

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lutathera 370 MBq/ml infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml oppløsning inneholder 370 MBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid på datoen og tidspunktet for kalibrering.

Den totale mengden radioaktivitet per endosehetteglass er 7 400 MBq på datoen og klokkeslettet for infusjonen. Gitt den faste volumetriske aktiviteten på 370 MBq/ml, på datoen og klokkeslettet for kalibrering, justeres volumet av løsningen i hetteglasset mellom 20,5 og 25,0 ml for å levere den nødvendige radioaktiviteten på datoen og klokkeslettet for infusjonen.

### Fysiske egenskaper

Lutetium-177 har en halveringstid på 6,647 dager. Lutetium-177 henfaller ved  $\beta^-$ -emisjon til stabil hafnium-177 der den vanligste  $\beta^-$  (79,3 %) har maks. energi på 0,497 MeV. Den gjennomsnittlige beta-energien er ca. 0,13 MeV. Lav gamma-energi avgis også, for eksempel ved 113 keV (6,2 %) og 208 keV (11 %).

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml med oppløsning inneholder 0,14 mmol (3,2 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.  
Klar, fargeløs til lett gul løsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Lutathera er indisert for behandling av inoperable eller metastatiske, progressive, høyt differensierte (G1 og G2), somatostatinreseptorpositive gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer (GEP-NET) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Lutathera skal kun administreres av personer som er autoriserte til å håndtere radiofarmasøytika i dedikerte kliniske omgivelser (se pkt. 6.6) og etter at pasienten er vurdert av en kvalifisert lege.

### Pasientidentifisering

Før oppstart av behandling med Lutathera, må overuttrykk av somatostatinreseptor i tumorvevet med et tumoropptak på minst like mye som normalt leveropptak bekreftes med bildediagnostikk (scintigrafi eller positron-emisjonstomografi [PET]).

## Dosering

### Voksne

Anbefalt behandlingsregime for Lutathera hos voksne består av 4 infusjoner på 7 400 MBq hver. Anbefalt intervall mellom hver administrasjon er 8 uker.

Informasjon om dosejusteringer for å håndtere alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger gis i det respektive avsnittet under.

### Aminosyreoppløsning

For å beskytte nyrene, må en aminosyreoppløsning administreres intravenøst over 4 timer. Infusjonen av aminosyreoppløsningen skal begynne 30 minutter før oppstart med infusjon av Lutathera.

Aminosyreoppløsningen kan tilberedes som et sammensatt produkt etter sykehusets praksis for tilberedning av sterile legemidler og i henhold til sammensetningen spesifisert i tabell 1.

**Tabell 1** Sammensetning av sammensatt aminosyreoppløsning

Sammensetning	Mengde
L-lysin HCl	25 g*
L-arginin HCl	25 g**
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller vann til injeksjonsvæsker	1 liter
*tilsvarer 20,0 g lysin **tilsvarer 20,7 g arginin	

Eventuelt kan kommersielt tilgjengelige aminosyreoppløsninger benyttes hvis de er i samsvar med spesifikasjonen beskrevet i tabell 2.

**Tabell 2** Spesifikasjon av kommersielt tilgjengelige aminosyreoppløsninger

Egenskaper	Spesifikasjon
L-lysin HCl-innhold	Mellom 18 og 25 g*
L-arginin HCl-innhold	Mellom 18 og 25 g**
Volum	1 til 2 liter
Osmolalitet	< 1 200 mOsmol/kg
*tilsvarer 14,4-20 g lysin **tilsvarer 14,9-20,7 g arginin	

En aminosyreoppløsning som inneholder kun lysin og arginin i mengder spesifisert i tabell 1 anses for å være det foretrukne legemidlet på grunn av det lavere totale volumet som skal infunderes og lavere osmolalitet.

### Overvåking av behandling

Før hver administrasjon og under behandlingen, kreves laborietester for å evaluere pasientens tilstand på nytt og tilpasse den terapeutiske protokollen ved behov (dose, infusjonsintervall, antall infusjoner).

Et minimum av følgende laborietester kreves før hver infusjon:

- Hematologi (hemoglobin [Hb], antall hvite blodceller, blodplattetall)
- Nyrefunksjon (serumkreatinin og kreatininclearance)
- Leverfunksjon (alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT], serum albumin, bilirubin)

Disse laboratorietestene skal utføres minst én gang i løpet av de 2 til 4 ukene før administrasjon, og kort tid før administrasjonen. Det anbefales også å utføre disse testene hver 4. uke i minst 3 måneder etter den siste infusjonen av Lutathera, og deretter hver 6. måned, for å kunne påvise mulige forsinkede bivirkninger (se pkt. 4.8). Dosering må kanskje endres basert på testresultatene.

### Dosejustering

Håndtering av alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger kan kreve midlertidig doseavbrudd, utvidelse av doseringsintervallet fra 8 uker til 16 uker, dosereduksjon eller permanent seponering av behandlingen med Lutathera (se tabell 3 og figur 1).

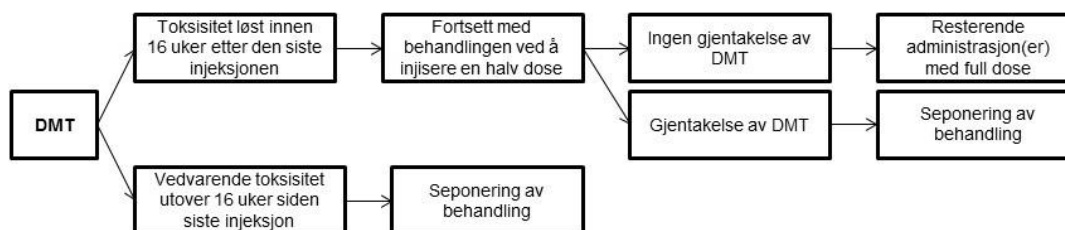
**Tabell 3 Anbefalte dosejusteringer for Lutathera på grunn av bivirkninger**

Bivirkning	Alvorlighetsgrad av bivirkning	Dosejustering
Trombocytopeni	Grad 2 (blodplatetall < 75 - 50 x 10 <sup>9</sup> /liter) <sup>1</sup>	Utsett dosen til komplett eller partiell bedring (grad 0 til 1).  Gjenoppta Lutathera med dosen 3 700 MBq (100 mCi) hos pasienter med komplett eller partiell bedring. Hvis den reduserte dosen ikke fører til trombocytopeni av grad 2, 3 eller 4, administrer 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera ved neste dose.  Seponer Lutathera permanent ved trombocytopeni av grad 2 eller høyere som krever en utsettelse av behandlingen på 16 uker eller lenger.
	Grad 3 (blodplatetall < 50 - 25 x 10 <sup>9</sup> /liter)	
	Grad 4 (blodplatetall < 25 x 10 <sup>9</sup> /liter)	
	Tilbakevendende grad 2, 3 eller 4	Seponer Lutathera permanent.
Anemi eller nøytropeni	Grad 3 (Hb < 8,0 g/dl) <sup>1</sup> ; transfusjon indisert	Utsett dosen til komplett eller partiell bedring (grad 0, 1 eller 2).  Gjenoppta Lutathera med dosen 3 700 MBq (100 mCi) hos pasienter med komplett eller partiell bedring. Hvis den reduserte dosen ikke fører til anemi eller nøytropeni av grad 3 eller 4, administrer 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera ved neste dose.  Seponer Lutathera permanent ved anemi eller nøytropeni av grad 3 eller høyere som krever utsettelse av behandlingen på 16 uker eller lenger.
	Grad 4 (livstruende konsekvenser)	
	Grad 3 (absolutt nøytrofiltall [ANC] < 1,0 - 0,5 x 10 <sup>9</sup> /liter)	
	Grad 4 (ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /liter)	
	Tilbakevendende grad 3 eller 4	Seponer Lutathera permanent.
Nyretoksisitet	Definert som: • Kreatininclearance lavere enn 40 ml/min <sup>1</sup> ; beregnet med Cockcroft-Gault med faktisk kroppsvekt, eller	Utsett dosen til komplett bedring eller retur til baseline.  Gjenoppta Lutathera med dosen 3 700 MBq (100 mCi) hos pasienter med komplett bedring eller retur til baseline. Hvis den reduserte dosen ikke fører til nyretoksisitet, administrer 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera ved neste dose.  Seponer Lutathera permanent ved nyretoksisitet som krever en utsettelse av behandlingen på 16 uker eller lenger.
	• 40 % økning fra baseline serumkreatinin, eller	
	• 40 % reduksjon fra baseline kreatininclearance, beregnet med Cockcroft-Gault med faktisk kroppsvekt.	
	Tilbakevendende nyretoksisitet	Seponer Lutathera permanent.

Levertoksisitet	Definert som: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubinemi høyere enn 3 ganger øvre normalområde (grad 3 eller 4)<sup>2</sup>, eller</li> <li>• Albuminemi<sup>2</sup> lavere enn 30 g/liter med internasjonal normalisert ratio (INR) &gt; 1,5</li> </ul>	Utsett dosen til komplett bedring eller retur til baseline  Gjenoppta Lutathera med dosen 3 700 MBq (100 mCi) hos pasienter med komplett bedring eller retur til baseline. Hvis den reduserte Lutatheradosen ikke fører til levertoksisitet, administrer 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera ved neste dose.  Seponer Lutathera permanent ved levertoksisitet som krever utsettelse av behandlingen på 16 uker eller lenger.
	Tilbakevendende levertoksisitet	Seponer Lutathera permanent.
Enhver annen CTCAE* grad 3 eller grad 4 toksisitet som muligens er forbundet med Lutathera	Grad 3 eller 4	Utsett dosen til komplett eller partiell bedring (grad 0 til 2).  Gjenoppta Lutathera med dosen 3 700 MBq (100 mCi) hos pasienter med komplett eller partiell bedring. Hvis den reduserte dosen ikke fører til grad 3 eller 4 toksisitet, administrer 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera ved neste dose.  Seponer Lutathera permanent ved toksisitet av grad 3 eller høyere som krever utsettelse av behandlingen på 16 uker eller lenger.
	Tilbakevendende grad 3 eller 4	Seponer Lutathera permanent.

<sup>1</sup> De samme grenseverdiene gjelder også for baselineverdier ved tidspunkt for oppstart av behandling (se pkt. 4.4).  
<sup>2</sup> Hvis de samme grenseverdiene ses ved baseline, skal oppstart av behandling vurderes ut fra en nytte-risiko-vurdering (se pkt. 4.4).  
 \* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute

**Figure 1 Oversikt over instruksjoner for dosejusteringer**



DMT: Dosemodifiserende toksisitet

Andre grunner til å vurdere midlertidig avbrudd i dosen med Lutathera inkluderer interkurrent sykdom (f. eks urinveisinfeksjon) som ut fra legens vurdering kan øke risikoen forbundet med administrasjon av Lutathera, og som bør gå over eller bli stabilisert før behandling settes i gang igjen, eller større operative inngrep. Ved slike inngrep bør behandlingen utsettes til 12 uker etter operasjonsdatoen.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter som er 65 år eller eldre siden klinisk erfaring ikke har identifisert forskjeller i respons hos eldre og yngre pasienter. Men siden økt risiko for hematotoksisitet er beskrevet i eldre pasienter ( $\geq 70$  år), anbefales tett oppfølging for rask dosetilpasning (DMT) i denne populasjonen.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Nøye vurdering av aktiviteten som skal administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kreves, siden det er mulighet for økt strålingseksponering hos disse pasientene. Den farmakokinetiske profilen og sikkerhetsprofilen til lutetium (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom har ikke vært undersøkt. Behandling med Lutathera er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nyresvikt med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.3). Behandling med Lutathera er ikke anbefalt hos pasienter med kreatininclearance < 40 ml/min ved baseline (beregnet med Cockcroft-Gault). Det er ikke anbefalt å justere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance ≥ 40 ml/min. Da det er kjent at dette legemidlet i stor grad skiller ut via nyrene, skal imidlertid nyrefunksjonen overvåkes hyppigere under behandlingen siden disse pasientene kan ha en høyere risiko for toksisitet.

For ytterligere detaljer om behandlingen av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se tabell 3 i pkt. 4.2 og pkt. 4.4.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Nøye vurdering av aktiviteten som skal administreres for pasienter med nedsatt leverfunksjon kreves, siden det er mulighet for økt strålingseksponering hos disse pasientene. Det er ikke anbefalt å justere dosen hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Den farmakokinetiske profilen og sikkerheten til lutetium (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 3 ganger øvre normalområde uavhengig av ASAT nivå) har ikke vært undersøkt. Disse pasientene bør derfor bare behandles med Lutathera etter en grundig nytte-risikovurdering. For ytterligere detaljer om behandlingen av pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, se tabell 3 i avsnitt 4.2 og pkt. 4.4.

### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Lutathera i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen behandling av GEP-NETs (ekskludert nevroblastom, nevroanglioblastom, og feokromocytom).

### Administrasjonsmåte

Lutathera er til intravenøs bruk. Det er et radiofarmasøytisk legemiddel som er klart til bruk, kun til engangsbruk.

Lutathera må administreres som en langsom, intravenøs infusjon over ca. 30 minutter, samtidig med at aminosyreoppløsning administreres via kontralateral, intravenøs infusjon. Dette legemidlet må ikke injiseres som bolus.

Premedisinering med en antiemetika bør injiseres minst 30 minutter før start av infusjon av aminosyreoppløsningen for å oppnå full antiemetisk effekt av det valgte legemidlet i henhold til den respektive produktinformasjonen.

Anbefalt infusjonsmetode for administrasjon av Lutathera er gravitasjonsmetoden som er beskrevet mer detaljert senere i dette punktet. Behandlende leger kan bruke andre metoder som vurderes som hensiktsmessige og trygge, inkludert bruk av infusjonspumper, særlig når dosereduksjon er nødvendig. Under administrasjonen bør anbefalte forsiktighetsregler for strålesikkerhet tas uavhengig av infusjonsmetode (se pkt. 6.6).

Lutathera skal infunderes direkte fra dens originale beholder. Hetteglasset må ikke åpnes, og oppløsningen må ikke overføres til en annen beholder. Under administrasjonen bør kun engangsmaterialer brukes.

