

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 370 MBq lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide op de datum en het tijdstip van kalibratie.

De totale hoeveelheid radioactiviteit per injectieflacon voor éénmalig gebruik is 7.400 MBq op de datum en het tijdstip van de infusie. Gezien de vaste volumetrische activiteit van 370 MBq/ml op de datum en het tijdstip van kalibratie, is het volume van de oplossing aangepast tussen 20,5 ml en 25,0 ml om de vereiste hoeveelheid radioactiviteit op de datum en het tijdstip van de infusie te verschaffen.

Lutetium (^{177}Lu) heeft een halfwaardetijd van 6,647 dagen. Lutetium (^{177}Lu) vervalt door emissie van β^- tot stabiel hafnium (^{177}Hf), waarbij het meest voorkomende β^- (79,3%) een maximale energie van 0,497 MeV heeft. De gemiddelde bèta-energie bedraagt ongeveer 0,13 MeV. Ook wordt er laagenergetische gammastraling uitgezonden, bijvoorbeeld van 113 keV (6,2%) en 208 keV (11%).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 0,14 mmol (3,2 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lutathera is geïndiceerd voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde, progressieve, goed gedifferentieerde (G1 en G2), somatostatinerceptor-positieve gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET's) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lutathera mag uitsluitend worden toegediend door personen die bevoegd zijn om radiofarmaceutica te hanteren in aangewezen klinische omgevingen (zie rubriek 6.6) en na evaluatie van de patiënt door een gediplomeerde arts.

Alvorens de behandeling met Lutathera op te starten, moet beeldvorming van somatostatinerceptoren (scintigrafie of positronemissietomografie [PET]) de overexpressie van deze receptoren in het tumorweefsel bevestigen, waarbij de opname door de tumor ten minste even hoog moet zijn als de normale opname in de lever (tumoropnamescore ≥ 2).

Dosering

Volwassenen

Het aanbevolen behandelingschema voor Lutathera bij volwassenen bestaat uit 4 infusies van elk 7.400 MBq. Het aanbevolen interval tussen elke toediening is 8 weken, hetgeen kan worden verlengd tot 16 weken in geval van toxiciteit waarvoor de dosis moet worden aangepast (DMT, *dose modifying toxicity*) (zie Tabel 5).

Om de nieren te beschermen moet gedurende 4 uur een aminozuuroplossing intraveneus worden toegediend. De infusie van de aminozuuroplossing moet 30 minuten vóór aanvang van de infusie van Lutathera worden opgestart.

Aminozuuroplossing

De aminozuuroplossing kan worden bereid als samengesteld product, in overeenstemming met de goede praktijken van het ziekenhuis voor de bereiding van steriele geneesmiddelen en in overeenstemming met de samenstelling die staat vermeld in Tabel 1.

Tabel 1. Samenstelling van de standaardaminozuuroplossing

Stof	Hoeveelheid
Lysine	25 g
Arginine	25 g
0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie	1 l

Er kunnen ook enkele in de handel verkrijgbare aminozuuroplossingen worden gebruikt als ze in overeenstemming zijn met de specificatie die staat beschreven in Tabel 2.

Tabel 2. Specificatie van in de handel verkrijgbare aminozuuroplossingen

Kenmerk	Specificatie
Lysinegehalte	Tussen 18 en 24 g
Argininegehalte	Tussen 18 en 24 g
Volume	1,5 l tot 2,2 l
Osmolariteit	< 1.050 mosmol

Gezien de grote hoeveelheid aminozuren en het aanzienlijke volume dat voor in de handel verkrijgbare oplossingen nodig kan zijn om aan de bovenstaande specificaties te voldoen, wordt de samengestelde oplossing gezien als het voorkeursgeneesmiddel, vanwege het lagere totale volume dat geïnfundeed moet worden en de lagere osmolariteit.

Monitoren van de behandeling

Vóór elke toediening en tijdens de behandeling zijn biologische tests vereist om de toestand van de patiënt opnieuw te beoordelen en het behandelprotocol indien nodig aan te passen (dosis, infusie-interval, aantal infusies).

De laboratoriumtests die vóór elke infusie minimaal moeten worden uitgevoerd, zijn:

- Leverfunctie (alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT], albumine, bilirubine)
- Nierfunctie (creatinine en creatinineklaring)
- Hematologie (hemoglobine [Hb], aantal witte bloedcellen, aantal bloedplaatjes)

Deze tests dienen te worden uitgevoerd ten minste eenmaal binnen 2 tot 4 weken voorafgaand aan de toediening en kort vóór de toediening. Er wordt ook aanbevolen om deze tests uit te voeren om de 4 weken gedurende ten minste 3 maanden na de laatste infusie van Lutathera en vervolgens om de 6 maanden, om mogelijke uitgestelde ongewenste reacties te kunnen opsporen (zie rubriek 4.8). Het is mogelijk dat de dosering op basis van de testresultaten moet worden gewijzigd.

Dosiswijziging

In sommige omstandigheden kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met Lutathera tijdelijk stop te zetten, de dosis na de eerste toediening aan te passen of de behandeling zelfs te staken (zie Tabel 3 - Tabel 5 en Figuur 1).

Tabel 3. Criteria voor permanente stopzetting van de behandeling met Lutathera

Stak de toedieningen van Lutathera bij patiënten bij wie tijdens de behandeling een van de volgende aandoeningen/situaties is ontstaan of die er risico op lopen:
Ernstig hartfalen (gedefinieerd als graad III of IV volgens de classificatie van de <i>New York Heart Association</i> - NYHA)
Zwangerschap
Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen in dit geneesmiddel
Wanneer specifieke ongewenste reacties op dit geneesmiddel persisteren of opnieuw optreden, zoals uitgestelde hematotoxiciteit van graad 3-4 (G3-G4) (zie Tabel 5).

Tabel 4. Criteria voor tijdelijke stopzetting van de behandeling met Lutathera

Zet de behandeling met Lutathera tijdelijk stop bij de volgende aandoeningen/situaties:	
Criterium	Actie
Optreden van een bijkomende ziekte (bijv. een urineweginfectie) die volgens de arts de risico's van de toediening van Lutathera kunnen verhogen.	Zet de behandeling tijdelijk stop tot de ziekte verdwenen of stabiel is. De behandeling kan worden hervat nadat de ziekte verdwenen of gestabiliseerd is.
Grote operatie.	Wacht tot 12 weken na de datum van de operatie alvorens Lutathera toe te dienen.
Ernstige of enkele specifieke ongewenste reacties op Lutathera.	Zie Tabel 5.

Tabel 5. Instructies voor dosiswijzigingen

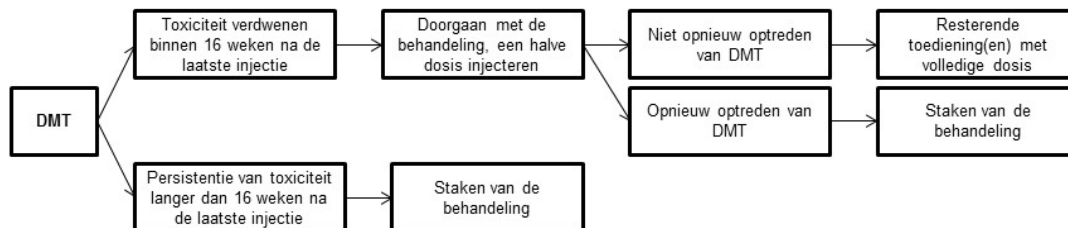
Pas de dosering van Lutathera aan voor de volgende ernstige ongewenste reacties:	
Ernstige ongewenste reacties Criteria voor aanpassing van de dosis vanwege toxiciteit (DMT)	Actie
Trombocytopenie van graad 2 of hoger (CTCAE)**.	1. Zet de behandeling tijdelijk stop. 2. Controleer de biologische parameters om de 2 weken, en behandel indien nodig zoals aangewezen; in geval van nierfalen wordt een goede hydratatie aanbevolen indien niet anderszins gecontra-indiceerd. a. <u>Indien de waargenomen toxiciteit blijft bestaan</u> , langer dan 16 weken na de laatste infusie, moet de behandeling met Lutathera definitief worden stopgezet. b. <u>Indien de waargenomen toxiciteit verdwijnt</u> , binnen 16 weken na de laatste infusie, is het mogelijk om de behandeling met Lutathera voort te zetten door een infuus met een halve dosis (3.700 MBq)* te geven. 3. Indien de halve dosis goed wordt verdragen (d.w.z. niet opnieuw optreden van DMT), dienen de volgende resterende toediening(en)
Elke hematologische toxiciteit van graad 3 of hoger (CTCAE)**, met uitzondering van lymfopenie.	
Niertoxiciteit, gedefinieerd als een geschatte creatinineklaring van < 40 ml/min, of een toename van 40% ten opzichte van de serumcreatininewaarde bij de beginmeting met een afname van meer dan 40% ten opzichte van de creatinineklaring bij de beginmeting.	
Levertoxiciteit gedefinieerd als: • Bilirubinemie > 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde, • Of hypoalbuminemie < 30 g/l met een afgenomen protrombineratio < 70%.	
Elke andere toxiciteit van CTCAE** graad 3 of graad 4 die mogelijk verband houdt met Lutathera.	

	van de behandeling te worden voortgezet met de volledige dosis (d.w.z. 7.400 MBq); maar als er opnieuw DMT optreedt na behandeling met een halve dosis, moet de behandeling met Lutathera definitief worden stopgezet.
--	--

* De gelijktijdige infusie van aminozuren wordt altijd toegediend in de volledige dosis (zie rubriek 4.4).

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

Figuur 1. Instructieschema voor dosiswijzigingen



Speciale populaties

Ouderen

Klinische ervaring heeft geen verschillen in responsen tussen ouderen en jongere patiënten vastgesteld. Aangezien er een verhoogd risico op het ontstaan van hematotoxiciteit is beschreven bij oudere patiënten (≥ 70 jaar), is een nauwlettende follow-up in deze populatie echter raadzaam om de dosis snel aan te kunnen passen (DMT).

Nierfunctiestoornis

De toe te dienen activiteit dient zorgvuldig te worden overgewogen, aangezien deze patiënten mogelijk aan een verhoogde hoeveelheid straling worden blootgesteld. Er is geen onderzoek gedaan naar het farmacokinetische profiel van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min), daarom is behandeling met Lutathera bij die patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Aangezien bekend is dat dit geneesmiddel hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden, dienen patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis tijdens de behandeling vaker gecontroleerd te worden.

Voor aanvullende details over de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie, zie Tabel 5 in rubriek 4.2 en rubriek 4.4.

Leverfunctiestoornis

De activiteit die aan patiënten met een leverfunctiestoornis moet worden toegediend, dient zorgvuldig te worden overgewogen, aangezien deze patiënten mogelijk aan een verhoogde hoeveelheid straling worden blootgesteld. Er is geen onderzoek gedaan naar het farmacokinetische profiel van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, daarom wordt behandeling met Lutathera bij deze patiënten niet aanbevolen.

Voor aanvullende details over de behandeling van patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis, zie Tabel 5 en rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Lutathera bij pediatrische patiënten voor de indicatie van behandeling van GEP-NET's (met uitzondering van neuroblastoom, neuroganglioblastoom, feochromocytoom).

Wijze van toediening

Lutathera is voor intraveneus gebruik. Het is een gebruiksklaar radiofarmacon, uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lutathera moet worden toegediend via een langzame intraveneuze infusie gedurende ongeveer 30 minuten, tegelijk met een aminozuuroplossing toegediend via een contralaterale intraveneuze infusie. Het geneesmiddel mag niet als bolus worden geïnjecteerd.

Premedicatie met anti-emetica dient 30 minuten voor de aanvang van de infusie van de aminozuuroplossing te worden geïnjecteerd.

De aanbevolen infusiemethode voor de toediening van Lutathera is de zwaartekrachtmethode. Tijdens de toediening dienen de aanbevolen voorzorgsmaatregelen te worden genomen (zie rubriek 6.6).

Lutathera dient rechtstreeks vanuit de oorspronkelijke container te worden geïnfundeed. De injectieflacon mag niet worden geopend en de oplossing mag niet worden overgebracht naar een andere container. Tijdens de toediening mag uitsluitend wegwerpmateriaal worden gebruikt. Het geneesmiddel dient te worden geïnfundeed via een intraveneuze katheter die uitsluitend voor de infusie van dit geneesmiddel in de ader is geplaatst.

