

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 370 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid vid datum och tidpunkt för kalibrering.

Den totala mängden radioaktivitet per endosflaska är 7 400 MBq på infusionens datum och klockslag. Med hänsyn till den fasta volymetriska aktiviteten av 370 MBq/ml vid datum och tidpunkt för kalibrering justeras volymen av lösningen i injektionsflaskan till mellan 20,5 och 25,0 ml för att ge den erforderliga mängden radioaktivitet på infusionens datum och tidpunkt.

Fysikaliska egenskaper

Lutetium-177 har en halveringstid på 6,647 dagar. Lutetium-177 sönderfaller genom emission av β^- -strålning till stabilt hafnium-177 där den allra vanligaste β^- (79,3 %) har en maximal energi på 0,497 MeV. Genomsnittlig betaenergi är cirka 0,13 MeV. Även låg gammaenergi avges, exempelvis vid 113 keV (6,2 %) och 208 keV (11 %).

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 0,14 mmol (3,2 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lutathera är avsett för behandling av inoperabla eller metastaserande, progredierande, väl differentierade (G1 och G2), somatostatinreceptorpositiva gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET) hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Lutathera ska endast administreras av personal som är behörig att hantera radioaktiva läkemedel i en för ändamålet avsedd klinisk miljö (se avsnitt 6.6) och efter utvärdering av patienten av en kvalificerad läkare.

Identifiering av patient

Innan behandling med Lutathera inleds måste överuttryck av somatostatinreceptor i tumörvävnad med ett tumörupptag minst lika högt som normalt upptag i levern bekräftas med bildiagnostik (scintigrafi eller positronemissionstomografi [PET]).

Dosering

Vuxna

Rekommenderad behandlingsregim med Lutathera hos vuxna består av 4 infusioner på 7 400 MBq vardera. Rekommenderat intervall mellan varje administreringstillfälle är 8 veckor.

Information om dosändringar för att hantera allvarliga eller intolerabla biverkningar ges i respektive avsnitt nedan.

Aminosyralösning

I syfte att skydda njurarna måste en aminosyralösning administreras intravenöst under 4 timmar. Infusionen av aminosyralösningen ska påbörjas 30 minuter innan Lutathera-infusionen startar.

Aminosyralösningen kan beredas som en läkemedelsberedning, enligt god sed för steril beredning av läkemedel på sjukhuset och enligt sammansättningen specificerad i Tabell 1.

Tabell 1 Sammansättning av den kombinerade aminosyralösningen

Komponent	Mängd
L-lysin HCl	25 g*
L-arginin HCl	25 g**
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller vatten för injektionsvätskor	1 l
* ekvivalent med 20,0 g lysin ** ekvivalent med 20,7 g arginin	

Alternativt kan kommersiellt tillgängliga aminosyralösningar användas om dessa uppfyller specifikationerna som beskrivs i Tabell 2.

Tabell 2 Specifikationer för kommersiellt tillgängliga aminosyralösningar

Utmärkande egenskap	Specifikation
Llysin HCl- innehåll	Mellan 18 och 25 g*
Larginin HCl- innehåll	Mellan 18 och 25 g**
Volym	1 till 2 l
Osmolalitet	< 1 200 mOsmol/kg
* ekvivalent med 14,4-20 g lysin ** ekvivalent med 14,9-20,7 g arginin	

En aminosyralösning innehållande endast lysin och arginin som specificeras i tabell 1 är den läkemedelsberedning som är att föredra på grund av den lägre totala infusionsvolymen samt den lägre osmolaliteten.

Övervakning av behandling

Före varje administrering och under behandlingen krävs laborietester för att på nytt utvärdera patientens tillstånd och anpassa det terapeutiska protokollet vid behov (dos, infusionsintervall, antal infusioner).

Som minst måste laborietester utföras för:

- hematologi (hemoglobin [Hb], leukocytantal, trombocytantal)
- njurfunktion (serumkreatinin och kreatininclearance)
- leverfunktion (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT], serumalbumin, bilirubin)

Dessa laborietester ska utföras minst en gång under perioden 2 till 4 veckor före administrering och strax före administreringen. Det rekommenderas att även utföra dessa tester var 4:e vecka i minst 3 månader efter den senaste infusionen Lutathera och därefter var 6:e månad, för att upptäcka eventuella fördröjda biverkningar (se avsnitt 4.8). Dosen kan behöva ändras baserat på testresultaten.

Dosändring

Hantering av allvarliga eller intolerabla biverkningar kan kräva ett tillfälligt uppehåll av behandlingen, förlängning av dosintervallet från 8 veckor till 16 veckor, att dosen reduceras eller att behandlingen med Lutathera avbryts helt (se Tabell 3 och Figur 1).

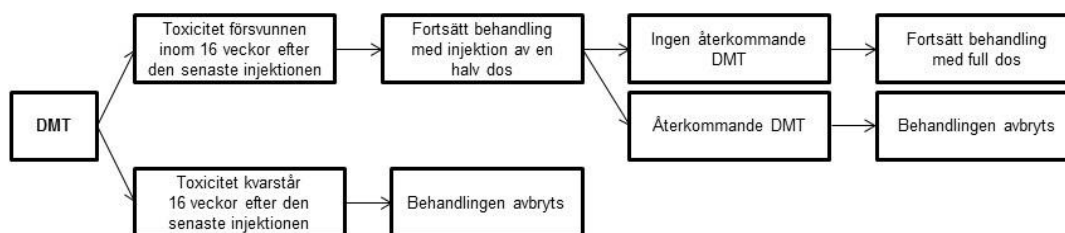
Tabell 3 Rekommenderade dosjusteringar av Lutathera vid biverkningar

Biverkning	Biverkningens svårhetsgrad	Dosjustering
Trombocytopeni	Grad 2 (trombocyter < 75 - 50 x 10 ⁹ /l) ¹ Grad 3 (trombocyter < 50 - 25 x 10 ⁹ /l) Grad 4 (trombocyter < 25 x 10 ⁹ /l)	Gör uppehåll i behandlingen tills fullständig eller partiell resolution (grad 0 till 1). Återuppta Lutathera med dosen 3700 MBq (100 mCi) hos patienter med fullständig eller partiell resolution. Om reducerad dos inte resulterar i fortsatt trombocytopeni grad 2, 3 eller 4 administrera Lutathera med 7400 MBq (200 mCi) vid nästa dos. Avbryt Lutatherabehandlingen permanent vid trombocytopeni av grad 2 eller högre som kräver en behandlingsfördröjning på 16 veckor eller längre.
	Återkommande grad 2, 3 or 4	Avbryt Lutatherabehandlingen permanent.
Anemi eller neutropeni	Grad 3 (Hb < 8.0 g/dl) ¹ ; indikation för transfusion Grad 4 (livshotande konsekvenser) Grad 3 (absolut neutrofilantal [ANC] < 1.0-0.5 x 10 ⁹ /l) Grad 4 (ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l)	Gör uppehåll i behandlingen tills fullständig eller partiell resolution (grad 0, 1 eller 2). Återuppta Lutathera med dosen 3700 MBq (100 mCi) hos patienter med fullständig eller partiell resolution. Om reducerad dos inte resulterar i fortsatt anemi eller neutropeni grad 3 eller 4 administrera Lutathera med 7400 MBq (200 mCi) vid nästa dos. Avbryt Lutatherabehandlingen permanent vid anemi eller neutropeni av grad 3 eller högre som kräver behandlingsfördröjning på 16 veckor eller längre.
	Återkommande grad 3 or 4	Avbryt Lutatherabehandlingen permanent.
Njurtoxicitet	Definierad som: • Kreatininclearance mindre än 40 ml/min ¹ ; beräknat med Cockcroft Gault med faktisk kroppsvikt, eller • 40% ökning av serumkreatinin från baseline, eller • 40% minskning av kreatininclearance från baseline; beräknat med Cockcroft Gault med faktisk kroppsvikt.	Gör uppehåll i behandlingen tills fullständig resolution eller återgå till baseline. Återuppta Lutathera med dosen 3700 MBq (100 mCi) hos patienter med fullständig resolution eller återgång till baseline. Om reducerad dos inte resulterar i fortsatt njurtoxicitet administrera Lutathera med 7400 MBq (200 mCi) vid nästa dos. Avbryt Lutatherabehandlingen permanent vid njurtoxicitet som kräver behandlingsfördröjning på 16 veckor eller längre.
	Återkommande njurtoxicitet	Avbryt Lutatherabehandlingen permanent.

Levertoxicitet	Definierad som: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinemi > 3 gånger övre normalvärde (Grad 3 eller 4)², eller • Albuminemi² < 30 g/l med internationellt normaliserat förhållande (INR) > 1.5 	Gör uppehåll i behandlingen tills fullständig resolution eller återgång till baseline. Återuppta Lutathera med dosen 3700 MBq (100 mCi) hos patienter med fullständig resolution eller återgång till baseline. Om reducerad dos inte resulterar i fortsatt levertoxicitet administrera Lutathera med 7400 MBq (200 mCi) vid nästa dos. Avbryt Lutatherabehandlingen permanent vid levertoxicitet som kräver behandlingsfördröjning på 16 veckor eller längre.
	Återkommande levertoxicitet	Avbryt Lutatherabehandlingen permanent.
Annan toxicitet med CTCAE* grad 3 eller grad 4 möjligen relaterad till Lutathera	Grad 3 eller 4	Gör uppehåll i behandlingen tills fullständig eller partiell resolution (grad 0-2). Återuppta Lutathera med dosen 3700 MBq (100 mCi) hos patienter med fullständig eller partiell resolution. Om reducerad dos inte resulterar i fortsatt grad 3 eller 4-toxicitet administrera Lutathera med 7400 MBq (200 mCi) vid nästa dos. Avbryt Lutatherabehandlingen permanent vid grad 3 eller högre toxicitet som kräver behandlingsfördröjning på 16 veckor eller längre.
	Återkommande Grad 3 eller 4	Avbryt Lutatherabehandlingen helt.

¹ Samma tröskelvärden är också tillämpliga på baselinevärden vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4).
² Om samma tröskelvärden ses vid behandlingsstart bör en nytta riskbedömning göras (se avsnitt 4.4).
 * CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute

Figur 1 Översikt över dosändringsanvisningar



DMT: Dosändringstoxicitet (Dose modifying toxicity)

Andra skäl att överväga tillfälligt dosavbrott av Lutathera inkluderar förekomst av en annan samtidig sjukdom (t.ex. urinvägsinfektion), som läkaren bedömer kan öka riskerna i samband med administrering av Lutathera, och som bör vara läkt eller stabiliserad för att behandlingen ska återupptas, eller i samband med större operationer, vid vilka man ska avvakta behandlingen i 12 veckor efter operationsdagen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter 65 år eller äldre då klinisk erfarenhet inte har fastställt skillnader i svar mellan äldre och yngre patienter. Eftersom en ökad risk för hematotoxicitet har beskrivits hos äldre patienter (≥ 70 års ålder) är dock noggrann uppföljning som tillåter snabb dosjustering (DMT) tillräddig.

Nedsatt njurfunktion

Aktiviteten som ska administreras till patienter med nedsatt njurfunktion måste övervägas noga eftersom en ökad strålningsexponering är möjlig hos dessa patienter. Den farmakokinetiska profilen och säkerheten för lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid hos patienter med allvarlig njursjukdom eller njursjukdom i slutstadiet har inte studerats. Behandling av patienter med Lutathera med svår njursvikt med kreatininclearance < 30 ml/min är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Behandling med Lutathera hos patienter med kreatininclearance < 40 ml/min vid baseline (med Cockcroft Gault) rekommenderas inte. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance ≥ 40 ml/min. Eftersom det har konstaterats att detta läkemedel i stor utsträckning utsöndras av njurarna ska njurfunktionen kontrolleras oftare under behandling eftersom dessa patienter kan löpa större risk för toxicitet.

För ytterligare uppgifter om behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, se Tabell 3 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Aktiviteten som ska administreras till patienter med nedsatt leverfunktion måste övervägas noga eftersom en ökad strålningsexponering är möjlig hos dessa patienter. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Varken den farmakokinetiska profilen eller säkerhetsprofilen för lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (total bilirubin > 3 gånger övre normalgränsen och oavsett ASAT-nivå) har studerats, därför ska dessa patienter endast behandlas med Lutathera efter noggrann risk-nytta bedömning.

För ytterligare information om behandling av patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, se Tabell 3 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Lutathera i den pediatrika populationen för indikationen behandling av GEP-NET (med undantag för neuroblastom, neuroanglioblastom och feokromocytom).

