfinning, blóð í uppköstum, óeðlilegt gallflæði frá lifur til skeifugarnar (gallteppa), lifrarskaði eða -teppa, óeðlilega hátt sýrustig blóðs og annarra líkamsvefja (efnaskiptablóðsýring), viðbeinsbrot, í stöku tilvikum hefur verið greint frá skurðaðgerðum/læknaaðgerðum (sepanám, ísetning stoðnets, ísetning slöngu í meltingarfæri, skilun, tæming/fráveita úr kviðarholi og tæming/fráveita graftarígerðar).

Látið geislalækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Lutathera**

Þú þarft ekki að geyma lyfið. Lyfið er geymt á ábyrgð sérfræðings á viðeigandi stað. Geislavirk lyf verður að geyma í samræmi við gildandi reglur um geislavirk efni.

Eftirfarandi upplýsingar eru aðeins ætlaðar sérfræðingnum:

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Lutathera eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP.

Geymið við lægra hitastig en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn geislun.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Lutathera inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er lútesín (<sup>177</sup>Lu) oxodótreótíð. Einn ml af innrennslislausn inniheldur 370 MBq af lútesín (<sup>177</sup>Lu) oxodótreótíði á degi og tíma kvörðunar.
- Önnur innihaldsefni eru: ediksýra, natríumasetat, díhýdroxybensósýra (gentísic sýra), askorbínsýra, díetýlentríamínpentaediksýra (DTPA), natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, „Lutathera inniheldur natríum“).

### **Lýsing á útliti Lutathera og pakkningastærðir**

Lutathera er tær og litlaus innrennslislausn sem er afhent í litlausu hettuglasi úr gleri, sem er lokað með gúmmítappa og innsiglað með álhettu.

Hvert hettuglas inniheldur rúmmál á bilinu 20,5 til 25,0 ml af lausn, sem svarar til 7.400 MBq virkni á degi og tíma innrennslis.

Hettuglasið er geymt í blýfíláti til geislavarnar, með plastinnsigli.

**Markaðsleyfishafi**

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630, Saint Genis Pouilly

Frakkland

**Framleiðandi**

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Spánn

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Ítalía

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,**

**LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK**

Advanced Accelerator Applications

Tel/Tél/Тел/Сími: + 33 4 50 99 30 70

**IE/UK**

Advanced Accelerator Applications UK Limited

Tel: + 44 1761 404 277

**CY, EL**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ

Τηλ: + 30 22920 63900

**IT**

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Tel: + 39 0125 561211

**DE**

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Samantektin á eiginleikum lyfs fyrir Lutathera er afhent sem sérstakt skjal í umbúðum lyfsins, en tilgangur hennar er að veita heilbrigðisstarfsmönnum aðrar vísindalegar og hagnýtar upplýsingar til viðbótar um gjöf og notkun þessa geislavirka lyfs.

Nánari upplýsingar er að finna í samantektinni á eiginleikum lyfsins.