Vereisten

Bewaren van de injectieflacon

- Ofwel in een container gemaakt van polymethylmethacrylaat (PMMA), een transparante container voor bescherming tegen radioactieve straling die directe visuele inspectie van de injectieflacon mogelijk maakt,
- Ofwel in de loodcontainer waarin Lutathera wordt geleverd.

Voorbereiding van de ruimte en de benodigdheden

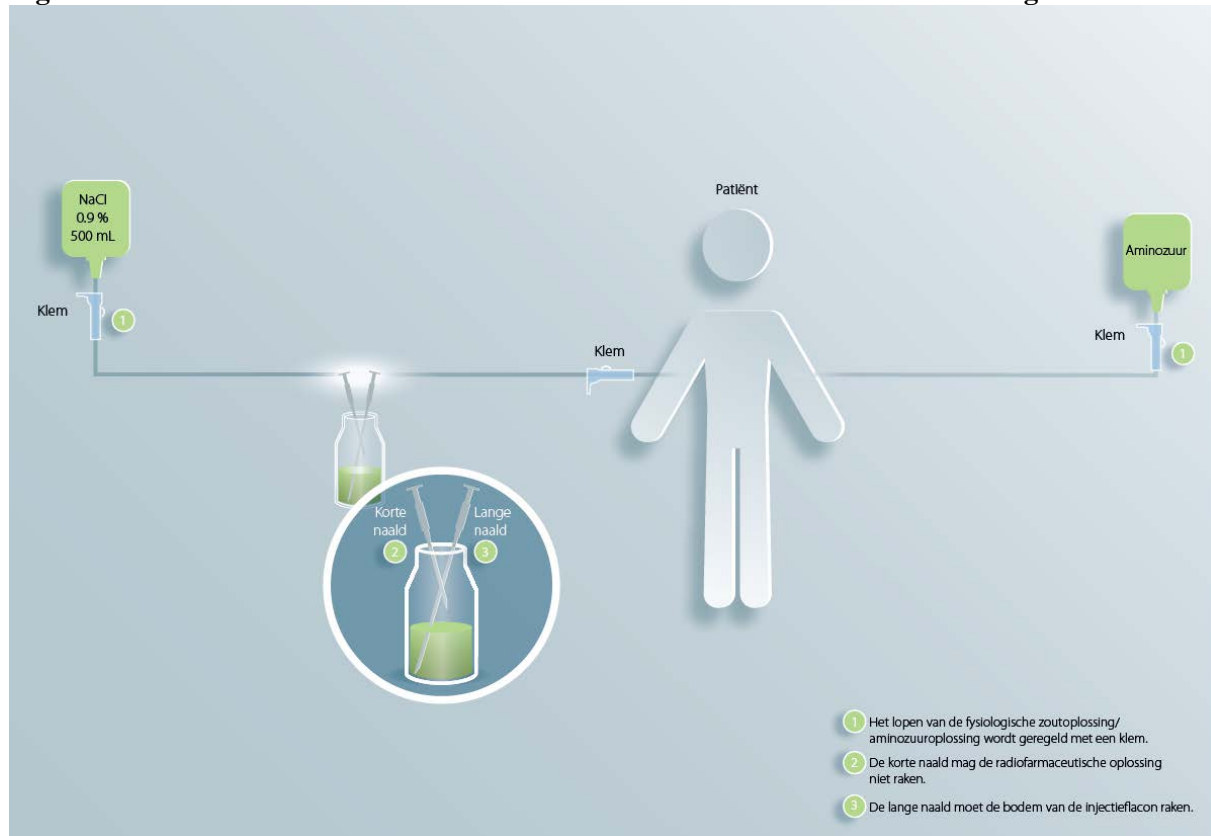
- Toedieningsruimte:
 - De vloer en het meubilair dienen bedekt te worden met papier om per ongeluk besmetten te vermijden
- Toe te dienen geneesmiddelen:
 - Eén injectieflacon Lutathera
 - Eén zak 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie (500 ml)
 - Zak(ken) met aminozuuroplossing
 - Anti-emetica
- Verzorgingspullen en benodigdheden:
 - Twee (2) infuusstandaarden
 - Een (1) lange naald (90 – 100 mm)
 - Een (1) korte naald
 - Twee (2) intraveneuze infuussets onder invloed van zwaartekracht met een klem om het lopen van het infuus te regelen of te stoppen (één voor de toediening van Lutathera, één voor de toediening van de aminozuuroplossing)
 - Twee (2) perifere intraveneuze plastic katheters
 - Een (1) steriele slang met een klem om het lopen van het infuus te regelen of te stoppen
 - Een tang (om de injectieflacon met Lutathera te hanteren)
 - Gekalibreerd radioactiviteitsmeetsysteem en geigerteller om de radioactiviteit van Lutathera te controleren

Procedure voor het aansluiten van de slang op de Lutathera-injectieflacon (zie Figuur 2):

- De slang dient te zijn voorgevuld met 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie en vervolgens te worden aangesloten op een veneuze katheter die van tevoren in de arm van de patiënt is gebracht.
- De infusieset dient te worden aangesloten op de zak 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie en te worden voorgevuld door de klem open te zetten.
- De korte naald dient in de injectieflacon met Lutathera te worden gestoken, op zodanige wijze dat de naald de radiofarmaceutische oplossing niet raakt. Dit zal de druk in evenwicht brengen en dus het risico op lekken verlagen.
- De korte naald dient vervolgens te worden aangesloten op de voorgevulde infusieset.

- De lange naald dient te worden aangesloten op de voorgevulde slang en vervolgens in de injectieflacon met Lutathera te worden gestoken, op zodanige wijze dat de naald de bodem van de injectieflacon raakt. Zo kan de radiofarmaceutische oplossing volledig uit de injectieflacon gehaald worden.
- Het lopen van de radiofarmaceutische oplossing dient te worden geregeld met de klemmen.

Figuur 2. Infusiemethode onder invloed van zwaartekracht - aansluitschema slangen



Toedieningsprocedure (zwaartekrachtmethode)

Tijdens de infusie verhoogt het lopen van de 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie de druk in de injectieflacon met Lutathera, waardoor Lutathera gemakkelijker in de katheter stroomt die in de perifere ader van de patiënt is ingebracht.

Zorgvuldige regelmatige controle van de vitale functies van de patiënt wordt aanbevolen.

1. Er dienen twee intraveneuze plastic katheters in de perifere aders van de patiënt te worden ingebracht, één in iedere arm.
2. De katheters dienen te worden aangesloten op de infusiesets (één voor Lutathera, één voor de aminozyuroplossing).
3. Anti-emetische premedicatie dient 30 minuten vóór aanvang van de infusie van de aminozyuroplossing te worden toegediend.
4. De toediening van de aminozyuroplossing dient 30 minuten vóór de infusie van Lutathera te worden opgestart, met een infusiesnelheid van 250 tot 550 ml/uur (afhankelijk van de soort oplossing). De aminozyuroplossing dient over een tijdspanne van 4 uur te worden toegediend. Voor in de handel verkrijgbare oplossingen worden snelheden van minder dan 320 ml/uur niet aanbevolen. In geval van ernstige misselijkheid of braken tijdens de infusie van de aminozyuroplossing, kan een anti-emetikum van een andere farmacologische klasse worden toegediend.
5. De radioactiviteit in de injectieflacon met Lutathera dient onmiddellijk vóór de infusie te worden gemeten met een gekalibreerd radioactiviteitmeetsysteem.
6. De infusie van Lutathera dient 30 minuten na aanvang van de infusie met de aminozyuroplossing te beginnen, met een infusiesnelheid van ongeveer 400 ml/uur (deze

infusiesnelheid is de referentiesnelheid en kan worden aangepast aan de veneuze toestand van de patiënt). Lutathera dient te worden toegediend over een tijdspanne van 20 tot 30 minuten. De druk in de injectieflacon dient tijdens de hele infusie constant te worden gehouden.

De toediening van Lutathera dient te worden gestart door eerst de slang te openen die is aangesloten op de perifere ader van de patiënt en vervolgens door de infusieset te openen die is aangesloten op de zak 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie. De hoogte van de standaard dient te worden aangepast om een eventuele verhoging of verlaging van de druk in de injectieflacon te compenseren. Indien mogelijk dient verandering van de houding van de arm van de patiënt te worden voorkomen (extreem buigen of strekken kan leiden tot samendrukken van de ader).

7. Het lopen van Lutathera vanuit de injectieflacon naar de patiënt dient tijdens de gehele infusie gecontroleerd te worden. Kort na aanvang van de infusie dient de emissie van radioactiviteit boven de thorax van de patiënt met een geigerteller te worden gemeten, om de aanwezigheid van Lutathera in de bloedsomloop te controleren. Opeenvolgende controles van de emissie van de radioactiviteit dienen te worden uitgevoerd ongeveer om de 5 minuten ter hoogte van de thorax van de patiënt en de injectieflacon. Tijdens de infusie dient de emissie van radioactiviteit ter hoogte van de thorax van de patiënt constant toe te nemen, en die van de injectieflacon met Lutathera af te nemen.
8. Om ervoor te zorgen dat alle Lutathera wordt toegediend, moet de injectieflacon onder gelijke druk gehouden worden. Het niveau van de oplossing in de injectieflacon dient tijdens de hele infusie constant te blijven.
Visuele controles van het niveau van de oplossing dienen tijdens de toediening te worden herhaald door middel van directe visuele controle (als een PMMA-container wordt gebruikt) of met behulp van een tang om de injectieflacon te hanteren wanneer de loden verzendcontainer wordt gebruikt.
9. De infusie dient te worden stopgezet zodra de emissie van radioactiviteit uit de flacon gedurende enkele minuten stabiel blijft (of tijdens twee opeenvolgende metingen). Dit is de enige parameter om te bepalen of de procedure voltooid is. Het volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie dat nodig is om de infusie te voltooien kan variëren.
10. De totale toegediende activiteit is gelijk aan de activiteit in de injectieflacon vóór de infusie minus de activiteit die na de infusie in de injectieflacon achterblijft. De metingen dienen te worden uitgevoerd met een gekalibreerd systeem.

De volgende tabel bevat een samenvatting van de benodigde procedures tijdens een behandelingskuur met Lutathera met behulp van de zwaartekrachtmethode:

Tabel 6. Toedieningsprocedure van de anti-emetische aminozuuroplossing en Lutathera

Toegediende middelen	Starttijd (min)	Infusiesnelheid (ml/uur)	Duur
Anti-emeticum	0	-	bolus
Aminozuuroplossing, ofwel ex tempore bereid (1 l) of in de handel verkrijgbaar (1,5 l tot 2,2 l)	30	250 – 550 (niet < 320 ml/uur voor in de handel verkrijgbare oplossingen)	4 uur
Lutathera met 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie	60	400	20 tot 30 minuten

Voor instructies over het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Voor aanbevelingen in geval van extravasatie, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer een zwangerschap niet is uitgesloten (zie rubriek 4.6).
- Nierfalen met een creatinineklaring van < 30 ml/min

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met risicofactoren

Een patiënt met een van de onderstaande aandoeningen heeft een grotere kans om bijwerkingen te ontwikkelen. Daarom wordt aanbevolen deze patiënten tijdens de behandeling vaker te controleren. Zie Tabel 5 in geval van toxiciteit waarvoor de dosis moet worden aangepast.

- Morfologische afwijkingen van de nieren of urinewegen;
- Urine-incontinentie;
- Lichte tot matige chronische nierziekte met een creatinineklaring van ≥ 50 ml/min;
- Eerdere chemotherapie;
- Hematologische toxiciteit hoger dan of gelijk aan graad 2 (CTCAE) voor de behandeling anders dan lymfopenie;
- Botmetastase;
- Eerdere oncologische radiometabolische therapieën met ^{131}I -verbindingen of een andere therapie met onafgeschermd radioactieve bronnen;
- Voorgeschiedenis van andere maligne tumoren, tenzij de patiënt wordt beschouwd als ten minste 5 jaar in remissie.