Administreringssätt

Lutathera är avsett för intravenös användning. Det är ett bruksfärdigt radioaktivt läkemedel endast avsett för engångsbruk.

Lutathera ska ges som en långsam intravenös infusion under cirka 30 minuter samtidigt som aminosyralösning given som en kontralateral intravenös infusion. Detta läkemedel får inte ges som en bolusinjektion.

Premedicinering med ett antiemetikum ska injiceras minst 30 minuter före infusionen av aminosyralösningen påbörjas för att nå den fullständiga antiemetiska effekten för den valda produkten enligt respektive produktinformation.

Rekommenderad infusionsmetod för administrering av Lutathera är gravitationsmetoden (droppinfusion), som beskrivs mer detaljerat i senare i detta avsnitt. Behandlande läkare kan använda andra metoder som anses lämpliga och säkra, inklusive användning av infusionspumpar, särskilt när dosreduktion krävs. Under administrering ska de rekommenderade försiktighetsåtgärderna avseende strålsäkerhet vidtas oavsett infusionsmetod (se avsnitt 6.6).

Lutathera ska infunderas direkt från originalbehållaren. Injektionsflaskan får inte öppnas och lösningen får inte överföras till en annan behållare. Under administrering ska endast engångsprodukter användas.

Läkemedlet ska infunderas genom en intravenös venkateter enbart avsedd för infusion av detta läkemedel.

Krav

Förvaring av injektionsflaskan

- Antingen i en behållare tillverkad av polymetylmetakrylat (PMMA), en genomskinlig strålskyddsbehållare genom vilken injektionsflaskan kan inspekteras direkt,
- eller i blybehållaren i vilken Lutathera tillhandahålls.

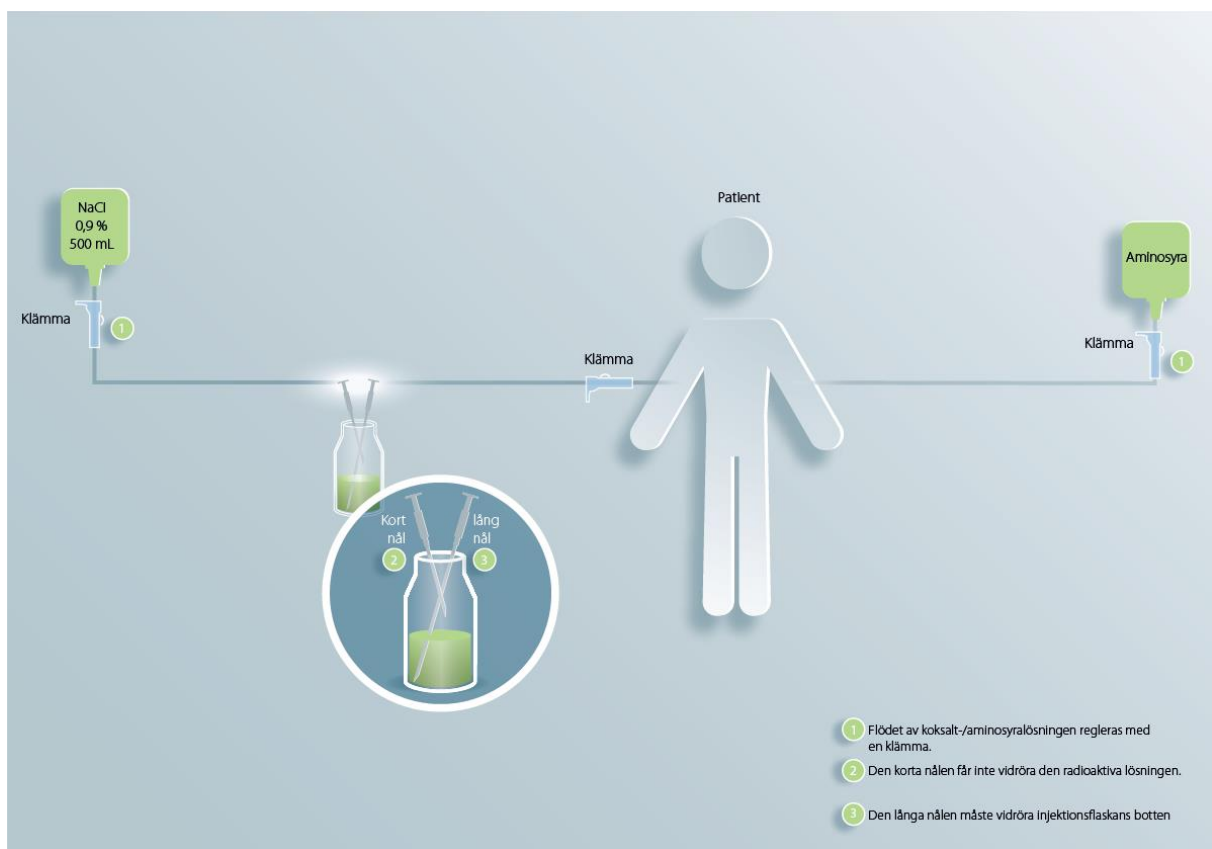
Förberedelse av rum och utrustning

- Behandlingsrummet:
 - Golv och möbler ska täckas med skyddspapper för att undvika oavsiktlig kontamination
- Läkemedel som ska administreras:
 - En injektionsflaska med Lutathera
 - En påse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (500 ml)
 - Påse/påsar med aminosyralösning
 - Antiemetika
- Vårdutrustning och -tillbehör:
 - Två infusionsställ
 - En lång nål (90–100 mm rekommenderas, 18 gauge)
 - En kort nål (25 mm rekommenderas, 20 gauge)
 - Två droppaggregat med klämmor för att reglera eller stoppa flödet (en för Lutathera och en för aminosyralösningen)
 - Två perifera venkatetrar i plast
 - En steril slang med klämma för att reglera eller stoppa flödet
 - En tång (för hantering av injektionsflaskan med Lutathera)
 - Kalibrerat system för mätning av radioaktivitet och geigerräknare för att övervaka Lutatheras radioaktivitet

Procedur för slanganslutning av Lutathera injektionsflaska (se även Figur 2)

- Slangen ska vara förfylld med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning och sedan anslutas till en redan insatt venkateter i patientens arm.
- Infusionsaggregatet ska anslutas till påsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning och förfyllas genom att klämman öppnas.
- Den korta nålen ska stickas in i Lutathera injektionsflaska utan att den vidrör lösningen med det radioaktiva läkemedlet. Detta jämnar ut trycket och minskar därmed risken för läckage.
- Den korta nålen ska därefter anslutas till det förfyllda infusionsaggregatet.
- Den långa nålen ska anslutas till den förfyllda slangen och sedan stickas in i Lutathera injektionsflaska så att den vidrör injektionsflaskans botten. Detta möjliggör fullständig extrahering av den radioaktiva läkemedelslösningen.
- Flödet av den radioaktiva läkemedelslösningen ska regleras med klämmor.

Figur 2 Droppinfusion – översikt över slangarnas anslutning



Administreringsprocedur (droppinfusion)

Under infusionen ökar flödet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning trycket i Lutathera injektionsflaska. Detta underlättar flödet av Lutathera till katetern insatt i en perifer ven hos patienten.

Noggrann övervakning av vitala tecken rekommenderas under infusionen.

1. Två intravenösa perifera venkatetrar av plast ska sättas in i patienten, en i vardera armen.
2. Katetrarna ska anslutas till infusionsaggregaten (ett för Lutathera och ett för aminosyralösningen).
3. Premedicinering med antiemetika ska administreras minst 30 minuter före infusion av aminosyralösning påbörjas (se avsnitt 4.2).
4. Administrering av aminosyralösningen ska påbörjas 30 minuter före Lutathera-infusion, med en infusionshastighet på 250 till 500 ml/tim (beroende på volym). Aminosyralösning ska administreras under en 4-timmarsperiod. Vid kraftigt illamående eller kräkning under infusion av aminosyralösning kan ett antiemetikum ur en annan läkemedelsgrupp administreras.
5. Radioaktivitet i Lutathera injektionsflaska ska mätas omedelbart före infusionen med ett kalibrerat system för strålningsmätning.
6. Infusionen av Lutathera ska startas 30 minuter efter att infusionen med aminosyralösningen påbörjades, med en infusionshastighet på cirka 400 ml/tim (denna infusionshastighet är referenshastigheten: infusionen ska starta vid en lägre hastighet < 100 ml/tim de första 5-10 minuterna och ska sedan ökas beroende på patientens venösa status). Lutathera ska administreras under 30 ± 10 minuter. Konstant tryck i injektionsflaskan ska bibehållas under hela infusionen.
7. Administrering av Lutathera inleds genom att man först öppnar slangen ansluten till patientens perifera ven, och sedan öppnar infusionsaggregatet anslutet till påsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Ställets höjd ska justeras för att kompensera för eventuell ökning eller minskning av trycket i injektionsflaskan. Undvik om möjligt att ändra läge på patientens arm (kraftig böjning eller sträckning kan leda till venkompression).
8. Flödet av Lutathera från injektionsflaskan till patienten ska övervakas under hela infusionen. Strax efter att infusionen påbörjats ska emission av radioaktivitet över patientens bröstorg mätas med en geigerräknare för att bekräfta närvaro av Lutathera i blodbanan. Efterföljande kontroller av emission av radioaktivitet ska genomföras ungefär var 5:e minut i nivå med patientens bröstorg och med injektionsflaskan. Under infusionen ska den emission av radioaktivitet som uppmätts vid patientens bröstorg stadigt öka medan den från Lutathera injektionsflaska ska minska.
9. För att säkerställa fullständig administrering, ska Lutathera injektionsflaska hållas under jämnt tryck. Nivån av lösning i injektionsflaskan ska förbli konstant genom hela infusionen. Visuella kontroller av lösningens nivåer ska upprepas under administrering genom direkt visuell kontroll (när PMMA-behållare används) eller genom att använda en tång för att hantera injektionsflaskan (vid användning av blybehållaren som lösningen levereras i).
10. Infusionen ska avslutas när emission av radioaktivitet från injektionsflaskan har varit stabil i flera minuter (eller vid två mätningar i rad). Detta är den enda parameter som kan användas för att fastställa att proceduren är fullbordad. Volymen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning som krävs för att avsluta infusionen kan variera.
11. Total administrerad aktivitet motsvarar aktiviteten i injektionsflaskan före infusion minus aktiviteten som förblir i flaskan efter infusion. Mätningarna ska utföras med ett kalibrerat system.

I följande tabell sammanfattas de procedurer som krävs under en behandlingskur med Lutathera givet som en droppinfusion:

Tabell 4 Procedur för administrering av antiemetika, aminosyralösning och Lutathera

Administrerade medel	Starttid (min)	Infusionshastighet (ml/tim)	Infusionstid
Antiemetikum	Minst 30 minuter före aminosyralösningen	Enligt produktinformationen	Enligt produktinformationen
Aminosyralösning, antingen som <i>ex tempore</i> -beredning (1 l) eller som kommersiell lösning (1 till 2 l)	0	250–500 beroende på volym	4 timmar
Lutathera med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	30	Upp till 400	30 ± 10 minuter

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

För förberedelse av patient, se avsnitt 4.4.

För rekommendationer vid fall av extravasering, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Fastställd eller misstänkt graviditet eller när graviditet inte har uteslutits (se avsnitt 4.6).
- Njursvikt med kreatininclearance < 30 ml/min

4.4 Varningar och försiktighet

Individuell nytta-riskbedömning

För varje patient måste strålningsexponeringen kunna motiveras av den förväntade nyttan. Den tillförda radioaktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att uppnå önskad behandlingseffekt.

Med tanke på verkningsmekanismen och toleransprofilen för Lutathera rekommenderas det inte att påbörja behandling med Lutathera hos patienter med somatostatinreceptor-negativa eller blandade visceral lesioner som bekräftats med bildiagnostik av somatostatinreceptorerna.

Myelosuppression

På grund av risken för biverkningar måste antalet blodkroppar övervakas vid baseline och under behandlingen och tills resolution av eventuell toxicitet (se avsnitt 4.2). Patienter med nedsatt hematologisk funktion och patienter som har fått kemoterapi eller extern strålbehandling tidigare (som involverar mer än 25% av benmärgen) kan ha högre risk för hematologisk toxicitet under Lutathera-behandlingen. Initiering av behandling rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt hematologisk funktion vid baseline (t.ex. Hb < 4,9 mmol/l eller 8 g/dl, trombocyter < 75 g/l eller $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ eller leukocyter < 2 g/l eller $2000/\text{mm}^3$) (bortsett från lymfopeni).