Legemidlet skal infunderes gjennom et intravenøst venekateter kun for infusjon av dette legemidlet.

### Krav

#### *Oppbevaring av hetteglasset*

- Enten i en beholder laget av polymetylmetakrylat (PMMA), en transparent beholder som beskytter mot stråling, som gir mulighet for direkte visuell inspeksjon av hetteglasset.
- Eller i blybeholderen som Lutathera leveres i.

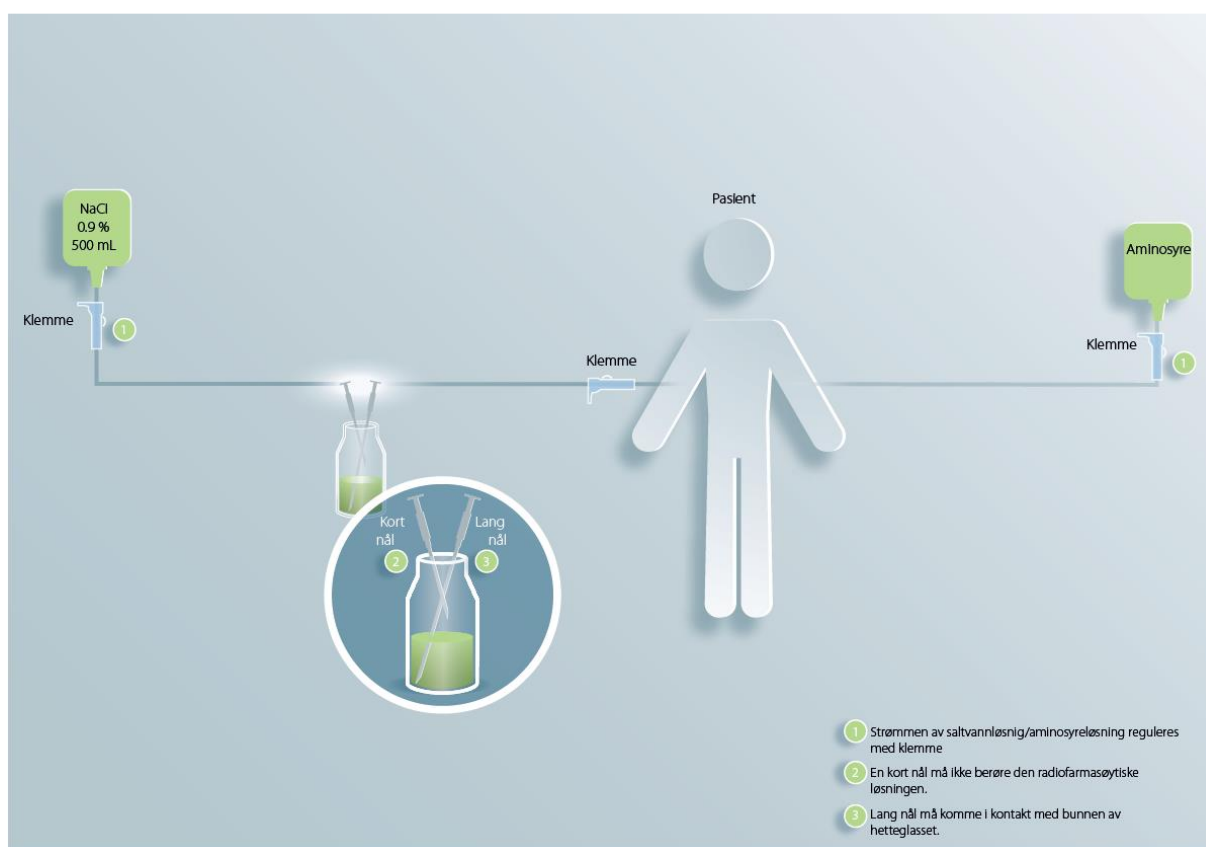
#### *Klargjøring av rom og utstyr:*

- Administrasjonsrom:
  - Gulvet og møblene skal dekket til med silkepapir for å unngå utilsiktet kontaminasjon.
- Legemidler som skal administreres:
  - Ett hetteglass med Lutathera
  - Én pose natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (500 ml)
  - Pose(r) med aminosyreoppløsning
  - Antiemetika
- Utstyr og apparater til behandling:
  - To infusjonsstativ
  - Én lang nål (anbefalt 90 - 100 mm, 18 gauge)
  - Én kort nål (anbefalt 25 mm, 20 gauge)
  - To intravenøse gravitasjonsinfusjonssett med en klemme til å regulere eller stoppe strømmen (én for Lutathera, én for administrasjon av aminosyreoppløsning)
  - To perifere, intravenøse plastkatetre
  - Én steril slange med klemme for å regulere eller stoppe strømmen
  - En tang (for håndtering av hetteglass med Lutathera)
  - Kalibrert radioaktivitetsmålesystem og geigerteller for å overvåke radioaktiviteten til Lutathera

### Prosedyre for tilkobling av slange til hetteglass med Lutathera (se også figur 2)

- Slangene skal forhåndsfylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og deretter kobles til et venøst kateter som er satt inn i pasientens arm på forhånd.
- Infusjonssettet skal kobles til posen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og fylles ved å åpne klemmen.
- Den korte nålen skal settes inn i hetteglasset med Lutathera slik at den ikke kommer i berøring med den radiofarmasøytiske oppløsningen. Dette vil utjevne trykket og dermed redusere risikoen for lekkasje.
- Den korte nålen skal deretter kobles til det forhåndsfylte infusjonssettet.
- Den lange nålen skal kobles til den forhåndsfylte slangelinjen og deretter settes inn i hetteglasset med Lutathera slik at den kommer i kontakt med bunnen av hetteglasset. Da vil du kunne trekke ut hele den radiofarmasøytiske oppløsningen.
- Strømmen av den radiofarmasøytiske oppløsningen skal reguleres med klemmene.

**Figur 2 Gravitasjonsmetoden – oversikt over prosedyre for slangekobling**





#### Administrasjonsprosedyre (gravitasjonsmetode)

Under infusjonen øker tilførselen av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning trykket i hetteglasset med Lutathera, og underletter strømmen av Lutathera inn i kateteret som er satt inn i pasientens perifere vene.

Det anbefales å nøye overvåke vitale tegn under infusjonen.

1. To intravenøse plastkatetre skal settes inn i pasientens perifere vener, ett i hver arm.
2. Katetrene skal kobles til infusjonssettene (ett for Lutathera, ett for aminosyreoppløsningen).
3. Premedisinering med antiemetika bør administreres minst 30 minutter før infusjon av aminosyreoppløsning startes (se pkt. 4.2).
4. Administrasjonen av aminosyreoppløsningen skal initieres 30 minutter før infusjonen med Lutathera, med en infusjonshastighet på 250 til 500 ml/t (avhengig av volum). Aminosyreoppløsningen skal administreres over et tidsrom på 4 timer. Ved alvorlig kvalme eller oppkast under infusjon med aminosyreoppløsning, kan et antiemetikum av en annen farmakologisk klasse administreres.
5. Radioaktivitet i hetteglasset med Lutathera skal måles umiddelbart før infusjon med et kalibrert radioaktivitetsmålingssystem.
6. Infusjonen med Lutathera bør starte 30 minutter etter initieringen av infusjonen med aminosyreoppløsningen, med en infusjonshastighet på ca. 400 ml/t (denne infusjonshastigheten er referansehastigheten, infusjonen bør starte med en lavere hastighet på < 100 ml/t de første 5 til 10 minuttene, og bør så økes avhengig av pasientens venøse status). Lutathera bør administreres over et tidsrom på  $30 \pm 10$  minutter. Konstant trykk inne i hetteglasset bør opprettholdes under hele infusjonen.
7. Administrasjon av Lutathera bør initieres ved først å åpne slangen som er koblet til pasientens perifere vene, og deretter åpne infusjonssettet som er koblet til natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Stativets høyde bør justeres for å kompensere for mulig økning eller reduksjon av trykk inne i hetteglasset. Pasientens arm bør om mulig ikke beveges (kraftig bøyning eller strekk kan føre til venekompresjon).
8. Strømmen av Lutathera fra hetteglasset til pasienten bør overvåkes under hele infusjonen. Kort tid etter at infusjonen er startet, bør radioaktivitetsutslippet over pasientens brystkasse måles med en geigerteller for å sjekke om det finnes Lutathera i blodbanen. Etterfølgende sjekk av radioaktivitetsutslipp bør utføres ca. hvert 5. minutt på nivå med pasientens brystkasse og hetteglasset. Under infusjonen skal radioaktivitetsutslippet fra pasientens brystkasse øke jevnt mens det fra hetteglasset med Lutathera reduseres.
9. For å sikre komplett administrasjon, skal det opprettholdes gjevnt trykk i hetteglasset med Lutathera. Nivået av oppløsning i hetteglasset skal forbli konstant under hele infusjonen. Visuelle inspeksjoner av nivået av injeksjonsvæske, oppløsning skal gjentas under administrasjon ved direkte visuell kontroll (når en PMMA-beholder benyttes) eller ved hjelp av en tang for å håndtere hetteglasset (når transportbeholderen av bly brukes).
10. Infusjonen bør stoppes når radioaktivitetsutslippet fra hetteglasset er stabilt i flere minutter (eller ved to etterfølgende målinger). Dette er den eneste parameteren som kan benyttes for å avgjøre om prosedyren er fullført. Volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som kreves til å fullføre infusjonen, kan variere.
11. Total aktivitet som er administrert tilsvarer aktiviteten i hetteglasset før infusjonen, minus aktiviteten som er igjen i hetteglasset etter infusjonen. Målingene skal utføres med et kalibrert system.

Følgende tabell oppsummerer hele administrasjonsprosedyren for Lutathera som kreves ved gravitasjonsmetoden:

**Tabell 4 Prosedyre for administrasjon av antiemetikum, aminosyreoppløsning og Lutathera**

Administrerte midler	Starttidspunkt (min)	Infusjonshastighet (ml/t)	Varighet
Antiemetikum	Minst 30 minutter før aminosyreoppløsning	I henhold til preparatomtalen	I henhold til preparatomtalen
Aminosyreoppløsning, enten ekstemperert sammensatt (1 liter) eller kommersiell (1 til 2 liter)	0	250 – 500 avhengig av volum	4 timer
Lutathera med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning	30	Opptil 400	30 ± 10 minutter

For instruksjoner om tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

For pasientforberedelser, se pkt. 4.4.

For anbefalinger ved ekstravasasjon, se pkt. 4.4.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Konstatert eller mistenkt graviditet eller når graviditet ikke er utelukket (se pkt. 4.6)
- Nyresvikt med kreatininclearance < 30 ml/min

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Individuell beregning av fordel/risiko

For hver pasient må strålingseksponeringen kunne begrunnes med den forventede fordel. Aktiviteten som er administrert skal i alle tilfeller være så lav som rimelig mulig for å oppnå ønsket terapeutisk effekt.

Ut fra virkningsmekanismen og toleranseprofilen til Lutathera, er det ikke anbefalt å starte behandling med Lutathera hos pasienter med somatostatinreseptor-negative eller blandede viscerale lesjoner i henhold til somatostatinreseptor bildediagnostikk.

#### Myelosuppresjon

På grunn av potensialet for uønskede effekter, skal blodtelling utføres ved baseline, under behandling og inntil eventuell toksisitet går over (se pkt. 4.2). Pasienter med nedsatt hematologisk funksjon og pasienter som tidligere har fått kjemoterapi eller ekstern stråleterapi (som omfatter mer enn 25 % av beinmargen), kan ha høyere risiko for hematologisk toksisitet under behandling med Lutathera. Oppstart av behandling er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt hematologisk funksjon ved baseline (f. eks Hb < 4,9 mmol/l eller 8 g/dl, blodplattetall < 75 g/l eller  $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ , eller leukocytall < 2 g/l eller  $2000/\text{mm}^3$ ) (unntatt lymfopeni).

## Myelodysplastisk syndrom og akutt leukemi

Seint oppstått myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt leukemi (AL) har blitt observert etter behandling med Lutathera (se pkt. 4.8). MDS forekom omtrent 29 måneder (9 - 45) og AL forekom omtrent 55 måneder (32 - 125) for AL etter den første infusjonen med Lutathera. Etiologien til disse behandlingsrelaterte sekundære myeloide neoplasmene (t-MNs) er uklar. Faktorer som alder > 70 år, nedsatt nyrefunksjon, cytopenier ved baseline, antall tidligere behandlinger, tidligere eksponering for kjemoterapeutiske midler (spesielt alkylende midler) og tidligere strålebehandling er foreslåtte potensielle risikofaktorer og/eller prediktive faktorer for MDS/AL.

## Nyretoksisitet

Da lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid skilles ut nesten utelukkende via nyrene, er det obligatorisk å samtidig administrere en aminosyreoppløsning som inneholder aminosyrene L-lysin og L-arginin. Aminosyreoppløsningen vil bidra til å redusere reabsorpsjonen av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid gjennom de proksimale tubuli, og resulterer i en signifikant reduksjon i dosen av nyrestråling (se pkt. 4.2). Når anbefalt samtidig infusjon med aminosyreoppløsning leveres over et tidsrom på 4 timer, har en gjennomsnittlig reduksjon i nyrestrålingseksponering på ca. 47 % blitt rapportert. Det anbefales ikke å redusere mengden med aminosyreoppløsning ved justering av dosen med Lutathera.

Pasienter bør oppfordres til å tømme blæren så ofte som mulig under administrasjonen av aminosyreoppløsning og i timene etter administrasjon.

Nyrefunksjon som bestemt av serumkreatinin og beregnet kreatininclearance må evalueres ved baseline, under og minst det første året etter behandling (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline, eller med morfologiske avvik i nyrene eller urinveiene, kan ha høyere risiko for toksisitet. Behandling med Lutathera er ikke anbefalt hos pasienter med kreatininclearance < 40 ml/min (beregnet med Cockcroft-Gault) ved baseline.

Hyppigere overvåking av nyrefunksjonen anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance  $\geq$  40 ml/min (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min bør en økt risiko for forbigående hyperkalemi på grunn av aminosyreoppløsningen tas i betraktning (se Advarsler og forsiktighetsregler vedrørende samtidig administrert, nyrebeskyttende aminosyreoppløsning).