Gezien het werkingsmechanisme en het verdraagbaarheidsprofiel van Lutathera (zie rubriek 4.8), wordt opstarten van de behandeling niet aanbevolen in de volgende gevallen:

- Eerdere uitwendige radiotherapie met betrokkenheid van meer dan 25% van het beenmerg;
- Ernstig hartfalen gedefinieerd als klasse III of IV in de NYHA-classificatie;
- Nierfalen met een creatinineklaring < 50 ml/min;
- Verminderd hematologisch functioneren met ofwel Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dl), bloedplaatjes < 75 g/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$), of leukocyten < 2 g/l ($2.000/\text{mm}^3$) (met uitzondering van lymfopenie);
- Verminderde leverfunctie met ofwel totale bilirubinemie > 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde, of albuminemie < 30 g/l en protrombineratio afgenomen < 70%;
- Patiënten met somatostatinerceptor-negatieve of gemengde viscerale laesies (tumoropnamescore < 2) volgens beeldvorming van somatostatinerceptoren.

Indien de arts beslist de behandeling op te starten, dient hij/zij de patiënt duidelijke informatie te geven over de risico's die verbonden zijn aan de toediening van Lutathera. De dosering kan worden aangepast aan de toestand van de patiënt en naar het oordeel van de arts.

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om het vereiste therapeutische effect te bereiken.

Bescherming van de nieren en nierfunctiestoornissen

Omdat lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide vrijwel uitsluitend via het renale systeem wordt uitgescheiden, is het verplicht om gelijktijdig een aminozuuroplossing met de aminozuren L-lysine en L-arginine toe te dienen. De aminozuuroplossing zal helpen de reabsorptie van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide door de proximale tubuli te verminderen, hetgeen leidt tot een aanzienlijke vermindering van de dosis straling voor de nieren (zie rubriek 4.2). Wanneer de aanbevolen gelijktijdige infusie van aminozuren wordt toegediend over een tijdspanne van 4 uur, is een gemiddelde vermindering van de blootstelling aan straling voor de nieren van ongeveer 47% gemeld.

Er wordt niet aanbevolen de hoeveelheid aminozuuroplossing te verminderen in geval van een aanpassing van de dosis Lutathera.

Patiënten moeten worden aangemoedigd om tijdens de toediening van aminozuren en in de uren na de toediening hun blaas zo vaak mogelijk te legen.

De nierfunctie, zoals bepaald door serumcreatinine en berekende creatinineklaring, moet worden beoordeeld bij het begin van, tijdens en ten minste gedurende het eerste jaar na de behandeling (zie rubriek 4.2).

Voor informatie over het gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zie rubriek 4.2.

Leverfunctiestoornis

Aangezien veel patiënten die worden doorgestuurd voor behandeling met Lutathera levermetastasen hebben, kan het gebruikelijk zijn om patiënten te zien die in het begin al een veranderde leverfunctie hebben. Daarom wordt aanbevolen om tijdens de behandeling ALAT, ASAT, bilirubine en albumine in het serum regelmatig te controleren (zie rubriek 4.2).

Voor informatie over het gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis, zie rubriek 4.2.

Misselijkheid en braken

Om behandelingsgerelateerde misselijkheid en braken te vermijden, dient 30 minuten voor aanvang van de infusie van de aminozuuroplossing een intraveneuze bolus met een anti-emetikum te worden geïnjecteerd (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van somatostatineanalogen

Gelijktijdig gebruik van 'koude' somatostatineanalogen kan nodig zijn om symptomen van de ziekte te bestrijden. Toediening van langwerkende somatostatineanalogen dient binnen 30 dagen vóór de toediening van Lutathera te worden vermeden. Indien nodig kunnen patiënten worden behandeld met kortwerkende somatostatineanalogen gedurende de 4 weken voorafgaand aan de toediening van Lutathera, tot 24 uur voor de toediening van Lutathera.

Beenmergfunctie en/of afwijkende bloedtellingen

Vanwege de kans op bijwerkingen moeten de bloedtellingen regelmatig worden gecontroleerd bij het begin van en tijdens de behandeling, en totdat eventuele toxiciteit is verdwenen (zie rubriek 4.2).

Myelodysplastisch syndroom en acute leukemie

Laat optredend myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute leukemie (AL) zijn waargenomen na behandeling met Lutathera (zie rubriek 4.8), optredend ongeveer 28 maanden (9 - 41) voor MDS en 55 maanden (32 - 125) voor AL na afloop van de behandeling. De etiologie van deze behandelingsgerelateerde secundaire myeloïde neoplasmata (t-MN's) is onduidelijk. Factoren zoals leeftijd > 70 jaar, verminderde nierfunctie, cytopeniën bij aanvang, eerder aantal behandelingen, eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (in het bijzonder alkylerende middelen) en eerdere radiotherapie worden aangegeven als mogelijke risico's en/of voorspellende factoren voor MDS/AL.

Hormonale crises

Crises als gevolg van overmatige afgifte van hormonen of biologisch actieve stoffen kunnen optreden na behandeling met Lutathera, daarom dient in sommige gevallen een nacht observatie van patiënten in het ziekenhuis te worden overwogen (bijv. patiënten met een slechte farmacologische symptoombestrijding). In geval van hormonale crises zijn aanbevolen behandelingen: intraveneuze hooggedoseerde somatostatineanalogen, intraveneus vocht, corticosteroïden, en correctie van een verstoorde elektrolytenhuishouding bij patiënten met diarree en/of braken.

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom is gemeld na behandeling met geneesmiddelen die lutetium (¹⁷⁷Lu) bevatten. Patiënten met een voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie en een hoge tumorlast kunnen een hoger risico hebben en dienen met meer voorzichtigheid behandeld te worden. Bij aanvang van en tijdens de behandeling dient zowel de nierfunctie als de elektrolytenbalans te worden beoordeeld.

Regels voor bescherming tegen radioactieve straling

Lutathera dient altijd te worden geïnfundeerd via een intraveneuze katheter die uitsluitend voor de infusie van dit geneesmiddel is geplaatst. Vóór en tijdens de infusie dient de juiste positie van de katheter te worden gecontroleerd.

De patiënt die wordt behandeld met Lutathera dient uit de buurt van anderen te worden gehouden tijdens de toediening en tot het bereiken van de stralingsemissiegrenzen die door de toepasselijke wetgeving zijn vastgelegd, meestal binnen de 4-5 uur na de toediening van het geneesmiddel. De specialist voor nucleaire geneeskunde dient te bepalen wanneer de patiënt de gecontroleerde ruimte van het ziekenhuis mag verlaten, d.w.z. wanneer de blootstelling aan straling voor anderen de wettelijke drempels niet overschrijdt.

De patiënt moet worden aangemoedigd om na de toediening van Lutathera zo vaak mogelijk te plassen. Patiënten dienen de instructie te krijgen om veel water te drinken (1 glas per uur) op de dag van de infusie en de dag erna om de eliminatie te bevorderen. De patiënt dient ook te worden aangemoedigd om elke dag ontlasting te hebben en zo nodig een laxerend middel te gebruiken. Urine en ontlasting dienen te worden verwijderd in overeenstemming met de nationale regelgeving.

Zolang de huid van de patiënt niet besmet is, zoals door lekkage van het infusiesysteem of door urine-incontinentie, is besmetting met radioactiviteit op de huid en in braaksel niet te verwachten. Er wordt echter aanbevolen om bij het uitvoeren van standaardzorg of onderzoeken met medische apparatuur of andere instrumenten die in contact komen met de huid (bijv. electrocardiogram (ecg)), basisbeschermingsmaatregelen te nemen, zoals het dragen van handschoenen, het aanbrengen van het materiaal/de elektrode vóór aanvang van de radiofarmaceutische infusie, vervangen van het materiaal/de elektrode na de meting, en eventueel controleren van de radioactiviteit van de uitrusting na gebruik.

Voordat de patiënt wordt ontslagen, dient de specialist voor nucleaire geneeskunde de noodzakelijke regels voor bescherming tegen radioactieve straling bij contact met familieleden en anderen uit te leggen, en de algemene voorzorgen die de patiënt tijdens dagelijkse activiteiten na de behandeling in acht moet nemen (zoals aangegeven in de volgende alinea en de bijsluiter) om blootstelling aan straling voor anderen tot een minimum te beperken.

Nauw contact met andere mensen dient te worden beperkt gedurende 7 dagen na een toediening van Lutathera, en voor kinderen en zwangere vrouwen moet het contact worden beperkt tot korter dan 15 minuten per dag, waarbij ten minste 1 meter afstand moet worden gehouden. De patiënten dienen gedurende 7 dagen in een aparte slaapkamer te slapen, wat moet worden verlengd tot 15 dagen in geval van zwangere partners of kinderen.

Aanbevolen maatregelen in geval van extravasatie

Waterproof wegwerphandschoenen dienen te worden gedragen. De infusie van het geneesmiddel moet onmiddellijk worden stopgezet en het toedieningshulpmiddel (katheter enz.) dient te worden verwijderd. De specialist voor nucleaire geneeskunde en de apotheker van het radioactieve geneesmiddel dienen te worden geïnformeerd.

Alle toedieningsmaterialen en -apparatuur dienen te worden bewaard om de resterende radioactiviteit en de daadwerkelijk toegediende activiteit te meten en uiteindelijk dient de geabsorbeerde dosis te worden bepaald. Het gebied met extravasatie dient te worden afgetekend met een onuitwisbare pen en indien mogelijk dient er een foto van te worden gemaakt. Er wordt ook aanbevolen om de tijd van extravasatie en het geschatte volume van extravasatie te noteren.

Om de infusie van Lutathera voort te zetten is het verplicht om een nieuwe katheter te gebruiken en die indien mogelijk in een ader aan de contralaterale zijde te plaatsen.

Aan de zijde waar de extravasatie is opgetreden, kan geen aanvullend geneesmiddel worden toegediend.

Om de verspreiding van het geneesmiddel te versnellen en stagnering in weefsel te voorkomen, wordt aanbevolen de bloedsomloop te bevorderen door de aangedane arm omhoog te leggen. Afhankelijk van het geval kan aspiratie van de geëxtravaseerde vloeistof, een injectie met 0,9% (9 mg/ml)

natriumchloride-oplossing voor injectie om te spoelen en te verdunnen of het aanbrengen van warme kompressen of een hotpack op de infusieplaats om vasodilatatie te versnellen, worden overwogen.

Symptomen, in het bijzonder ontsteking en/of pijn, dienen te worden behandeld. Afhankelijk van de situatie dient de specialist voor nucleaire geneeskunde de patiënt te informeren over de risico's van letsel door extravasatie, en advies te geven over de mogelijke behandeling en noodzakelijke follow-up. Het gebied met extravasatie moet regelmatig worden gecontroleerd totdat de patiënt is ontslagen uit het ziekenhuis. Afhankelijk van de ernst dient dit voorval te worden gemeld als bijwerking.

Patiënten met urine-incontinentie

Tijdens de eerste 2 dagen na toediening van dit geneesmiddel dienen speciale voorzorgsmaatregelen te worden genomen bij patiënten met urine-incontinentie om verspreiding van radioactieve besmetting te vermijden. Hieronder valt ook het hanteren van materialen die mogelijk met urine besmet zijn.

Patiënten met hersenmetastasen

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid bij patiënten met bekende hersenmetastasen, daarom moet bij deze patiënten het individuele baten-risicoprofiel worden beoordeeld.

Secundaire maligne neoplasmata

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met inductie van kanker en mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. De dosis straling als gevolg van therapeutische blootstelling kan resulteren in een hogere incidentie van kanker en mutaties. In alle gevallen is het noodzakelijk om ervoor te zorgen dat de risico's van de blootstelling aan straling kleiner zijn dan die van de ziekte op zich.

Bijzondere waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat maximaal 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per dosis. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

Voor voorzorgsmaatregelen in verband met risico's voor het milieu, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Somatostatine en de analogen ervan binden competitief aan somatostatinerceptoren. Daarom dient toediening van langwerkende somatostatineanalogen binnen 30 dagen vóór de toediening van dit geneesmiddel vermeden te worden. Indien nodig kunnen patiënten worden behandeld met kortwerkende somatostatineanalogen gedurende de 4 weken voorafgaand aan de toediening, tot 24 uur vóór de toediening van Lutathera.