Myelodysplastiskt syndrom och akut leukemi

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) med sen debut och akut leukemi (AL) har observerats efter behandling med Lutathera (se avsnitt 4.8), med debut cirka 29 månader (9-45) för MDS och 55 månader (32-125) för AL efter den första Lutatherainfusionen. Etiologin för dessa behandlingsrelaterade sekundära myeloida tumörer (tMN) (*therapy related secondary myeloid neoplasms*) är oklar. Faktorer som ålder > 70 år, försämrad njurfunktion, cytopenier vid baseline, antal tidigare behandlingar, tidigare exponering för kemoterapeutiska medel (särskilt alkylerande medel) och tidigare strålbehandling föreslås som potentiella risker och / eller prediktiva faktorer för MDS / AL.

Njurtoxicitet

Eftersom lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid nästan uteslutande utsöndras via det renala systemet är samtidig administrering av en aminosyralösning innehållande aminosyrorna L-lysin och L-arginin obligatorisk. Aminosyralösningen hjälper till att minska reabsorption av lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid genom proximala njurtubuli, vilket resulterar i en signifikant reduktion av strålningsdosen till njurarna (se avsnitt 4.2). Vid administrering av den rekommenderade samtidiga infusionen av aminosyralösning under 4 timmar har en genomsnittlig minskning i strålningsexponering av njurar på cirka 47 % rapporterats.

Det är inte rekommenderat att minska mängden aminosyralösning vid justering av dosen Lutathera. Patienter ska uppmanas att tömma blåsan så ofta som möjligt under det att aminosyralösningen administreras och timmarna efter administrering.

Njurfunktion fastställd med serumkreatinin, och beräknat kreatininclearance måste bedömas vid baseline, under och som minst det första året efter behandling (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion vid baseline eller med morfologiska missbildningar i njur- eller urinvägarna kan ha större risk för toxicitet. Behandling med Lutathera hos patienter med kreatininclearance < 40 ml/min (med Cockcroft Gault) vid baseline rekommenderas inte. Frekventare övervakning av njurfunktionen rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance > 40 ml/min (se avsnitt 4.2).

För patienter med kreatininclearance < 50 ml/min bör en ökad risk för övergående hyperkalemi på grund av aminosyralösningen också beaktas (se Varning och försiktighet avseende den samtidigt administrerade njurskyddande aminosyralösningen).

Levertoxicitet

Eftersom många patienter som remitteras för behandling med Lutathera har levermetastaser kan det vara vanligt att observera patienter med förändrad leverfunktion vid baseline. Patienter med levermetastaser eller befintligt avancerad nedsatt leverfunktion kan ha en ökad risk för levertoxicitet på grund av strålningsexponering. Övervakning av ALAT, ASAT, bilirubin och serumalbumin rekommenderas därför under behandling (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion vid baseline med antingen total bilirubin > 3 gånger den övre normalgränsen eller albuminemi < 30 g/l och INR > 1.5, bör endast behandlas med Lutathera efter noggrann nyttariskbedömning se avsnitt 4.2.

Överkänslighetsreaktioner

Fall av överkänslighetsreaktioner (inklusive isolerade fall av angioödem) har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som behandlats med Lutathera (se avsnitt 4.8). I händelse av allvarliga överkänslighetsreaktioner ska behandlingen med Lutathera avbrytas omedelbart. Lämpliga läkemedel och utrustning för att hantera sådana reaktioner bör finnas tillgängliga för omedelbar användning.

Illamående och kräkningar

För att undvika illamående och kräkningar i samband med behandling ska en intravenös bolusinjektion av ett antiemetikum injiceras minst 30 minuter före infusion av aminosyralösning påbörjas för att uppnå full antiemetisk effekt (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning av somatostatinanaloger

Somatostatin och dess analoger binder kompetitivt till somatostatinreceptorer och kan påverka effekten av Lutathera (se avsnitt 4.5).

Neuroendokrina hormonkriser

Kriser på grund av för hög utsöndring av hormoner eller biologiskt aktiva substanser kan förekomma efter behandling med Lutathera. Därför ska sjukhusinläggning med observation övervägas för vissa patienter (t.ex. patienter med undermålig farmakologisk symtomkontroll). Vid hormonkriser rekommenderas följande behandlingar: intravenös högdos somatostatinanaloger, vätska intravenöst, kortikosteroider och korrigerande av elektrolyttrubbingar hos patienter med diarré och kräkningar.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats efter behandling med läkemedel innehållande lutetium-177. Patienter med anamnes på nedsatt njurfunktion och hög tumörbörda kan löpa högre risk och ska behandlas med större försiktighet. Njurfunktionen och elektrolytbalans ska utvärderas vid baslinjen och under behandlingens gång.

Strålskyddande förhållningsregler

Lutathera ska alltid infunderas genom en intravenös kateter enbart avsedd för infusion av detta läkemedel. Korrekt placering av katetern ska kontrolleras före och under infusionen.

Patienter under behandling med Lutathera ska uppehålla sig åtskilt från andra under administreringen och till dess att nedre gränser för strålningsemission enligt gällande lagar uppnåtts, vilket vanligtvis sker inom 4-5 timmar efter att läkemedlet administrerats. Läkaren avgör när patienten kan lämna det kontrollerande området på sjukhuset, dvs. när exponering för tredje part inte överskrider föreskrivna tröskelvärden.

Patienterna ska uppmanas att urinera så mycket som möjligt efter administrering av Lutathera. De ska instrueras att dricka rikliga mängder vatten (1 glas varje timme) på dagen för infusionen och dagen efter för att underlätta eliminering. De ska även uppmanas att tömma tarmen varje dag och att använda ett laxermedel om så behövs. Urin och avföring ska avfallshanteras i enlighet med nationella bestämmelser.

Om patientens hud inte är kontaminerad, t.ex. av läckage från infusionsaggregatet eller på grund av urininkontinens, förväntas ingen radioaktiv kontamination på huden och i uppkräkningar. Det rekommenderas dock att vidta grundläggande skyddsåtgärder vid insättning av standardvård eller undersökningar med medicintekniska produkter eller andra instrument som kommer i kontakt med huden (t.ex. elektrokardiogram [EKG]), t.ex. användning av handskar, installering av material/avledning innan infusionen med radioaktiva läkemedlet påbörjas, byte av material/avledning efter mätning och slutligen övervakning av utrustningens radioaktivitet efter användning.

Innan patienten skrivs ut ska läkaren förklara vilka bestämmelser avseende strålskydd som gäller vid interaktion med medlemmar i samma hushåll och allmänheten, och vilka allmänna försiktighetsåtgärder som patienten ska iaktta vid dagliga aktiviteter efter behandling (så som beskrivs i nästa stycke och i bipacksedeln) för att minimera andra personers strålningsexponering.

Nära kontakt (mindre än 1 meter) med andra personer ska begränsas under 7 dagar efter varje administrering av Lutathera. För barn och/eller gravida kvinnor ska nära kontakt (mindre än 1 m) begränsas till mindre än 15 minuter per dag under 7 dagar. Patienter ska sova i ett separat sovrum under 7 dagar efter varje administration med Lutathera. Patienter ska sova i ett separat sovrum åtskilt från barn och/eller gravida kvinnor under 15 dagar.

Rekommenderade åtgärder i händelse av extravasering

Använd vattentäta engångshandskar. Läkemedelsinfusionen måste avbrytas omedelbart och administreringsenheten (kateter, m.m.) tas bort. Läkaren och sjukhusfarmaceuten ska informeras. Allt material som används för administrering ska sparas för mätning av kvarvarande radioaktivitet och egentlig administrerad aktivitet och för att fastställa absorberad dos. Extravaseringsområdet ska vara utmärkt med vattenfast penna och om möjligt ska en bild tas. Det rekommenderas även att anteckna tidpunkten för extravasering och den uppskattade extravaserade volymen. För att fortsätta med Lutathera-infusion är det obligatoriskt att använda en ny kateter och eventuellt placera den i en kontralateral venös infart.

Inga ytterligare läkemedel kan administreras på samma sida som extravaseringen förekom. För att påskynda läkemedelsdispersion och för att förhindra stagnation i vävnad rekommenderas att öka blodflödet genom att den berörda armen höjs. Beroende på det enskilda fallet, överväg aspiration av extravaserad vätska, spolning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller applicering av en varm kompress eller värmedyna på infusionsstället för att påskynda kärlutvidgning.

Symtom, särskilt inflammation och/eller smärta ska behandlas. Beroende på situationen ska läkaren informera patienten om risker i samband med extravaseringsskada och ge rådgivning om eventuell behandling och nödvändiga krav på uppföljning. Extravaseringsområdet måste övervakas tills patienten skrivs ut från sjukhuset. Beroende på dess svårighetsgrad ska händelsen uppges som en biverkning.

Patienter med urininkontinens

Under de första 2 dagarna efter administrering av detta läkemedel ska särskilda försiktighetsåtgärder vidtas med patienter med urininkontinens för att undvika spridning av radioaktiv kontaminering. Detta omfattar hantering av allt material som möjligen kontaminerats med urin.

Patienter med hjärnmetastaser

Det finns inga data avseende effekt hos patienter med konstaterade hjärnmetastaser och individuell nytta-riskbedömning måste utföras hos dessa patienter.

Sekundära maligna tumörer

Exponering för joniserande strålning förknippas med framkallandet av cancer och en potential för utveckling av ärftliga defekter. Den resulterade strålningsdosen från terapeutisk exponering kan resultera i en högre incidens av cancer eller mutationer. I samtliga fall är det nödvändigt att säkerställa att riskerna med strålningsexponering är mindre än dem från själva sjukdomen.

Andra patienter med riskfaktorer

Patienter som uppvisar något av nedanstående tillstånd är mer benägna att utveckla biverkningar. Det rekommenderas därför att övervaka sådana patienter oftare under behandlingen. Se tabell 3 vid dosjustering av toxicitet.

- Skelettmetastaser;
- Tidigare onkologiska radiometaboliska terapier med ¹³¹I-föreningar eller någon annan terapi med oskyddade radioaktiva källor;
- Historik av andra maligna tumörer såvida inte patienten anses ha varit i remission i minst 5 år.

Specifika varningar och försiktighetsåtgärder avseende den samtidigt administrerade njurskyddande aminosyralösningen

Hyperkalemi

En övergående ökning av serumkaliumnivåer kan förekomma hos patienter som får arginin och lysin, som vanligtvis återgår till normala nivåer inom 24 timmar efter initieringen av aminosyrainfusionen. Serumkaliumnivåer måste testas före varje administration av aminosyralösning. Vid hyperkalemi ska patientens anamnes på hyperkalemi och samtidig medicinering kontrolleras. Hyperkalemi måste korrigeras i enlighet med detta innan infusionen påbörjas.

Vid redan existerande kliniskt signifikant hyperkalemi, måste en andra mätning före infusion med aminosyralösning bekräfta att den tidigare konstaterade hyperkalemin har korrigerats. Patienten ska övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på hyperkalemi, t.ex. dyspné, svaghet, domningar, bröstsmärta och hjärtmanifestationer (konduktionsstörningar och hjärtarytmier). Ett EKG bör tas innan patienten skrivs ut.

Vitala tecken ska övervakas under infusionen oavsett serumkaliumnivå vid baseline. Patienterna ska instrueras att dricka rikliga mängder vatten (minst 1 glas varje timme) på infusionsdagen för att förbli hydrerade och underlätta utsöndringen av för höga mängder serumkalium.

Om symtom på hyperkalemi utvecklas under infusion med aminosyralösning måste lämpliga korrigerande åtgärder vidtas. Vid allvarlig symtomatisk hyperkalemi bör utsättning av aminosyralösning övervägas, där hänsyn tas till nyttan med skydd för njurarna vägd mot risken för hyperkalemi.

Hjärtsvikt

På grund av risken för kliniska komplikationer relaterade till volymöverbastning bör försiktighet iakttas vid användning av arginin och lysin hos patienter med svår hjärtsvikt definierad som klass III eller klass IV i NYHA (New York Heart Association) -klassificeringen. Patienter med svår hjärtsvikt definierad som klass III eller klass IV i NYHA-klassificeringen ska endast behandlas efter noggrann bedömning av nytta-risk, med hänsyn till aminosyralösningens volym och osmolalitet.

Metabolisk acidosis

Metabolisk acidosis har observerats med komplexa aminosyralösningar som administreras som en del av behandling med total parenteral nutrition (TPN). Förändringar i syra-basbalansen förändrar balansen mellan extracellulärt-intracellulärt kalium och utvecklingen av acidosis kan associeras med snabba öknings av plasmakalium.