## Levertoksisitet

Siden mange pasienter henvist for behandling med Lutathera har levermetastase, er det vanlig å observere pasienter med endret leverfunksjon ved baseline. Pasienter med levermetastaser eller som allerede har fremskredent nedsatt leverfunksjon, kan ha økt risiko for levertoksisitet på grunn av strålingseksponeringen. Det er derfor anbefalt å overvåke ALAT, ASAT, bilirubin og serumalbumin under behandling (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon ved baseline med enten totalbilirubin > 3 ganger øvre normalområde eller albumin < 30 g/l og INR > 1,5, bør bare behandles med Lutathera etter en grundig nytte-risikovurdering (se pkt. 4.2).

## Overfølsomhet

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller med overfølsomhetsreaksjoner (inkludert isolerte tilfeller med angioødem) hos pasienter behandlet med Lutathera (se pkt. 4.8). Lutathera skal seponeres umiddelbart ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. Egnede legemidler og utstyr til å behandle slike reaksjoner bør være tilgjengelig for umiddelbar bruk.

## Kvalme og oppkast

For å unngå behandlingsrelatert kvalme og oppkast, bør en intravenøs bolus med et antiemetisk legemiddel injiseres minst 30 minutter før start av infusjon av aminosyreoppløsningen for å oppnå full antiemetisk effekt (se pkt. 4.2).

## Samtidig bruk av somatostatinanaloger

Somatostatin og dets analoger binder seg kompetitivt til somatostatinreseptorer og kan påvirke effekten til Lutathera (se pkt. 4.5).

## Nevroendokrine hormonelle kriser

Kriser på grunn av for høy frigivelse av hormoner eller bioaktive stoffer kan forekomme etter behandling med Lutathera, derfor bør observasjon av pasienter gjennom sykehusinnleggelse over natten, vurderes i noen tilfeller (f.eks. pasienter med dårlig farmakologisk symptomkontroll). Ved hormonelle kriser, er anbefalte behandling: intravenøse, høydose-somatostatinanaloger, intravenøse væsker, kortikosteroider og korrigering av elektrolyttforstyrrelser i pasienter med diaré og/eller oppkast.

## Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er rapportert etter behandling med legemidler som inneholder lutetium-177. Pasienter med tidligere nedsatt nyrefunksjon og høy tumorbyrde kan ha høyere risiko og skal behandles med økt forsiktighet. Nyrefunksjon og elektrolyttbalanse skal vurderes ved behandlingsstart og under behandling.

## Regler for beskyttelse mot stråling

Lutathera bør alltid infunderes gjennom et intravenøst kateter som plasseres eksklusivt for infusjonen. Det bør sjekkes før og under infusjon at kateteret er riktig plassert.

Pasienter under behandling med Lutathera bør holdes isolert fra andre under administrasjonen og frem til grensene for utstrålingsutslippet som er stipulert av gjeldende lover er nådd, vanligvis innen 4-5 timer etter administrasjon av legemidlet. Nukleærmedisineren bestemmer når pasienten kan forlate det kontrollerte området av sykehuset, dvs. når strålingseksponeringen til tredjeparter ikke overstiger lovfestede nivåer.

Pasienter skal oppfordres til å urinere så mye som mulig etter administrering av Lutathera. De skal informeres om å drikke rikelig med vann (1 glass hver time) samme dag som infusjonen og dagen etter for å øke eliminasjon. De skal også oppfordres til å ha avføring hver dag og bruke avføringsmiddel om nødvendig. Urin og feces bør avhendes i henhold til nasjonale bestemmelser.

Forutsatt at pasientens hud ikke er kontaminert, for eksempel som følge av lekkasje av infusjonssystemet eller på grunn av urininkontinens, forventes ikke kontaminering med radioaktivitet på huden eller i oppkast. Det anbefales imidlertid at grunnleggende beskyttelsestiltak gjøres ved gjennomføring av standard behandling eller undersøkelser med medisinske apparater eller andre instrumenter som kommer i kontakt med huden (f.eks. elektrokardiogram [EKG]). Det innebærer bruk av hansker, installering av materiale/elektroden før radiofarmasøytisk infusjon startes, bytte av materiale/elektroden etter måling, og til slutt overvåking av utstyrets radioaktivitet etter bruk.

Før pasienten skrives ut, skal nukleærmedisiner forklare de nødvendige reglene for beskyttelse mot stråling og atferd som skal følges for samhandling med andre personer i samme husholdning og allmennheten, i tillegg til de generelle forholdsreglene pasienten må følge under daglige aktiviteter etter behandling (som oppgitt i neste punkt og i pakningsvedlegget) for å minimere andre personers strålingseksponering.

Nær kontakt (mindre enn 1 meter) med andre personer skal begrenses i 7 dager etter hver administrering av Lutathera. Nær kontakt (mindre enn 1 meter) med barn og/eller gravide kvinner skal begrenses til mindre enn 15 minutter per dag i 7 dager. Pasientene skal sove i separate rom uten andre personer i 7 dager etter hver administrering av Lutathera. Pasientene skal ikke sove i samme rom som barn og/eller gravide kvinner i 15 dager.

### Anbefalte tiltak ved ekstravasjon

Vanntette engangshansker bør brukes. Infusjonen av legemidlet må straks avbrytes og administrasjonsenheten (kateter, osv.) fjernes. Nukleærmedisiner og personalet bør informeres. Alt materialet forbundet med administrasjonsenheten skal tas vare på for å måle restradioaktiviteten og aktiviteten som faktisk er administrert, og absorbert dose fastsettes. Området med ekstravasasjon skal tegnes med en vannfast penn og det skal tas et bilde om mulig. Det anbefales også å notere tidspunktet for ekstravasasjon og estimert volum som er ekstravasert.

For å fortsette med infusjon med Lutathera, er det obligatorisk å bruke et nytt kateter, muligens ved å legge den i en kontralateral venøs tilgang.

Ingen ytterligere legemiddel kan administreres på samme side hvor ekstravasasjonen skjedde. For å akselerere spredning av legemidlet og for å forhindre at det stagnerer i vev, anbefales å øke blodstrømmen ved å heve den aktuelle armen. Avhengig av situasjonen, bør det vurderes å aspirere ekstravasasjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning som skylleløsning, eller bruke varme kompresser eller en varmepute på infusjonsstedet for å akselerere vasodilatasjon.

Symptomer, spesielt betennelse og/eller smerte, bør behandles. Avhengig av situasjonen, skal nukleærmedisineren informere pasienten om risikoene knyttet til skade som følge av ekstravasasjon, og gi råd om mulig behandling og nødvendig oppfølging. Området med ekstravasasjon må overvåkes til pasienten er skrevet ut fra sykehuset. Avhengig av alvorlighetsgraden, bør denne hendelsen erklæres som en bivirkning.

### Pasienter med urininkontinens

De første to dagene etter administrasjon av dette legemidlet, bør spesielle forholdsregler tas med pasienter med urininkontinens for å unngå spredning av radioaktiv kontaminasjon. Dette inkluderer håndteringen av materiale som kan være kontaminert med urin.

### Pasienter med hjernemetastaser

Det foreligger ingen effektdata hos pasienter med kjente hjernemetastaser, derfor må individuell nytte-risiko evalueres i disse pasientene.

### Sekundære maligne neoplasmer

Eksposering overfor ioniserende stråling er forbundet med kreftinduksjon og mulighet for utvikling av arvelige defekter. Eksposering overfor strålingsdosen ved behandling kan føre til høyere insidens av kreft og mutasjoner. Det er i samtlige tilfeller nødvendig å forsikre seg om at risikoene ved strålingseksponering er lavere enn risikoene ved selve sykdommen.

### Andre pasienter med risikofaktorer

Pasienter som har noen av tilstandene under, er mer utsatt for å utvikle bivirkninger. Det er derfor anbefalt å monitorere disse pasientene hyppigere under behandlingen. Se tabell 3 ved toksisitet som krever dosejustering.

- Skjelettmetastaser
- Tidligere onkologiske behandlinger med radiometabolitter med <sup>131</sup>I-forbindelser eller annen behandling som bruker ubeskyttede radioaktive kilder
- Sykehistorie med andre maligne tumorer med mindre pasienten vurderes å ha vært i remisjon i minst 5 år.

## Spesifikke advarsler og forsiktighetsregler vedrørende samtidig administrert nyrebeskyttende aminosyreoppløsning

### Hyperkalemi

En forbigående økning av serumkalium-verdier kan forekomme hos pasienter som får arginin og lysin. Vanligvis går verdiene tilbake til normalt innen 24 timer etter oppstart av aminosyreløsningsinfusjonen. Serumkalium skal måles før hver administrering av aminosyreoppløsninger. Ved hyperkalemi, skal pasientens sykehistorie i forhold til hyperkalemi og samtidige legemidler sjekkes. Hyperkalemi må korrigeres i henhold til dette før oppstart av infusjonen.

Ved allerede eksisterende klinisk signifikant hyperkalemi, skal en andre måling bekrefte at hyperkalemien er tilfredsstillende korrigert før infusjon med aminosyreoppløsning. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på hyperkalemi, f.eks. dyspné, svakhet, nummenhet, brystmerter og hjertemanifestasjoner (ledningsavvik og hjertearytmier). Et elektrokardiogram (EKG) skal utføres før pasienten blir utskrevet.

Vitale tegn skal overvåkes under infusjonen uavhengig av serumkalium-verdier ved baseline. Pasienten skal instrueres til å drikke rikelige mengder vann (minst 1 glass hver time) på infusjonsdagen for å opprettholde hydrering og fasilitere utskillelsen av overflødig serumkalium. Hvis symptomer på hyperkalemi utvikles under infusjon med aminosyreoppløsning, skal hensiktsmessige, korrigerende tiltak settes i gang. Ved alvorlig, symptomatisk hyperkalemi, bør seponering av infusjonen med aminosyreoppløsningen vurderes, tatt i betraktning risiko og nytte av nyrebeskyttelse mot akutt hyperkalemi.

### Hjertesvikt

På grunn av potensialet for kliniske komplikasjoner forbundet med volumoverbelastning, bør forsiktighet utvises ved bruk av arginin og lysin hos pasienter med alvorlig hjertesvikt definert som klasse III eller klasse IV i NYHA (New York Heart Association) klassifikasjonen. Pasienter med alvorlig hjertesvikt definert som klasse III eller klasse IV i NYHA-klassifikasjonen bør bare behandles etter en grundig nytte-risikovurdering, tatt i betraktning volumet og osmolaliteten til aminosyreoppløsningen.

### Metabolsk acidose

Metabolsk acidose er observert når sammensatte aminosyreoppløsninger administreres som del av total parenteral ernæring (TPN)-protokoller. Endringer i syre-base-balansen endrer balansen til ekstracellulært-intracellulært kalium, og utvikling av acidose kan være forbundet med raske økninger i plasmakalium.

## Spesifikke advarsler

### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder opptil 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per dose. Dette tilsvarer 4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Forholdsregler med hensyn til miljøfare, se pkt. 6.6.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Somatostatin og dennes analoger bindes kompetitivt til somatostatin-reseptorer og kan påvirke effekten til Lutathera. Administrasjon av langtidsvirkende somatostatin-analoger skal derfor unngås 30 dager før administrasjonen av dette legemidlet. Om nødvendig kan pasienter behandles med korttidsvirkende somatostatinanaloger inntil 24 timer før administrasjon av Lutathera.

Det finnes visse bevis for at kortikosteroider kan indusere nedregulering av SST2-reseptorer. Derfor bør gjentatt administrasjon av høye doser glukokortikosteroider unngås under behandling med Lutathera. Pasienter med tidligere kronisk bruk av glukokortikosteroider skal evalueres nøye for tilstrekkelig somatostatin-reseptoruttrykk. Det er ikke kjent om det finnes noen interaksjon mellom glukokortikosteroider som brukes intermitterende for å forebygge kvalme og oppkast under administrasjon av Lutathera. Glukokortikosteroider skal derfor unngås som forebyggende anti-emetisk behandling. Dersom tidligere behandlinger mot oppkast og kvalme er utilstrekkelige, kan det brukes en enkeltdose kortikosteroider, så lenge det ikke gis før eller innen en time etter avsluttet infusjon av Lutathera.

Fraværet av hemming eller signifikant induksjon av de humane CYP450-enzymene, og fraværet av spesifikk interaksjon med P-glykoprotein (efflukstransportør) eller OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BCRP-transportere i prekliniske studier tyder på liten sannsynlighet for at Lutathera forårsaker signifikante andre interaksjoner.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Kvinner i fertil alder

Når en administrasjon av radiofarmasøytika er tiltenkt en kvinne i fertil alder, er det viktig å vite om hun er gravid eller ikke. Enhver kvinne med uteblitt menstruasjon bør antas å være gravid inntil det motsatte er bevist. Hvis hun er i tvil om hun kan være gravid (hvis menstruasjon har uteblitt, hvis den er svært uregelmessig, osv.), bør pasienten få tilbud om alternative teknikker som ikke benytter ioniserende stråling (hvis de finnes). Graviditet skal utelukkes med en god/validert test før Lutathera tas i bruk.

### Prevensjon hos menn og kvinner

Lutathera kan skade fosteret ved administrasjon til en gravid kvinne. Under behandling med Lutathera og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling, må behørlige tiltak iverksettes for å unngå graviditet. Dette gjelder både mannlige og kvinnelige pasienter.

### Graviditet

Ingen studier av reproduktiv funksjon i dyr er utført med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid. Radionuklid-prosedyrer som utføres på gravide kvinner innebærer også en strålingsdose til fosteret. Bruken av Lutathera er kontraindisert under fastslått eller mistenkt graviditet eller når graviditet ikke er utelukket, på grunn av risikoen forbundet med ioniseringsstrålingen (se pkt. 4.3). Gravide kvinner bør informeres om risikoen for fosteret.

### Amming

Det er ikke kjent hvorvidt lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid skilles ut i morsmelk. En risiko for det ammede spedbarnet knyttet til ioniserende stråling kan ikke utelukkes. Amming skal unngås i løpet av behandling med dette legemidlet. Barnet må avvennes hvis behandling med Lutathera er påkrevd under amming.