Er zijn enkele aanwijzingen dat corticosteroiden down-regulatie van SST2-receptoren kan veroorzaken. Daarom dient herhaalde toediening van hoge doses glucocorticosteroiden tijdens behandeling met Lutathera uit voorzichtigheid vermeden te worden. Patiënten met een voorgeschiedenis van chronisch gebruik van glucocorticosteroiden dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op voldoende expressie van somatostatinerceptoren. Het is niet bekend of er sprake is van interactie tussen glucocorticosteroiden die intermitterend worden gebruikt voor de preventie van misselijkheid en braken tijdens de toediening van Lutathera. Daarom dienen glucocorticosteroiden als preventieve anti-emetische behandeling vermeden te worden. Wanneer eerder gegeven behandelingen tegen misselijkheid en braken onvoldoende zijn, kan één dosis corticosteroiden worden gebruikt, zolang het niet wordt gegeven vóór het opstarten of binnen één uur na het einde van de Lutathera-infusie.

De afwezigheid van remming of aanzienlijke inductie van de humane CYP450-enzymen, de afwezigheid van specifieke interactie met P-glycoproteïne (effluxtransporteiwit) alsook OAT1-, OAT3-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1- en BCRP-transporteiwitten in preklinische onderzoeken wijzen erop dat de kans dat Lutathera aanzienlijke andere interacties tussen geneesmiddelen veroorzaakt, klein is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer toediening van radiofarmaceutica aan een vrouw die zwanger kan worden wordt overwogen, is het belangrijk om vast te stellen of de vrouw zwanger is. Van iedere vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat ze zwanger is, totdat het tegendeel is aangetoond. Bij enige twijfel over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, of erg onregelmatig menstrueert enz.) dienen alternatieve technieken zonder ioniserende straling (als die er zijn) aan de patiënt te worden aangeboden. Vóór het gebruik van Lutathera dient een zwangerschap te worden uitgesloten met een adequate/gevalideerde test.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Tijdens behandeling met Lutathera en gedurende minimaal de 6 volgende maanden na het einde van de behandeling, dienen gepaste maatregelen te worden genomen om een zwangerschap te voorkomen. Dit geldt voor patiënten van beide geslachten.

Zwangerschap

Met lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide zijn geen onderzoeken naar de voortplantingsfunctie bij dieren uitgevoerd.

Indien er procedures met radionucliden bij zwangere vrouwen worden uitgevoerd, krijgt de foetus ook een dosis straling. Vanwege het risico dat is verbonden aan de ioniserende straling is het gebruik van Lutathera gecontra-indiceerd tijdens een vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer zwangerschap niet is uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico als gevolg van ioniserende straling voor baby's die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding dient te worden vermeden tijdens behandeling met dit geneesmiddel. Indien behandeling met Lutathera tijdens de borstvoeding noodzakelijk is, moet het kind van de borst worden afgewend.

Vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de effecten van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide op de vruchtbaarheid van beide geslachten te bepalen. Ioniserende straling van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide kan mogelijk tijdelijke toxische effecten op vrouwelijke en mannelijke geslachtsklieren hebben. Als de patiënt na de behandeling kinderen wenst te krijgen, wordt genetisch advies aanbevolen. Voor patiënten kan vóór de behandeling invriezen van sperma of eicellen worden besproken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lutathera heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Niettemin moet rekening gehouden worden met de algemene toestand van de patiënt en de mogelijke bijwerkingen van de behandeling voordat de patiënt voertuigen gaat besturen of machines gaat bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van Lutathera is gebaseerd op gepoolde gegevens van patiënten uit klinische onderzoeken (NETTER-1 fase III en Erasmus fase I/II Nederlandse patiënten) en uit 'compassionate use'-programma's.

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij patiënten die met Lutathera werden behandeld, waren misselijkheid en braken, wat optrad in het begin van de infusie bij respectievelijk 58,9% en 45,5% van de patiënten. De oorzakelijkheid van misselijkheid/braken wordt vertekend door het emetische effect van de gelijktijdige infusie van aminozuren die worden toegediend om de nieren te beschermen.

Door de beenmergtoxiciteit van Lutathera hielden de meeste verwachte bijwerkingen verband met hematologische toxiciteit: trombocytopenie (25%), lymfopenie (22,3%), anemie (13,4%), pancytopenie (10,2%).

Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen die werden gemeld, waren vermoeidheid (27,7%) en verminderde eetlust (13,4%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden vermeld in Tabel 7 volgens frequentie en MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC). De frequenties zijn gecategoriseerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 7. Frequentie van bijwerkingen gemeld in klinische studies en uit postmarketingbewaking

MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen			Conjunctivitis Ademhalingsweginfectie Cystitis Pneumonie Herpes zoster Oftalmische herpes zoster Griep Stafylokokkeninfecties Streptokokkenbacteriëmie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Refractaire cytopenie met dysplasie in verschillende cellijnen (myelodysplastisch syndroom)	Acute myeloïde leukemie Acute leukemie Chronische myelomonocyttaire leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ² Lymfopenie ³ Anemie ⁴ Pancytopenie	Leukopenie ⁵ Neutropenie ⁶	Refractaire cytopenie met unilineage dysplasie Nefrogene anemie Beenmergfalen Trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen		Secundaire hypothyreoïdie	Hypothyreoïdie Diabetes mellitus Carcinoïdcrisis Hyperparathyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Hyperglykemie Dehydratie Hypomagnesiëmie Hyponatriëmie	Hypoglykemie Hypernatriëmie Hypofosfatemie Tumorlysisyndroom Hypercalciëmie Hypocalciëmie Hypoalbuminemie Metabole acidose
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Angst Hallucinaties Desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Dysgeusie Hoofdpijn ¹⁰ Lethargie Syncope	Formicatie Hepatische encefalopathie Paresthesie Parosmie Somnolentie Ruggenmergcompressie
Oogaandoeningen			Oogaandoeningen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo
Hartaandoeningen		Elektrocardiogram QT verlengd	Atriale fibrillatie Hartkloppingen Myocardinfarct

MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak	Soms
			Angina pectoris Cardiogene shock
Bloedvataandoeningen		Hypertensie ⁷ Overmatig blozen Opvlieger Hypotensie	Vasodilatatie Perifere koude Bleekheid Orthostatische hypotensie Flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu	Orofaryngeale pijn Pleurale effusie Sputum toegenomen Verstikkingsgevoel
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea Braken	Abdominale distensie Diarree Abdominale pijn Constipatie Bovenbuikpijn Dyspepsie Gastritis	Droge mond Flatulentie Ascites Gastro-intestinale pijn Stomatitis Bloederige feces Abdominaal ongemak Ingewandenobstructie Colitis Pancreatitis acuut Rectale hemorrhagie Melaena Buikpijn onderaan Bloedbraken Hemorragische ascites Ileus
Lever- en galaandoeningen		Hyperbilirubinemie ⁹	Pancreatische enzymen verlaagd Hepatocellulair letsel Cholestase Levercongestie Leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia	Rash Droge huid Zwelling aangezicht Hyperhidrose Pruritus gegeneraliseerd
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Skeletspierstelselpijn ⁸ Spierspasmen	
Nier- en urinewegaandoeningen		Acuut nierletsel Hematurie Nierfalen Proteinurie	Leukocyturie Urine-incontinentie Glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd Renale aandoening Acuut pre-nierfalen Nierfunctie verminderd
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ¹ (27,7%)	Injectieplaatsreactie ¹¹ Oedeem perifeer Pijn op de toedieningsplaats Koude rillingen Influenza-achtige ziekte	Injectieplaatsgezwel Borstongemak Borstkaspijn Pyrexie Malaise Pijn Sterfgevallen Gevoel abnormaal
Onderzoeken		Bloedcreatinine verhoogd GGT* verhoogd ALAT** verhoogd ASAT*** verhoogd AF**** in bloed verhoogd	Bloedkalium verlaagd Bloedureum verhoogd Geglycosyleerde hemoglobine verhoogd Hematocriet verlaagd Eiwit in urine Gewicht verlaagd Bloedcreatiniefosfokinase verhoogd Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd Bloedcatecholaminen

MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak	Soms
			c-reactieve proteïne verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Sleutelbeenbreuk
Chirurgische en medische verrichtingen		Transfusie	Buikholtedrainage Dialyse Maag-darmtubeplaatsing Stentplaatsing Abcesdrainage Beenmergkweek Poliepectomie
Sociale omstandigheden			Fysieke handicap

¹ Inclusief asthenie en vermoeidheid

² Inclusief trombocytopenie en plaatjstelling verlaagd

³ Inclusief lymfopenie en lymfocytentelling verlaagd

⁴ Inclusief anemie en hemoglobine verlaagd

⁵ Inclusief leukopenie en witte bloedceltelling verlaagd

⁶ Inclusief neutropenie en neutrofielentelling verlaagd

⁷ Inclusief hypertensie en hypertensieve crisis

⁸ Inclusief artralgie, pijn in extremiteit, rugpijn, botpijn, flankpijn, pijn skeletspierstelsel van borst en nek

⁹ Inclusief bloedbilirubine verhoogd en hyperbilirubinemie

¹⁰ Inclusief hoofdpijn en migraine

¹¹ Inclusief injectieplaatsreactie, hypersensibiliteit op de injectieplaats, injectieplaatsverharding, zwelling van injectieplaats

* Gamma-glutamyltransferase verhoogd

** Alanineaminotransferase

*** Aspartaataminotransferase

**** Alkalische fosfatase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beenmergtoxiciteit

Beenmergtoxiciteit (myelo-/hematotoxiciteit) gemanifesteerd met reversibele/voorbijgaande reducties van bloedtellingen die alle cellijnen aantast (cytopenieën in alle combinaties, d.w.z. pancytopenie, bicytopenieën, geïsoleerde monocytopenieën – anemie, neutropenie, lymfocytopenie en trombocytopenie). Ondanks een waargenomen aanzienlijke selectieve B-cel-depletie, treedt na peptidereceptor-radionuclidetherapie (PRRT) geen stijging van het aantal infectieuze complicaties op. Gevallen van irreversibele hematologische pathologieën, d.w.z. premaligne en maligne bloedneoplasmata (d.w.z. respectievelijk myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie) zijn gemeld na behandeling met Lutathera.

Nefrotoxiciteit

Lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide wordt uitgescheiden door de nieren.

De trend op lange termijn van progressieve achteruitgang van de glomerulaire filtratiefunctie, aangetoond in de klinische studies, bevestigt dat aan Lutathera gerelateerde nefropathie een chronische nierziekte is die zich geleidelijk over maanden of jaren na blootstelling ontwikkelt. Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis wordt vóór aanvang van de behandeling met Lutathera een individuele baten-risicobeoordeling aanbevolen, voor meer details zie rubriek 4.2 (Tabel 3) en rubriek 4.4. Het gebruik van Lutathera is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (zie rubriek 4.3).

Hormonale crises

Hormonale crises die verband houden met de afgifte van biologisch actieve stoffen (waarschijnlijk als gevolg van lysis van de neuro-endocriene tumorcellen) zijn zelden waargenomen en verdwenen na een aangewezen medische behandeling (rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals:

Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering met Lutathera is onwaarschijnlijk aangezien dit geneesmiddel wordt geleverd als 'eenmalige dosis' en 'gebruiksklaar' product met een vooraf bepaalde hoeveelheid radioactiviteit. In geval van overdosering wordt een toename in de frequentie van de bijwerkingen die verband houden met radioactiviteit verwacht.

In geval van toediening van een overdosis straling met Lutathera dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis indien mogelijk te worden gereduceerd door de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam te verhogen door middel van frequente mictie of geforceerde diurese en frequent legen van de blaas gedurende de eerste 48 uur na de infusie. Het is nuttig om de effectieve dosis die werd toegepast te schatten.

De volgende controles dienen gedurende de volgende 10 weken elke week te worden uitgevoerd:

- Hematologische monitoring: witte bloedcellen, bloedplaatjes, en hemoglobine
- Monitoring bloedchemie: serumcreatinine en glykemie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige therapeutische radiofarmaca, ATC-code: V10XX04

Werkingsmechanisme

Lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotretotide heeft een hoge affiniteit voor subtype 2-somatostatinerceptoren (sst2). Het bindt aan maligne cellen met een overexpressie van sst2-receptoren.

Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) is een β⁻ emitterend radionuclide met een maximale penetratiediepte in weefsel van 2,2 mm (gemiddelde penetratiediepte van 0,67 mm), wat voldoende is om de doeltumorcellen te doden met een beperkt effect op de naburige normale cellen.