Särskilda varningar

Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller upp till 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per dos, motsvarande 4% av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

För försiktighetsåtgärder med hänsyn till miljöpåverkan, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Somatostatin och dess analoger binds kompetitivt till somatostatinreceptorer och kan påverka effekten av Lutathera. Administrering av långverkande somatostatinanaloger ska därför undvikas inom 30 dagar före administrering av detta läkemedel. Vid behov kan patienter få behandling med kortverkande somatostatinanaloger upp till 24 timmar före administrering av Lutathera.

Det finns vissa belägg för att kortikosteroider kan orsaka nedreglering av SST2-receptorer (somatostatinreceptorer av subtyp 2). Därför ska upprepad administrering av höga doser glukokortikoider som en försiktighetsåtgärd undvikas under behandling med Lutathera. Patienter med kronisk användning av glukokortikoider i anamnesen ska utredas noga för tillräckligt somatostatinreceptoruttryck. Det är inte känt om det finns en interaktion mellan Lutathera och intermittent använda glukokortikoider för att förebygga illamående och kräkningar under administrering av Lutathera. Därför ska glukokortikosteroider undvikas för förebyggande behandling med antiemetikum. Om de behandlingar som tidigare använts mot illamående och kräkningar är otillräckliga kan en enkeldos av kortikosteroider ges så länge den inte ges före påbörjad eller inom en timme efter avslutad infusion med Lutathera.

Prekliniska studier visar avsaknad av hämning eller signifikant induktion av de humana CYP450-enzymerna och avsaknad av specifik interaktion med P-glykoprotein (effluxtransportör) eller OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3 och BCRP-transportörer. Detta tyder på en låg sannolikhet för att Lutathera ska orsaka andra signifikanta interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

När radioaktiva läkemedel ska administreras till en fertil kvinna är det viktigt att avgöra om hon är gravid eller inte. Varje kvinna som har en utebliven menstruationsblödning bör betraktas som gravid tills motsatsen har bevisats. Om det finns tvivel beträffande kvinnans eventuella graviditet (utebliven menstruation, oregelbunden menstruation osv.) bör alternativa tekniker utan joniserande strålning (i förekommande fall) erbjudas patienten. Innan Lutathera används ska graviditet uteslutas med ett adekvat/validerat test.

Preventivmedel hos män och kvinnor

Lutathera kan orsaka fostretskador vid administrering till en gravid kvinna. Under behandling med Lutathera och i minst 6 månader efter avslutad behandling måste lämpliga åtgärder vidtas för att undvika graviditet; detta gäller både kvinnor och män.

Graviditet

Inga reproduktionsstudier med lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid har utförts på djur. Radionuklidförfaranden med gravida kvinnor innefattar även en strålningsdos till fostret. Användning av Lutathera är kontraindicerad under konstaterad eller misstänkt graviditet eller när graviditet inte har uteslutits, på grund av risken associerad med joniserande strålning (se avsnitt 4.3). Gravida kvinnor ska informeras om risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammande barnet i samband med joniserande strålning kan inte uteslutas. Amning ska undvikas under behandling med detta läkemedel. Om behandling med Lutathera under amning är nödvändig måste amningen upphöra.

Fertilitet

Inga djurstudier har utförts för att fastställa effekterna av lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid på fertiliteten hos män och kvinnor. Joniserande strålning av lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid kan potentiellt ha tillfälliga toxiska effekter på kvinnliga och manliga könskörtlar. Genetisk rådgivning rekommenderas om patienten önskar ha barn efter behandling. Nedfrysning av sperma eller ägg kan diskuteras som ett alternativ för patienter före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lutathera har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens allmäntillstånd och eventuella biverkningar måste likväl beaktas före framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för Lutathera är baserad på poolade data från patienter från kliniska studier (NETTER-1 fas III och Erasmus fas I/II holländska patienter) och s.k. compassionate use-program (dvs. då läkemedlet ställts till förfogande av humanitära skäl).

De vanligaste biverkningarna hos patienter som får behandling med Lutathera var illamående och kräkning vilket uppträdde i början av infusionen hos 58,9 % respektive 45,5 % av patienterna. Orsaken till illamående/kräkning maskeras delvis av den emetiska effekten av den samtidiga infusionen av aminosyralösning som administreras för att skydda njurarna.

På grund av Lutatheras benmärgstoxicitet var de mest förväntade biverkningarna relaterade till hematologisk toxicitet: trombocytopeni (25 %), lymfopeni (22,3 %), anemi (13,4 %), pancytopeni (10,2 %).

Andra mycket vanliga biverkningar som rapporterats inkluderade trötthet (27,7 %) och minskad aptit (13,4 %).

Vid tidpunkten för slutanalysen för NETTER-1, efter en medianuppföljningstid på 76 månader i varje studiearm, förblev säkerhetsprofilen förenlig med den som tidigare rapporterats.

Lista över biverkningar i tabellform

I Tabell 5 listas biverkningarna efter frekvens enligt MedDRA-systemet för klassificering av organsystem. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 5 Frekvens av biverkningar rapporterade från kliniska studier och från bevakning efter marknadsföring

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Konjunktivit Luftvägsinfektion Cystit Pneumoni Herpes zoster Okulär herpes zoster Influensa Stafylokockinfektioner Streptokockbakteriemi	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Refraktär cytopeni med dysplasi i flera cellstammar (myelodysplastiskt syndrom)	Akut myeloid leukemi Akut leukemi Kronisk myelomonocyt leukemi	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni ² Lymfopeni ³ Anemi ⁴ Pancytopeni	Leukopeni ⁵ Neutropeni ⁶	Refraktär cytopeni med unilinjär dysplasi Nefrogen anemi Benmärgssvikt Trombocytopen purpura	

Immunsystemet			Överkänslighet	Angioödem
Endokrina systemet		Sekundär hypotyreos	Hypotyreos Diabetes mellitus Karcinoidkris Hyperparatyreos	
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Hyperglykemi Uttorkning Hypomagnesemi Hyponatremi	Hypoglycemi Hypernatremi Hypofosfatemi Tumörlyssyndrom Hyperkalcemi Hypokalcemi Hypoalbuminemi Metabol acidosis	
Psykiska störningar		Sömnstörningar	Ångest Hallucinationer Desorientering	
Centrala och perifera nervsystemet		Svindel Dysgeusi Huvudvärk ¹⁰ Letargi Synkope	Stickningar Leverencefalopati Parestesi Parosmi Somnolens Ryggmärgskompression	
Ögon			Ögonsjukdomar	
Öron och balansorgan			Vertigo	
Hjärtat		QT-förlängning i EKG	Förmaksflimmer Hjärtklappning Hjärtinfarkt Kärlkramp Kardiogen chock	
Blodkärl		Hypertoni ⁷ Hudrodnad Värmevallningar Hypotoni	Kärlutvidgning Perifer kyla Blekhet Ortostatisk hypotoni Flebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné	Orofaryngeal smärta Vätskeutgjutning i lungsäcken Ökad mängd upphostningar Kvävningskänsla	
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar	Utspänd buk Diarré Buksmärta Förstoppning Övre buksmärta Dyspepsi Gastrit	Muntorrhet Flatulens Ascites Gastrointestinal smärta Stomatit Gastrointestinal blödning Obehag i buken Tarmobstruktion Kolit Akut pankreatit Rektal blödning Melena Nedre buksmärta Hematemes Hemorragisk ascites Ileus	
Lever och gallvägar		Hyperbilirubinemi ⁹	Minskad mängd pankreaszymer Hepatocellulär skada Kolestas Leverstas Leversvikt	
Hud och subkutan vävnad		Alopeci	Hudutslag Torr hud Ansiktssvullnad Hyperhidros Generaliserad klåda	

Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletala smärta ⁸ Muskelkramper		
Njurar och urinvägar		Akut njurskada Hematuri Njursvikt Proteinuri	Leukocyturi Urininkontinens Minskad glomerulär filtrationshastighet Njursjukdom Akut prerenal njursvikt Nedsatt njurfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ¹	Reaktion vid injektionsstället ¹¹ Perifert ödem Smärta vid injektionsstället Frossa Influensaliknande symtom	Förhårdnad vid injektionsstället Obehag i bröstet Bröstsmärta Feber Sjukdomskänsla Smärta Död Inte känna sig normal	
Undersökningar		Förhöjt kreatinin i blodet Förhöjt GGT* Förhöjt ALAT** Förhöjt ASAT*** Förhöjt ALP****	Sänkt kalium i blodet Förhöjt blodurea Förhöjt glykosylerat hemoglobin Sänkt hematokrit Proteinuri Viktminskning Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet Katekolaminer i blodet Förhöjt C-reaktivt protein	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Nyckelbensfraktur	
Kirurgiska och medicinska åtgärder		Transfusion	Dränage av bukhålan Dialys Införande av gastrointestinal sond Placering av stent Abscessdränage Benmärgstagning Polypektomi	
Sociala förhållanden			Fysiskt funktionshinder	

¹ Omfattar asteni och trötthet

² Omfattar trombocytopeni och minskat antal trombocyter

³ Omfattar lymfopeni och minskat antal lymfocyter

⁴ Omfattar anemi och minskad mängd hemoglobin

⁵ Omfattar leukopeni och minskat antal leukocyter

⁶ Omfattar neutropeni och minskat antal neutrofiler

⁷ Omfattar hypertoni och hyperton kris

⁸ Omfattar artralgi, smärta i extremitet, ryggsmärta, skelettsmärta, flanksmärta, muskuloskeletala bröstsmärta och halssmärta

⁹ Omfattar förhöjt bilirubin i blodet och hyperbilirubinemi

¹⁰ Omfattar huvudvärk och migrän

¹¹ Omfattar reaktion vid injektionsstället, överkänslighet vid injektionsstället, förhårdnad vid injektionsstället och svullnad vid injektionsstället

* Gammaglutamyltransferas

** Alaninaminotransferas

*** Aspartataminotransferas

**** Alkaliskt fosfat

Beskrivning av utvalda biverkningar

Benmärgstoxicitet

Benmärgstoxicitet (myelo-/hematotoxicitet) uppträder med reversibel/övergående minskning i antalet blodkroppar av alla cellstammar (cytopenier i alla kombinationer, dvs. pancytopeni, bicytopenier, isolerade monocytopenier – anemi, neutropeni, lymfocytopeni och trombocytopeni). Trots en observerad signifikant selektiv minskning i B-celler förekommer ingen ökad frekvens av infektiösa komplikationer efter peptidreceptor-radionuklidterapi (PRRT). Fall av irreversibla hematologiska sjukdomstillstånd, dvs. premaligna och maligna blodtumörer (dvs. myelodysplastiskt syndrom respektive akut myeloid leukemi) har rapporterats efter behandling med Lutathera.

Nefrotoxicitet

Lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid utsöndrats via njurarna.

Långtidstrenden med progressiv försämring av glomerulär filtrationsfunktion som vistats i kliniska prövningar bekräftar att Lutathera-relaterad nefropati är en kronisk njursjukdom som utvecklas under månader eller år efter exponering. En individuell nytta-riskbedömning rekommenderas före behandling med Lutathera hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Ytterligare information om detta finns i avsnitt 4.2 (Tabell 3) och avsnitt 4.4. Användning av Lutathera är kontraindicerad för patienter med allvarlig njursvikt (se avsnitt 4.3).

Hormonkriser

Sällsynta fall av hormonkriser relaterade till frisättning av bioaktiva substanser (sannolikt på grund av neuroendokrin tumörlys) har observerats och gått tillbaka efter lämplig medicinsk behandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser med Lutathera är osannolik, eftersom detta läkemedel tillhandahålls som en engångsdos och som ett bruksfärdigt läkemedel innehållande en förutbestämd mängd radioaktivitet. I händelse av en överdos förväntas en ökad frekvens av biverkningar relaterade till radiotoxicitet.

I händelse av att en strålningsöverdos med Lutathera administreras ska den absorberade dosen till patienten reduceras om det är möjligt genom att öka elimineringen av radionukliden ur kroppen genom täta miktationer eller genom forcerad diures och täta blåstömningar under de första 48 timmarna efter infusionen. Det kan underlätta att uppskatta den effektiva dosen som administrerades.

Följande laborietester ska utföras varje vecka under de följande 10 veckorna:

- hematologisk övervakning: leukocyter, trombocyter och hemoglobin
- övervakning av blodkemi: serumkreatinin och glykemi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Radiofarmaceutiska terapeutika, diverse; ATC-kod: V10XX04

Verkningsmekanism

Lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid har hög affinitet för somatostatinreceptorer subtyp 2 (sst2). Det binds till maligna celler med överuttryck av sst2-receptorer.