### Fertilitet

Ingen dyrestudier er utført for å fastsette effektene av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid på fruktbarheten hos menn og kvinner. Ioniserende strålinger av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid kan ha midlertidige toksiske effekter på hunn- og hann-gonader. Genetisk konsultasjon anbefales hvis pasienten ønsker å få barn etter behandling. Nedfrysning av sædceller eller egg kan drøftes som et alternativ for pasienter før behandlingen.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lutathera har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Likevel må pasientens generelle tilstand og mulige bivirkninger på behandlingen tas hensyn til før kjøring eller bruk av maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den generelle sikkerhetsprofilen til Lutathera er basert på data samlet fra pasienter fra kliniske studier (NETTER-1 fase III og Erasmus fase I/II nederlandske pasienter) og fra compassionate use-programmer.

De vanligste bivirkningene i pasienter som får behandling med Lutathera var kvalme og oppkast, som skjedde i begynnelsen av infusjonen hos henholdsvis 58,9 % og 45,5 % av pasientene. Kausaliteten til kvalme/oppkast kompliseres av den emetiske effekten av infusjon av aminosyreoppløsning som administreres samtidig for å beskytte nyrene.

På grunn av benmargstoksisiteten til Lutathera, var de mest forventede bivirkningene knyttet til hematologisk toksisitet: trombocytopeni (25 %), lymfopeni (22,3 %), anemi (13,4 %), pancytopeni (10,2 %).

Andre svært vanlige bivirkninger som ble rapportert, inkluderer fatigue (27,7 %) og nedsatt matlyst (13,4 %).

Ved tidspunktet for NETTER-1 sluttanalyser, etter en median oppfølging over 76 måneder i hver studie-arm, forble sikkerhetsprofilen i samsvar med det som tidligere ble rapportert.

### Tabell med bivirkninger

Bivirkningene er oppført i tabell 5 i henhold til hyppighet og MedDRA organklassesystem (SOC). Frekvensen kategoriseres som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 5 Frekvensen av bivirkninger rapportert fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring**

MedDRA organklassesystem (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Konjunktivitt Luftveisinfeksjon Cystitt Lungebetennelse Herpes zoster Oftalmisk herpes zoster Influenza Stafylokokkinfeksjoner Streptokokkbakteriemi	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Refraktær cytopeni med multilinjedysplasi (myelodysplastisk syndrom)	Akutt myeloid leukemi Akutt leukemi Kronisk myelomonocytteleukemi	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni <sup>2</sup> Lymfopeni <sup>3</sup> Anemia <sup>4</sup> Pancytopeni	Leukopeni <sup>5</sup> Neutropeni <sup>6</sup>	Refraktær cytopeni med unilineær dysplasi Nefrogen anemi Benmargssvikt Trombocytopenisk purpura	



<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>			Overfølsomhet	Angioødem
<b>Endokrine sykdommer</b>		Sekundær hypothyreose	Hypothyreose Diabetes mellitus Karsinoid krise Hyperparathyreose	
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	Nedsatt matlyst	Hyperglykemi Dehydrering Hypomagnesemi Hyponatremi	Hypoglykemi Hypernatremi Hypofosfatemi Tumorlysesyndrom Hyperkalsemi Hypokalsemi Hypoalbuminemi Metabolsk acidose	
<b>Psykiatriske lidelser</b>		Søvnforstyrrelser	Angst Hallusinasjon Desorientering	
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		Svimmelhet Dysgeusi Hodepine <sup>10</sup> Døsighet Synkope	Mauring/kribling under huden Hepatisk encefalopati Parestesi Parosmi Søvnløshet Ryggmargskompresjon	
<b>Øyesykdommer</b>			Øyesykdommer	
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>			Vertigo	
<b>Hjertesykdommer</b>		Elektrokardiogram QT-forlenget	Atrieflimmer Hjertebank Myokardinfarkt Angina pectoris Kardiogent sjokk	
<b>Karsykdommer</b>		Hypertensjon <sup>7</sup> Rødming Hetebølge Hypotensjon	Vasodilatasjon Kulde i ekstremiteter Blekhet Ortostatisk hypotensjon Flebitt	
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		Dyspné	Orofaryngeal smerte Pleuravæske Økning i sputum Kvelningsfølelse	
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Kvalme Oppkast	Abdominal distensjon Diaré Abdominal smerte Forstoppelse Smerte øverst i abdomen Dyspepsi Gastritt	Munntørhet Tarmgass Ascites Gastrointestinal smerte Stomatitt Hematokesi Abdominalt ubehag Intestinal obstruksjon Kolitt Akutt pankreatitt Rektal blødning Melena Smerte nederst i abdomen Hematemesi Hemorragisk ascites Ileus	
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		Hyperbilirubinemi <sup>9</sup>	Reduksjon i pankreatiske enzymer Hepatocellulær skade Kolestase Leverstase Leversvikt	
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>		Hårtap	Utslett Tørr hud Hevelse i ansikt Hyperhidrose Generell pruritus	

<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>		Smerte i muskel og skjelett <sup>8</sup> Muskelspasmer		
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>		Akutt nyreskade Hematuri Nyresvikt Proteinuri	Leukocyturi Urininkontinens Redusert glomerulær filtreringshastighet Nyresykdom Prerenal akutt nyreskade Nedsatt nyrefunksjon	
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Fatigue <sup>1</sup>	Reaksjon på injeksjonsstedet <sup>11</sup> Ødem i ekstremiteter Smerte på administrasjonsstedet Frysninger Influensalignende sykdom	Masse på injeksjonsstedet Ubehag i brystet Smerte i brystet Pyreksi Illebefinnende Smerte Dødsfall Følelse av abnormalitet	
<b>Undersøkelser</b>		Økt blodkreatinin Økt GGT* Økt ALAT** Økt ASAT** Økt blod-ALP****	Nedsatt blodkalium Økt blodurea Økt glykosylert hemoglobin Redusert hematokrit Proteinurin Vektreduksjon Økt kreatininfosfokinase i blodet Økt laktatdehydrogenase i blodet Blodkatekolaminer Økt c-reaktivt protein	
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>			Fraktur i krageben	
<b>Kirurgiske og medisinske prosedyrer</b>		Transfusjon	Drenering av bukhulen Dialyse Innsetting av gastrointestinalslange Plassering av stent Drenering av byll Høsting av benmarg Polypektomi	
<b>Sosiale forhold</b>			Fysisk uførhet	

<sup>1</sup> inkluderer asteni og fatigue

<sup>2</sup> inkluderer trombocytopeni og reduksjon i mengde blodplater

<sup>3</sup> inkluderer lymfopeni og reduksjon i antall lymfocytter

<sup>4</sup> inkluderer anemi og reduksjon i hemoglobin

<sup>5</sup> inkluderer leukopeni og reduksjon i antall hvite blodceller

<sup>6</sup> inkluderer nøytropeni og redusert antall nøytrofiler

<sup>7</sup> inkluderer hypertensjon og hypertensiv krise

<sup>8</sup> inkluderer artralgi, smerte i ekstremitet, ryggsmerte, smerte i skjelett, smerte i siden, muskel-skjelettsmerte i brystet og smerte i nakken.

<sup>9</sup> inkluderer økt blodbilirubin og hyperbilirubinemi

<sup>10</sup> inkluderer hodepine og migrene

<sup>11</sup> inkluderer reaksjon på injeksjonsstedet, overfølsomhet på injeksjonsstedet, herding på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet

\*gamma-glutamyltransferase

\*\*alaninaminotransferase

\*\*\*aspartataminotransferase

\*\*\*\*alkalisk fosfatase

## Beskrivelse av valgte bivirkninger

### Benmargstoksisitet

Benmargstoksisitet (myelo-/hematotoksisitet) manifestert med reversible/forbigående reduksjoner i antall blodlegemer som påvirker alle linjer (cytopenier i alle kombinasjoner, dvs. pancytopeni, bicytopenier, isolerte monocytopenier – anemi, nøytropeni, lymfocytopeni og trombocytopeni). Til tross for observert signifikant selektiv B-celleutarming, skjer det ingen økning i forekomst av infeksjøs komplikasjoner etter peptidreseptor-radionuklid-terapi (PRRT). Tilfeller av irreversible, hematologiske patologier, dvs. premaligne og maligne blodneoplasmer (dvs. henholdsvis myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi) har vært rapportert etter behandling med Lutathera.

### Nefrotoksisitet

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid utskilles via nyrene.

Den langsiktige trenden med progressiv glomerulær filtreringfunksjonforringelse som demonstreres i de kliniske studiene, bekrefter at Lutathera-relatert nefropati er en kronisk nyresykdom som utvikles progressivt gjennom flere måneder eller år etter eksponering. En individuell evaluering av nytte-risiko anbefales før behandling med Lutathera i pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. For mer informasjon, se pkt. 4.2 (tabell 3) og pkt. 4.4. Bruken av Lutathera er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

### Hormonelle kriser

Hormonelle kriser knyttet til frigivelse av bioaktive stoffer (sannsynligvis på grunn av lysis av de nevroendokrine tumorcellene) er sjeldent observert og løses etter behørig medisinsk behandling (pkt. 4.4.)

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering med Lutathera er usannsynlig, da dette legemidlet leveres som en enkeltdose og klar til bruk-produkt som inneholder en forhåndsdefinert mengde med radioaktivitet. Ved eventuell overdose, forventes en økning i hyppigheten av bivirkningene knyttet til radiotoksisitet.

Ved administrasjon av en strålingsoverdose med Lutathera, skal den absorberte dosen til pasienten reduseres når mulig ved å øke utskillelsen av radionuklidet fra kroppen ved hyppig vannlating eller ved tvunget diurese og hyppig blæretømming de første 48 timene etter infusjonen. Det kan være nyttig å estimere den effektive dosen som ble brukt.

Følgende laboratorietester bør utføres hver uke de neste ti ukene.

- Hematologisk overvåking: hvite blodceller, blodplater og hemoglobin
- Overvåking av blodkjemi: serumkreatinin og glykemi.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Radiofarmaka til terapeutisk bruk, Andre terapeutiske radiofarmasøytika, ATC-kode: V10XX04

#### Virkningsmekanisme

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid har høy affinitet for subtype 2 somatostatinreseptorer (sst2). Det bindes til maligne celler som overuttrykker sst2-reseptorer.

Lutetium -177 er et  $\beta^-$  avgivende radionuklid med maks. penetreringsområde i vev på 2,2 mm (gjennomsnittlig penetreringsområde på 0,67 mm), som er tilstrekkelig for å drepe måltumorceller med en begrenset effekt på tilstøtende, normale celler.

#### Farmakodynamiske effekter

Ved konsentrasjonen som brukes (ca. 10 mikrog/ml totalt, for både frie og radiomerkede former), utøver ikke peptid-oksodotreotidet noen klinisk relevant farmakodynamisk effekt.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

NETTER-1 fase III-studien var en multisenter-, stratifisert, åpen, randomisert, komparator-kontrollert, parallell-gruppe-studie som sammenligner behandling med Lutathera (4 doser på 7 400 MBq hver 8. uke) ko-administrert med aminosyreoppløsning og best støttende pleie (BSC; langtidsvirkende oktreotid [LAR]) 30 mg hver 4. uke for symptomkontroll, erstattet av kortidsvirkende oktreotid i 4-ukers intervallet før administrering av Lutathera) med høy-dose oktreotid (LAR) (60 mg hver 4. uke) i pasienter med inoperable, progressive, somatostatinreseptor-positive karsinoidtumorer i midgut. Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) evaluert etter responsevurderingskriterier i faste tumorer (RECIST 1.1), basert på uavhengig radiologisk evaluering. Sekundære endepunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR), total overlevelse (OS), tid til tumorprogresjon (TTP), sikkerhet og tolerabilitet av legemidlet og helse relatert livskvalitet (HRQoL).

Ved tidspunkt for primær analysen var 229 pasienter blitt randomisert til å få enten Lutathera (n = 116) eller høydose oktreotid LAR (n = 113). Demografi og sykdoms-karakteristika ved baseline var godt balansert mellom behandlingsarmene med en median alder på 64 år og 82,1 % kaukasiere i den generelle populasjonen.

Ved tidspunkt for den primære PFS statistisk analysen (cut-off dato 24. juli 2015), var det 21 sentralt bekreftede sykdomsprogresjoner eller dødsfall i Lutathera-armen og 70 hendelser i høydose oktreotid LAR-armen (tabell 6) Tabell . PFS varierte signifikant ( $p < 0,0001$ ) mellom behandlingsarmene. Median PFS for Lutathera-armen var ikke nådd cut-off datoen, mens median PFS for høydose oktreotid LAR-armen var 8,5 måneder. Hasardratio (HR) for Lutathera-armen sammenlignet med høydose oktreotid LAR-armen var 0,18 (95 % konfidensintervall: 0,11 - 0,29), som indikerer 82 % reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død til fordel for Lutathera-armen.

