

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lutathera 370 MBq/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Den totale mengden radioaktivitet per endosehetteglass er 7400 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 mellom 20,5 ml og 25,0 ml for å levere den nødvendige radioaktiviteten på datoen og klokkeslettet for infusjonen.

Lutetium (^{177}Lu) har en halveringstid på 6,647 dager. Lutetium (^{177}Lu) henfaller ved β^- -emisjon til stabil hafnium (^{177}Hf) der den vanligste β^- (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 løsning 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 neuroendokrine 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.

Før oppstart av behandling med Lutathera, må overuttrykk av somatostatinreseptor i tumorvevet med et tumoropptak på minst like mye som normalt leveropptak (tumoropptaksskår ≥ 2) bekrefte med billeddiagnostikk (scintigrafi eller positron-emisjonstomografi [PET]).

Dosering

Voksne

Anbefalt behandlingsregime av Lutathera hos voksne består av 4 infusjoner på 7400 MBq hver. Anbefalt intervall mellom hver administrasjon er 8 uker, som kan forlenges opptil 16 uker ved dosemodifiserende toksisitet (DMT) (se Tabell 5).

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

Aminosyreoppløsning

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 standard aminosyreoppløsning.

Sammensetning	Mengde
Lysin	25 g
Arginin	25 g
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning	1 l

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
Lysininnhold	Mellom 18 og 24 g
Arginininnhold	Mellom 18 og 24 g
Volum	1,5 l til 2,2 l
Osmolaritet	< 1050 mOsmol

Tatt i betraktning den store mengden med aminosyrer og det betydelige volumet som kommersielt tilgjengelige oppløsninger kan kreve for å oppfylle ovennevnte spesifikasjoner, anses den sammensatte oppløsningen for å være det foretrukne legemidlet på grunn av det lavere totale volumet som skal infunderes og lavere osmolaritet.

Overvåking av behandling

Før hver administrasjon og under behandlingen, kreves biologiske tester for å evaluere pasientens tilstand på nytt og tilpasse den terapeutiske protokollen om nødvendig (dose, infusjonsintervall, antall infusjoner).

Et minimum av følgende laboratorietester kreves før hver infusjon:

- Leverfunksjon (alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT], albumin, bilirubin)
- Nyrefunksjon (kreatinin og kreatininclearance)
- Hematologi (hemoglobin [Hb], hvite blodlegemer, blodplateantall)

Disse testene skal utføres minst én gang innen 2 til 4 uker 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 hver 6. måneder etterpå, for å kunne påvise mulige forsinkede bivirkninger (se pkt. 4.8). Dosering må kanskje endres basert på testresultatene.

Dosemodifisering

I noen tilfeller kan det være nødvendig å seponere behandling med Lutathera midlertidig, tilpasse dosen etter den første administrasjonen eller til og med seponere behandlingen (se Tabell 3 - Tabell 5 og Figur 1).

Tabell 3. Kriterier for permanent seponering av behandling med Lutathera

Seponer administrasjoner av Lutathera i pasienter som har opplevd eller som risikerer noen av følgende tilstander under behandling:
Alvorlig hjertesvikt (definert som grad III eller IV av New York Heart Associations (NYHA) klassifisering)
Graviditet
Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene i dette legemidlet
Når spesifikke bivirkninger på legemidlet vedvarer eller oppstår på nytt, for eksempel forsinket grad 3-4 (G3-G4) hematotoksisitet (se Tabell 5).

Tabell 4. Kriterier for midlertidig seponering av behandling med Lutathera

Seponer behandling av Lutathera midlertidig under følgende forhold:	
Kriterium	Handling
Forekomst av en samtidig sykdom (f.eks. urinveisinfeksjon) som ifølge legen kan øke risikoene knyttet til administrasjon av Lutathera.	Seponer behandlingen midlertidig inntil tilstanden er løst eller har stabilisert seg. Behandling kan gjenopptas etter at tilstanden er løst eller har stabilisert seg.
Omfattende kirurgisk inngrep.	Vent i 12 uker etter datoen for operasjonen før Lutathera administreres.
Alvorlige eller noen spesifikke bivirkninger på Lutathera.	Se Tabell 5.

Tabell 5. Instruksjoner for dosemodifiseringer

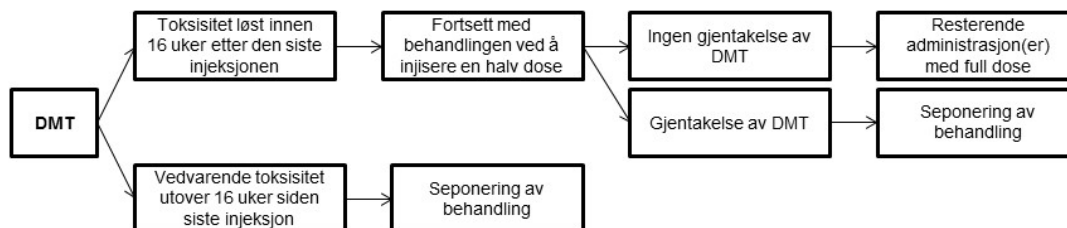
Juster dosering med Lutathera ved følgende alvorlige bivirkninger:	
Alvorlige bivirkninger Kriterier for dose-modifiserende toksisitet (DMT)	Handling
Trombocytopeni, grad 2 eller høyere (CTCAE)**.	<ol style="list-style-type: none"> Seponer behandlingen midlertidig Overvåk biologiske parametre annenhver uke og gi behørig behandling om nødvendig. Ved nyresvikt, anbefales god hydrering hvis ikke dette er kontraindisert. <ol style="list-style-type: none"> <u>Hvis den observerte toksisiteten fortsetter</u> etter 16 uker etter siste infusjon, må behandling med Lutathera seponeres definitivt. <u>Hvis den observerte toksisiteten løses</u> innen 16 uker etter den siste infusjonen, kan behandling med Lutathera fortsette ved å infundere en halv dose (3700 MBq)*. Hvis den halve dosen tolereres godt (dvs. ingen tilbakevending av DMT), skal de(n) neste administrasjon(er) av resterende
Enhver hematologisk toksisitet på grad 3 eller høyere (CTCAE)**, bortsett fra lymfopeni.	
Nyretoksisitet definert som estimert kreatininclearance < 40 ml/min, eller en 40 % økning sammenlignet med baseline-nivået av serumkreatinin med en reduksjon på mer enn 40 %, sammenlignet med baseline kreatininclearance.	
Levertoksisitet definert enten som: <ul style="list-style-type: none"> • bilirubinemi > 3 ganger øvre normalgrense • eller hypoalbuminemi < 30 g/l med redusert protrombinforhold < 70 %, 	
enhver annen CTCAE grad 3- eller grad 4-toksisitet** som muligens er knyttet til	

Lutathera.	behandling fortsette med full dose (dvs. 7400 MBq). Men hvis DMT oppstår igjen etter behandling med en halv dose, må behandling med Lutathera seponeres definitivt.
------------	---

* Den samtidige aminosyreinfusjonen administreres alltid ved full dose (se pkt. 4.4).