Lutetium-177 är en β -avgivande radionuklid med ett maximalt penetrationsdjup på 2,2 mm (genomsnittligt penetrationsdjup 0,67 mm), vilket är tillräckligt för att döda måltumörceller med en begränsad effekt på närliggande normala celler.

Farmakodynamisk effekt

Vid den koncentration som används (cirka 10 μ g/ml totalt, för både fria och radioaktivt märkta former) har peptiden oxodotreotid inte någon kliniskt relevant farmakodynamisk effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Fas III-studien NETTER-1 var en multicentrisk, stratifierad, öppen, randomiserad parallellgruppsstudie i vilken behandling med Lutathera (4 doser på 7 400 MBq var 8:e vecka) administrerat tillsammans med aminosyralösning och bästa understödjande vård (BSC, *best supportive care*; långverkande (*long acting release, LAR*) oktreotid 30 mg var 4:e vecka för symptomkontroll, ersatt med kortverkande oktreotid under det 4 veckor långa intervallet före administrering av Lutathera) jämfördes med oktreotid LAR i hög dos (60 mg var 4:e vecka) hos patienter med inoperabla, progredierande somatostatinreceptorpositiva midgut-karcinoider. Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS, *progression free survival*) bedömd enligt RECIST 1.1-kriterier (*response evaluation criteria in solid tumours*), baserat på en oberoende radiologisk bedömning. Sekundära effektmått inkluderade objektiv responsfrekvens (ORR, *objective response rate*), total överlevnad (OS, *overall survival*), tid till tumörprogression (TTP, *time to tumour progression*), läkemedlets säkerhet och tolerabilitet samt hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL, *healthrelated quality of life*).

Vid tidpunkten för den primära analysen var 229 patienter randomiserade till att få antingen Lutathera (n=116) eller högdos oktreotid LAR (n=113). Demografiska egenskaper samt patient- och sjukdomskaraktäristika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna med en medianålder på 64 år och 82,1 % vita personer i den allmänna populationen.

Vid tiden för den primära PFS analysen (cut off-datum 24 juli 2015) var antalet centralt bekräftade fall av progredierande sjukdom eller dödsfall 21 händelser i Lutathera-armen och 70 händelser i högdos oktreotid LAR-armen (Tabell 6). PFS skiljde sig signifikant ($p < 0,0001$) mellan behandlingsarmarna. Vid cutoff datumet hade mediantiden för PFS i Lutathera-armen inte uppnåtts medan den för oktreotid LAR-armen var 8,5 månader. Riskkvoten (HR) för Lutathera-armen jämfört med högdos oktreotide LAR-armen var 0,18 (95 % KI): 0,11–0,29, vilket antyder 82 % riskreduktion för sjukdomsprogression eller död till fördel för Lutathera-armen.

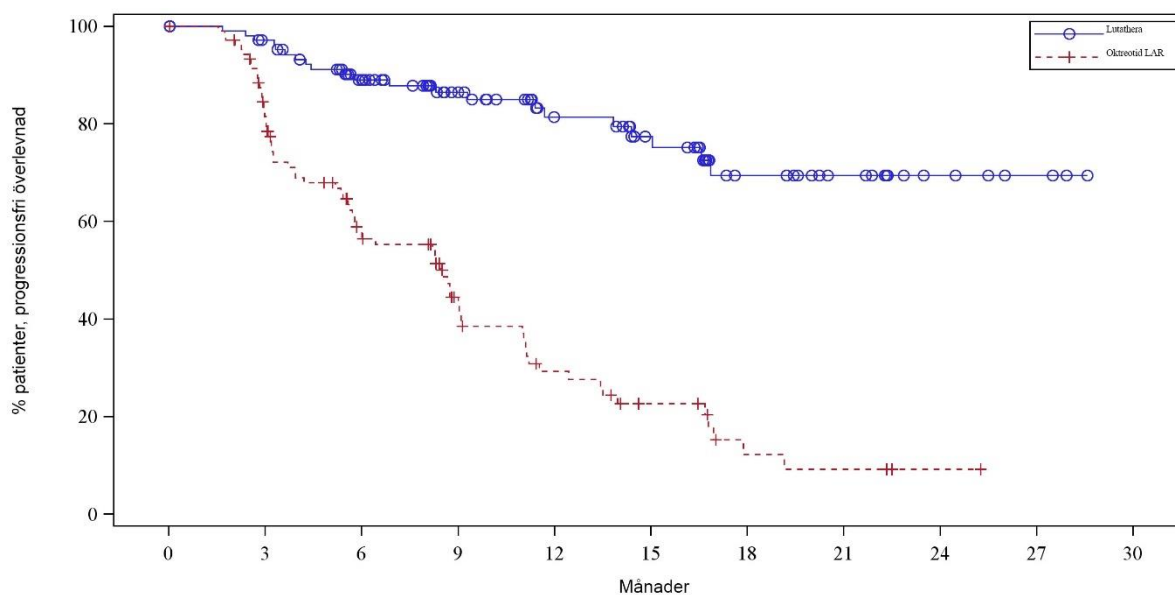
Tabell 6 Observerad PFS i fas III-studien NETTER-1 hos patienter med progredierande midgut carcinoid – cut off-datum 24 juli 2015 (fullständig analysuppsättning (FAS, full analyses set), N=229)

	Behandling	
	Lutathera och okterotid LAR	Högdos oktreotid LAR
N	116	113
Patienter med händelser	21	70
Censurerade patienter	95	43
Median i månader (95 %-KI)	Ej uppnått	8,5 (5,8; 9,1)
p-värde för Log-rank-test	<0,0001	
Riskkvot (HR) (95 %-KI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: antal patienter, KI: konfidensintervall.

Kaplan-Meier-kurvan för PFS för den fullständiga analysuppsättning (FAS) vid datumet för cut off den 24 juli 2015 visas i Figur 3.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurvor för PFS för patienter med progredierande midgut carcinoid – cut off-datum 24 juli 2015 (fas III-studien NETTER1; fullständig analysuppsättning, (FAS), N=229)



Vid cut offdatum för statistisk analys post-hoc (cut off-datum 30 juni 2016) som inkluderade ytterligare två randomiserade patienter (N=231), var antalet centralt bekräftade fall av progredierande sjukdom eller dödsfall 30 händelser i Lutathera-armen och 78 i högdos oktreotid LAR-armen (se Tabell 7). PFS skiljde sig signifikant ($p < 0,0001$) mellan behandlingsgrupperna. Mediantiden för PFS i Lutathera-armen var 28,4 månader medan median-PFS i högdos oktreotid LAR- armen var 8,5 månader. Riskkvoten (HR) för Lutathera var 0,21 (95 % KI: 0,1–0,33), vilket indikerar 79 % riskreduktion för sjukdomsprogression eller död till förmån för Lutathera-armen.

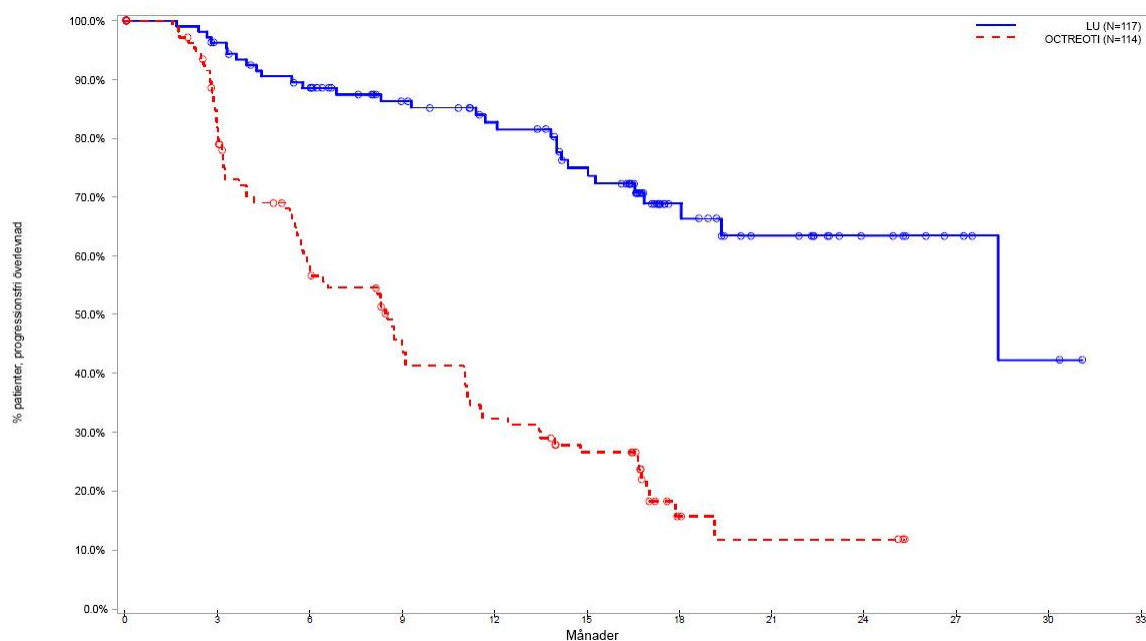
Tabell 7 Observerad PFS i fas III-studien NETTER-1 för patienter med progredierande midgut carcinoid – cut-off datum 30 juni 2016 (fullständig analysuppsättning (FAS), N=231)

	Behandling	
	Lutathera och okterotid LAR	Högdos okterotid LAR
N	117	114
Patienter med händelser	30	78
Censurerade patienter	87	36
Median i månader (95 %-KI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-värde för Log-rank-test	<0,0001	
Riskkvot (HR) (95 %-KI)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: antal patienter, KI: konfidensintervall.

Kaplan-Meier-kurvan för PFS för den fullständiga analysuppsättningen (FAS) vid datum för cut off den 30 juni 2016 är visas i Figur 4.

Figur 4 Kaplan-Meier-kurvor för PFS för patienter med progredierande midgut carcinoid – cut-off datum den 30 juni 2016 (fas III-studien NETTER1; fullständig analysuppsättning (FAS), N=231)



Vid tidpunkten för interimanalysen av den totala överlevnaden (OS, *overall survival*) (cut offdatum 24 juli 2015) hade 17 dödsfall inträffat i den grupp som fick Lutathera och 31 i den grupp som fick högdos okterotid LAR, vilket ger en riskkvot (HR) på 0,459 (99,9915 % KI: 0,140, 1,506) till Lutathera-armens fördel. Vid datum för cutoff var mediantiden för OS inte uppnådd i Lutathera-armen, medan den var 27,4 månader i gruppen som fick högdos okterotid LAR. Interimanalysen av OS uppnådde inte statistisk signifikans. En liknande trend sågs vid en uppdatering som genomfördes cirka ett år senare (30 juni 2016) vilken inkluderade ytterligare två randomiserade patienter (N=231) med 28 dödsfall i Lutathera-armen och 43 dödsfall i högdos okterotid LAR-armen, med en HR på 0,536 till Lutathera-armens fördel. Vid datumet för cutoff uppnåddes fortfarande inte mediantiden för OS i Lutathera-armen medan den var 27,4 månader i högdos okterotid-armen.

Vid tidpunkten för den slutliga analysen av OS, som inträffade 5 år efter att den sista patienten randomiserades (N=231, cut off-datum 18 januari 2021), var medianuppföljningstiden 76 månader i respektive studiearm. Antal dödsfall var 73 st i Lutathera-armen (62,4 %) och 69 st i högdos oktreotid-LAR-armen (60,5 %), vilket gav en HR på 0,84 (95 % KI: 0,60, 1,17; ostratifierat log-rank test $p=0,3039$, dubbelsidig) till fördel för Lutathera-armen. Median OS ökade med 11,7 månader vilket sågs som en kliniskt relevant tid hos patienter randomiserade till Lutathera-armen i jämförelse med de som randomiserade till högdos oktreotid LAR, med en OS mediantid på 48,0 månader (95 % KI: 37,4; 55,2) respektive 36,3 månader (95 % KI: 25,9; 51,7). De finala resultaten för OS nådde inte statistisk signifikans. I högdos oktreotid LAR-armen fick 22,8 % av patienterna efterföljande radioligandbehandling (inklusive lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid) inom 24 månader efter randomisering, och 36 % av patienterna vid det sista cut off-datumet för OS, vilket tillsammans med andra faktorer kan ha påverkat den totala OS hos denna subgrupp av patienter.