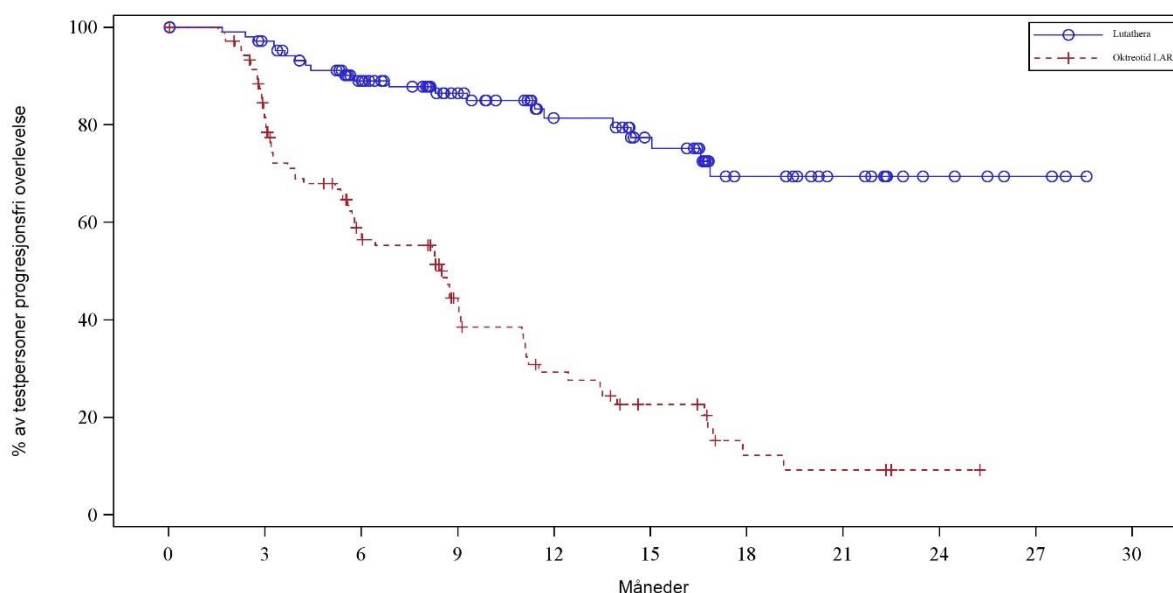
**Tabell 6 PFS observert i NETTER- 1 fase III-studien i pasienter med progressive karsinoide tumorer i midgut – cut-off dato 24. juli 2015 (fullt analysesett [FAS], N=229)**

	Behandling	
	Lutathera og oktreotid LAR	Høydose oktreotid LAR
N	116	113
Pasienter med hendelser	21	70
Sensorete pasienter	95	43
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd	8,5 (5,8; 9,1)
p-verdi på log-ranktest	< 0,0001	
Hasardratio (95 % KI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: antall pasienter, KI: konfidensintervall.

PFS Kaplan-Meier-kurve for det fullstendige analysesettet (FAS) ved cut-off dato 24. juli 2015 vises i figur 3.

**Figur 3 PFS Kaplan-Meier-kurver for pasienter med progressive karsinoidtumorer i midgut – cut-off dato 24. juli 2015 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N=229)**



Ved cut-off dato for post-hoc statistisk analyse (cut-off dato 30. juni 2016) inkludert i tillegg to randomiserte pasienter (N=231), var antallet sentralt bekreftede sykdomsprogresjoner eller dødsfall 30 hendelser i Lutathera armen og 78 hendelser i høydose oktreotid LAR armen (tabell 7). PFS var signifikant forskjellig ( $p < 0,0001$ ) mellom behandlingsarmene. Median PFS for Lutathera-armen var 28,4 måneder mens median PFS for høydose oktreotid LAR-armen var 8,5 måneder. Hasardratioen for Lutathera-armen sammenlignet med høydose oktreotid LAR-armen var 0,21 (95 % KI: 0,14 – 0,33), og indikerer 79 % reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død til fordel for Lutathera-armen.

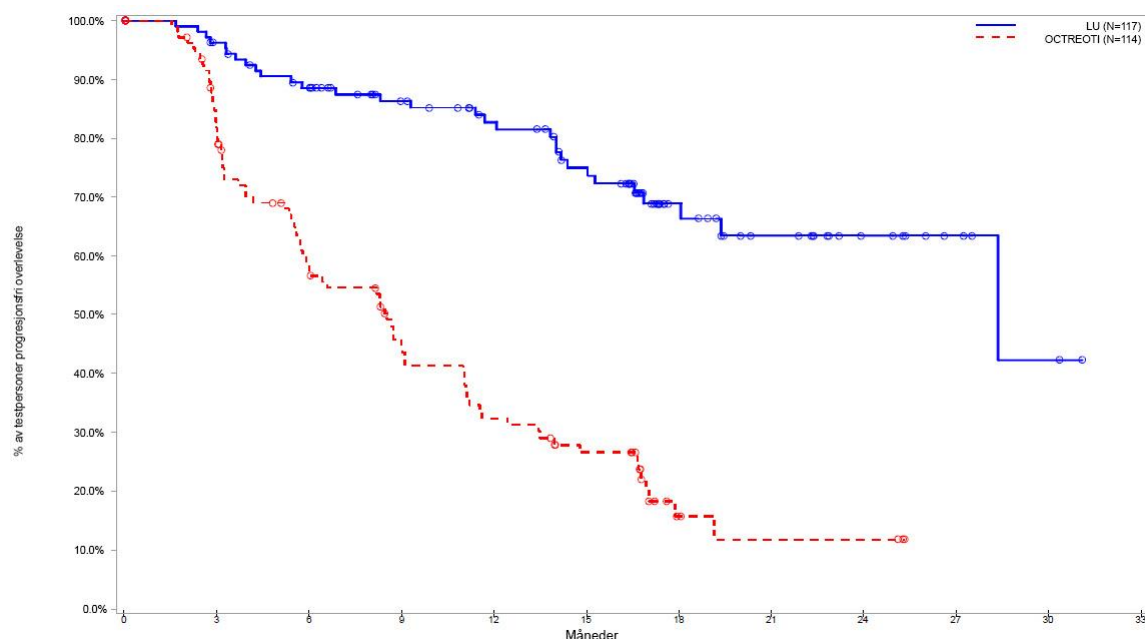
**Tabell 7 PFS observert NETTER-1 fase III studie hos pasienter med progressive midgut karsinoide tumorer - cut-off dato 30. juni (FAS, N=231)**

	Behandling	
	Lutathera og oktreotid LAR	Høydose oktreotid LAR
N	117	114
Pasienter med hendelser	30	78
Sensurerte pasienter	87	36
Median i måneder (95 % KI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-verdi av Log-rank test	< 0,0001	
Hasardratio (95 % KI)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: antall pasienter, KI: konfidensintervall

PFS Kaplan-Meier kurve for fullstendig analysesett (FAS) ved cut-off dato 30. juni er beskrevet i figur 4.

**Figur 4 PFS Kaplan-Meier kurver for pasienter med progressive midgut karsinoide tumorer - cut-off dato 30. juni 2016 (NETTER-1 fase III studie; FAS, N=231)**



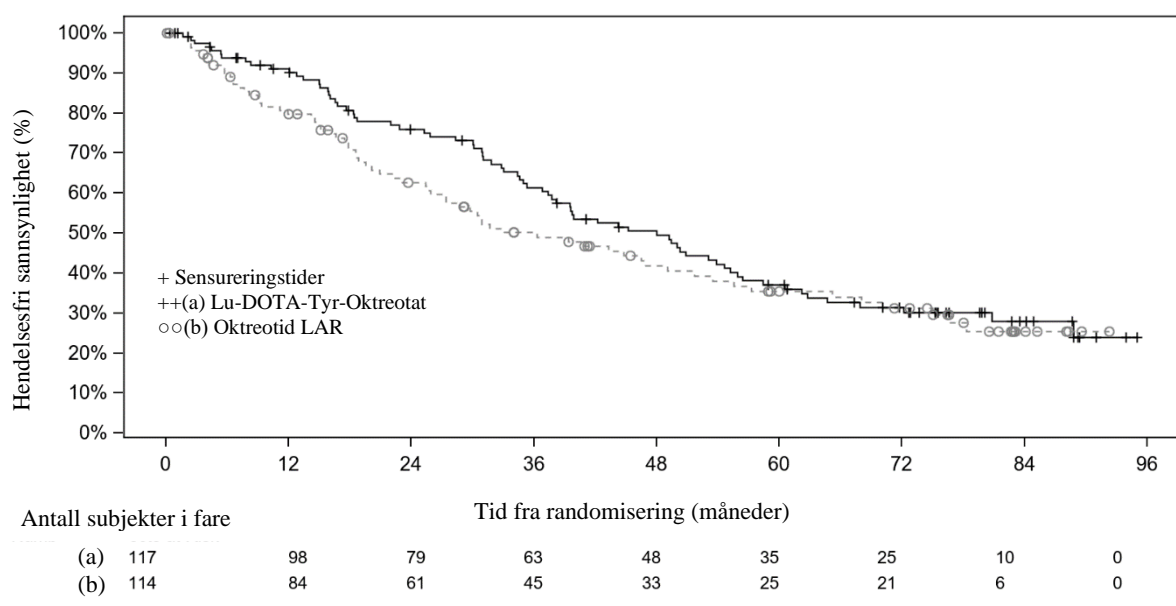
Ved tidspunkt for interimanalyse av total overlevelse (OS) (cut-off dato 24. juli 2015), var det 17 dødsfall i Lutathera-armen og 31 dødsfall i høydose oktreotid LAR-armen, noe som gir en hasardratio på 0,459 (99,9915 % KI: 0,140, 1,506) til fordel for Lutathera-armen. Median OS ble ikke nådd i Lutathera-armen ved cut-off dato, mens den var 27,4 måneder i høydose oktreotid LAR-armen. Interimresultatet for OS nådde ikke statistisk signifikansnivå. En oppdatering utført ca. et år senere (cut-off dato 30. juni 2016), inkludert to randomiserte pasienter til (N=231), viste en lignende trend med 28 dødsfall i Lutathera-armen og 43 dødsfall i høydose oktreotid-armen, noe som gir en HR på 0,536 til fordel for Lutathera-armen. Median OS var fortsatt ikke nådd i Lutathera-armen ved cut-off dato, mens den var 27,4 måneder i høydose oktreotid LAR-armen.

Ved tidspunktet for den endelige OS-analysen, som var 5 år etter at siste pasient ble randomiserte (N=231, cut-off dato 18. januar 2021), var median-oppfølgingsvarigheten på 76 måneder i hver studiearm. Det var 73 dødsfall i Lutathera-armen (62,4 %) og 69 dødsfall i høydose oktreotid LAR-armen (60,5 %), noe som gir en HR på 0,84 (95 % KI: 0,60, 1,17; ustratifisert log-rank-test  $p=0,3039$ , tosidig) til fordel for Lutathera-armen. Median OS ble forlenget med en klinisk relevant størrelse på 11,7 måneder hos pasienter randomisert til Lutathera-armen sammenlignet med pasienter randomisert til høydose oktreotid LAR, med en OS-median på henholdsvis 48,0 måneder (95 % KI: 37,4, 55,2) og 36,3 måneder (95 % KI: 25,9; 51,7). Endelige OS-resultater nådde ikke statistisk signifikans. I høydose oktreotid LAR-armen fikk 22,8 % av pasientene påfølgende radioligandbehandling (inkludert lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid) innen 24 timer etter randomisering, og 36 % av pasientene innen siste OS cut-off dato. Dette, sammen med andre faktorer, kan ha påvirket OS i denne undergruppen av pasienter.

I nærvær av ikke-proporsjonale farer, ble i tillegg en sensitivitetsanalyse (Begrenset gjennomsnittlig overlevelse) utført samtidig med endelig OS analyse for å videre estimere behandlingseffekten. Ved 60 måneder etter randomisering, gjennomsnittlig OS fordel var 5,1 måneder (95 % KI: -0,5, 10,7) lenger in Lutathera-armen sammenlignet med høydose oktreotid LAR-armen.

OS Kaplan-Meier grafen for de fullstendige analysene (FAS) ved cut-off dato 18. januar 2021 er vist i Figure 5.

**Figur 5 OS Kaplan-Meier kurver for pasienter med progressive midgut karsinoide tumorer - cut-off dato 18. januar 2021 (NETTER-1 phase III study; FAS, N=231)**



**Tabell 8 OS ved begrenset gjennomsnittlig overlevelse (RMST) observert i NETTER-1 fase III studie i pasienter med progressive midgut karsinoide tumorer (FAS)**

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

Den helse relaterte livskvaliteten (HRQoL) ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaet om livskvalitet fra Den europeiske organisasjonen for kreftforskning og kreftbehandling (EORTC QLQ-C30) (generisk instrument) med modulen for nevroendokrine tumorer (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Resultatene tyder på at den totale globale helse relaterte livskvaliteten for pasienter i Lutathera-behandlingsarmen er forbedret inntil uke 84 i forhold til pasienter i høydose oktreatid LAR-armen.

Erasmus fase I/II-studien var en enkeltcenter, enarmet, åpen studie for å evaluere effekten av Lutathera (7 400 MBq administrert 4 ganger hver 8. uke) administrert samtidig med aminosyreoppløsning hos pasienter med somatostatin-reseptorpositive tumorer. Gjennomsnittsalderen for pasientene inkludert i studien, var 60 år. De fleste pasienter var nederlandske (811) og resterende (403) innbyggere i forskjellige europeiske og ikke-europeiske land. Hovedanalysen er utført på 811 nederlandske pasienter med forskjellige typer somatostatinreseptor-positive tumorer. ORR (inkludert fullstendig respons [CR] og delvis respons [PR] i henhold til RECIST-kriterier) og varighet av respons (DoR) for den nederlandske FAS-populasjonen med gastroenteropankreatisk (GEP) og bronkiale NET (360 pasienter) så vel som per type tumor er presentert i tabell 9.

**Tabell 9 Best respons, ORR og DoR observert i Erasmus fase I/II-studien i nederlandske pasienter med GEP og bronkie-NET – (FAS, N=360)**

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

CR = komplett respons; PR = delvis respons; SD = stabil sykdom; ORR = objektiv respons (CR+PR); DoR = Responsens varighet  
\* Inkluderer Foregut, Midgut og Hindgut; \*\*Andre Foregut NET enn bronkial og pankreatisk



Den totale median PFS og OS for den nederlandske FAS-populasjonen med GEP og bronkiale NET (360 pasienter) så vel som type tumor, er vist i tabell 10.

**Tabell 10 PFS og OS observert i Erasmus fase I/II-studien i nederlandske pasienter med GEP og bronkie-NET – (FAS, N=360)**

		PFS Tid (måneders)			OS Tid (måneders)		
		Median	95 % KI		Median	95 % KI	
GEP-NET*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronkial	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pankreatisk	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Foregut**	12	43,9	10,9			21,3	
Midgut	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Hindgut	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = Progresjonsfri overlevelse; OS = total overlevelse

\* Inkluderer Foregut, Midgut og Hindgut; \*\*Andre Foregut NET enn bronkial og pankreatisk

I Erasmus fase I/II-studien fikk 188 pasienter (52 %) og 172 (48 %) ikke, samtidig oktreotid LAR under behandling med Lutathera. Ingen statistisk signifikant forskjell i PFS ble observert mellom undergruppen av pasienter som ikke fikk oktreotid LAR (25,4 måneder [95 % KI 22,8-30,6]) kontra undergruppen som fikk samtidig behandling med oktreotid LAR (30,9 måneder [95 % KI 25,6-34,8]) (p = 0,747).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lutathera i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av GEP-NET (unntatt nevroblastom, nevroanglioblastom og feokromocytom). Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Dette legemidlet administreres intravenøst og er umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig.