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

Figur 1. Plan over instruksjoner for dosemodifiseringer



Spesielle populasjoner

Eldre

Klinisk erfaring har ikke identifisert forskjeller i respons hos eldre og yngre pasienter. Men siden økt risiko for hematotoksitet er beskrevet i eldre pasienter (≥ 70 år), anbefales tett oppfølging for rask dosetilpasning (DMT) i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Nøye vurdering av aktiviteten som skal administreres, kreves siden det er mulighet for økt strålingseksposering i disse pasienter. Den farmakokinetiske profilen til lutetium (^{177}Lu)oksidotretid hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) har ikke vært undersøkt. Behandling med Lutathera hos disse pasientene er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Da det er kjent at dette legemidlet skiller ut hovedsakelig via nyrene, skal pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon overvåkes hyppigere under behandlingen.

For ytterligere detaljer om behandlingen av en pasient med nedsatt nyrefunksjon, se Tabell 5 i punkt 4.2 og punkt 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Nøye vurdering av aktiviteten som skal administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon, kreves siden det er økt mulighet for økt strålingseksposering i disse pasienter. Den farmakokinetiske profilen til Lutathera hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon har ikke vært undersøkt. Derfor anbefales ikke behandling med lutetium (^{177}Lu)oksidotretid hos disse pasientene.

For flere detaljer om behandlingen av en pasient med mildt til moderat nedsatt leverfunksjon, se Tabell 5 og pkt. 4.4.

Pediatrik populasjon

Det er ingen relevant bruk av lutetium(^{177}Lu)oksidotretid i den pediatrike populasjonen for indikasjonen behandling av GEP-NETs (ekskudert nevroblastom, nevroanglioblastom, feokromocytom).

Administrasjonsmåte

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

Lutathera må administreres med 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 antiemetika bør injiseres 30 minutter før start av infusjon av aminosyreoppløsningen.

Anbefalt infusjonsmetode for administrasjon av Lutathera er gravitasjonsmetoden. Under administrasjonen bør anbefalte forsiktighetsregler tas (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.

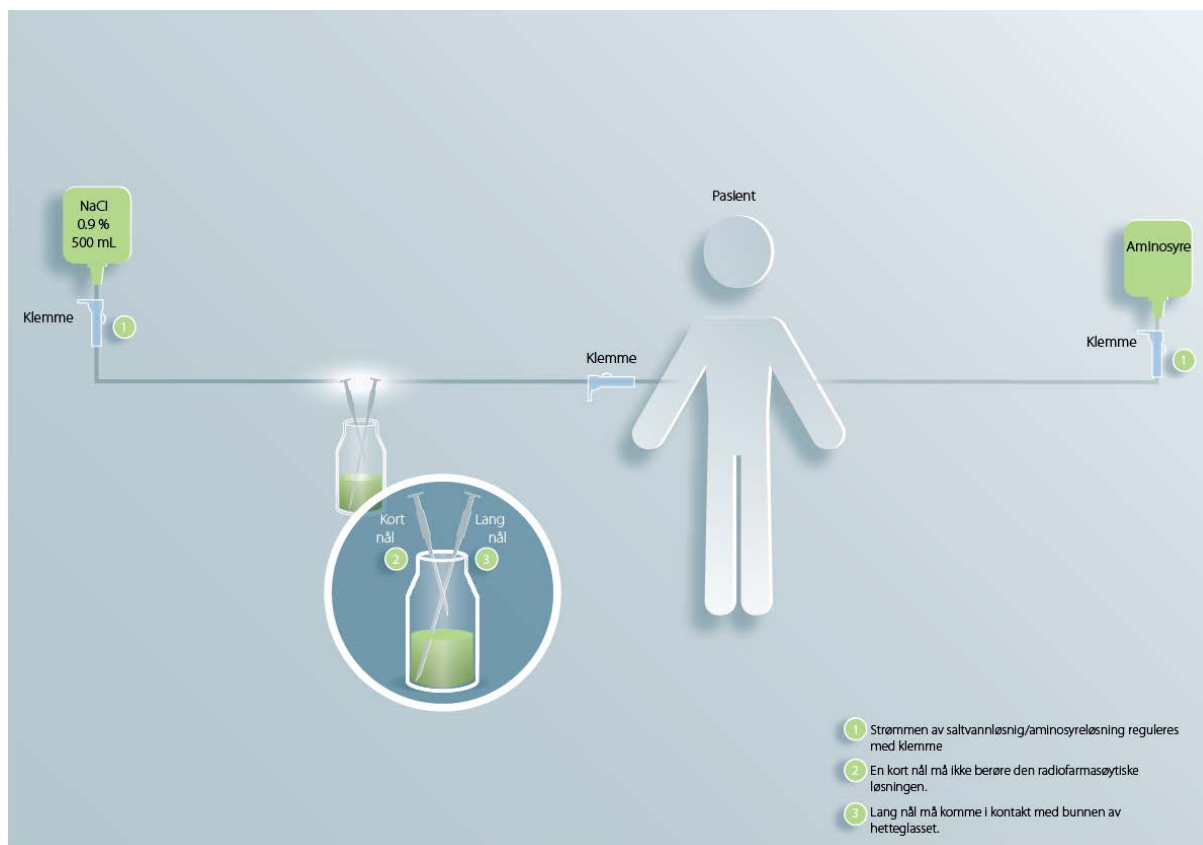
Klargjøring av rom og utstyr:

- 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 (2) infusjonsstativ
 - Én (1) lang nål (90 - 100 mm)
 - Én (1) kort nål
 - To (2) intravenøse gravitasjonsinfusjonssett med en klemme til å regulere eller stoppe flyten (én for Lutathera, én for administrasjon av aminosyreoppløsning)
 - To (2) perifere, intravenøse plastkatetre
 - Én (1) steril slange med klemme for å regulere eller stoppe flyten
 - Et par tenger (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 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 %) injeksjonsløsning 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.
- Flyten av den radiofarmasøytiske oppløsningen skal reguleres med klemmene.

Figur 2. Gravitasjonsinfusjonsmetoden - slangekoblingsplan



Administrasjonsprosedyre (gravitasjonsmetode)

Under infusjonen øker flyten av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning trykket i hetteglasset med Lutathera, og forenkler flyten av Lutathera inn i kateteret som er satt inn i pasientens perifere ven.

Det anbefales å nøye overvåke vitale tegn under infusjonen.