Eftersom *non proportional hazards* förelåg utfördes ytterligare en känslighetsanalys (begränsad medelöverlevnadstid, *restricted mean survival time*) vid tidpunkten för den slutliga analysen av OS för att ytterligare uppskatta behandlingseffekten. Vid 60 månader efter randomisering var den genomsnittliga fördelen i OS 5,1 månader (95 % KI: -0,5, 10,7) längre i Lutathera-armen jämfört med högdosoktreotid-LAR-armen.

Kaplan Meier-grafen för OS för hela analysuppsättningen (*full analysis set, FAS*) vid cut offdatumet 18 januari 2021 visas i figur 5.

Figure 5 Kaplan-Meier kurvor för OS (total överlevnad) för patienter med progredierande midgut carcinoid- cutoff datum 18 januari 2021 (NETTER1 fas III studie; FAS, N=231)

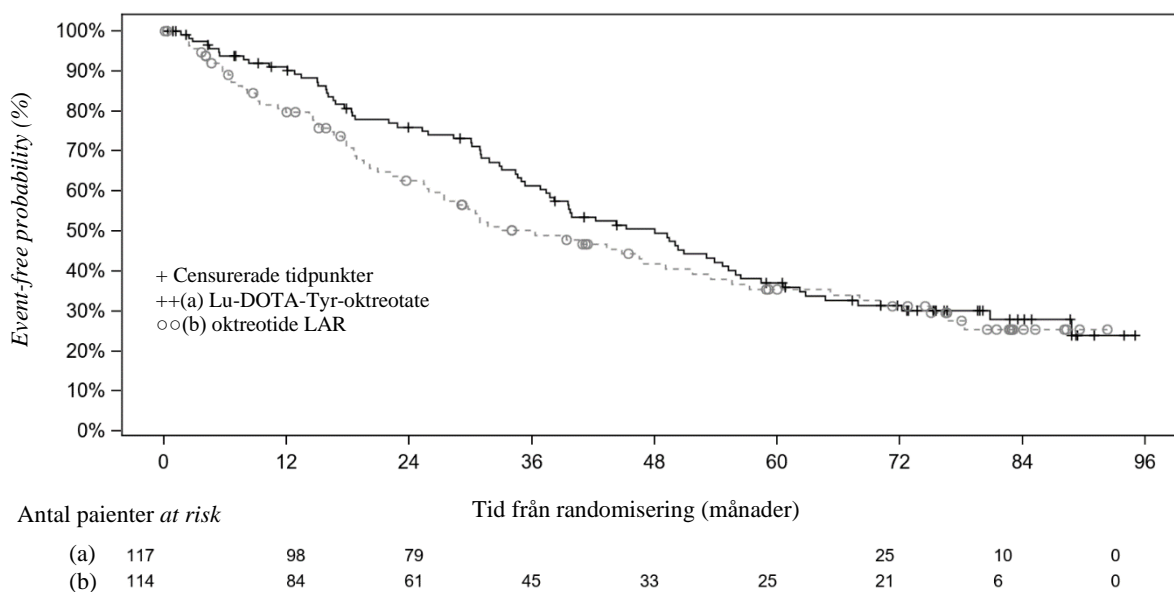


Table 8 OS genom *restricted mean survival time* (RMST) observerade i NETTER-1 fas III studien hos patienter med progressiv midgut carcinoid (FAS)

		Lutathera och okterotid LAR N=117	Högdos okterotid LAR N=114
24 månader	Dödsfall, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95% KI)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Skillnad (95% KI)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 månader	Dödsfall, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95% KI)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Skillnad (95% KI)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 månader	Dödsfall, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95% KI)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Skillnad (95% KI)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 månader	Dödsfall, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95% KI)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Skillnad (95% KI)	5,1 (-0,5; 10,7)	

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) mättes med EORTC QLOQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) (generiskt instrument) med dess modul specifik för endokrina tumörer (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Resultaten indikerar en förbättring i den totala globala hälsorelaterade livskvaliteten fram till vecka 84 för patienter som fick behandling i Lutathera- armen jämfört med patienter i högdos okterotid LAR- armen.

Fas I/II-studien Erasmus var en monocentrisk enkel öppen studie för att utvärdera effekt av Lutathera (7 400 MBq administrerat 4 gånger var 8:e vecka) tillsammans med aminosyralösning hos patienter med somatostatinreceptorpositiva tumörer. Den genomsnittliga åldern för patienter som skrevs in i studien var 60 år. De flesta patienter var holländska (811) med återstående (403) bosatta i länder i och utanför Europa. Huvudanalysen utfördes bland 811 holländska patienter med olika somatostatinreceptorpositiva tumörtyper. ORR (inklusive komplett respons (CR, *complete response*) och partiell respons (PR, *partial response*) enligt RECIST-kriterier) och responsduration (DoR, *duration of response*) för den fullständiga analysuppsättningen för den holländska populationen med gastroenteropankreatiska (GEP) och neuroendokrina tumörer och bronkial-NET (360 patienter) presenteras i tabell 9 efter tumörtyper.

Tabell 9 Bästa respons, ORR och DoR observerade i fas I/II-studien Erasmus av holländska patienter med GEP och bronkial-NET – (FAS, N=360)

Tumörtyper	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (månader)			
		n	%	n	%	N	%	n	%	95 % KI	Median	95 % KI		
Alla*	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
Foregut**	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 = fullständig respons; PR = partiell respons; SD = stabil sjukdom; ORR = objektiv respons (CR+PR); DoR = responsduration

*Omfattar foregut, midgut, hindgut; **foregut-NET andra än bronkial och pankreatisk

Total median PFS och OS för FAS för den holländska populationen med GEP och bronkial-NET (360 patienter) samt enligt tumörtyp presenteras i Tabell 10.

Tabell 10 PFS och OS observerade i fas I/II-studien Erasmus hos holländska patienter med GEP och bronkial-NET – (FAS, N=360)

		PFS Tid (månader)			OS Tid (månader)		
		Median	95 % KI		Median	95 % KI	
Alla*	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 = progressionsfri överlevnad; OS = total överlevnad

*Omfattar foregut, midgut, hindgut; **foregut-NET andra än bronkial och pankreatisk

I fas I/II-studien Erasmus fick 188 patients (52 %) samtidig behandling med oktreotid LAR under behandling med Lutathera och 172 (48 %) patienter fick ingen samtidig behandling. Ingen statistisk signifikant skillnad i PFS observerades mellan subgruppen patienter som inte fick oktreotid LAR (25,4 månader [95 % KI, 22,8–30,6]) jämfört med subgruppen som fick samtidig behandling med oktreotid LAR (30,9 månader [95 % KI, 25,6–34,8]) (p= 0,747).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Lutathera för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av GEP-NET (med undantag för neuroblastom, neuroganglioblastom och feokromocytom). Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Läkemedlet administreras intravenöst med omedelbar biotillgänglighet.

Organupptag

4 timmar efter administrering visar distributionsmönstret för lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid ett snabbt upptag i njurar, tumörlesioner, lever och mjälte och, hos vissa patienter, i hypofysen och sköldkörteln. Samtidig administrering av aminosyralösning minskar upptag i njurarna vilket ger ökad eliminering av radioaktivitet (se avsnitt 4.4). Studier avseende biodistribution har visat att lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid elimineras snabbt från blodet.

En analys utförd med human plasma för att fastställa graden av proteinbindning i plasma av icke-radioaktiv förening (lutetium(¹⁷⁵Lu)oxodotreotid) visade att cirka 50 % av föreningen är bunden till plasmaproteiner.

Transkelatbindning av lutetium från lutetium(¹⁷⁵Lu)oxodotreotid i serumproteiner har inte observerats.

Metabolism

Från analys av urinprover från 20 patienter som deltog i fas III-substudien i Netter-1 avseende dosimetri, farmakokinetik och EKG finns belägg för att lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid endast metaboliseras i liten utsträckning och utsöndras främst i oförändrad form via njurarna.

HPLC-analyserna utförd på urinprover insamlade upp till 48 timmar efter infusion visade en radiokemisk renhet av lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid på nästan 100 % i de flesta analyserade proverna (med lägsta radiokemiska renhetsgrad över 92 %), vilket tyder på att föreningen elimineras i urinen främst i oförändrad form.

Detta fynd bekräftar vad som tidigare observerats i fas I/II-studien Erasmus, i vilken HPLC-analys av ett urinprov insamlat 1 timme efter administrering av lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid från en patient som fick 1,85 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid visade att den största delen (91 %) utsöndrades oförändrat. Dessa fynd stöds av *in vitro*-data avseende metabolism från humana hepatocyter, i vilka ingen metabol nedbrytning av lutetium(¹⁷⁵Lu)oxodotreotid observerades.

Eliminering

Baserat på uppgifterna insamlade under fas I/II-studien Erasmus och fas III-studien NETTER-1 elimineras lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid främst genom renal utsöndring: cirka 60 % av läkemedlet elimineras via urinen inom 24 timmar och cirka 65 % inom 48 timmar efter administrering.

Äldre patienter

Den farmakokinetiska profilen för äldre patienter (≥ 75 år) har inte fastställts. Inga data finns att tillgå.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på råttor visade att intravenösa engångsinjektioner på upp till 4 550 MBq/kg tolererades väl och inga dödsfall observerades. När den ”kalla” föreningen testades (icke-radioaktiv lutetium(¹⁷⁵Lu)oxodotreotid) som en intravenös engångsinjektion hos råttor och hundar i doser upp till 20 000 µg/kg (råttor) och 3 200 µg/kg (hundar), tolererades den ”kalla” föreningen väl hos bägge djurslagen och inga dödsfall observerades. Ingen toxicitet observerades med 4 upprepade administreringar, en gång varannan vecka, på 1 250 µg/kg av den ”kalla” föreningen hos råttor och 80 µg/kg hos hundar. Detta läkemedel är inte avsett för regelbunden eller kontinuerlig administrering.

Inga studier har utförts med avseende på mutagenicitet eller långsiktig karcinogenicitet.

Icke-kliniska data från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser och gentoxicitet för den ”kalla” föreningen (icke-radioaktiv lutetium(¹⁷⁵Lu)oxodotreotid) visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra

Natriumacetat

Gentisinsyra

Ascorbinsyra

Pentetsyra

Natriumklorid

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 4.2.

6.3 Hållbarhet

72 timmar från datum och tidpunkt för kalibrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot joniserande strålning (skyddande blybehållare). Förvaring av radioaktiva läkemedel ska ske i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktiva material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar färglös injektionsflaska av typ I-glas, försluten med en propp av bromobutylgummi och en aluminiumförsegling.

Varje injektionsflaska innehåller en volym mellan 20,5 och 25,0 ml lösning motsvarande en aktivitet på 7 400 MBq på infusionens datum och klockslag.

Injektionsflaskan är innesluten i en skyddsavskärmande blybehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast avsett för engångsbruk.

Allmän varning

Radioaktiva läkemedel får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i en för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, överföring och kassering är underställda gällande regler och/eller tillämpliga tillstånd från behörig myndighet.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålskyddskrav och krav på farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Läkemedlet ska inte användas om blybehållaren eller injektionsflaskan vid något tillfälle under beredning kan ha skadats.

Administreringsförfaranden ska genomföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av personal som administrerar läkemedlet. Adekvat strålningskydd är obligatoriskt.

Användning av vattentäta handskar och att följa lämplig aseptisk teknik är obligatorisk vid hantering av läkemedlet.

Administrering av radioaktiva läkemedel innebär risker för andra personer genom extern strålning eller kontaminering från spill av urin, uppkastningar osv. Strålskyddande försiktighetsåtgärder måste därför vidtas i enlighet med nationella bestämmelser.

Ytdoshastigheterna och den ackumulerade dosen styrs av många faktorer. Mätningar på plats och under arbetet är avgörande och ska utföras för att mer exakt och instruktivt bestämma den totala stråldosen för personalen. Sjukvårdspersonalen rekommenderas begränsa sin tid av nära kontakt med patienter som injiceras med Lutathera. Användning av tv-kameror för att övervaka patienterna rekommenderas. Med tanke på halveringstiden för lutetium-177 rekommenderas särskilt att man undviker intern kontaminering. Användning av skyddshandskar av hög kvalitet (latex/nitril) är obligatorisk för att undvika direkt kontakt med det radioaktiva läkemedlet (injektionsflaska/spruta). För att minimera strålningsexponeringen ska principerna gällande tid, avstånd och avskärmning alltid tillämpas (genom att minimera hantering av injektionsflaskan och använda det material som tillhandahållits av tillverkaren).