### Organopptak

4 timer etter administrasjon viser distribusjonsmønsteret av lutetium (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid et hurtig opptak i nyrene, tumorlesjoner, lever og milt, og i noen pasienter i hypofysen og i skjoldbruskkjertelen. Samtidig administrasjon av aminosyreoppløsning reduserer nyreopptaket, og gir bedre eliminering av radioaktivitet (se pkt. 4.4). Biodistribusjonsstudier viser at lutetium (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid elimineres raskt fra blodet.

En analyse utført med humant plasma for å fastsette omfanget av plasmaproteinbinding av ikke-radioaktiv forbindelse (lutetium (<sup>175</sup>Lu) oksodotreotid), viste at ca. 50 % av forbindelsen er bundet til plasmaproteiner.

Transchelatering av lutetium fra lutetium (<sup>175</sup>Lu) oksodotreotid til serumproteiner er ikke observert.

### Biotransformasjon

Det er tegn, fra analysen av urinprøver fra 20 pasienter, inkludert i NETTER-1 fase III dosimetri, farmakokinetisk og EKG-delstudie, at lutetium (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid omdannes dårlig og skilles ut hovedsakelig som intakt forbindelse via nyrene.

Høypresisjonsvæskerkromatografi (HPLC) på urinprøver tatt opptil 48 timer etter infusjon, viste en radiokjemisk renhet i Lutathera på nesten 100 % i de fleste analyserte prøvene (med lavest radiokjemisk renhetsverdi på mer enn 92 %), som viser at forbindelsen skilles ut i urin hovedsakelig som intakt forbindelse.

Dette bekrefter det som tidligere er observert i Erasmus fase I/II-studien, der HPLC-analysen av en urinprøve tatt 1 time etter administrasjon av Lutathera fra én pasient som fikk 1,85 MBq Lutathera viste at hoveddelen (91 %) ble utskilt uendret.

Disse funnene støttes av *in vitro*-stoffskiftedata i humane hepatocytter, der ingen metabolsk degradering av lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotid ble observert.

### Eliminasjon

Basert på dataene innhentet under Erasmus fase I/II og NETTER-1 fase III-studier, skilles lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid ut primært via nyre: ca. 60 % av legemidlet skilles ut i urinen i løpet av 24 timer, og ca. 65 % innen 48 timer etter administrasjonen.

### Eldre

De farmakokinetiske egenskapene hos eldre pasienter ( $\geq 75$  år) er ikke fastsatt. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksikologiske studier i rotter viste at én enkel intravenøs injeksjon på opptil 4 550 MBq/kg var godt tolerert og ingen dødsfall ble observert. Ved testing av den kalde forbindelsen (ikke-radioaktiv lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotid) som én enkel intravenøs injeksjon hos rotte og hund i doser på opptil 20 000 mikrog/kg (rotte) og 3 200 mikrog/kg (hund), var den kalde forbindelsen godt tolerert i begge arter og ingen dødsfall ble observert. Toksisitet med 4 gjentatte administrasjoner, én gang annenhver uke, på 1 250 mikrog/kg av den kalde forbindelsen hos rotte og 80 mikrog/kg i hund ble ikke observert. Dette legemidlet er ikke tiltenkt regelmessig eller kontinuerlig administrasjon.

Mutagenisitetstudier og langtids karsinogenisitetstudier er ikke utført.

Prekliniske data om den kalde forbindelsen (ikke-radioaktivt lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotid) indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, og gentoksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Eddiksyre  
Natriumacetat  
Gentisinsyre  
Asorbinsyre  
Pentetsyre  
Natriumklorid  
Natriumhydroksid  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 4.2.

### **6.3 Holdbarhet**

72 timer fra datoen og tidspunktet for kalibrering.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot ioniserende stråling (blybeskyttelse).

Radioaktive legemidler bør oppbevares i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Klar, fargeløs Type I hetteglass, lukket med en brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling.

Hvert hetteglass inneholder en mengde som varierer fra 20,5 til 25,0 ml oppløsning, som tilsvarer en aktivitet på 7 400 MBq på datoen og tidspunktet for infusjonen.

Hetteglasset omslutes av en blybeholder for beskyttende skjerming.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kun til engangsbruk.

#### Generell advarsel

Radiofarmasøytika skal mottas, brukes og administreres kun av autoriserte personer i egne, kliniske miljøer. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og avhending er gjenstand for forskriftene og/eller behørlige lisenser til den kompetente offisielle organisasjonen.

Radiofarmasøytika skal klargjøres slik at de tilfredsstillende både krav til strålingssikkerhet og farmasøytisk kvalitet. Behørlige aseptiske forholdsregler bør iverksettes.

For instruksjoner om klargjøring av legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Hvis blybeholderen eller hetteglasset kompromitteres på noe tidspunkt under tilberedningen av dette legemidlet, skal produktet ikke brukes.

Administreringsprosedyrer skal utføres slik at risiko for kontaminasjon av legemidlet og stråling av operatørene minimeres. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk.

Vanntette hansker og egnede aseptiske teknikker må brukes ved håndtering av legemidlet.

Administrasjonen av radiofarmasøytika medfører risiko for andre personer når det gjelder ekstern stråling eller kontaminering fra søl av urin, oppkast, osv. Forholdsregler for å beskytte mot stråling må derfor iverksettes i samsvar med nasjonale forskrifter.

Overflatedoseratene og den akkumulerte dosen beror på mange faktorer. Målinger på stedet og under arbeid er svært viktige og skal utføres for mer presis og instruktiv fastsettelse av generell strålingsdose av personalet. Helsepersonell rådes til å begrense varigheten av nær kontakt med pasienter injisert med Lutathera. Bruken av TV-skjermssystemer for å overvåke pasienter anbefales. Gitt den lange halverings-tiden til lutetium-177, anbefales spesielt å unngå intern kontaminering. Det er nødvendig å bruke beskyttende (lateks/nitril) hansker av god kvalitet for å unngå direkte kontakt med radiofarmasøytisk utstyr (hetteglass/sprøyte). For å minimere strålingseksponering, bruk alltid prinsippene med tid, avstand og skjerming (som reduserer manipuleringen av hetteglasset og bruker materialet som allerede er levert av produsenten).

Dette preparatet vil sannsynligvis resultere i en relativt høy strålingsdose for de fleste pasienter. Administrasjonen av 7 400 MBq kan resultere i signifikant miljøfare. Dette kan være bekymringsfullt for andre som bor sammen med de individene som behandles eller for allmennheten, avhengig av nivå av aktivitet som administreres, derfor skal reglene for strålingsbeskyttelse følges (pkt. 4.4). Egnede forholdsregler i samsvar med nasjonale forskrifter skal iverksettes vedrørende aktiviteten som skilles ut av pasientene for å unngå kontaminasjoner.

Ikke anvendt legemiddel samt avfallsstoffer bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1226/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 september 2017

Dato for siste fornyelse: 8. juli 2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

## **11. DOSIMETRI**

Følgende konklusjoner om behandling med Lutathera ble fastsatt fra evalueringer av strålingsdosimetri utført i kliniske studier:

- Det kritiske organet er benmargen, men med anbefalt kumulativ dose med Lutathera på 29 600 MBq (4 administrasjoner på 7 400 MBq), ble ingen korrelasjon mellom hematologisk toksisitet og den totale radioaktiviteten som administreres eller benmarg-absorbert dose observert verken i Erasmus fase I/II- eller i NETTER-1 fase III-studie.
- Nyrene er ikke et kritisk organ hvis en samtidig infusjon av en egnet aminosyreoppløsning utføres.

Generelt er resultatene av den dosimetriske analysen utført i NETTER-1 fase III dosimetri-delstudien og i Erasmus fase I/II-studien i samsvar og viser at doseringen av Lutathera (4 administrasjoner på 7400 MBq) er sikker.

**Tabell 11 Absorberte doseestimer for lutetium (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotid fra NETTER-1 studie fase III (Olinda-data)**

Organ	Organ-absorbert dose (mGy/MBq) (n = 20)	
	Gjennomsnittlig	SD
Binyrene	0,04	0,02
Hjerne	0,03	0,02
Bryster	0,03	0,01
Galleblærevegg	0,04	0,02
Nedre tykktarmvegg	0,03	0,02
Tynntarm	0,03	0,02
Magevegg	0,03	0,02
Øvre tykktarmvegg	0,03	0,02
Hjertevegg	0,03	0,02
Nyrer	0,65	0,29
Lever	0,49	0,62
Lunger	0,03	0,01
Muskel	0,03	0,02
Eggstokker**	0,03	0,01
Bukspyttkjertel	0,04	0,02
Rød marg	0,03	0,03
Osteogene celler	0,15	0,27
Hud	0,03	0,01
Milt	0,85	0,80
Testikler*	0,03	0,02
Thymus	0,03	0,02
Skjoldbruskkjertel	0,03	0,02
Urinblærevegg	0,45	0,18
Livmor**	0,03	0,01
Hele kroppen	0,05	0,03

\*n = 11 (kun mannlige pasienter)

\*\*n = 9 (kun kvinnelige pasienter)

Strålingsdose til spesifikke organer, som kanskje ikke er målorganet for behandlingen, kan påvirkes signifikant av patofysiologiske endringer fremkalt av sykdomsprosessen. Dette skal tas hensyn til ved bruk av følgende informasjon.

## 12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

### Kvalitetskontroll

Løsningen skal inspiseres visuelt for skade og kontaminasjon før bruk, og kun klare løsninger uten synlige partikler bør brukes. Den visuelle inspeksjonen av løsningen bør utføres under en beskyttende skjerm for beskyttelse mot stråling. Hetteglasset må ikke åpnes.

Hvis integriteten til blybeholderen eller hetteglasset kompromitteres på noe tidspunkt under tilberedningen av dette legemidlet, skal produktet ikke brukes.

Mengden med radioaktivitet i hetteglasset må måles før infusjon med et egnet system for kalibrering av radioaktivitet for å bekrefte at den faktiske mengden med radioaktivitet som skal administreres, tilsvarer den planlagte mengden på infusjonstidspunktet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav (se pkt. 6.6).

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.



- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Lutathera i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen enes med nasjonale kompetente myndigheter om innholdet og formatet til opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmodaliteter, og alle andre sider ved programmet.

Opplæringsprogrammet er ment å øke pasientenes bevissthet om risikoen for radiotoksisitet ved yrkeseksponering og utilsiktet eksponering overfor peptid reseptor radionuklid terapi, og å gi informasjon om de nødvendige forholdsreglene for å begrense unødvendig eksponering overfor seg selv og personer i nærheten.

I alle land hvor Lutathera markedsføres skal innehaver av markedsføringstillatelsen påse at alle pasienter/helsepersonell som forventes å administrere Lutathera, har tilgang til/mottar pasientopplæringsmateriale som inneholder:

- Pakningsvedlegg
- Pasientguide

**Pasientguiden** skal inneholde følgende nøkkelementer:

- En kort innledning om behandling og administreringsprosedyre
- Informasjon om forholdsreglene pasienten må ta før, under og etter administreringsprosessen, på sykehuset og hjemme, for å begrense unødvendig eksponering overfor stråling av seg selv og omgivelsene.
- Informasjon om at PRRT kan forårsake alvorlige bivirkninger under eller etter behandling og at enhver bivirkning skal rapporteres til legen.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### BESKYTTENDE BLYBEHOLDER

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lutathera 370 MBq/ml infusjonsvæske, oppløsning  
lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml inneholder 370 MBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid på tidspunktet for kalibrering.  
Volumetrisk aktivitet på tidspunktet for kalibrering: 370 MBq/ml - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre, natriumacetat, gentisinsyre, askorbinsyre, pentetsyre, natriumklorid, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglassnr.: {X}

Volum: {Y} ml

Aktivitet på infusjonstidspunktet: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.

Endosehetteglass.

Les pakningsvedlegget før bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER



**8. UTLØPSDATO**

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot ioniserende stråling (blybeskyttelse).

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1226/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Lutathera 370 MBq/ml infusjonsvæske, oppløsning  
lutetium (<sup>177</sup>Lu) oksodotreatid  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Endosehetteglass.

**3. UTLØPSDATO**

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

Hetteglassnr.: {X}  
Volum: {Y} ml  
Volumetrisk aktivitet på tidspunktet for kalibrering. 370 MBq/ml - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}  
Aktivitet på infusjonstidspunktet: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

**6. ANNET**



**Tilvirker**

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

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

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Lutathera 370 MBq/ml infusjonsvæske, oppløsning** lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør legen som skal føre tilsyn med prosedyren hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt legen dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Lutathera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lutathera
3. Hvordan Lutathera brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Lutathera oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Lutathera er og hva det brukes mot**

##### **Hva Lutathera er**

Lutathera inneholder lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid. Dette er et radiofarmaceutisk legemiddel som bare brukes til behandling.

##### **Hva Lutathera brukes mot**

Lutathera brukes i behandlingen av visse tumorer (gastroenteropankreatiske, neuroendokrine tumorer), som ikke kan fjernes ved kirurgi, har spredt seg i kroppen din (metastatiske) og ikke lenger responderer på din nåværende behandling.

##### **Hvordan Lutathera virker**

Tumoren må ha somatostatinreseptorer på overflaten av cellene for at legemidlet skal være effektivt. Lutathera bindes til disse reseptorene og avgir radioaktivitet direkte inn i tumorcellene, slik at de dør.

Bruken av Lutathera involverer eksponering for visse mengder med radioaktivitet. Legen din og nukleærmedisineren har kommet til at den kliniske nytten du vil ha av prosedyren med det radioaktive legemidlet, er større enn risikoen ved strålingen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Lutathera**

##### **Lutathera må ikke brukes**

- dersom du er allergisk overfor lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du er gravid, tror at du kan være gravid eller det ikke er bekreftet at du ikke er gravid
- hvis du har sterkt redusert nyrefunksjon

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med legen før du får Lutathera, da det kan forårsake:

- sekundær blodkreft (myelodysplastisk syndrom eller akutt leukemi) som i sjeldne tilfeller kan forekomme flere år etter fullført behandling med Lutathera.