1. To intravenøse plastkatetre skal settes inn i pasientens perifere vener, ett på hver arm.
2. Katetrene skal kobles til infusjonssettene (ett for Lutathera, ett for aminosyreoppløsningen).
3. Premedisinering med antiemetika bør injiseres 30 minutter før infusjon av aminosyreoppløsning startes.
4. Administrasjonen av aminosyreoppløsningen skal initieres 30 minutter før infusjonen med Lutathera, med en infusjonshastighet på 250 til 550 ml/t (avhengig av type oppløsning). Aminosyreoppløsningen skal administreres over et tidsrom på 4 timer. Lavere hastigheter enn 320 ml/t anbefales ikke for kommersielle løsninger. 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 injeksjonen med aminosyreoppløsningen, med infusjonshastighet på ca. 400 ml/t (denne infusjonshastigheten er referansehastigheten og kan tilpasses avhengig av pasientens venøse status). Lutathera bør administreres over et tidsrom på 20 til 30 minutter. Konstant trykk inne i hetteglasset bør opprettholdes under hele infusjonen.
Administrasjon av Lutathera bør initieres ved å åpne først slangen som er koblet til pasientens perifere vene, og deretter ved å åpne infusjonssettet som er koblet til natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning. 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).

7. Flyten 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 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.
8. For å sikre total administrasjon, skal Lutathera holdes under jevnt trykk. Nivået av oppløsning i hetteglasset skal forbli konstant under hele infusjonen. Visuelle inspeksjoner av oppløsningsnivået skal gjentas under administrasjon ved direkte visuell kontroll (når en PMMA-beholder benyttes) eller ved hjelp av noen tenger for å håndtere hetteglasset når transportbeholderen av bly brukes.
9. Infusjonen bør stoppes når radioaktivitetsutslippet fra hetteglasset er stabil i flere minutter (eller under to etterfølgende målinger). Dette er den eneste parameteren for å avgjøre om prosedyren er fullført. Volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning som kreves til å fullføre infusjonen, kan variere.
10. Total aktivitet som er administrert tilsvarer aktiviteten i hetteglasset før infusjon, minus aktiviteten som er igjen i hetteglasset etter infusjonen. Målingene skal utføres med et kalibrert system.

Følgende tabell oppsummerer de nødvendige prosedyrene under en behandling med Lutathera ved hjelp av gravitasjonsmetoden:

Tabell 6. Administrasjonsprosedyren for antiemetisk aminosyreoppløsning og Lutathera

Administrerte midler	Starttidspunkt (min)	Infusjonshastighet (ml/t)	Varighet
Antiemetikum	0	-	bolus
Aminosyreoppløsning, enten ekstemperert sammensatt (1 l) eller kommersiell (1,5 l til 2,2 l)	30	250 – 550 (ikke < 320 ml/t for kommersielle løsninger)	4 timer
Lutathera med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning	60	400	20 til 30 minutter

For instruksjoner om 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

Pasienter med risikofaktorer

En pasient med noen av tilstandene under, er mer utsatt for å utvikle bivirkninger. Derfor anbefales å overvåke disse pasientene oftere under behandlingen. Vennligst se Tabell 5 i tilfelle det observeres dosemodifiserende toksisitet.

- Morfologisk abnormalitet i nyre eller urinveiene;
- Urininkontinens;
- Mild til moderat kronisk nyresykdom med kreatininclearance \geq 50 ml/min;

- Tidligere cellegiftbehandling;
- Hematologisk toksisitet av grad 2 eller mer (CTCAE) før behandling, unntatt lymfopeni;
- Skjelettmetastase;
- Tidligere onkologiske radiometabolske behandlinger med ^{131}I -preparater eller annen behandling med uskjermede radioaktive kilder;
- Historikk med andre ondartede svulster med mindre pasienten anses for å ha vært i remisjon i minst 5 år.

Gitt virkningsmekanismen og toleranseprofilen til Lutathera (se pkt. 4.8), anbefales ikke å starte behandling i følgende tilfeller:

- Tidligere ekstern strålebehandling som involverer mer enn 25 % av benmargen;
- Alvorlig hjertesvikt definert som klasse III eller IV i NYHA-klassifiseringene;
- Nyresvikt med kreatininclearance < 50 ml/min;
- Nedsatt hematologisk funksjon med enten Hb $< 4,9$ mmol/l (8 g/dl), blodplater < 75 g/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$), eller leukocytter < 2 g/l ($2000/\text{mm}^3$) (bortsett fra lymfopeni);
- Nedsatt leverfunksjon med enten total bilirubinemi > 3 ganger øvre normalgrense eller albuminemi < 30 g/l og protrombinforhold redusert < 70 %;
- Pasienter med somatostatinreseptor-negative eller blandede viscerale lesjoner (tumoropptaksskår < 2) i henhold til somatostatinreseptor-avbildning.

Ikke desto mindre, hvis legen bestemmer seg for at behandlingen skal startes, skal tydelig informasjon bli gitt til pasienten vedrørende risikoene forbundet med administrasjonen av Lutathera. Doseringen kan tilpasses i henhold til pasientens status etter legens skjønn.

Individuell beregning av fordel/risiko

Strålingseksposeringen må kunne begrunnes for hver pasient etter sannsynlig fordel. Aktiviteten som er administrert bør uansett være så lav som rimelig oppnåelig for å få ønsket terapeutisk effekt.

Nyrebeskyttelse og nedsatt nyrefunksjon

Da lutetium (^{177}Lu)oksidotreotid 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}Lu) oksidotreotid gjennom de proksimale tubuli, og resulterer i en signifikant reduksjon i dosen av nyrestråling (se pkt. 4.2). Når anbefalt samtidig infusjon med aminosyrer leveres over et tidsrom på 4 timer, har en gjennomsnittlig reduksjon i nyrestrålingseksposering på ca. 47 % blitt rapportert.

Det anbefales ikke å redusere mengden med aminosyreoppløsning ved tilpasning av dosen med Lutathera.

Pasienter bør oppfordres til å tømme blæren så ofte som mulig under administrasjonen av aminosyrer 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).

For informasjon om bruken i pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

Nedsatt leverfunksjon

Siden mange pasienter henvist for behandling med Lutathera har levermetastase, er det vanlig å observere pasienter med endret leverfunksjon ved baseline. Derfor anbefales å overvåke ALAT, ASAT, bilirubin og serumalbumin under behandling (se pkt. 4.2).

For informasjon om bruken i pasienter med nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.2.

Kvalme og oppkast

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

Samtidig bruk av somatostatinanaloger

Samtidig bruk av kalde somatostatinanaloger kan være påkrevd for å kontrollere sykdomssymptomer. Administrasjon av langtidsvirkende somatostatin-analoger skal unngås innen 30 dager før administrasjonen av Lutathera. Om nødvendig kan pasienter behandles med korttidsvirkende

somatostatinanaloger i løpet av de 4 ukene før administrasjon av Lutathera, frem til 24 timer før administrasjonen av Lutathera.

Forstyrrelser i benmargsfunksjonen og/eller blodtelling

På grunn av muligheten for bivirkninger, må blodtellinger gjøres ved baseline og under behandling og frem til eventuell toksisitet løses (se pkt. 4.2).