Det är sannolikt att denna beredning resulterar i en relativt hög strålningsdos för de flesta patienter. Administrering av 7 400 MBq kan medföra en signifikant risk för omgivningen. Detta kan utgöra ett problem för andra personer som lever i samma hushåll, för de personer som behandlas eller för den stora allmänheten, beroende på hur stor aktivitet som administreras, därför ska de strålskyddande förhållningsreglerna följas (se avsnitt 4.4). För att undvika kontaminering ska lämpliga försiktighetsåtgärder i enlighet med nationella bestämmelser vidtas beträffande den aktivitet som patienten utsöndrar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1226/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 september 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 8 juli 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Följande slutsatser om behandling med Lutathera är baserade på bedömningar av absorberad dos och effektiv dos från kliniska studier:

- Det kritiska målorganet är benmärgen, menmed den rekommenderade kumulativa dosen Lutathera på 29 600 MBq (4 administreringar á 7 400 MBq) sågs dock ingen korrelation mellan hematologisk toxicitet och total administrerad radioaktivitet eller absorberad dos i benmärg varken i fas I/II-studien Erasmus eller i fas III-studien NETTER-1.
- Njuren är inte ett kritiskt målorgan, förutsatt att en samtidig infusion med en lämplig aminosyralösning ges.

Totalt sett överensstämmer resultaten från analysen av absorberad dos och effektiv dos utförd i NETTER1 fas III-substudien med resultaten från fas I/II-studien Erasmus, vilket tyder på att behandlingsregimen med Lutathera (4 administreringar á 7 400 MBq) är säker.

Tabell 11 Uppskattningarna av absorberad dos för lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid från fas III-studien NETTER-1 (data från Olinda)

Organ	Absorberad dos (mGy/MBq) (n = 20)	
	Medelvärde	SD
Binjurar	0,04	0,02
Hjärna	0,03	0,02
Bröst	0,03	0,01
Gallblåsans vägg	0,04	0,02
Nedre tjocktarmsvägg	0,03	0,02
Tunntarm	0,03	0,02
Magsäckens vägg	0,03	0,02
Övre tjocktarmsvägg	0,03	0,02
Hjärtats vägg	0,03	0,02
Njurar	0,65	0,29
Lever	0,49	0,62
Lungor	0,03	0,01
Muskulatur	0,03	0,02
Äggstockar**	0,03	0,01
Bukspottkörtel	0,04	0,02
Röd benmärg	0,03	0,03
Osteogena celler	0,15	0,27
Hud	0,03	0,01
Mjälte	0,85	0,80
Testiklar*	0,03	0,02
Tymus	0,03	0,02
Sköldkörtel	0,03	0,02
Urinblåsans vägg	0,45	0,18
Livmoder**	0,03	0,01
Total kropp	0,05	0,03

*n=11 (endast manliga patienter)

**n=9 (endast kvinnliga patienter)

Stråldosen för specifika organ, som kanske inte är målorgan för behandlingen, kan påverkas avsevärt av patofysiologiska förändringar till följd av sjukdomsförloppet. Detta ska beaktas när följande information används.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Kvalitetskontroll

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning för att utesluta skador eller kontaminering, och endast klar lösning fri från synliga partiklar ska användas. Den visuella inspektionen ska utföras under en skyddsskärm för att skydda mot radioaktivitet. Injektionsflaskan får inte öppnas.

Läkemedlet ska inte användas om blybehållaren eller injektionsflaskan vid något tillfälle under beredning kan ha skadats.

Mängden radioaktivitet i injektionsflaskan måste mätas före infusion med en lämpligen kalibrerad radioaktivitetsmätare för att bekräfta att den egentliga mängden radioaktivitet som administreras är lika stor som den planerade mängden vid infusionstillfället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 6.6).

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Lutathera i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning överenskomma med behörig nationell myndighet om utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive media för kommunikation, distributionssätt och eventuella övriga synpunkter på programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att öka patienternas medvetenhet om risken för radiotoxicitet vid yrkesmässig exponering och oavsiktlig exponering för behandling med peptidreceptorradionuklider (PPRT) och vidare till att ge information om nödvändiga säkerhetsåtgärder för att begränsa onödig exponering av dem och av personer i deras omgivning.

Innehavaren av godkännande för försäljning skall i varje medlemsstat där Lutathera säljs säkerställa att alla patienter/vårdgivare som förväntas administrera Lutathera har tillgång till/förses med patientutbildningsmaterial innehållande:

- Bipacksedel
- Patientvägledning

Patientvägledningen skall innehålla följande viktiga delar:

- Kort introduktion till behandlingen och administreringsförfarandet.
- Information om de försiktighetsåtgärder som patienten på sjukhuset och i hemmet skall vidta före, under och efter administreringsförfarandet för att begränsa onödig strålningsexponering av dem själva och deras omgivning.
- Information om att PRRT kan orsaka allvarliga biverkningar under eller efter behandlingen, och att alla biverkningar skall rapporteras till den behandlande läkaren.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

SKYDDANDE BLYBEHÅLLARE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvätska, lösning
lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 370 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid vid kalibreringstidpunkten.
Volymetrisk aktivitet vid kalibreringstidpunkt: 370 MBq/ml - {DD/MM/ÅÅÅÅ hh:mm UTC}

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Ättiksyra, natriumacetat, gentisinsyra, askorbinsyra, pentetsyra, natriumklorid, lösning,
natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

Nr på injektionsflaska: {X}

Volym: {Y} ml

Aktivitet vid tidpunkten för infusion: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ hh:mm UTC}

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.

Injektionsflaska med engångsdos.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT



8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ hh:mm UTC}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot joniserande strålning (skyddande blybehållare).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1226/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvätska, lösning
lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Injektionsflaska med engångsdos.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ hh:mm UTC}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Nr på injektionsflaska: {X}
Volym: {Y} ml
Volymetrisk aktivitet vid kalibreringstidpunkten: 370 MBq/ml - {DD/MM/ÅÅÅÅ hh:mm UTC}
Aktivitet vid tidpunkten för infusion: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ hh:mm UTC}

6. ÖVRIGT



Tillverkare

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

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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvätska, lösning lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkaren som kommer att övervaka förfarandet.
- Om du får biverkningar, tala med läkaren. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lutathera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan **Lutathera används**
3. Hur Lutathera används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lutathera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lutathera är och vad det används för

Vad Lutathera är

Lutathera innehåller lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotid. Detta läkemedel är ett radiofarmaceutiskt läkemedel endast avsett för behandling.

Vad Lutathera används till

Lutathera används vid behandling av vissa tumörer (gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer) som inte helt kan avlägsnas från kroppen med operation, har spridits i kroppen (metastaserade) och inte längre svarar på din nuvarande behandling.

Hur Lutathera fungerar

Tumören måste ha somatostatinreceptorer på ytan av sina celler för att läkemedlet ska ha någon effekt. Lutathera binder till dessa receptorer och avger radioaktivitet direkt in i tumörcellerna, vilket gör att cellerna dör.

Användning av Lutathera innebär exponering för vissa mängder radioaktivitet. Läkaren har bedömt att den kliniska nyttan som du kommer att få av behandlingen med det radioaktiva läkemedlet överväger riskerna med strålningen.

2. Vad du behöver veta innan Lutathera används

Lutathera får inte användas

- om du är allergisk mot lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller om det inte är bekräftat att du inte är gravid.
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Lutathera eftersom det kan orsaka:

- sekundär blodcancer (myelodysplastiskt syndrom eller akut leukemi) som i sällsynta fall kan uppträda flera år efter avslutad behandling med Lutathera.

Om något av detta gäller dig före eller under behandling med Lutathera, berätta för din läkare eller vårdgivare:

- om du har haft eller har/upplever svaghet, trötthet, andfåddhet, dålig koncentration, ofta förekommande infektioner, feber, blöder lätt eller har svårigheter att stoppa blödningen (tecken och symtom på myelosuppression).
- om du har haft någon annan form av cancer under de senaste 5 åren, skelettmetastaser, tidigare behandling mot cancer (kemoterapi) eller strålbehandling.
- om du har eller har haft svullna fötter och fotleder, för mycket urin eller inte tillräckligt med urin, klåda eller svårt att andas (tecken och symtom på kronisk njursjukdom).
- om du har eller har haft kliande gul hud eller om gulaktiga ögonvitor, illamående eller kräkningar, trötthet, aptitlöshet, smärta i övre högra sidan av magområdet (buken), mörk eller brun urin, eller du blöder eller får blåmärken lättare än normalt (tecken och symtom på leversjukdom).
- om du har svullnad i ansikte/svalg och/eller andningssvårigheter (tecken och symtom på angioödem)
- om du har/upplever andfåddhet, svaghet, domningar, bröstsmärtor, hjärtklappning eller onormal hjärtrytm (tecken och symtom på höga kaliumnivåer i blodet, också känt som hyperkalemi).
- om du har/upplever andfåddhet, andningssvårigheter när du ligger ner eller svullnar i fötterna eller benen (tecken och symtom på hjärtsvikt).
- om dina njurar eller urinvägar inte är korrekt utvecklade.
- om du lider av urininkontinens.

Behandling med Lutathera (lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid kan orsaka tumörlyssyndrom till följd av den hastiga nedbrytningen av tumörceller. Detta kan leda till avvikande blodprovresultat, oregelbunden hjärtrytm, njursvikt eller krampanfall inom en veckas behandling. Läkaren kommer att ordinera blodprover för att övervaka detta syndrom. Säg till läkaren om du drabbas av kramp eller svaghet i muskler, förvirring eller andfåddhet. Säg till läkaren om du drabbas av kramp eller svaghet i muskler, förvirring eller andfåddhet.

Såvida inte läkaren bedömt att den kliniska nyttan med behandlingen överväger de möjliga riskerna kommer du inte att få detta läkemedel:

- om du någon gång tidigare fått extern strålbehandling av mer än 25 % av benmärgen.
- om du har kraftigt nedsatt hjärtfunktion.
- om du har allvarliga rubbningar i antalet blodkroppar.
- vid kraftigt försämrad leverfunktion.
- om det verkar som att din tumör inte har tillräckligt med somatostatinreceptorer.

Barn och ungdomar

Säkerhet och effekt för detta läkemedel för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Tala med läkaren om du är under 18 år.

Andra läkemedel och Lutathera

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive somatostatinanaloger eller glukokortikoider (även kallade kortikosteroider), eftersom de kan påverka din behandling. Om du tar somatostatinanaloger kan du bli ombedd att sluta ta och/eller justera behandlingen under en kort tid.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du får detta läkemedel.

Lutathera är kontraindicerat för gravida kvinnor eftersom joniserad strålning är farligt för det ofödda barnet. Amning måste avbrytas under behandling med detta läkemedel. Om behandling med Lutathera under amning är nödvändig måste amningen upphöra.

Innan du får detta radioaktiva läkemedel måste du informera läkaren om det är möjligt att du är gravid, om en menstruationsblödning uteblivit eller om du ammar.

Om du inte är säker är det viktigt att du rådfrågar läkaren som kommer att övervaka förfarandet.

Under behandling med Lutathera och i minst 6 månader efter avslutad behandling måste lämpliga preventivmedelanvändas för att undvika graviditet. Detta gäller både män och kvinnor.

Strålningen som kommer ifrån läkemedlet kan eventuellt minska din fertilitet. Vägledning från en genetisk rådgivare rekommenderas om du vill ha barn efter behandlingen. Du kan erbjudas bevarande av sperma eller ägg före behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Behandling med Lutathera förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner. Vid bedömning av körförmågan eller förmågan att köra bil måste dock ditt allmäntillstånd och eventuella biverkningar av behandlingen beaktas innan du kör eller använder maskiner.

Lutathera innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller upp till 81,1 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/ bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 4% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur Lutathera används

Användning, hantering och destruktion av radioaktiva läkemedel regleras av sträng lagstiftning. Lutathera kommer bara att användas inom särskilda kontrollerade områden. Detta läkemedel kommer endast att hanteras och ges till dig av personer som har utbildats att använda det på ett säkert sätt. Dessa personer kommer att vara särskilt noga med att använda produkten på ett säkert sätt och kommer att hålla dig underrättad om vad de gör.

Hur mycket Lutathera ges

Rekommenderad dos är 7 400 MBq (megabecquerel, den enhet som används för att uttrycka radioaktivitet) som ges (administreras) som en enda infusion, en gång var 8:e vecka, totalt 4 gånger.

Administrering av Lutathera och behandlingens genomförande

Lutathera administreras direkt i en ven, som en infusion.

På grund av strålningen som detta läkemedel avger ska du uppehålla dig avskilt från andra patienter som inte får samma behandling under det att läkemedlet tillförs. Läkaren kommer att informera dig när du kan lämna det kontrollerade området eller sjukhuset.