Farmacodynamische effecten

Bij de gebruikte concentratie (ongeveer 10 µg/ml in totaal, voor zowel vrije als radioactief gelabelde vormen), oefent het peptide oxodotretotide geen klinisch relevant farmacodynamisch effect uit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De NETTER-1 fase III-studie was een multicentrische, gestratificeerde, open-label, gerandomiseerde, met referentiemiddel gecontroleerde studie met parallelle groepen om behandeling met Lutathera (4 doses van 7.400 MBq om de 8 weken) gelijktijdig toegediend met een aminozuuroplossing plus de beste ondersteunende zorg (BOZ; octreotide met langwerkende afgifte [LAR, *long acting release*] 30 mg om de 4 weken voor symptoombestrijding, vervangen door kortwerkende octreotide in het 4 weken durende interval vóór de toediening van Lutathera) te vergelijken met hooggedoseerde octreotide LAR (60 mg om de 4 weken) bij patiënten met inoperabele, progressieve, somatostatinerceptor-positieve carcinoïde tumoren van het middelste deel van de darm. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*), geëvalueerd met de responsevaluatiecriteria bij solide tumoren (RECIST 1.1), gebaseerd op onafhankelijke radiologische beoordeling. De secundaire eindpunten waren objectief responspercentage (ORR, *objective response rate*), totale overleving (OS, *overall survival*), tijd tot tumorprogressie (TTP, *time to tumour progression*), veiligheid en verdraagbaarheid van het geneesmiddel en kwaliteit van leven (QoL, *quality of life*).

Tweehonderdeenendertig (231) patiënten werden gerandomiseerd naar Lutathera (n=117) of octreotide LAR (n=114). Zowel de demografische kenmerken als de patiënt- en ziektekenmerken waren in hoge

mate in evenwicht tussen de groepen met een mediane leeftijd van 64 jaar en 82,1% blanken in de algemene populatie.

Op het moment van de statistische eindanalyse voor de PFS volgens protocol (afkapdatum 24 juli 2015) bedroeg het aantal centraal bevestigde gevallen van ziekteprogressie of sterfgevallen 21 voorvallen in de Lutathera-arm en 70 voorvallen in de octreotide LAR-arm (Tabel 8). De PFS verschilde significant ($p < 0,0001$) tussen de behandelingsgroepen. De mediane PFS voor Lutathera werd niet bereikt op het moment van de analyse en de PFS van octreotide LAR bedroeg 8,5 maanden. De hazardratio voor Lutathera bedroeg 0,18 (95%-BI: 0,11 - 0,29), wat wijst op een reductie van 82% in het risico op progressie of overlijden voor een patiënt die Lutathera gebruikt vergeleken met octreotide LAR.

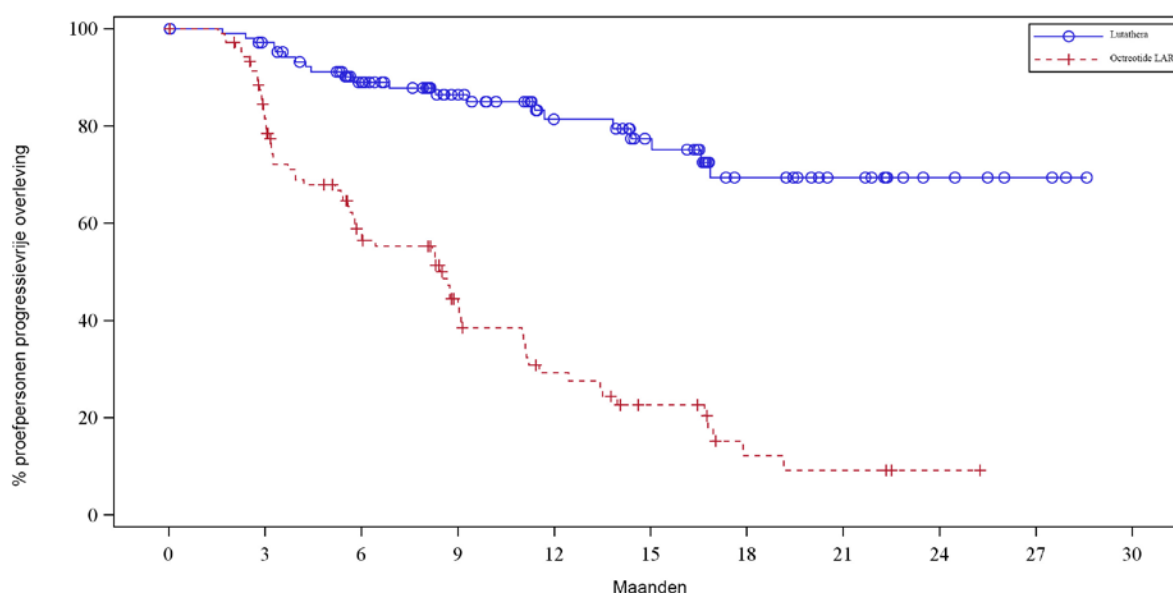
Tabel 8. Waargenomen PFS in de NETTER-1 fase III-studie bij patiënten met een progressieve carcinoïde tumor in het middelste deel van de darm – afkapdatum 24 juli 2015 (volledige analyseset (FAS, full analyses set), N=229)

	Behandeling	
	Lutathera	Octreotide LAR
N	116	113
Patiënten met voorvallen	21	70
Gecensureerde patiënten	95	43
Mediane aantal maanden (95%-BI)	Niet bereikt	8,5 (5,8; 9,1)
p-waarde van de logrank-toets	<0,0001	
Hazardratio (95%-BI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: aantal patiënten, BI: betrouwbaarheidsinterval.

De PFS Kaplan-Meiergrafiek voor de volledige analyseset (FAS) bij de afkapdatum 24 juli 2015 wordt weergegeven in Figuur 3.

Figuur 3. PFS Kaplan-Meiercurves van patiënten met een progressieve carcinoïde tumor in het middelste deel van de darm - afkapdatum 24 juli 2015 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N=229)



Bij de afkapdatum voor de post-hoc statistische analyse (30 juni 2016) bedroeg het aantal centraal bevestigde gevallen van ziekteprogressie of sterfgevallen 30 voorvallen in de Lutathera-arm en 78 voorvallen in de octreotide LAR-arm (Tabel 9). De PFS verschilde significant ($p < 0,0001$) tussen de behandelingsgroepen. De mediane PFS voor Lutathera bedroeg 28,4 maanden en die voor octreotide LAR 8,5 maanden. De hazardratio voor Lutathera bedroeg 0,21 (95%-BI: 0,14 - 0,33), wat wijst op

een reductie van 79% van het risico op progressie of overlijden voor een patiënt die gebruikt vergeleken met octreotide LAR.

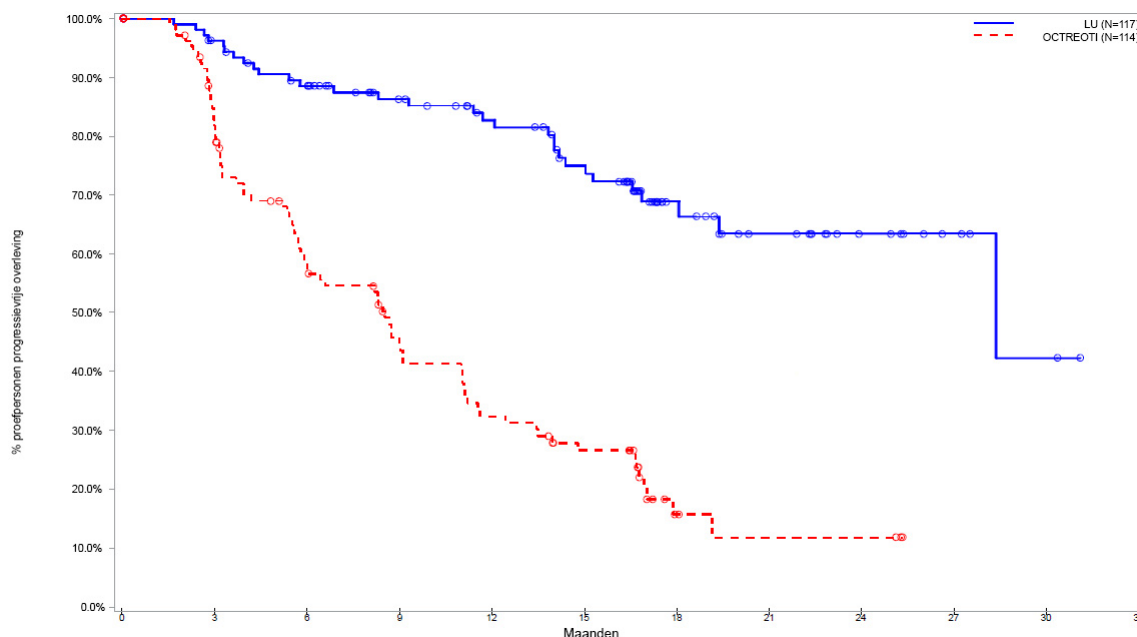
Tabel 9. Waargenomen PFS in de NETTER-1 fase III-studie bij patiënten met een progressieve carcinoïde tumor in het middelste deel van de darm - afkapdatum 30 juni 2016 (volledige analyseset (FAS, full analyses set), N=231)

	Behandeling	
	Lutathera	Octreotide LAR
N	117	114
Patiënten met voorvallen	30	78
Gecensureerde patiënten	87	36
Mediane aantal maanden (95%-BI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-waarde van de logrank-toets	<0,0001	
Hazardratio (95%-BI)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: aantal patiënten, BI: betrouwbaarheidsinterval, NE: niet geschat.

De PFS Kaplan-Meiergrafiek voor de volledige analyseset (FAS) bij de afkapdatum 30 juni 2016 wordt weergegeven in Figuur 4.

Figuur 4. PFS Kaplan-Meiercurves van patiënten met een progressieve carcinoïde tumor in het middelste deel van de darm - afkapdatum 30 juni 2016 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N=231)



Wat de totale overleving (OS) betreft, waren er op het moment van de tussentijdse analyse (24 juli 2015) 17 sterfgevallen in de Lutathera-arm en 31 in de arm met octreotide LAR 60 mg en de hazardratio was 0,459 ten gunste van Lutathera, maar bereikte het significantieniveau voor de tussentijdse analyse niet (HR 99,9915%-BI: 0,140, 1,506). De mediane OS was 27,4 maanden in de octreotide LAR-arm en werd niet bereikt in de Lutathera-arm. Een update die ongeveer een jaar daarna werd uitgevoerd (30 juni 2016) vertoonde een vergelijkbare trend met 28 sterfgevallen in de Lutathera-arm en 43 in de arm met octreotide LAR 60 mg, een HR van 0,536, en een mediane OS van 27,4 maanden in de octreotide LAR-arm en nog steeds niet bereikt in de Lutathera-arm. De eindanalyse voor de OS is voorzien na 158 cumulatieve sterfgevallen.

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQOL) is beoordeeld aan de hand van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) (generiek instrument) en de neuro-endocriene tumormodule (EORTC QLQ-GI.NET-21).

De resultaten wijzen op een verbetering van de algemene wereldwijde gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven tot week 84 voor patiënten die worden behandeld met Lutathera in vergelijking met patiënten die worden behandeld met octreotide met langwerkende afgifte (LAR, *long acting release*).

De Erasmus fase I/II-studie was een monocentrische, open-label studie met één arm ter evaluatie van de werkzaamheid van Lutathera (7.400 MBq, 4 maal toegediend om de 8 weken), gelijktijdig toegediend met een aminozuuroplossing bij patiënten met somatostatinerceptor-positieve tumoren. De gemiddelde leeftijd van de in de studie ingeschreven patiënten bedroeg 58,4 jaar. De meeste patiënten waren Nederlanders (811) en de resterende patiënten (403) inwoners van verschillende Europese en niet-Europese landen. De hoofdanalyse werd uitgevoerd op 811 Nederlandse patiënten met verschillende somatostatinerceptor-positieve tumortypes. De ORR (inclusief complete respons (CR) en partiële respons (PR) volgens de RECIST-criteria) en de duur van de respons (DoR, *duration of response*) voor de FAS Nederlandse populatie met gastro-entero-pancreatische (GEP) en bronchiale NET's (360 patiënten) alsook per tumortype worden weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10. Beste respons, ORR en DoR waargenomen in de Erasmus fase I/II-studie bij Nederlandse patiënten met GEP en bronchiale NET's – (FAS, N=360)

Tumortype	N	CR		PR		SZ		ORR			DoR (maanden)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95%-BI	Mediaan	95%-BI	
Alle types*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Bronchiaal	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Pancreatisch	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Eerste deel van de darm**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Middelste deel van de darm	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Laatste deel van de darm	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

CR = complete respons; PR = partiële respons; SZ = stabiele ziekte; ORR = objectieve respons (CR+PR); DoR = duur van de respons

* Omvat eerste deel van de darm, middelste deel van de darm en laatste deel van de darm; ** Andere NET's van het eerste deel van de darm dan bronchiaal en pancreatisch

De totale mediane PFS en OS voor de FAS Nederlandse populatie met GEP en bronchiale NET's (360 patiënten) alsook per tumortype worden weergegeven in Tabel 11.