Hvis noe av dette gjelder deg før eller under behandlingen med Lutathera, snakk med lege eller annet helsepersonell:

- hvis du har eller har hatt svakhet, tretthet, kortpustethet, dårlig konsentrasjonsevne, hyppige infeksjoner, feber, eller hvis du blør lett eller det er vanskelig å stoppe blødning (tegn og symptomer på myelosuppresjon).
- hvis du har hatt andre typer kreft de siste 5 årene, har hatt spredning til skjelettet, eller tidligere har fått kreftbehandling (kjemoterapi) eller stråleterapi.
- hvis du har eller har hatt hovne føtter og ankler, for mye urin eller for lite urin, kløe eller problemer med å trekke pusten (tegn og symptomer på kronisk nyresykdom).
- hvis du har eller har hatt kløende, gulfarget hud eller det hvite i øynene blir gulfarget, kvalme eller oppkast, tretthet, tap av appetitt, smerter i øvre del av høyre side av mageområdet, mørk eller brun urin, eller du blør eller får blåmerker lettere enn vanlig (tegn og symptomer på leversykdom).
- hvis du har hevelse i ansikt/hals og/eller vansker med å puste (tegn og symptomer på angioødem).
- hvis du har kortpustethet, svakhet, nummenhet, brystmerter, hjertebank eller unormal hjerterytme (tegn og symptomer på høyt kaliumnivå i blodet også kalt hyperkalemi).
- hvis du har kortpustethet, pustevansker når du ligger eller hovne føtter eller bein (tegn og symptomer på hjertesvikt).
- hvis nyrene eller urinveiene dine ikke er normalt utviklet.
- hvis du lider av urininkontinens.

Behandling med Lutathera (lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid) kan forårsake tumorlysesyndrom på grunn av rask nedbrytning av tumorceller. Dette kan føre til unormale blodprøveresultater, uregelmessig hjerterytme, nyresvikt eller anfall innen en uke med behandling. Legen vil få tatt blodprøver for å overvåke deg for dette syndromet. Fortell legen hvis du har muskelkramper, muskelsvakhet, forvirring eller kortpustethet.

Med mindre legen din har funnet at den kliniske nytten av behandlingen er større enn mulige risikoer, vil du ikke bli gitt dette legemidlet:

- hvis du har fått utvendige strålebehandling på mer enn 25 % av benmargen din.
- hvis hjertet ditt er alvorlig svekket.
- hvis du har sterkt redusert antall blodlegemer.
- hvis du har sterkt redusert leverfunksjon.
- hvis det virker som om tumoren din ikke har tilstrekkelig med somatostatinreseptorer.

### **Barn og ungdom**

Sikkerheten og effekten av dette legemidlet har ikke blitt fastslått hos barn og ungdom under 18 år. Snakk med din nukleærmedisiner hvis du er under 18 år.

### **Andre legemidler og Lutathera**

Snakk med nukleærmedisineren dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert somatostatinanaloger eller glukokortikoider (også kalt kortikosteroider), siden de kan interferere med behandlingen din. Hvis du tar somatostatinanaloger, kan du bli bedt om å stanse og/eller endre behandlingen for en kort periode.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Hvis du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, snakk med nukleærmedisineren før du bruker dette legemidlet.

Lutathera skal ikke brukes av gravide kvinner fordi ioniserende stråling er farlig for det ufødte barnet. Amming skal stoppes under behandling med dette legemidlet. Barnet må avvennes hvis behandling med Lutathera er påkrevd under amming.

Du må informere nukleærmedisineren før du får Lutathera hvis det er en mulighet for at du kan være gravid, hvis menstruasjonen din har uteblitt eller hvis du ammer.

Hvis du er i tvil, er det viktig å snakke med nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen.

Under behandling med Lutathera og i minst de neste 6 månedene etter behandlingsslutt, må det brukes passende prevensjonsmetoder for å unngå graviditet. Dette gjelder både mannlige og kvinnelige pasienter.

Stråling fra legemidlet kan redusere din fertilitet. En samtale med en genetisk veileder anbefales hvis du ønsker å få barn etter behandling. Nedfrysning av sædceller eller egg kan tilbys før behandlingen.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det anses som usannsynlig at Lutathera vil påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Men din generelle tilstand og mulige bivirkninger av behandlingen må tas hensyn til for å evaluere denne evnen før du kjører eller bruker maskiner.

### **Lutathera inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder opptil 81,1 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

## **3. Hvordan Lutathera brukes**

Det er strenge lover for bruk, håndtering og kassering av radioaktive legemidler. Lutathera vil bare bli brukt i spesielt kontrollerte områder. Dette legemidlet vil bare bli håndtert og gitt til deg av personer som er opplært og kvalifisert til å bruke det trygt. Disse personene vil være ekstra nøye med å bruke dette legemidlet sikkert og vil holde deg informert om hva de gjør.

### **Hvor mye Lutathera blir gitt**

Anbefalt dose er 7400 MBq (megabecquerel, enheten som brukes til å uttrykke radioaktivitet). Den gis som en enkelt infusjon én gang hver 8. uke totalt 4 ganger.

### **Administrering av Lutathera og gjennomføring av prosedyren**

Lutathera administreres direkte inn i en vene.

På grunn av strålingen som avgis av dette legemidlet, bør du isoleres fra andre pasienter som ikke får samme behandling, under administrasjonsprosedyren. Legen vil informere deg når du kan forlate det kontrollerte området eller sykehuset.

I tillegg til Lutathera, vil du få en infusjon med aminosyrer for å beskytte nyrene dine. Dette kan føre til kvalme og oppkast. Derfor vil du også få en injeksjon med kvalmedempende legemiddel før du starter behandlingen for å redusere disse symptomene.

### **Varigheten av administrasjonsprosedyren**

Nukleærmedisineren kan fortelle deg hvor lenge infusjonen av legemidlet vanligvis varer. Infusjonen av Lutathera tar  $30 \pm 10$  minutter, men hele administrasjonsprosedyren vil ta ca. 5 timer. Legen vil regelmessig overvåke tilstanden din mens infusjonen pågår.

### **Overvåking av behandling**

Behandling med Lutathera kan påvirke blodceller, lever og nyrer (se avsnitt 4). Legen kommer derfor til å be deg om å få tatt blodprøver for å sjekke om denne behandlingen passer for deg. Blodprøver tas også med jevne mellomrom i løpet av behandlingen for å oppdage eventuelle bivirkninger så tidlig som mulig. Basert på resultatene kan legen din bestemme seg for å utsette, endre eller avslutte behandlingen med dette legemidlet, om nødvendig.

### **Etter administrasjon av Lutathera**

Du vil bli bedt om å drikke tilstrekkelig med vann (1 glass hver time) slik at du kan urinere hver time på infusjonsdagen og dagen etter, og prøve å ha avføring hver dag for å eliminere legemidlet fra kroppen din.

Da dette legemidlet er radioaktivt, må du følge instruksjonene beskrevet under for å minimere strålingseksposering av andre.

Basert på dagens kunnskap og erfaring i dette feltet og legemidlets egenskaper, estimeres det at helserisikoen for de som bor sammen med deg og allmennheten er lav. Men du må overholde følgende regler for å maksimere sikkerheten til andre personer. Disse reglene er resultatet av mange års erfaring i bruken av radioaktivitet i medisin, og de inkluderer anbefalinger som er gitt av internasjonale organisasjoner.

### Kontakt med andre personer i din husstand

Du skal begrense nær kontakt (mindre enn 1 meter) med personer som bor sammen med deg i 7 dager etter at du har fått Lutathera. Du skal sove i et eget rom uten andre personer i 7 dager etter at du har fått Lutathera.

### Kontakt med barn og/eller gravide kvinner

Etter at du har fått Lutathera, anbefales det på det sterkeste at du begrenser nær kontakt (mindre enn 1 meter) med barn og/eller gravide kvinner til mindre enn 15 minutter per dag i 7 dager. Du skal ikke sove i samme rom som barn og/eller gravide kvinner i 15 dager etter at du har fått Lutathera.

### Bruk av toaletter

Det anbefales på det sterkeste å ha avføring hver dag og bruke avføringsmiddel om nødvendig. Drikk også ofte og prøv å urinere hver time den dagen du får behandling og dagen etter. Følg legens anvisninger om hvor mye væske du skal drikke.

Ta spesielle forholdsregler i 7 dager etter behandling (dette gjelder alle pasienter uavhengig av kjønn):

- Du skal alltid sitte når du bruker toalettet.
- Det er viktig å bruke dopapir hver gang du bruker toalettet.
- Vask alltid hendene godt etter å ha vært på toalettet for å unngå kontaminering av dørhåndtakene.
- Spyl ned alle servietter og/eller dopapir i toalettet umiddelbart etter bruk.
- Kast alle servietter eller annet som inneholder noe fra kroppen din, som blod, urin og avføring, i toalettet og spyl ned. Artikler som ikke kan kastes i toalettet, som sanitærbind og bandasjer, må legges i egne separate avfallsplastposer (i henhold til anbefalingen oppgitt i punktet «Anbefalinger for avfallshåndtering», under).

### Dusjing og klesvask

Benytt spesielle forholdsregler i 7 dager etter behandling:

- Ta en dusj hver dag.
- Vask ditt undertøy, nattøy, sengetøy og klær som inneholder svette, blod eller urin atskilt fra klesvask fra andre personer i husstanden, med standard vaskesyklus. Du trenger ikke bruke blekemiddel og trenger ikke ekstra skylringer.

### Personer med redusert bevegelighet

Personer som er sengeliggende eller som har redusert bevegelighet bør helst få assistanse av en omsorgsperson. Det anbefales ved hjelp i et baderom at omsorgspersonen bruker engangshansker i 7 dager etter administrasjon. Alt spesielt medisinsk utstyr som kan være kontaminert av dine koppsvæsker (som katetre, kolostomiposer, bekken, vanddyse) skal umiddelbart tømmes i toalettet og deretter rengjøres. Omsorgspersjoner som fjerner oppkast, blod, urin eller avføring, skal bruke gummihansker som deretter skal kastes i egne separate plastavfallsposer (i henhold til anbefaling oppgitt i punktet «Anbefalinger for avfallshåndtering» under).

### Anbefalinger for avfallshåndtering

Alt som skal kastes bør kastes i en separat plastavfallspose som brukes kun til dette formålet. Oppbevar plastavfallsposene atskilt fra annet husholdningsavfall og utilgjengelig for barn og dyr.

Et medlem av sykehuspersonalet vil fortelle deg hvordan og når du skal kvitte deg med disse spesifikke avfallsposene. Du kan bli bedt om å ta med avfallsposene tilbake til behandlingsinstitusjonen din. Ellers kan avfallsposene etter 70 dager kastes på samme måte som annet husholdningsavfall.

### Sykehusinnleggelse og nødhjelp

Hvis du av en eller annen grunn trenger medisinsk nødhjelp eller ikke-planlagt sykehusinnleggelse i løpet av de 3 månedene etter behandlingen din, skal du informere helsepersonalet om karakteren, datoen og doseringen av din radioaktive behandling. Ha derfor med deg utskrivelsesbrevet til enhver tid.

### Reise

Ha på deg utskrivelsesbrevet når du reiser i minst 3 måneder etter behandling.

### Andre forholdsregler

Nukleærmedisineren vil informere deg hvis du trenger å ta noen spesielle forholdsregler etter å ha fått dette legemidlet. Kontakt nukleærmedisineren hvis det er noe du lurer på.

### **Dersom du har fått for mye av Lutathera**

Overdose er usannsynlig fordi du kun vil få én enkelt dose av Lutathera som er nøyaktig kontrollert av nukleærmedisineren som har tilsyn med prosedyren. Men hvis det skulle oppstå en overdose, vil du få passende behandling.

Spør nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen dersom du har flere spørsmål om bruken av Lutathera.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger av Lutathera er hovedsakelig knyttet til radioaktivitet.

De fleste bivirkningene som er sett i pasienter behandlet med Lutathera, er effekten på benmargen. Dette kan føre til en reduksjon i de forskjellige typene av blodceller, først og fremst røde blodlegemer (ansvarlige for å transportere oksygen fra lungene til de forskjellige organene), blodplater (spesielle celler som hjelper blodet å koagulere) og andre blodceller som hvite blodceller (som hjelper å bekjempe infeksjon). Dette skjer i mange pasienter og er ofte midlertidig. I sjeldne tilfeller kan imidlertid reduksjonen i antallet blodlegemer være langvarig og/eller permanent.

Derfor kan en reduksjon i de forskjellige typene blodceller utsette deg for risiko for blødning, tretthet, kortpustethet og infeksjon. Hvis dette skjer med deg, kan legen din bestemme seg for å utsette, endre eller avbryte behandlingen.

### **Noen bivirkninger kan være alvorlige**

Hvis du opplever noen alvorlige bivirkninger, **snakk med lege umiddelbart**.