Myelodysplastisk syndrom og akutt leukemi

Myelodysplastisk syndrom (MDS) med sen start og akutt leukemi (AL) har vært observert etter behandling med Lutathera (se pkt. 4.8), med forekomst ca. 28 måneder (9 – 41) for MDS og 55 måneder (32 - 125) for AL etter at behandlingen er slutt. Etiologien for denne terapi-relaterte, sekundære myeloid-neoplasmen (t-MNs) er uklar. Faktorer som alder >70 år, nedsatt nyrefunksjon, baseline-cytopenier, antall tidligere terapier, tidligere eksponering for cellegift (spesifikt alkyleringsmidler) og tidligere stråling er foreslått som potensielle risikofaktorer og/eller prediktive faktorer for MDS/AL.

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 korrigerende av elektrolyttforstyrrelser i pasienter med diarré og/eller oppkast.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er rapportert etter behandling med legemidler som inneholder lutetium (^{177}Lu). 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. Pasienten behandlet med Lutathera bør oppbevares isolert fra andre under administrasjonen og frem til grensene for utstrålingsutslippet som er stipulert av gjeldende lover, 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.

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

Så lenge 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 familiemedlemmer og tredjeparter, 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 med andre personer skal unngås i løpet av 7 dager etter administrering av Lutathera, og for barn og gravide kvinner skal det begrenses til mindre enn 15 minutter hver dag og på en avstand på minst 1 meter. Pasientene skal sove i separate rom i 7 dager, med forlengelse til 15 dager hos gravide partnere eller barn.

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 ekstravasjon skal tegnes med en vannfast penn og det skal tas et bilde om mulig. Det anbefales også å notere tidspunktet for ekstravasjon 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

Eksponering overfor ioniserende stråling er forbundet med kreftinduksjon og mulighet for utvikling av arvelige defekter. Eksponering 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.

Spesifikke advarsler

Dette legemidlet inneholder opptil 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per dose. Dette skal tas hensyn til i pasienter på kontrollert natriumkosthold.

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. Administrasjon av langtidsvirkende somatostatin-analoger skal derfor unngås 30 dager før administrasjonen av dette legemidlet. Om nødvendig kan pasienter behandles med korttidsvirkende somatostatinanaloger i løpet av de 4 ukene før administrasjon av Lutathera, frem til 24 timer før.

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, fraværet av spesifikk interaksjon med P-glykoprotein (efflukstransportør) så vel som OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og BCRP-transportere i prekliniske studier tyder på liten sannsynlighet for at Lutathera forårsaker signifikante interaksjoner med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Når en administrasjon av radiofarmasøytika til en kvinne i fertil alder er tilsiktet, 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 påvist. 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 i menn og kvinner

Under behandling med Lutathera og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling, må behørlige tiltak iverksettes for å unngå graviditet. Dette gjelder pasienter av begge kjønn.

Graviditet

Ingen studier av reproduktiv funksjon i dyr er utført med lutetium (^{177}Lu)oksodotreotid. Radionuklid-prosedyrer som utføres på gravide kvinner innebærer også strålingsdoser 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).

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt lutetium (^{177}Lu)oksodotreotid skilles ut i morsmelk. En risiko for 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}Lu)oksodotreotid på fruktbarheten hos begge kjønn. Ioniserende strålinger av lutetium (^{177}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 innvirkning 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 aminosyrer 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 utmattelse (27,7 %) og nedsatt matlyst (13,4 %).

Tabell med bivirkninger

Bivirkningene er oppført i Tabell 7 i henhold til hyppighet og MedDRA organsystemklasse (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 7. Frekvensen av bivirkninger rapportert fra kliniske studier og fra overvåking etter -salg

MedDRA organklasser (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
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 myelomonocytisk leukemi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni ² Lymfopeni ³ Anemia ⁴ Pancytopeni	Leukopeni ⁵ Neutropeni ⁶	Refraktær cytopeni med singellinje dysplasi Nefrogen anemi Benmargssvikt Trombocytopenisk purpura
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet
Endokrine sykdommer		Sekundær hypotyreose	Hypotyreose Diabetes mellitus Karsinoid krise Hyperparatyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	nedsatt matlyst	hyperglykemi dehydrering hypomagnesemi hyponatremi	Hypoglykemi hypernatremi hypofosfatemi tumorlysesyndrom hyperkalsemi hypokalsemi hypoalbuminemi metabolsk acidose
Psykiatriske lidelser		Søvnforstyrrelser	Angst

MedDRA organklasser (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
			Hallusinasjon Desorientering
Nevrologiske sykdommer		svimmelhet dysgeusi hodepine ¹⁰ døsighet synkope	mauring/kribling under huden hepatisk encefalopati parestesi parosmi søvnløshet ryggmargskompresjon
Øyesykdommer			øyesykdommer
Sykdommer i øre og labyrint			vertigo
Hjertesykdommer		elektrokardiogram QT- forlenget	atrieflimmer hjertebank myokardinfarkt angina pectoris kardiogent sjokk
Karsykdommer		hypertensjon ⁷ rødming hetebølge hypotensjon	vasodilatasjon kulde i ekstremiteter blekhet ortostatisk hypotensjon flebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné	orofaryngeal smerte pleuravæske økning i sputum kvelningsfølelse
Gastrointestinale sykdommer	kvalme oppkast	abdominal distensjon diarré 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 hematemese hemorragisk ascites ileus
Sykdommer i lever og galleveier		hyperbilirubinemi ⁹	reduksjon i pankreatiske enzymer hepatocellulær skade kolestase leverstase leversvikt
Hud- og underhudssykdommer		hårtap	utslett tørr hud hevelse i ansikt hyperhidrose generell pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		smerte i muskel og skjelett ⁸ muskelspasmer	
Sykdommer i nyre og urinveier		akutt nyreskade hematuri nyresvikt proteinuri	leukocyturi urininkontinens reduert glomerulær filtreringshastighet nyresykdom prerenal akutt nyreskade nedsatt nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	utmattelse ¹	reaksjon på injeksjonsstedet ¹¹ ødem i ekstremiteter smerte på administrasjonsstedet	masse på injeksjonsstedet ubehag i brystet smerte i brystet pyreksi illebefinnende

MedDRA organklasser (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
		frysninger influenzalignende sykdom	Smerte dødsfall følelse av abnormalitet
Undersøkelser		økt blodkreatinin økt GGT* økt ALAT** økt ASAT** økt blod-ALP****	nedsatt blodkalium økt blodurea økt glykosylert hemoglobin reduert hematokrit proteinurin vektreduksjon økt kreatininfosfokinase i blodet økt laktatdehydrogenase i blodet blodkatekolaminer økt c-reaktivt protein
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			fraktur i krageben
Kirurgiske og medisinske prosedyrer		transfusjon	drenering av bukhulen dialyse innsetting av gastrointestinalslange plassering av stent drenering av byll høsting av benmarg polypektomi
Sosiale forhold			fysisk uforhet

¹ inkluderer asteni og utmattelse

² inkluderer trombocytopeni og reduksjon i mengde blodplater

³ inkluderer lymfopeni og reduksjon i antall lymfocytter

⁴ inkluderer anemi og reduksjon i hemoglobin

⁵ inkluderer leukopeni og reduksjon i antall hvite blodceller

⁶ inkluderer nøytropeni og redusert antall nøytrofiler

⁷ inkluderer hypertensjon og hypertensiv krise

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

⁹ inkluderer økt blodbilirubin og hyperbilirubinemi

¹⁰ inkluderer hodepine og migrene

¹¹ inkluderer reaksjon på injeksjonsstedet, overfølsomhet på injeksjonsstedet, herding på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet

* økt gamma-glutamyltransferase

** alanin-aminotransferase

*** aspartat-aminotransferase

**** 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 (¹⁷⁷Lu)oksodotreotid skilles 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 mild og 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:

Norge:

Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Overdosering med Lutathera er usannsynlig, da dette legemidlet leveres som «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 er nyttig å estimere den effektive dosen som ble brukt.