Tabel 11. PFS en OS waargenomen in de Erasmus fase I/II-studie bij Nederlandse patiënten met GEP en bronchiale NET – (FAS, N=360)

		PFS			OS		
		Tijd (maanden)			Tijd (maanden)		
		Mediaan	95%-BI		Mediaan	95%-BI	
Alle types*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronchiaal	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancreatisch	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Eerste deel van de darm**	12	43,9	10,9			21,3	
Middelste deel van de darm	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Laatste deel van de darm	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = progressievrije overleving; OS = totale overleving

* Omvat eerste deel van de darm, middelste deel van de darm en laatste deel van de darm; ** Andere NET's van het eerste deel van de darm dan bronchiaal en pancreatisch

In de Erasmus fase I/II-studie kregen 188 patiënten (52%) wel gelijktijdig octreotide LAR tijdens de behandeling met Lutathera en 172 patiënten (48%) niet. Er werd geen statistisch significant verschil in PFS gezien tussen de subgroep van patiënten die geen octreotide LAR kreeg (25,4 maanden [95%-BI 22,8-30,6]) en de subgroep die wel een gelijktijdige behandeling met octreotide LAR kreeg (30,9 maanden [95%-BI 25,6-34,8]) ($p = 0,747$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lutathera in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van GEP-NET's (met uitzondering van neuroblastoom, neuroganglioblastoom, feochromocytoom). Zie rubriek 4.2.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het geneesmiddel wordt intraveneus toegediend en is onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

Opname door organen

Vier (4) uur na de toediening vertoont het distributiepatroon van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide een snelle opname in de nieren, tumorlaesies, lever en milt, en bij sommige patiënten in de hypofyse en in de schildklier. De gelijktijdige toediening van een aminozuuroplossing vermindert de opname in de nieren, en bevordert de eliminatie van radioactiviteit (zie rubriek 4.4). Uit onderzoek naar biologische distributie is gebleken dat lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide snel uit het bloed wordt geklaard.

Een analyse die werd uitgevoerd met humaan plasma om de mate van plasma-eiwitbinding van de niet-radioactieve verbinding (lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide) te bepalen, heeft aangetoond dat ongeveer 50% van de verbinding is gebonden aan plasma-eiwitten.

Transchelatie van lutetium van lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide in serumeiwitten is niet waargenomen.

Biotransformatie

Er is bewijs uit de analyse van urinemonsters van 20 patiënten die waren opgenomen in de NETTER-1 fase III-substudie met dosimetrie, farmacokinetiek en eeg, dat lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide in geringe mate wordt gemetaboliseerd en hoofdzakelijk wordt uitgescheiden als intacte verbinding via de renale route.

Analyses met behulp van hogedrukvlloeistofchromatografie (HPLC, *high performance liquid chromatography*) uitgevoerd op urinemonsters die maximaal 48 uur na de infusie werden verzameld, hebben aangetoond dat de radiochemische zuiverheid van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide bij de meeste geanalyseerde monsters bijna 100% was (waarbij de laagste radiochemische zuiverheid meer dan 92% was). Dit wijst erop dat de verbinding hoofdzakelijk als intacte verbinding in de urine wordt uitgescheiden.

Dit bewijs bevestigt wat al eerder werd waargenomen in de Erasmus fase I/II-studie, waarbij HPLC-analyse van een urinemonster dat 1 uur na de toediening van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide werd afgenomen bij één patiënt die 1,85 MBq lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide kreeg, aangaf dat het grootste gedeelte (91%) onveranderd werd uitgescheiden.

Deze bevindingen worden onderbouwd door gegevens over het *in-vitro*-metabolisme in humane hepatocyten, waarbij geen metabole afbraak van lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide werd waargenomen.

Eliminatie

Gebaseerd op de gegevens die werden verzameld tijdens de Erasmus fase I/II- en de NETTER-1 fase III-studie, wordt lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide voornamelijk uitgescheiden via de nieren: 60% van het geneesmiddel wordt uitgescheiden in de urine binnen 24 uur, en ongeveer 65% binnen 48 uur na de toediening.

Ouderen:

Het farmacokinetische profiel bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologisch onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat één intraveneuze injectie van maximaal 4.550 MBq/kg goed werd verdragen en er werden geen sterfgevallen waargenomen. Bij het testen van de 'koude' verbinding (niet-radioactief lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide) als enkelvoudige intraveneuze injectie bij ratten en honden in doses van maximaal 20.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ratten) en 3.200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (honden), werd de verbinding door beide diersoorten goed verdragen en werden er geen sterfgevallen waargenomen. Met vier herhaalde toedieningen, eenmaal om de 2 weken, van 1.250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ van de 'koude' verbinding bij ratten en 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bij honden werd geen toxiciteit waargenomen. Dit geneesmiddel is niet bestemd voor regelmatige of continue toediening.

Er zijn geen onderzoeken naar mutageniteit en carcinogeniciteit op lange termijn uitgevoerd. Niet-klinische gegevens over de 'koude' verbinding (niet-radioactief lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide) duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur
Natriumacetaat
Gentisinezuur
Ascorbinezuur
Pentetinezuur
Natriumchloride
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 4.2.

6.3 Houdbaarheid

72 uur na de datum en het tijdstip van kalibratie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen ioniserende straling (Ioden afscherming).

Radiofarmaceutica dienen te worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze injectieflacon van type 1-glas, afgesloten met een broombutylrubberen stop en een aluminium verzegeling.

Elke injectieflacon bevat een volume van 20,5 tot 25,0 ml oplossing, overeenkomend met een activiteit van 7.400 MBq op de datum en het tijdstip van de infusie.

De injectieflacon is ter bescherming in een afschermende loodcontainer geplaatst.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Algemene waarschuwing

Radiofarmaceutica mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, het gebruik, de verplaatsing en verwijdering zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Radiofarmaceutica moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

De injectieflacon en de container mogen niet worden gebruikt als deze op enig moment tijdens de bereiding van het geneesmiddel beschadigd zijn.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en bestraling van de operators tot een minimum wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

Het is noodzakelijk om waterproof handschoenen te dragen en geschikte aseptische technieken bij hantering van het geneesmiddel te gebruiken.

De toediening van radiofarmaceutica brengt risico's met zich mee voor andere personen, door externe straling of door besmetting via gemorst(e) urine, braaksel enz. Daarom dienen stralingsbeschermende voorzorgsmaatregelen te worden genomen, conform de landelijke regelgeving.

Het dosistempo aan het oppervlak en de geaccumuleerde dosis hangen af van veel factoren. Metingen op de locatie en tijdens het werk zijn van essentieel belang en dienen plaats te vinden om de totale stralingsdosis die het personeel oploopt nauwkeuriger en instructief te bepalen. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg worden geadviseerd om de tijd te beperken dat ze in nauw contact zijn met patiënten die met Lutathera zijn geïnjecteerd. Er wordt aanbevolen om gebruik te maken van televisiebewakingssystemen om de patiënten te bewaken. Gezien de halfwaardetijd van ¹⁷⁷Lu wordt speciaal aanbevolen om inwendige besmetting te voorkomen. Het is noodzakelijk om beschermende handschoenen van hoogwaardige kwaliteit (latex/nitriël) te gebruiken om rechtstreeks contact met het radioactieve geneesmiddel (injectieflacon/spuit) te vermijden. Maak om de blootstelling aan straling tot een minimum te beperken altijd gebruik van de principes van tijd, afstand en afscherming (reduceren van de hantering van de injectieflacon en gebruikmaken van het reeds door de fabrikant geleverde materiaal).

Waarschijnlijk resulteert deze bereiding voor de meeste patiënten in een relatief hoge stralingsdosis. De toediening van 7.400 MBq kan leiden tot een aanzienlijk gevaar voor de omgeving. Dit kan een probleem vormen voor de directe familie van degenen die een behandeling ondergaan of voor het algemene publiek, afhankelijk van de toegediende mate van activiteit, daarom dienen de regels voor bescherming tegen radioactieve straling te worden gevolgd (rubriek 4.4). Wat de activiteit die door patiënten wordt afgegeven betreft, dienen geschikte voorzorgsmaatregelen in overeenstemming met de nationale voorschriften te worden genomen, om besmettingen te voorkomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1226/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

De volgende conclusies over behandeling met Lutathera werden getrokken uit evaluaties van stralingsdosimetrie in klinische studies:

- Het cruciale orgaan is het beenmerg. Met de aanbevolen cumulatieve dosis Lutathera van 29.600 MBq (4 toedieningen van 7.400 MBq) is echter in zowel de Erasmus fase I/II-studie als in de NETTER-1 fase III-studie geen correlatie tussen hematologische toxiciteit en de totale toegediende radioactiviteit of door het beenmerg geabsorbeerde dosis waargenomen.
- De nieren zijn geen cruciale organen als gelijktijdige infusie van een geschikte aminozuuroplossing wordt uitgevoerd.

In het algemeen komen de resultaten van de dosimetrische analyse die werd uitgevoerd in de NETTER-1 fase III-dosimetriesubstudie en in de Erasmus fase I/II-studie overeen en wijzen ze erop dat het doseringsschema van Lutathera (4 toedieningen van 7.400 MBq) veilig is.

Tabel 12. Schattingen van geabsorbeerde doses voor lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide uit de NETTER-1 fase III-studie (Olinda-uitvoer)

Orgaan	Door het orgaan geabsorbeerde dosis (mGy/MBq) (n = 20)	
	Gemiddelde	SD
Bijnieren	0,04	0,02
Hersenen	0,03	0,02
Borsten	0,03	0,01
Galblaaswand	0,04	0,02
Wand onderste deel dikke darm	0,03	0,02
Dunne darm	0,03	0,02
Maagwand	0,03	0,02
Wand bovenste deel dikke darm	0,03	0,02
Hartwand	0,03	0,02
Nieren	0,65	0,29
Lever	0,49	0,62
Longen	0,03	0,01
Spier	0,03	0,02
Eierstokken**	0,03	0,01
Alvleesklier	0,04	0,02
Rood beenmerg	0,03	0,03
Osteogene cellen	0,15	0,27
Huid	0,03	0,01
Milt	0,85	0,80
Testes*	0,03	0,02
Thymus	0,03	0,02
Schildklier	0,03	0,02
Urineblaaswand	0,45	0,18
Uterus**	0,03	0,01
Hele lichaam	0,05	0,03

*n=11 (uitsluitend mannelijke patiënten)

**n=9 (uitsluitend vrouwelijke patiënten)

De stralingsdosis voor specifieke organen, die mogelijk niet het doelorgaan van de therapie zijn, kan aanzienlijk worden beïnvloed door pathofysiologische veranderingen die worden veroorzaakt door het ziekteproces. Bij gebruik van de volgende informatie dient hiermee rekening te worden gehouden.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Kwaliteitscontrole

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden geïnspecteerd op schade en besmetting, en uitsluitend heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt. De visuele inspectie van de oplossing dient te worden uitgevoerd onder een afscherming voor bescherming tegen stralingseffecten. De injectieflacon mag niet geopend worden.

De injectieflacon mag niet worden gebruikt als deze op enig moment tijdens de bereiding van het geneesmiddel beschadigd is.

Vóór de infusie moet de hoeveelheid straling in de injectieflacon worden gemeten met een geschikt kalibratiesysteem voor radioactiviteit om te bevestigen dat de werkelijke toe te dienen hoeveelheid radioactiviteit hetzelfde is als de geplande hoeveelheid op het tijdstip van de infusie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften (zie rubriek 6.6).