**Svært vanlige:** kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- Spontan blødning eller blåmerker (mulige tegn på lavt antall blodplater) (trombocytopeni)
- Feber, vondt hals eller sår inne i munnen på grunn av infeksjoner (mulige tegn på lavt antall hvite blodceller) (lymfopeni)
- Tretthet, svakhet, blek hud (mulige tegn på lavt antall røde blodceller) (anemi)
- Blek hud, svakhet, spontane blødninger eller blåmerker og hyppige infeksjoner med tegn som feber, frysninger, vondt hals eller sår inne i munnen (mulige tegn på lavt antall blodceller) (pancytopeni)

**Vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Beinmargskreft som fører til dannelse av unormale blodceller eller blodceller som ikke fungerer normalt, med tegn og symptomer på anemi (myelodysplastisk syndrom)
- Feber, vond hals eller sår inne i munnen på grunn av infeksjoner (mulige tegn på lavt antall hvite blodceller) (leukopeni og nøytropeni)
- Økt vekt, tretthet, hårtap, muskelsvakhet, følelse av å fryse (mulige tegn på underaktiv skjoldbruskkjertel) (sekundær hypothyreose)
- Tørste, lav urinproduksjon, vekttap, tørr og rød hud, irritabilitet (mulige tegn på dehydrering)
- Forbigående, selvbegrensende tap av bevissthet fulgt av spontan bedring (synkope)
- Uregelmessig hjerterytme (endring i elektrisk aktivitet i hjertet)
- Svimmelhet, ørhet (mulige tegn på lavt blodtrykk)
- Urinerer sjeldnere enn vanlig eller mindre volum urin enn vanlig (mulige tegn på nyreproblemer) (nyresvikt og akutt nyreskade)

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- Vond hals, rennende nese, tung eller smertefull pust og feber (mulige tegn på luftveisinfeksjon)
- Hoste, tung eller smertefull pust, pipende pust, smerte i brystet ved pusting, feber (mulige symptomer på nedre luftveisinfeksjon) (pneumoni)
- Utslett med små væskefylte blemmer på rød hud, tegn på virusinfeksjon som potensielt kan være alvorlig (herpes zoster)
- Virusinfeksjon på øynene (oftalmologisk herpes zoster)
- Stafylokokkinfeksjon
- Tilstedeværelse av bakterier i blodet (streptokokkbakterieinfeksjon i blodet)
- Vedvarende tretthet, hyppige eller alvorlige infeksjoner, lett for å blø, vekttap (mulige symptomer på beinmargskreft) (akutt myeloid leukemi, akutt leukemi og kronisk myelomonocytteleukemi)
- Beinmargskreft som fører til dannelse av unormale blodceller eller blodceller som ikke fungerer normalt, med tegn og symptomer på anemi (refraktær cytopeni med unilineær dysplasi)
- Blodmangel forårsaket av nyreproblemer (nefrogen anemi)
- Skjelettsmerter eller brudd, tretthet, økt antall infeksjoner, forandringer i vannlatingshyppighet, forvirring, tørste, kvalme eller oppkast, vekttap (mulige symptomer på beinmargssvikt)
- Blødning og/eller blåmerker under huden (mulige tegn på lavt antall blodplater) (trombocytopeni purpura)
- Utslett, kløe, elveblest, andpustenhet eller tung pust, pipende pust eller hoste, ørhet, svimmelhet, endringer i bevissthetsnivå, lavt blodtrykk - med eller uten mild generell kløe, rød hud, hevelse i ansikt/hals, blåfarging av lepper, tunge eller hud (tegn på alvorlig allergisk reaksjon) (overfølsomhet)
- Overdreven tørste, høy urinproduksjon, økt appetitt med vekttap, tretthet (tegn på høyt blodsukker) (diabetes mellitus)
- Ansiktsrødme, rødhet, plutselig varmefølelse i ansiktet som kan forveksles med hetetokter ved overgangsalder, diaré, rask hjerterytme, pipende pust, plutselig blodtrykksfall (mulige tegn på karsinoid krise)
- Kvalme, svette, svakhet, svimmelhet, skjelving, hodepine (tegn på lavt blodsukker)
- Rask og overfladisk pust, forvirring, tretthet, hodepine, søvnighet, appetittløshet, gulsott, økt hjerterytme - mulige tegn på metabolsk acidose som oppstår når kroppen produserer for store mengder syre eller når nyrene ikke fjerner nok syre fra kroppen (metabolsk acidose)
- Se, føle eller høre ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Endret grad av bevissthet på grunn av leversvikt (mulige tegn på leverencefalopati)
- Press på ryggmargsnerver som kan være på grunn av svulst eller annen skade (ryggmargskompresjon)
- Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer)
- Plutselig og svært kraftige brystmerter, tretthet, uregelmessig hjerterytme (mulige symptomer på hjerteinfarkt) (myokardinfarkt)
- Svært kraftige brystmerter (mulige symptomer på problemer i hjertet) (angina pectoris)

- Kollaps forårsaket av et hjerteproblem som gjør at du kan bli andpusten, blek og opplever kaldsvette og munntørrhet (kardiogent sjokk)
- Svimmelhet, besvimelse når man reiser seg opp, fall i blodtrykk når man reiser seg opp (ortostatisk hypotensjon)
- Hoven og rød vene (tegn på flebitt)
- Brystsmerter, hoste, hikke, rask pust (tegn på væskeansamling mellom vevslagene rundt lungene og brysthulen) (pleural effusjon)
- Oppblåst mage på grunn av væskeansamling (ascites)
- Forstoppelse, oppblåst mage, magesmerter (intestinal obstruksjon)
- Diaré, magesmerter, feber (mulige tegn på betennelse i tykktarmen)
- Oppkast, raping, smerter i øvre og nedre del av magen - med eller uten kvalme og oppkast (mulige tegn på betennelse i bukspyttkjertelen) (akutt pankreatitt)
- Blodig oppkast (hematemese)
- Akutte smerter og oppblåsthet i magen på grunn av væskeansamling (hemoragisk ascites)
- Magesmerter, generell følelse av uvelhet (tarmslyng, ileus)
- Nedsatt nivå av enzymer fra bukspyttkjertelen i blodet
- Gulfarging av hud og øyne, kvalme, appetittløshet, mørk urin (tegn på leverproblemer) (hepatocellulær skade)
- Gulfarging av øyne eller hud (kolestase) (tegn på leverproblemer)
- Leverskade eller opphopning av blod i leveren
- Leversvikt
- Akutt nyresvikt
- Død
- Brudd i kragebeinet

**Ikke kjent:** kan forekomme hos et ukjent antall personer

- Hevelse i ansikt/hals og/eller vansker med å puste (tegn og symptomer på angioødem)

### **Andre mulige bivirkninger**

Andre bivirkninger inkluderer følgende bivirkninger listet opp under. Hvis disse bivirkningene blir alvorlige, snakk med lege, apotek eller helsepersonell.

**Svært vanlige:** kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- Tap av appetitt
- Kvalme
- Oppkast
- Tretthet (fatigue)

**Vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Overdreven tørste, høy urinproduksjon, økt appetitt med vekttap (tegn på høyt blodsukker)
- Søvnforstyrrelse
- Svimmelhet
- Forstyrret smaksopplevelse (dysgeusi)
- Hodepine
- Følelse av å ha lite energi, tretthet (letargi)
- Hodepine, svimmelhet (tegn på høyt blodtrykk)
- Rødme og hetetokter
- Kortpustethet, tung pust (dyspné)
- Oppblåst mage og metthetsfølelse
- Diaré
- Magesmerter
- Forstoppelse
- Smerter i øvre del av magen
- Fordøyelsesbesvær, smerte eller ubehag i øvre del av midtre mage (dyspepsi)
- Magesmerter, kvalme (gastritt)

- Guldfarging av hud og øyne - mulige symptomer på høye verdier av gallepigment (bilirubin) i blodet
- Hårtap (alopesi)
- Smerter i muskler, skjelett eller ledd
- Muskelspasmer
- Blod i urinen
- Unormale urinprøveresultater (serumproteiner i urinen)
- Hudreaksjon som rødhet eller hevelse og smerte på injeksjonsstedet
- Hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)
- Smerter på injeksjonsstedet
- Frysninger
- Tretthet, frysninger, vond hals, ledd- eller muskelverk

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- Utfloed fra øyet med kløe, rødhet og hevelse (tegn på konjunktivitt)
- Smertefull og hyppig vannlating (mulige symptomer på blærebetennelse) (cystitt)
- Influensalignende symptomer (influenza)
- Økt vekt, tretthet, hårtap, muskelsvakhet, følelse av å fryse (tegn på underaktiv skjoldbruskkjertel) (hypotyreose)
- Skjelett- og leddsmerter, overdreven vannlating, magesmerter, svakhet, tretthet (tegn på overaktiv skjoldbruskkjertel) (hyperparatyreoidisme)
- Kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, misfarget urin, tretthet og/eller ubehag i ledd forbundet med unormale blodprøver - høye nivåer av kalium, urinsyre og fosfor og lave nivåer av kalsium i blodet (tegn på kreftceller som dør)
- Overdreven følelsesmessig forstyrrelse, angst
- Desorientering
- Følelse som om insekter kravler på huden (kløe)
- Prikkende, brennende, kriblende følelse eller nummenhetsfølelse (parestesi)
- Forstyrret luktesans (parosmi)
- Søvnighet (somnia)
- Øyeproblemer
- Svimmelhet, med en følelse av at ting går rundt (vertigo)
- Rask eller uregelmessig hjerterytme (palpitasjoner)
- Rødhet og/eller ansiktsrødme på grunn av utvidelse av blodårer (vasodilatasjon)
- Kalde hender og føtter
- Blek hud
- Vond hals (orofaryngeal smerte)
- Økt spyttmengde
- Følelse av å bli kvalt
- Munntørrhet
- Flatulens
- Smerter i mage-tarmkanalen
- Sår inne i munnen med betennelse i tannkjøttet (stomatitt)
- Knallrødt blod i avføringen (hematokesi)
- Ubegag i magen
- Blødning fra endetarmsåpningen (anus) (rektal hemoragi)
- Svart avføring (melena)
- Smerter i nedre del av magen
- Utslett
- Tørr hud
- Hevelse i ansiktet
- Overdreven svette (hyperhidrose)
- Generell kløe (generalisert pruritus)
- Unormale urinprøveresultater (leukocytter i urinen)



- Ufrivillig urinlekkasje (urininkontinens)
- Testresultater som tyder på nyreproblemer (nedsatt glomerulær filtrasjonsrate)
- Nyreproblem
- Nedsatt nyrefunksjon
- Unormal hardhet, opphovning eller klump i huden på injeksjonsstedet (klump på injeksjonsstedet)
- Tretthet, ubehag i brystet, ørhet, smerte, hjertebank (mulige tegn på hjerteproblemer)
- Brystsmerter
- Feber (pyreksi)
- Generell sykdomsfølelse (malaise)
- Smerter
- Føle seg unormal
- Vekttap
- Fysisk funksjonshemming

**Under behandling med Lutathera, kan du også få unormale blodprøveresultater som bivirkninger, som kan gi legen informasjon om hvordan noen deler av kroppen din fungerer**

**Vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Høye nivåer av følgende enzymer:
  - Gammaglutamyltransferase, alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, alkalisk fosfatase i blod
- Høye nivåer av kreatinin i blodet
- Lave nivåer av magnesium og natrium i blodet

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- Høye nivåer av følgende enzymer:
  - Kreatinfosfokinase i blodet som kan tyde på muskelskade, som skade på hjertemuskelen
  - Laktatdehydrogenase i blodet, noe som gir informasjon om helsen til visse organer
- Lave nivåer av kalium, fosfat, kalsium og albumin i blodet
- Høye nivåer av natrium, kalsium, urea, glykosylert hemoglobin, katekolaminer og c-reaktivt protein i blodet
- Lavt nivå av røde blodlegemer (reduisert hematokritt)
- Proteiner i urinen

**Under behandling med Lutathera, kan det også være at du skal ha operative eller medisinske prosedyrer**

**Vanlige**

- Blodoverføring

**Mindre vanlige**

- Drenasje av væske fra det peritoneale rommet, området mellom mageveggen og organene
- Filtrering av blodet for å fjerne skadelige avfallsstoffer, ekstra salt og vann (dialyse)
- Plassering av stent
- Drenasje av byll
- Legge inn slange i mage-tarmkanalen
- Høste stamceller fra beinmargen
- Fjerning av polypper fra innsiden av tykktarmen (polypektomi)

**Melding av bivirkninger**

Kontakt legen som ga deg behandlingen dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan Lutathera oppbevares

Du vil ikke ha behov for å oppbevare dette legemidlet. Spesialisten har ansvar for å oppbevare dette legemidlet på et passende sted. Radioaktive legemidler vil oppbevares i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

Følgende informasjon er bare beregnet på spesialisten:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Lutathera etter utløpsdatoen og tiden som er angitt på etiketten etter «EXP».
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot ioniserende stråling (blybeskyttelse).

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Lutathera

- Virkestoff er lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotretid. Én ml infusjonsløsning inneholder 370 MBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotretid på datoen og tidspunktet for kalibrering.
- Andre innholdsstoffer er: eddiksyre, natriumacetat, gentisinsyre, askorbinsyre, pentinsyre, natriumklorid, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Lutathera inneholder natrium»).

### Hvordan Lutathera ser ut og innholdet i pakningen

Lutathera er en klar og fargeløs infusjonsløsning, levert i et fargeløst hetteglass lukket med en gummipropp og forseglet med en aluminiumsforsegling.

Hvert hetteglass inneholder en mengde som varierer fra 20,5 til 25,0 ml oppløsning, som tilsvarer en aktivitet på 7400 MBq på datoen og tidspunktet for infusjonen.

Hetteglasset er innelukket i en plastforseglet blybeholder.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirkere

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringsstillatelsen for ytterligere spørsmål om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

SAM Nordic  
Sverige  
Tel: +46 8 720 58 22

**Deutschland**

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 911 2730

**Eesti**

SAM Nordic  
Rootsi  
Tel: +46 8 720 58 22

**Ελλάδα**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

SAM Nordic  
Švedija  
Tel: +46 8 720 58 22

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

SAM Nordic  
Sverige  
Tlf: +46 8 720 58 22

**Österreich**

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH  
Deutschland  
Tel: +49 911 2730

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**  
SAM Nordic  
Svifþjóð  
Sími: +46 8 720 58 22

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

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

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

**Κύπρος**  
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 22920 63900

**Sverige**  
SAM Nordic  
Tel: +46 8 720 58 22

**Latvija**  
SAM Nordic  
Zviedrija  
Tel: +46 8 720 58 22

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Advanced Accelerator Applications  
France  
Tel: +44 207 25 85 200

#### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

#### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Den komplette preparatomtalen for Lutathera leveres som et separat dokument i produktpakningen for å gi helsepersonell ytterligere vitenskapelige og praktiske opplysninger om administrering og bruk av dette radioaktive legemidlet.

Se preparatomtalen.

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data vedrørende overfølsomhetsreaksjoner fra en kumulativ gjennomgang av overfølsomhets- og anafylaktiske reaksjoner fra kilder etter markedsføring, konkluderte PRAC at produktinformasjonen til produkter som inneholder lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid bør endres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data vedrørende angioødem fra ett tilfelle med positiv provokasjon (rechallenge), konkluderte PRAC at produktinformasjonen til produkter som inneholder lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid bør endres tilsvarende.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).