Følgende sjekk 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: Andre terapeutiske radiofarmasøytika, ATC-kode: V10XX04

Virkningsmekanisme

Lutathera har høy affinitet for subtype 2 somatostatinreseptorer (sst2). Det bindes til maligne celler som overuttrykker sst2-reseptorer.

Lutetium -177 (¹⁷⁷Lu) er et β⁻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-oksodotretotid 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 7400 MBq hver 8. uke) ko-administrert med aminosyreoppløsning pluss best støttende pleie (BSC; langtidsvirkende oktreotid [LAR]) 30 mg hver 4. uke for kontroll av symptomer, erstattet av korttidsvirkende 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 livskvalitet (QoL). To hundre og trettien (231) pasienter er blitt randomisert til å få enten Lutathera (n = 117) eller oktreotid LAR (N=114). Demografi så vel som pasient- og sykdoms-karakteristika var svært godt balansert mellom grupper med gjennomsnittsalder på 64 år og 82,1 % kaukasiere i den generelle populasjonen.

Ved tidspunkt for endelig per-protokoll PFS statistisk analyse (cut-off dato 24. juli 2015), var det 21 sentralt bekreftede sykdomsprogresjoner eller dødsfall i Lutathera-armen og 70 hendelser i oktreotid LAR-armen (Tabell 8). PFS varierte signifikant ($p < 0,0001$) mellom behandlingsgruppene. Median PFS for Lutathera var ikke nådd på tidspunktet for analysen, mens median for oktreotid LAR var 8,5 måneder. Hasardratio for Lutathera var 0,18 (95 % konfidensintervall: 0,11 - 0,29), som viser 82 % reduksjon i risikoen for at en pasient blir sykere eller død av Lutathera, sammenlignet med oktreotid LAR.

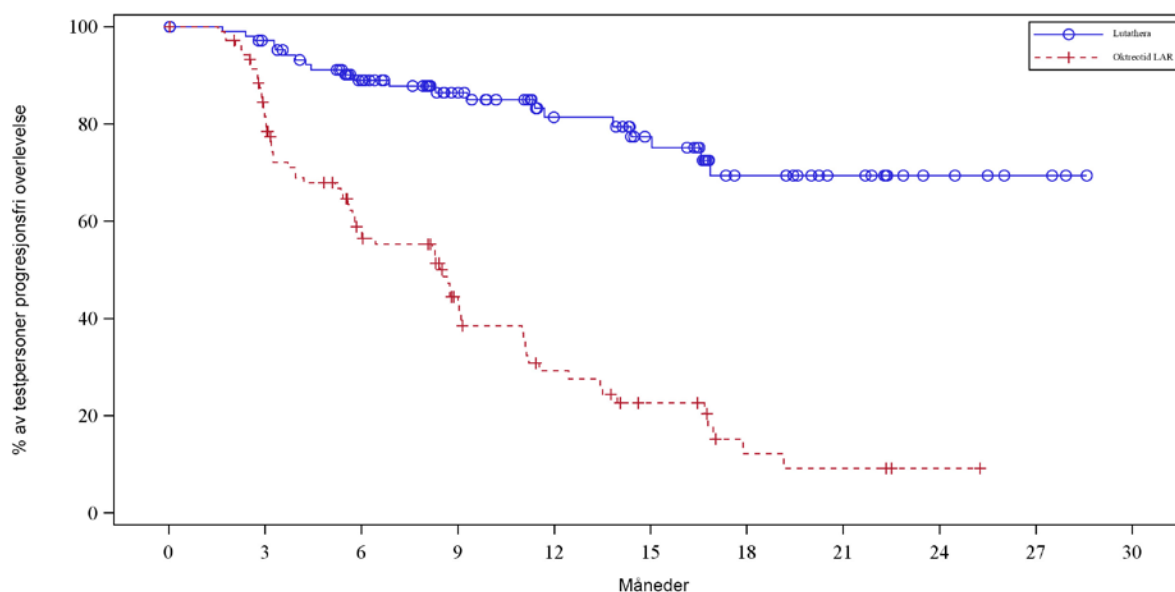
Tabell 8. PFS observert i NETTER- 1 fase III-studien i pasienter med progressiv, karsinoid tumor i midgut – cut-off dato 24. juli 2015 (fullt analysesett (FAS), N=229)

	Behandling	
	Lutathera	Oktreotid LAR
N	116	113
Pasienter med hendelser	21	70
Sensorerte pasienter	95	43
Median måneder (95 %-konfidensintervall)	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 hos pasienter med progressiv karsinoidtumor 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 (30. juni 2016), var antallet sentralt bekreftede sykdomsprogresjoner eller dødsfall 30 hendelser i Lutathera armen og 78 hendelser i oktreotid LAR armen (tabell 9). PFS var signifikant forskjellig ($p < 0,0001$) mellom behandlingsgruppene. Median PFS for Lutathera var 28,4 måneder mens den for oktreotid LAR var 8,5 måneder. Hasardratioen for Lutathera var 0,21 (95 % KI: 0,14 – 0,33), og indikerte en reduksjon på 79 % av en pasients risiko for forverring eller død med Lutathera sammenlignet med oktreotid LAR.