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Lutathera in elke lidstaat, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de bevoegde nationale instantie over de inhoud en de opzet van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten, en alle andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma heeft als doel de kennis van patiënten te vergroten over het risico van radiotoxiciteit door beroepsmatige blootstelling en onopzettelijke blootstelling aan peptidereceptor radionuclidetherapie, en om informatie te verstrekken over de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen om onnodige blootstelling voor henzelf en de mensen in hun omgeving tot een minimum te beperken.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat alle patiënten/verzorgers die naar verwachting Lutathera krijgen toegediend, in elke lidstaat waar Lutathera op de markt wordt gebracht, toegang hebben tot voorlichtingsmateriaal voor patiënten of dat het aan hen wordt verstrekt, met daarbij:

- De bijsluiter
- Patiëntengids

De patiëntengids moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Korte inleiding tot de behandeling en de toedieningsprocedure
- Informatie over de voorzorgsmaatregelen die de patiënt dient te nemen voor, tijdens en na de toedieningsprocedure, in het ziekenhuis en thuis, om onnodige blootstelling aan straling voor henzelf en de mensen in hun omgeving tot een minimum te beperken.
- Informatie dat PRRT tijdens of na de behandeling ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, en dat elke bijwerking aan de arts dient te worden gemeld.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

AFSCHERMENDE LOODCONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie
Lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml bevat 370 MBq lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide op het tijdstip van kalibratie.
Volumetrische activiteit op het tijdstip van kalibratie: 370 MBq/ml - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumacetaat, gentsinezuur, ascorbinezuur, pentetinezuur, natriumchloride 9 mg/ml injectie, natriumhydroxide, water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
Injectieflacon nr.: {X}
Volume: {Y} ml
Activiteit op het tijdstip van infusie: {Z} MBq - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Injectieflacon voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {DD MM JJJJ uu:mm UTC}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen ioniserende straling (loden afscherming).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1226/001

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie
Lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Injectieflacon voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {DD MM JJJJ uu:mm UTC}

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacon nr.: {X}
Volume: {Y} ml
Volumetrische activiteit op het tijdstip van kalibratie: 370 MBq/ml - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}
Activiteit op het tijdstip van infusie: {Z} MBq - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

6. OVERIGE



Fabrikant

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

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

Italië

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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie Lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw specialist voor nucleaire geneeskunde onder wiens toezicht deze procedure plaatsvindt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw specialist voor nucleaire geneeskunde.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lutathera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lutathera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lutathera is een radiofarmaceutisch geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde tumoren (gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren), die niet door middel van een operatie volledig uit uw lichaam verwijderd kunnen worden, die in uw lichaam zijn uitgezaaid (gemetastaseerd) en die niet meer reageren op uw huidige behandeling. Het geneesmiddel is alleen effectief als de tumoren somatostatinerceptoren op het oppervlak van hun cellen hebben. Lutathera bindt met deze receptoren en zendt rechtstreeks in de tumorcellen radioactiviteit uit, waardoor ze afsterven.

Het gebruik van Lutathera betekent dat u aan hoeveelheden radioactiviteit wordt blootgesteld. Uw arts en de specialist voor nucleaire geneeskunde zijn van mening dat het klinische voordeel dat u bij de procedure met het radiofarmacon heeft, groter is dan het risico van de straling.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- U bent zwanger
- Uw nierfunctie is ernstig verminderd

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt toegediend.

- Het kan secundaire bloedkanker (myelodysplastisch syndroom of acute leukemie) veroorzaken, wat in zeldzame gevallen nog enkele jaren na afloop van uw behandeling met Lutathera kan optreden.

Wees extra voorzichtig met Lutathera

- als uw nieren of urinewegen niet goed zijn ontwikkeld
- als u lijdt aan urine-incontinentie
- als u een lichte tot matige chronische nierziekte heeft
- als u al eerder een behandeling tegen kanker heeft gekregen (chemotherapie)
- als u een licht veranderde bloedceltelling heeft
- als u uitzaaiing(en) in uw botten heeft
- als u al eerder een behandeling met een radionuclide heeft gekregen
- als u in de afgelopen 5 jaar een andere soort kanker heeft gehad

Behandeling met Lutathera (lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide) kan tumorlysisyndroom veroorzaken als gevolg van een snelle afbraak van tumorcellen. Dit kan resulteren in afwijkende uitslagen van bloedtests, een onregelmatige hartslag, nierfalen of insulten binnen een week na de behandeling. Uw arts zal bloedtests uitvoeren om u op dit syndroom te controleren. Neem contact op met uw arts als u last van spierkrampen, spierzwakte, verwardheid of kortademigheid heeft.

Tenzij uw arts van mening is dat het klinische voordeel van de behandeling groter is dan de mogelijke risico's, krijgt u dit geneesmiddel niet als:

- u eerder al een behandeling met uitwendige bestraling op meer dan 25% van uw beenmerg heeft gekregen
- uw hartfunctie ernstig verminderd is
- uw aantallen bloedcellen ernstig aangetast zijn
- uw leverfunctie ernstig verminderd is
- blijkt dat uw tumor niet voldoende somatostatinerceptoren heeft

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel zijn nog niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Neem contact op met uw specialist voor nucleaire geneeskunde als u jonger bent dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lutathera nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken, waaronder somatostatineanalogen, glucocorticosteroïden (ook wel corticosteroïden genoemd)? Vertel dat dan uw specialist voor nucleaire geneeskunde, omdat ze van invloed kunnen zijn op uw behandeling. Als u somatostatineanalogen gebruikt, kan u worden gevraagd om uw behandeling voor een korte periode stop te zetten en/of aan te passen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw specialist voor nucleaire geneeskunde voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

Lutathera is gecontra-indiceerd voor gebruik bij zwangere vrouwen. Borstvoeding moet vermeden worden tijdens behandeling met dit geneesmiddel. Indien behandeling met Lutathera tijdens de periode van borstvoeding noodzakelijk is, moet het kind van de borst af worden gewend (gespeend). U moet de specialist voor nucleaire geneeskunde vóór de toediening van Lutathera inlichten als de mogelijkheid bestaat dat u zwanger bent, als u een menstruatie heeft overgeslagen of als u borstvoeding geeft.

Bij twijfel is het belangrijk om uw specialist voor nucleaire geneeskunde te raadplegen die toezicht op de procedure zal houden.

Tijdens behandeling met Lutathera en gedurende minimaal de 6 volgende maanden na het einde van de behandeling dienen gepaste maatregelen te worden genomen om een zwangerschap te voorkomen. Dit geldt voor patiënten van beide geslachten.

Vruchtbaarheid

Ioniserende straling van het geneesmiddel kan uw vruchtbaarheid verminderen. Als u na de behandeling kinderen wenst te krijgen, wordt aangeraden om genetisch advies in te winnen. Vóór de behandeling kan aan u worden voorgesteld om uw sperma of eicellen in te vriezen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat Lutathera invloed heeft op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen. Er moet echter wel rekening gehouden worden met uw algemene toestand en de mogelijke bijwerkingen van de behandeling om te beoordelen of u een voertuig kunt besturen of machines kunt bedienen.

Lutathera bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 0,14 mmol (3,2 mg) natrium per ml. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Er zijn strenge wetten voor het gebruiken, hanteren en verwijderen van radiofarmaca (radioactief gemerkte verbindingen). Lutathera zal alleen worden gebruikt in speciale gecontroleerde ruimten. Dit geneesmiddel wordt alleen gehanteerd en aan u gegeven door mensen die zijn opgeleid om het middel veilig te gebruiken. Deze personen letten speciaal op het veilige gebruik van dit geneesmiddel en houden u op de hoogte van wat ze doen.

De aanbevolen dosis is 7.400 MBq (megabecquerel, de eenheid die wordt gebruikt om de mate van radioactiviteit in uit te drukken), die 4 keer wordt gegeven, eenmaal om de 8 weken.

Toediening van Lutathera en uitvoering van de procedure

Lutathera wordt rechtstreeks in een ader toegediend.

Vanwege de straling die tijdens de toedieningsprocedure door dit geneesmiddel wordt uitgezonden, moet u apart gehouden worden van andere patiënten die niet dezelfde behandeling krijgen. De arts zal u laten weten wanneer u de gecontroleerde ruimte of het ziekenhuis kunt verlaten.

Naast de toediening van Lutathera krijgt u ook een infusie met aminozuren om uw nieren te beschermen. Hierdoor kan misselijkheid en braken worden opgewekt, maar u krijgt vóór aanvang van de behandeling ook een injectie om deze symptomen te verminderen.

Duur van de procedure

Uw specialist voor nucleaire geneeskunde zal u informeren over de gebruikelijke duur van de procedure.

De infusie van het geneesmiddel duurt 20 tot 30 minuten, maar de volledige toedieningsprocedure duurt ongeveer 5 uur.

Monitoren van de behandeling

Behandeling met Lutathera kan een invloed hebben op de bloedcellen, de lever en de nieren (zie rubriek 4). Daarom zal uw arts u vragen regelmatig bloedtests te ondergaan om te controleren of u geschikt bent voor deze behandeling en om eventuele bijwerkingen zo vroeg mogelijk op te sporen. Aan de hand van de resultaten kan uw arts beslissen uw behandeling met dit geneesmiddel indien nodig uit te stellen of stop te zetten.

Na de toediening van Lutathera

U wordt gevraagd om voldoende water te drinken (1 glas per uur), wat nodig is om op de dag van de infusie en de dag erna ieder uur te kunnen plassen, en iedere dag te proberen om ontlasting te hebben, om het geneesmiddel uit uw lichaam te verwijderen.

Omdat dit geneesmiddel radioactief is, moet u de hieronder beschreven instructies opvolgen om blootstelling aan straling voor anderen tot een minimum te beperken.

Met de huidige kennis en ervaring op dit gebied en de fysische en farmaceutische eigenschappen van dit geneesmiddel in aanmerking genomen, zijn de gezondheidsrisico's voor uw familieleden en het algemene publiek naar schatting klein. Voor een maximale veiligheid van anderen moet u zich echter wel aan de volgende regels houden. Deze regels zijn het resultaat van veel jaren ervaring in het gebruik van radioactiviteit in de geneeskunde, en ze omvatten aanbevelingen die zijn gedaan door internationale organisaties.

Algemene regel

U moet nauw contact met de mensen met wie u samenleeft voorkomen, en u moet proberen om gedurende 7 dagen nadat u Lutathera heeft gekregen, op een afstand van ten minste één meter te blijven.

Gebruik van toiletten

Toiletten moeten zittend gebruikt worden, ook door mannen. Het is absoluut noodzakelijk om elke keer toiletpapier te gebruiken. Het is ook belangrijk om uw handen te wassen om besmetting van deurklinken te voorkomen. Er wordt sterk aanbevolen om iedere dag ontlasting te hebben en om indien nodig een laxeermiddel te gebruiken. Verder moet u veel drinken en elk uur proberen te plassen op de dag dat u de behandeling heeft gekregen en de dag erna. Volg het advies van uw arts over hoeveel u moet drinken.

Contact met kinderen en zwangere vrouwen

Er wordt sterk aanbevolen om contact met kinderen en zwangere vrouwen gedurende 7 dagen na de toediening te beperken.

Echtgeno(o)t(e) en mensen in de familiekring

Gedurende 7 dagen na de toediening van Lutathera:

- Slaap in aparte bedden op een afstand van ten minste 1 meter. Als uw partner zwanger is, moet deze periode worden verlengd naar 15 dagen.

Borstvoeding

Borstvoeding moet stopgezet worden. Indien behandeling met Lutathera tijdens de borstvoeding noodzakelijk is, moet het kind van de borst af worden gewend (gespeend).

Zwangerschap

Ioniserende straling is gevaarlijk voor de foetus, daarom is zwangerschap een contra-indicatie (reden waarom een bepaalde behandeling of ingreep niet mag worden uitgevoerd). Vruchtbare mannen en vrouwen mogen zich tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden erna niet voortplanten en moeten daarom in die periode effectieve anticonceptie gebruiken.

Mensen die extra hulp nodig hebben

Patiënten die bedlegerig zijn of een verminderde mobiliteit hebben krijgen bij voorkeur hulp van een zorgverlener. Het wordt zorgverleners aanbevolen om tijdens hulpverlening in de badkamer wegwerphandschoenen te dragen gedurende 7 dagen na de toediening. Bij gebruik van speciale medische hulpmiddelen zoals katheters, colostomiezakjes (stomazakjes), ondersteek, waterspuit of wat dan ook besmet kan raken door uw lichaamsvloeistoffen, moeten deze onmiddellijk in het toilet geleegd worden en daarna gereinigd worden. Als iemand u helpt bij het opruimen van braaksel, bloed, urine of ontlasting, moet hij/zij plastic handschoenen dragen. De handschoenen moeten daarna worden weggegooid in een speciale plastic afvalzak (volgens de aanbeveling in de onderstaande rubriek 'Aanbevelingen voor afval').

Afwas en badkamerspullen

Neem gedurende 7 dagen na de behandeling speciale voorzorgsmaatregelen:

- Spoel alle doekjes en/of toiletpapier onmiddellijk na gebruik door het toilet,
- Was uw handen altijd goed na gebruik van het toilet,
- Neem elke dag een douche,
- Spoel alle doekjes of andere artikelen die iets van uw lichaam bevatten, zoals bloed, urine en ontlasting door het toilet. Artikelen die niet door het toilet gespoeld mogen worden, zoals

- maandverband en ander verband, moeten in speciale plastic afvalzakken (volgens de aanbeveling in de onderstaande rubriek 'Aanbevelingen voor afval') worden geplaatst.
- Was uw ondergoed, pyjama, lakens en andere kleding die zweet, bloed of urine bevatten apart van de was van andere huisgenoten, en gebruik een standaard wasprogramma. U hoeft geen bleekmiddel te gebruiken en u hoeft de was niet extra te spoelen.

Aanbevelingen voor afval

Houd de speciale plastic afvalzakken apart van het andere afval en houd de zakken uit de buurt van kinderen en dieren.

Een personeelslid van het ziekenhuis zal u vertellen waar u deze afvalzakken moet laten. Het is mogelijk dat u wordt gevraagd om de zak terug te brengen naar het centrum waar u behandeld bent, of u mag de zak na 70 dagen weggooien net als het andere huishoudelijke afval.

Ziekenhuisopname en spoedeisende hulp

Indien u om wat voor reden dan ook spoedeisende medische hulp nodig heeft of onverwacht in het ziekenhuis moet worden opgenomen in de 3 maanden na uw behandeling, moet u het medisch personeel inlichten over de aard, de datum en de dosis van uw radioactieve behandeling. Neem altijd uw ontslagbrief mee om dat gemakkelijker te maken.

Reizen

Neem altijd ten minste 3 maanden na uw behandeling de ontslagbrief met u mee als u op reis gaat.

De specialist voor nucleaire geneeskunde zal u laten weten of u nog andere speciale voorzorgen moet treffen nadat u dit geneesmiddel gekregen heeft. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw specialist voor nucleaire geneeskunde.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Een overdosis is onwaarschijnlijk omdat u slechts één dosis Lutathera krijgt toegediend die precies is afgemeten door de specialist voor nucleaire geneeskunde die toeziet op de toedieningsprocedure. In geval van een overdosis krijgt u echter de daarvoor aangewezen behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de specialist voor nucleaire geneeskunde die toeziet op de procedure.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen van Lutathera houden voornamelijk verband met radioactiviteit.

De vaakst voorkomende bijwerking die wordt gezien bij patiënten die worden behandeld met Lutathera is het effect op het beenmerg. Dit kan leiden tot een afname van het aantal van verschillende soorten bloedcellen, voornamelijk van de rode bloedcellen (verantwoordelijk voor het vervoeren van zuurstof van de longen naar de verschillende organen), de bloedplaatjes (een speciale cel die helpt bij de bloedstolling), en andere bloedcellen zoals witte bloedcellen (helpen bij de bestrijding van infecties). Dit gebeurt bij veel patiënten en is meestal tijdelijk. In zeldzame gevallen kan de afname van het aantal bloedcellen echter langdurig en/of blijvend zijn.

Als gevolg van een afname van het aantal van verschillende soorten bloedcellen kunt u risico lopen op bloedingen, vermoeidheid, kortademigheid en infecties. Als dit bij u optreedt, kan uw arts beslissen de toediening van de behandeling uit te stellen of stop te zetten.

Andere bijwerkingen zijn: misselijkheid en braken (meestal gedurende de eerste 24 uur) en een verminderde eetlust.

Een mogelijke uitgestelde (na de eerste 24 uur) bijwerking van de straling is vermoeidheid.

Daarnaast is het als gevolg van het afsterven en uiteenvallen van de kwaadaardige cellen door de behandeling, mogelijk dat u last krijgt van een overmatige afgifte van hormonen uit deze cellen.

Daardoor worden symptomen die verband houden met neuro-endocriene tumoren zoals diarree,

overmatig blozen (plotselinge roodheid van gezicht en hals) en opvliegers, ontregeling van de hartslag, kortademigheid, enz. veroorzaakt of versterkt. Mocht u last krijgen van dergelijke symptomen, breng uw arts dan onmiddellijk op de hoogte. Mogelijk vraagt hij/zij u om ter observatie en indien nodig voor behandeling in het ziekenhuis te blijven.

Hieronder volgt een samenvatting van de bijwerkingen in volgorde van frequentie:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

Misselijkheid, braken, vermoeidheid, laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), laag aantal witte bloedcellen (lymfopenie), laag aantal rode cellen (anemie/bloedarmoede), verminderde eetlust, afname van het aantal van alle bloedcellen (pancytopenie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Laag aantal witte bloedcellen (leukopenie of neutropenie), spierpijn, tijdelijke gedeeltelijke haaruitval (alopecia), abdominale distensie (opgeblazen gevoel), diarree, duizeligheid, reactie of zwelling op de injectieplaats, verstoorde smaak, pijn op de plaats van de injectie, hoofdpijn, hoge of lage bloeddruk, perifeer oedeem (in ledematen, handen/voeten), afwijkende uitslagen van bloedtest voor de nieren (verhoogde creatinine), buikpijn (algemeen en in bovenbuik), verstopping, afwijkende uitslagen van bloedtest voor de lever, overmatig blozen en opvliegers, verhoogd suikergehalte in het bloed, flauwvallen, nierfalen (inclusief acuut letsel), uitdroging, brandend maagzuur (dyspepsie), bloed in de urine, afwijkende uitslagen van urineonderzoek (aanwezigheid van serumeiwitten), verminderde schildklierfunctie, kortademigheid, maagontsteking (gastritis), abnormaal grote hoeveelheden galpigment (bilirubine) in het bloed (hyperbilirubinemie), afwijkende bloedtestuitslagen (hypomagnesiëmie en hyponatriëmie), griepachtige ziekte, koude rillingen, beenmergkanker (myelodysplastisch syndroom), bloedtransfusie.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Pijn, pijn in de onderbuik, ongemak in de buik, pijn in het maag-darmkanaal, abnormale ophoping van vocht in de buik, darmverstopping (vooral de kronkeldarm), mond-keelpijn, ontsteking van mond en lippen, droge mond, verandering in de reuk, abnormale werking van de alvleesklier, acute alvleesklierontsteking, ontsteking van de dikke darm, bloed in de ontlasting, zwarte ontlasting, angst, snelle en onregelmatige hartslag, hartkloppingen, ongemak in de borstkas, ontsteking van het slijmvlies van de ogen (bindvliesontsteking/conjunctivitis), oogaandoeningen, droge huid, overmatig transpireren, gegeneraliseerde jeuk (over het gehele lichaam), bloeditstoringen in de huid of slijmvliezen (trombocytopenische purpura), lokale zwelling en zwelling van het gezicht, kriebelend of tintelend gevoel (prikkend, brandend, tintelend of doof gevoel), verminderde werking van de hersenen door een leverziekte, afwijkende uitslagen van bloedonderzoek (verhoogd natriumgehalte, verlaagd fosfatasegehalte, verhoogd calciumgehalte, verlaagd calciumgehalte, verlaagd albuminegehalte, kalium verlaagd, ureum verhoogd, geglycosyleerde hemoglobine verhoogd, hematocriet verlaagd, aanwezigheid van catecholaminen, C-reactieve proteïne verhoogd, creatinefosfokinase verhoogd, lactaatdehydrogenase verhoogd), laag suikergehalte in het bloed, winderigheid, afwijkende urinetestuitslagen (aanwezigheid van leukocyten), verhoogde gehalten van parathyroïd hormoon in het bloed, acute of chronische abnormale woekering (proliferatie) van leukocyten (soorten witte bloedcellen), uiteenvallen of vernietiging van cellen (tumorlysisyndroom), koorts, uitslag, bleekheid van de huid, perifere koude, slaapstoornissen (slaperig gevoel) hallucinaties, urine-incontinentie, verwijding van de bloedvaten, draaiduizeligheid, malaise, stoornissen als gevolg van uiteenvallen van de tumor, gewichtsverlies, beenmergkanker (acute myeloïde leukemie), beenmergfalen, blaasontsteking (cystitis), overlijden, hartaanval, longontsteking, ongewoon grote vochtophoping rond de longen (pleurale effusie), toegenomen productie van slijm (sputum), stoornissen in de werking van de nier of pre-renale nierinsufficiëntie (onvoldoende werking van de nieren, veroorzaakt door verminderde doorbloeding van de nier), spierspasmen, carcinoïde crisis, abnormaal gevoel, fysieke handicap, desoriëntatie, abnormaal electrocardiogram (QT-verlenging), cardiogene shock (toestand door acuut hartfalen), bloeddrukdaling door bijvoorbeeld snel opstaan uit een zittende of liggende houding, die zich soms uit in duizeligheid (orthostatische hypotensie), flebitis (ontsteking van een ader), verstikkingsgevoel, bloed braken, abnormale galstroom van de lever naar de twaalfvingerige darm (cholestase), leverletsel of leverstuwings, abnormaal hoge zuurgraad van het bloed en andere lichaamsweefsels (metabole acidose), sleutelbeenfractuur, operatieve/medische ingrepen zijn in

uitzonderlijke gevallen gemeld (poliepverwijdering, plaatsing van stent, plaatsing tube in maag-darmkanaal, dialyse, drainage van buikholte en abcesdrainage).

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw specialist voor nucleaire geneeskunde. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals:

Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; Website: www.lareb.nl

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

U hoeft dit geneesmiddel niet te bewaren. Dit geneesmiddel wordt onder de verantwoordelijkheid van de specialist bewaard in een geschikte omgeving. Radiofarmaca worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor de specialist.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik Lutathera niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen straling.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide. Eén ml oplossing voor infusie bevat 370 MBq lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide op de datum en het tijdstip van kalibratie.
- De andere stoffen in dit middel zijn azijnzuur, natriumacetaat, gentsinezuur, ascorbinezuur, diethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA), 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie, water voor injecties (zie rubriek 2 'Lutathera bevat natrium').

Hoe ziet Lutathera eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lutathera is een heldere en kleurloze oplossing voor infusie, geleverd in een kleurloze glazen injectieflacon, afgesloten met een rubberen stop en verzegeld met een aluminium dop.

Elke injectieflacon bevat een volume van 20,5 tot 25,0 ml oplossing, overeenkomend met een activiteit van 7.400 MBq op de datum en het tijdstip van infusie.

De injectieflacon is in een plastic, verzegelde, afschermdende loodcontainer geplaatst.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630 Saint Genis Pouilly

Frankrijk

Fabrikanten

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Spanje

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De volledige SPC van Lutathera is meegeleverd als apart document in de verpakking van het product, met als doel om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aanvullende wetenschappelijke en praktische informatie te verstrekken met betrekking tot de toediening en het gebruik van dit radiofarmacon.

Raadpleeg de SPC.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van een cumulatieve review van alle gevallen van tumorlyssyndroom, heeft de vergunninghouder één geval geïdentificeerd waarbij een patiënt wordt beschreven met een medische voorgeschiedenis van een carcinoïdtumor van de middendarm met peritoneale en mesenterische metastasen, dehydratie als gevolg van subileus en weinig orale inname gedurende maanden. De patiënt kreeg Lutathera op een niet-gespecificeerde datum en in een onbekende dosis. Tien dagen na de toediening van Lutathera werd de patiënt in het ziekenhuis opgenomen vanwege acuut nierletsel. Het acute nierletsel in de hierboven vermelde setting werd gemeld als zijnde het gevolg van tumorlyssyndroom. De behandeling bestond uit vijf doses rasburicase (zoals gemeld) en werd gemeld als volledig herstel. Het PRAC is van mening dat een waarschuwing dient te worden toegevoegd aan rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken over tumorlyssyndroom, zoals bij de samenvatting van de productkenmerken van andere geneesmiddelen met ^{177}Lu -radioligand. De bijsluiters dienen dienovereenkomstig te worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.