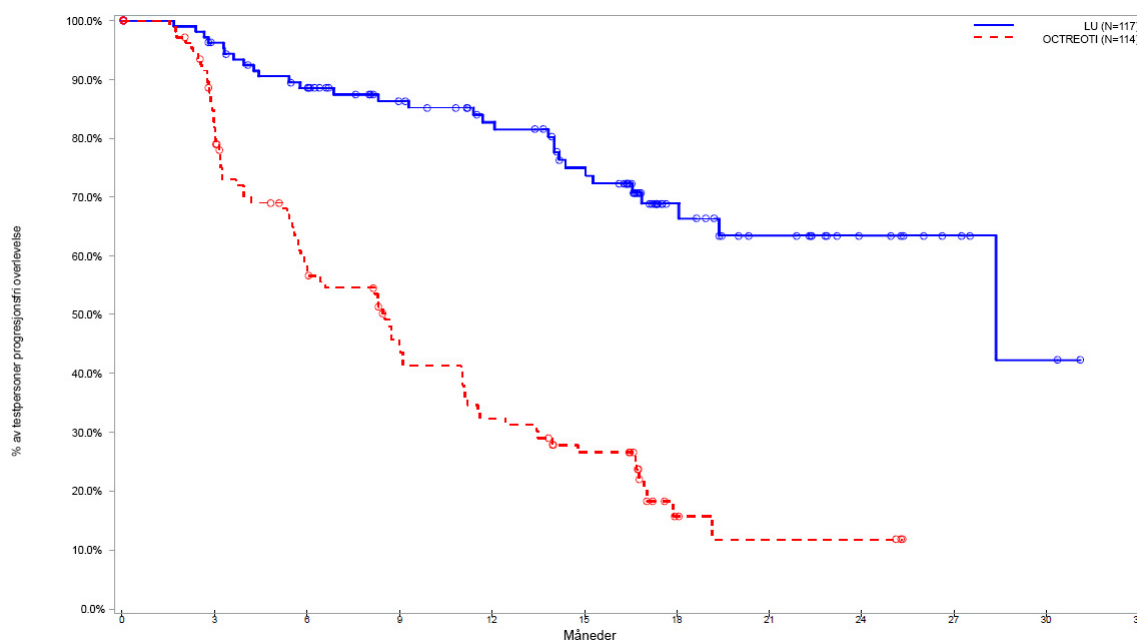
Tabell 9. PFS observert NETTER-1 fase III studie hos pasienter med progressiv midgut karsinoid tumor - cut-off dato 30. juni (fullstendige analysesett (FAS), N=231)

	Behandling	
	Lutathera	Oktreotid LAR
N	117	114
Pasienter med hendelser	30	78
Sensurerte pasienter	87	36
Median 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 over pasienter med progressiv midgut karsinoid tumor - cut-off dato 30. juni 2016 (NETTER-1 fase III studie; FAS, N=231)



Med hensyn til total overlevelse (OS), var det på tidspunktet for interimanalyse (24. juli 2015) 17 dødsfall i Lutathera-armen og 31 i oktreotid LAR 60 mg-armen og hasardratio var 0,459 til fordel for Lutathera, men nådde ikke signifikansnivået for interimanalyse (HR 99,9915 % KI: 0,140; 1,506). OS-gjennomsnitt var 27,4 måneder i oktreotid LAR-armen og ble ikke nådd i Lutathera-armen. En oppdatering utført ca. et år senere (30. juni 2016) viste lignende trend med 28 dødsfall i Lutathera-armen og 43 i oktreotid LAR 60 mg-armen, en HR på 0,536, og media OS på 27,4 måneder i oktreotid LAR-armen og fortsatt ikke nådd i Lutathera-armen. Den endelige OS-analysen forventes etter 158 kumulative dødsfall.

Den helse-relaterte livskvaliteten (HRL) 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 på Lutathera-behandling er forbedret inntil uke 84 i forhold til pasienter på oktreotid LAR arm.

Erasmus fase I/II-studien var en enkeltcenter, enarmet, åpen studie for å evaluere effekten av Lutathera (7400 MBq administrert 4 ganger hver 8. uke) administrert samtidig med aminosyreoppløsning hos pasienter med somatostatin-reseptorpositive tumorer. Gjennomsnittsalderen for pasientene inkludert i studien, var 58,4 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 10.

Tabell 10. 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 (måneders)			
		n	%	n	%	N	%	n	%	95 % CI	Gjennomsnitt	95 % KI		
	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 11.

Tabell 11 PFS og OS observert i Erasmus fase I/II-studien i nederlandske pasienter med GEP og bronkie-NET – (FAS, N=360)

	N	PFS			OS		
		Tid (måneders)			Tid (måneders)		
		Gjennomsnitt	95 % KI		Gjennomsnitt	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).

Pediatriisk 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 pediatriiske populasjonen i behandlingen av GEP-NET (unntatt nevroblastom, nevroanglioblastom, feokromocytom). Se pkt. 4.2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Legemidlet administreres intravenøst og er umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig.

Organopptak

4 timer etter administrasjon viser distribusjonsmønsteret av lutetium (^{177}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 (^{177}Lu) oksodotreotid elimineres raskt fra blodet.

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

Transchelatering av lutetium fra lutetium (^{175}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 (^{177}Lu) oksodotreotid omdannes dårlig og skilles ut hovedsakelig som intakt forbindelse via nyrene.

Høypresisjonsvæskeskromatografi (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}Lu) oksodotreotid ble observert.

Eliminasjon

Basert på dataene innhentet under Erasmus fase I/II og NETTER-1 fase III-studier, skilles lutetium (^{177}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 (≥ 75 år) er ikke fastsatt. Det finnes ingen tilgjengelige data.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier med rotter har vist at én enkel intravenøs injeksjon på opptil 4550 MBq/kg var godt tolerert og ingen dødsfall ble observert. Ved testing av den kalde forbindelsen (ikke-radioaktiv lutetium (^{175}Lu) oksodotreotid) som én enkel intravenøs injeksjon hos rotte og hund i doser på opptil 20000 mikrog/kg (rotte) og 3200 mikrog/kg (hund), var forbindelsen godt tolerert i begge arter og ingen dødsfall ble observert. Toksisitet med fire gjentatte administrasjoner, én gang annenhver uke, på 1250 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}Lu) oksodotreotid) indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Eddiksyre
Natriumacetat
Gentisinsyre
Asorbinsyre
Pentetsyre
Natriumklorid
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under 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 7400 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 denne beholderen og 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, reduseres. 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 ¹⁷⁷Lu, 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 7400 MBq kan resultere i signifikant miljøfare. Dette kan være bekymringsfullt for nærmeste familie til de individene som behandles eller 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 skiller 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

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 29600 MBq (4 administrasjoner på 7400 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 12. Absorberte doseestimer for lutetium (¹⁷⁷Lu) 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

Kvalitetskontroller

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 dette 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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Italia

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

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)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking 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 (legemiddelovervåking 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 DEN YTRE EMBALLASJE

BLYBESKYTTENDE BEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2) DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml inneholder 370 MBq lutetium (^{177}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 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning, 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 ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Endosehetteglass.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs 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 SPESIELLE 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

Batch:

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 (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Endosehetteglass.

3. UTLØPSDATO

EXP: {DD MM ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)

Italia

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Lutathera 370 MBq/ml infusjonsvæske, oppløsning Lutetium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet, da det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har flere spørsmål, kontakt legen som skal føre tilsyn med prosedyren.
- Hvis du opplever bivirkninger, kontakt legen. Dette inkluderer eventuelle bivirkninger som ikke beskrives i dette pakningsvedlegget. Se pkt. 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

Lutathera er et radiofarmasøytisk legemiddel som brukes i behandlingen av visse tumorer (gastroenteropankreatiske, nevroendokrine tumorer), som ikke kan fjernes ved kirurgi, har spredt seg i kroppen din (metastatiske) og ikke lenger responderer på din nåværende behandling. 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 (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6)
- hvis du er gravid
- hvis du har sterkt redusert nyrefunksjon

Advarsler og forsiktighetsregler

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

- sekundær blodkreft (myelodysplastisk syndrom eller akutt leukemi) som sjeldent kan forekomme flere år etter at du har fullført behandling med Lutathera.

Vær spesielt forsiktig med Lutathera

- hvis nyrene eller urinveiene dine ikke er riktig utviklet
- hvis du lider av urininkontinens
- hvis du har mild til moderat kronisk nyresykdom
- hvis du tidligere er behandlet for kreft (cellegift)

- hvis du har lett endring i antall blodlegemer
- hvis du har skjelettmetastase
- hvis du tidligere har fått behandling med radionuklidet
- hvis du har hatt annen type kreft i løpet av de siste 5 årene

Behandling med Lutathera (lutetium (¹⁷⁷Lu) 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 din vil utføre blodprøver for å overvåke deg for dette syndromet. Fortell legen din 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 tidligere 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 er ennå ikke fastsatt i barn og ungdom under 18 år. Snakk med din nukleærmedisiner hvis du er under 18 år.

Andre legemidler og Lutathera

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

Graviditet, amming og fertilitet

Hvis du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å få et barn, rådfør deg med din nukleærmedisiner før du bruker dette legemidlet.

Lutathera er kontraindisert hos gravide kvinner. Amming skal unngås 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 behørlige tiltak iverksettes for å unngå graviditet. Dette gjelder pasienter av begge kjønn.

Fertilitet

Ioniserende stråling fra legemidlet kan redusere din fertilitet. Genetisk konsultasjon anbefales hvis du ønsker å ha 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 0,14 mmol (eller 3,2 mg) natrium per ml. Dette skal tas hensyn til av pasienter på kontrollert natriumkosthold.

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.

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

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 administrasjon av Lutathera, vil du få en infusjon med aminosyrer for å beskytte nyrene dine. Dette kan fremkalle kvalme og oppkast. Du vil også få en injeksjon før du starter behandlingen for å redusere disse symptomene.

Varigheten av behandlingen

Nukleærmedisineren din kan fortelle deg hvor lenge behandlingen vanligvis varer.

Legemiddelinfusjonen tar 20 til 30 minutter; men hele administrasjonsprosedyren vil ta ca. 5 timer.

Overvåking av behandling

Behandling med Lutathera kan påvirke blodceller, lever og nyrer (se pkt. 4). Følgelig vil legen din be deg ta regelmessige blodprøver for å sjekke om du er denne behandlingen passer for deg og for å finne eventuelle bivirkninger så tidlig som mulig. Basert på resultatene kan legen din bestemme seg for å utsette 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), nok til å 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 strålingseksponering av andre.

Tatt i betraktning dagens kunnskap og erfaring i dette feltet og legemidlets fysiske og farmasøytiske egenskaper, estimeres at helserisikoene for dine familiemedlemmer og allmennheten er lave. 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.

Generell regel

Du må unngå tett kontakt med personer som bor sammen med deg, og bør prøve å holde en avstand på minst en meter i 7 dager etter at du får Lutathera.

Bruk av toaletter

Toaletter må brukes sittende, selv for menn. Det er absolutt påkrevd å bruke do-papir hver gang. Det er også viktig at du vasker hendene for å unngå å kontaminere dørhåndtakene. 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 fikk behandling og dagen etter. Følg legens anvisninger om hvor mye væske du skal drikke.

Kontakt med barn og gravide kvinner

Det anbefales på det sterkeste å begrense kontakt med barn og gravide kvinner i 7 dager etter administrasjonen.

Partner og personer i nærmeste familie

I løpet av 7 dager etter administrasjon med Lutathera:

- Sov i separate senger i en avstand på minst 1 meter. Hvis partneren din er gravid, skal denne tiden utvides til 15 dager.

Amming

Amming må opphøre. Barnet må avvennes hvis behandling med Lutathera er påkrevd under amming.

Graviditet

Ioniserende stråling er farlig for fosteret. Derfor er graviditet kontraindisert. Menn og kvinner i fertil alder må avstå fra å unnfange barn ved å bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etter.

Personer som trenger ekstra hjelp

Personer som sengeliggende eller som har redusert bevegelighet vil helst få assistanse av en omsorgsperson. Det anbefales ved hjelp i et baderom at omsorgspersonen bruker engangshansker i 7 dager etter administrasjon. Ved bruk av spesielt medisinsk utstyr som katetre, kolostomiposer, bekken, vannlyse, eller noe som kan kontamineres av kroppsvæske, må de straks tømmes i toalettet og deretter rengjøres. Hvis noen hjelper deg å fjerne oppkast, blod, urin eller avføring, bør de bruke gummihansker. De bør deretter avhendes i en egen avfallspose (i henhold til anbefaling oppgitt i punktet «Anbefalinger for avfall», under).

Servise og baderomstilbehør

Benytt spesielle forholdsregler i 7 dager etter behandling:

- Ha alle servietter og/eller dopapir i toalettet umiddelbart etter bruk.
- Vask alltid hendene godt etter å ha vært på toalettet.
- Dusj deg hver dag.
- Ha alle servietter eller annet som inneholder noe fra kroppen din, som blod, urin og avføring, i toalettet. Artikler som ikke kan has i toalettet, som sanitærbind og bandasjer, må legges i spesielle avfalls-plastposer (i henhold til anbefalingen oppgitt i punktet «Anbefalinger for avfall», under).
- Vask 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 skyllinger.

Anbefalinger for avfall

Oppbevar de egne plastavfallsposene atskilt fra annet avfall; oppbevar posene utilgjengelig for barn og dyr.

Et medlem av sykehuspersonalet vil fortelle deg hvordan og når du skal kvitte deg med disse avfallsposene. Du kan bli bedt om å ta med posen tilbake til behandling sinstitusjonen din. Ellers kan posen fjernes etter 70 dager 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 beskaffenheten, 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.

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.

Hvis du har fått for mye Lutathera

Overdose er usannsynlig fordi du kun vil få én enkelt dose av Lutathera som er nøyaktig kontrollert av nukleærmedisineren som har tilsyn med administrasjonsprosedyren. 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 dette legemidlet.

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 reduksjonen i de forskjellige typer blodceller, først og første røde blodlegemer (ansvarlige for å transportere oksygen fra lungene til de forskjellige organene), blodplater (en spesiell celle som hjelper blodet å koaguleres) 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, utmattelse, kortpustethet og infeksjon. Hvis dette skjer med deg, kan legen din bestemme seg for å utsette eller avbryte behandlingen.

Andre bivirkninger inkluderer: kvalme og oppkast (vanligvis i løpet av de første 24 timer) og nedsatt matlyst.

Mulig forsinkede (> første 24 timer) bivirkninger av strålingen, inkluderer utmattelse.

På grunn av at de maligne cellene dør eller brytes ned som følge av terapien, finnes det mulighet for at du opplever for stor frigivelse av hormoner fra disse cellene som dermed øker eller utløser nevroendokrintumor-relaterte symptomer som diaré, rødming og hetebølger, pulslidelser, kortpustethet, osv. Hvis du opplever slike symptomer: informer straks legen din, som kan be deg bli værende på sykehuset til observasjon og behandling om nødvendig.

Et sammendrag av bivirkninger er gitt under, i rekkefølge av hyppighet:

Svært vanlig (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

Kvalme, oppkast, utmattelse, lavt antall blodplater (trombocytopeni), lavt antall hvite blodceller (lymfopeni), lavt antall røde blodceller (anemi), nedsatt matlyst, redusert totalt antall blodceller (pancytopeni)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

Lavt antall hvite blodceller (leukopeni eller nøytropeni), muskelsmerte, midlertidig delvis hårtap (alopesi), abdominal distensjon (oppblåsthet), diaré, svimmelhet, reaksjon eller hevelse på injeksjonsstedet, forstyrret smakssans, smerte på injeksjonsstedet, hodepine, høyt eller lavt blodtrykk, perifert ødem, unormale resultater av nyreblodprøve (økt kreatinin), smerte i abdomen (generell og øvre), forstoppelse, unormale resultater av leverblodprøve, rødming og hetetokter, økt sukkernivå i blodet, synkope, nyresvikt (inkludert akutt skade), dehydrering, halsbrann (dyspepsi), blod i urinen, unormale resultater av urinprøve (forekomst av serumproteiner), nedsatt skjoldbruskkjertelfunksjon, kortpustethet, betennelse i magen (gastritt), unormalt høye mengder med gallepigment (bilirubin) i blodet (hyperbilirubinemi), unormale resultater av blodprøver (hypomagnesemi og hyponatremi), influensa-lignende sykdom, frysninger, benmargskreft (myelodysplastisk syndrom), blodoverføring.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

Smerte, smerte i nedre abdomen, ubehag i abdomen, gastrointestinal smerte, unormal akkumulering av væske i abdomen, tarmobstruksjon (spesielt ileum), orofaryngeal smerte, betennelse i munn og lepper, tørr munn, dysfunksjon i luktesansen, unormal funksjon i bukspyttkjertelen, akutt betennelse i

bukspyttkjertelen, tarmbetennelse, blod i avføring, svart avføring, angst, hurtig og uregelmessig puls, hjertebank, ubehag i brystet, konjunktivitt, øyelidelser, tørr hud, sterk og fremtredende svette, generalisert kløe, trombocytopenisk purpura, lokal hevelse og hevelse i ansiktet, kløe eller fornemmelse av prikking, sviing eller nummenhet, nedsatt hjernefunksjon på grunn av leversykdom, unormale resultater av blodprøven (hypernatremi, hypofosfatemi, hyperkalsemi, hypokalsemi, hypoalbuminemi, redusert kalium, økt urea, økt glykosylert hemoglobin, reduksjon i hematokrit, forekomst av katekolaminer, økt C-reaktivt protein, økt kreatinfosfokinase, økt laktatdehydrogenase), lavt sukkerinnhold i blodet, oppblåsthet, unormale resultater av urinprøve (forekomst av leukocytter), økte nivåer av paraskjoldbruskkjertelhormon, akutt eller kronisk unormal proliferasjon av leukocytter, oppløsning eller ødeleggelse av celler (tumorlysesyndrom), feber, utslett, blekhet, kulde i ekstremiteter, søvnforstyrrelser (følelse av døsighet), hallusinasjoner, urininkontinens, utvidelse av blodkar, vertigo, illebefinnende, forstyrrelser knyttet til tumoredbrytning, vektapp, benmargskreft (akutt myeloid leukemi), benmargssvikt, blærebetennelse (cystitt), dødsfall, hjertesvikt, lungebetennelse, uvanlig ansamling av væske rundt lungene (pleural effusjon), økt sputum, forstyrrelser i nyre- eller prenyrefunksjoner, muskelpasmer, karsinoid krise, unormal følelse, fysisk uførhet, desorientering, unormalt elektrokardiogram (QT-forlengelse), kardiogent sjokk, ortostatisk hypotensjon, flebitt, kvelningsfornemmelse, oppkast av blod, unormal galle fra lever til duodenum (kolestase), leverskade eller -tetthet, unormalt høy surhetsgrad i blodet og annet kroppsvæve (metabolsk acidose), brudd i kragebenet, kirurgiske/medisinske prosedyrer har vært rapportert unntaksvis (polypektomi, stentplassering, innsetting av gastrointestinal slange, dialyse, tapping av bukhulen og byller).

Hvis du opplever bivirkninger, snakk med din nukleærmedisiner. Dette inkluderer eventuelle bivirkninger som ikke beskrives i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette inkluderer eventuelle bivirkninger som ikke beskrives i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet:

Norge:

Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/pasientmelding

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.

Lutathera må ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter «EXP».

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot stråling.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Lutathera inneholder

- Virkestoffet er lutetium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid. Én ml infusjonsløsning inneholder 370 MBq lutetium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid på datoen og tidspunktet for kalibrering.
- De andre ingrediensene er: eddiksyre, natriumacetat, gentsinsyre, askorbinsyre, dietylntriaminpentaeddiksyre (DTPA), natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsløsning, vann for injeksjoner (se pkt. 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 aluminiumskapsel.

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 lukket 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 Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Italia

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,
LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK**

Advanced Accelerator Applications

Tel/Tél/Тел/Σίμι: + 33 4 50 99 30 70

CY, EL

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ

Τηλ: + 30 22920 63900

DE

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH

Tel: + 49 228 925 8830

IE/UK

Advanced Accelerator Applications UK Limited

Tel: + 44 1761 404 277

IT

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Tel: + 39 0125 561211

PL

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.

Tel: + 48 22 572 15 55

DK, EE, FI, NO, SE

SAM Nordic

Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

PT

Advanced Accelerator Applications (Portugal),

Unipessoal, Lda

Tel: + 351 211 212 018

ES

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Tel: + 34 97 660 0126

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>.

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(¹⁷⁷Lu) oksodotreotid, har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på en kumulativ gjennomgang av alle tilfeller av tumorlysesyndrom, identifiserte MAH ett tilfelle som beskrev en pasient med en medisinsk historie med karsinoid tumor i mage-tarmsystemet med peritoneale og mesenteriske metastaser, dehydrering som følge av subileus og dårlig oralt inntak i flere måneder. Pasienten fikk Lutathera på en uspesifisert dato og i ukjent dose. Etter 10 dager med Lutathera-administrasjon ble pasienten innlagt på sykehus med akutt nyreskade. Den akutte nyreskaden i omstendighetene beskrevet ovenfor ble rapportert å skyldes tumorlysesyndrom. Behandling inkluderte fem doser med rasburikase (som rapportert), og ble rapportert som fullstendig tilfriskning. PRAC mener at en advarsel bør legges til 4.4 i preparatomtalen (SmPC) vedrørende tumorlysesyndrom på linje med preparatomtaler for andre legemidler med (¹⁷⁷Lu)-merkede radioligander. Pakningsvedlegget bør oppdateres i henhold til dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).