Utöver Lutathera kommer du att få en infusion med aminosyror för att skydda njurarna. Detta kan orsaka illamående och kräkningar; därför kommer du även att få en injektion med ett läkemedel mot illamående i början av behandlingen för att hjälpa till att minska dessa symtom.

Administrationens längd

Läkaren kommer att informera dig om hur lång tid behandlingen vanligtvis tar. Infusionen av Lutathera tar 30 ±10 minuter, men totalt tar behandlingen cirka 5 timmar. Din läkare kommer regelbundet att övervaka ditt tillstånd under administreringen av läkemedlet.

Övervakning av behandlingen

Behandling med Lutathera kan påverka blodkroppar, lever och njurar (se avsnitt 4). Läkaren kommer därför att be dig lämna blodprov med jämna mellanrum för att kontrollera att den här behandlingen är lämplig för dig och för att upptäcka eventuella biverkningar så tidigt som möjligt. Utifrån dessa resultat kan läkaren besluta att senarelägga, ändra eller vid behov avbryta behandlingen helt med detta läkemedel.

Efter administration av Lutathera

Du kommer att bli ombedd att dricka tillräckligt med vatten (1 glas varje timme) för att kunna kissa varje timme under infusionsdagen och dagen efter, samt att försöka tömma tarmen varje dag för att avlägsna läkemedlet ur kroppen.

Eftersom detta läkemedel är radioaktivt måste du följa nedanstående anvisningar för att minimera strålningsexponering för andra.

Baserat på aktuell kunskap och erfarenhet inom detta område och på läkemedlets egenskaper, beräknas hälsoriskerna för personer som bor med dig och den stora allmänheten vara låg. Du måste dock följa nedanstående förhållningsregler för att maximera andra människors säkerhet. Dessa förhållningsregler är resultatet från många års erfarenhet av användning av radioaktivitet i läkemedel och omfattar rekommendationer utfärdade av internationella organisationer.

Kontakt med andra medlemmar i ditt hushåll

Du bör begränsa nära kontakt (mindre än 1 meter) med personer som bor med dig i 7 dagar efter att du fått Lutathera. Du bör sova i ett separat sovrum från andra människor i 7 dagar efter att du fått Lutathera.

Kontakt med barn och/eller gravida kvinnor

Efter att du fått Lutathera rekommenderas det starkt att du begränsar nära kontakt (mindre än 1 meter) med barn och/eller gravida kvinnor till mindre än 15 minuter per dag i 7 dagar. Du bör sova i ett separat sovrum från barn och/eller gravida kvinnor i 15 dagar efter att du fått Lutathera.

Användning av toaletter

Det rekommenderas starkt att tarmen töms varje dag och att laxermedel används vid behov. Du ska dessutom dricka ofta och försöka kissa varje timme på behandlingsdagen och dagen efter. Följ läkarens anvisningar om hur stora mängder du ska dricka.

Vidta särskilda försiktighetsåtgärder under de kommande 7 dagarna efter behandlingen (dessa gäller alla patienter, oavsett kön):

- Du ska alltid sitta när du använder toaletten.
- Det är viktigt att du använder toalettpapper varje gång du använder toaletten.
- Tvätta alltid händerna noggrant efter toalettbesök för att undvika att kontaminera dörrhandtag.
- Spola ner alla torkklappar och/eller toalettpapper i toaletten direkt efter användning.
- Spola ner allt som innehåller sekret från din kropp, såsom blod, urin och avföring, i toaletten. Föremål som inte kan spolas ner i toaletten, såsom hygienprodukter och bindor, måste placeras i separatplastpåsar för avfallshantering (enligt "Rekommendationer för avfallshantering" nedan).

Dusch och tvätt

Iaktta särskild försiktighet under 7 dagar efter behandling:

- Duscha varje dag,
- Tvätta underkläder, pyjamas, lakan och andra kläder med fläckar av svett, blod eller urin separat från kläder från andra medlemmar i hushållet i en vanlig tvättcykel. Du behöver inte använda blekmedel eller extra sköljningar.

Personer med nedsatt rörlighet

Personer som är sängbundna eller har nedsatt rörlighet får företrädesvis hjälp av vårdpersonal. Vårdpersonal som assisterar i badrum rekommenderas att använda engångshandskar i 7 dagar efter administreringen av läkemedlet. Vid användning av speciell medicinsk utrustning, t.ex. katetrar, stomipåsar, bäcken, vattenmunstycken eller annat material som kan vara kontaminerat av dina kroppsvätskor måste dessa omedelbart tömmas i toaletten och sedan rengöras. Om någon hjälper dig att städa upp kräkningar, blod, urin eller avföring ska de använda plasthandskar. Handskarna skall därefter kastas i en separat avfallspåse (enligt rekommendationen i avsnittet "Avfallsrekommendationer" nedan).

Avfallsrekommendationer

Alla föremål som ska kastas ska kasseras i en separat plastavfallspåse som endast ska användas för detta ändamål. Förvara avfallspåsarna åtskilda från annat hushållsavfall och håll dom borta från barn och djur.

Sjukvårdspersonalen kommer att tala om för dig hur och när du ska kassera dessa avfallspåsar. Du kan bli ombedd att ta med dig påsarna tillbaka till behandlingskliniken eller att, efter 70 dagar, kasta tillsammans med hushållsavfall.

Sjukhusinläggning och akut vård

Om du av någon orsak behöver akut läkarvård eller oväntat blir inlagd på sjukhus inom 3 månader efter behandlingen ska du informera sjukvårdspersonalen om den radioaktiva behandlingens typ, datum och dos. För att underlätta detta ska du alltid ha med dig utskrivningsanteckningarna.

Resor

Ta alltid med dig dina utskrivningsanteckningar på resor inom 3 månader efter behandling.

Andra försiktighetsåtgärder

Läkaren kommer att berätta om du behöver vidta några särskilda försiktighetsåtgärder efter att du har fått detta läkemedel. Kontakta läkaren om du har några frågor.

Om du har fått för stor mängd Lutathera

En överdosering är osannolik eftersom du endast ges Lutathera som en engångsdos som kontrolleras noggrant av läkaren som övervakar behandlingen. Om en överdosering ändå skulle inträffa kommer du att få lämplig behandling.

Om du har fler frågor om användningen av Lutathera ska du kontakta läkaren som övervakar förfarandet.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar av Lutathera är framförallt kopplade till radioaktivitet.

Den vanligaste biverkningen som ses hos patienter behandlade med Lutathera är effekter på benmärgen. Detta kan leda till ett minskat antal av olika typer av blodkroppar, framför allt röda blodkroppar (som transporterar syre från lungorna till olika organ), blodplättar (en särskild blodkropp som hjälper blodet att levera sig) och andra blodkroppar, t.ex. vita blodkroppar (som hjälper till att bekämpa infektioner). Detta förekommer hos många patienter och är ofta tillfälligt. I sällsynta fall kan minskningen av antalet blodkroppar dock vara långvarig och/eller bestående.

Följaktligen kan en minskning av antalet blodkroppar av olika slag öka risken för blödning, trötthet, andfåddhet och infektion. Om detta drabbar dig kan läkaren besluta att senarelägga, ändra eller avbryta behandlingen.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Om du upplever någon allvarlig biverkning, **kontakta din läkare omedelbart.**

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- Spontan blödning eller blåmärken (möjliga tecken på lågt antal blodplättar) (trombocytopeni)
- Feber, halsont eller munsår på grund av infektioner (möjliga tecken på lågt antal vita blodkroppar (lymfopeni))
- Trötthet, svaghet, blek hud (möjliga tecken på lågt antal röda blodkroppar) (anemi)
- Blek hud, svaghet, spontan blödning eller blåmärken och ofta förekommande infektioner med tecken som feber, frossa, halsont eller munsår, (möjliga tecken på lågt antal blodkroppar) (pancytopeni)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Benmärgscancer som resulterar i dåligt utvecklade blodkroppar eller sådana som inte fungerar ordentligt, med tecken och symtom på blodbrist (myelodysplastiskt syndrom)
- Feber, halsont eller munsår på grund av infektioner (möjliga tecken på lågt antal vita blodkroppar) (leukopeni och neutropeni)
- Viktökning, trötthet, håravfall, muskelsvaghet, känna sig frusen (möjliga tecken på underfunktion av sköldkörteln) (sekundär hypotyreos)
- Törst, låg urinproduktion, viktminskning, torr och rodnad hud, irritabilitet (möjliga tecken på uttorkning)
- Övergående medvetandeförlust följt av spontan återhämtning (synkope)
- Oregelbunden hjärtrytm (förändring i hjärtats elektriska aktivitet)
- Yrsel, svimningskänsla (möjliga tecken på lågt blodtryck)
- Kissar mer sällan än vanligt eller i avsevärt minde mängd än vanligt (möjliga tecken på njursjukdomar) (njursvikt och akut njurskada)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Halsont, rinnande näsa, svår eller smärtsam andning och feber (möjliga tecken på luftvägsinfektion)
- Hosta, svår eller smärtsam andning, väsande andning, smärta i bröstet vid andning, feber (möjliga symtom på nedre luftvägsinfektion) (lunginflammation)
- Utslag av små vätskefyllda blåsor som uppträder på rodnad hud, tecken på virusinfektion som kan vara potentiellt allvarlig (herpes zoster)
- Virusinfektion i ögonen (oftalmisk herpes zoster)
- Stafylokockinfektioner
- Förekomst av bakterier i blodet (streptokockinfektioner)
- Ihållande trötthet, återkommande eller svåra infektioner, lätt blödning, viktminskning (möjliga symtom på benmärgscancer) (akut myeloid leukemi, akut leukemi och kronisk myelomonocytisk leukemi)
- Benmärgscancer som resulterar i dåligt utvecklade blodkroppar eller sådana som inte fungerar ordentligt, med tecken och symtom på anemi (refraktär cytopeni med unilinjär dysplasi)
- Blodbrist orsakad av njurproblem (nefrogen anemi)
- Benvärk eller frakturer, trötthet, ökat antal infektioner, förändringar i hur ofta man kissar, förvirring, törst, illamående eller kräkningar, viktminskning (möjliga symtom på benmärgssvikt)
- Blödning och / eller blåmärken under huden (möjliga tecken på lågt antal blodplättar) (trombocytopen purpura)
- Utslag, klåda, nässelfeber, andfåddhet eller svår andning, väsande andning eller hosta, svimningskänsla, yrsel, medvetandeförändringar, lågt blodtryck med eller utan mild klåda, rodnad i huden, svullnad i ansiktet / halsen, blå missfärgning av läpparna , tunga eller hud (tecken på allvarlig allergisk reaktion) (överkänslighet)
- Överdriven törst, hög urinproduktion, ökad aptit med viktminskning, trötthet (tecken på högt blodsocker) (diabetes mellitus)
- Ansiktsrodnad, rodnad och plötslig värmevallning i ansiktet som ibland förväxlas med klimakterievallningar, diarré, snabba hjärtslag, väsande andning, plötsligt blodtrycksfall (möjliga tecken på karcinoidkris)
- Illamående, svettningar, svaghet, yrsel, darrningar, huvudvärk (tecken på lågt blodsocker)
- Snabb och ytlig andning, förvirring, trötthet, huvudvärk, sömnlighet, aptitlöshet, gulsot, ökad hjärtfrekvens, möjliga tecken på metabolisk acidosis som uppstår när kroppen producerar stora mängder syra eller när njurarna inte avlägsnar tillräckligt med syra från kroppen (metabolisk acidosis)
- Att se, känna eller höra saker som inte finns (hallucination)
- Förändrad medvetandenivå till följd av leversvikt (möjliga tecken på leverencefalopati)
- Tryck på ryggmärgsnerven som kan orsakas av en tumör eller annan skada (ryggmärgskompression)
- Oregelbundna hjärtslag (förmaksflimmer)

- Plötslig och tryckande bröstsmärta, trötthet, oregelbunden hjärtrytm (möjliga symtom på hjärtatack) (hjärtinfarkt)
- Tryckande bröstsmärtor (möjliga symtom på hjärtproblem) (angina pectoris)
- Kollaps orsakad av hjärtproblem där du kan bli andfådd, blek, få kallsvettningar och muntorrhet (kardiogen chock)
- Yrsel, svimning vid stående, blodtrycksfall vid stående (ortostatisk hypotoni)
- Svullnad och rodnad av en ven (tecken på flebit)
- Bröstsmärta, hosta, hicka, snabb andning (tecken på vätskesamling mellan vävnadsskikten mellan lungorna och brösthålan) (pleural effusion)
- Uppsvälld mage på grund av vätskeansamling (ascites)
- Förstoppning, uppsvälld mage, magsmärta (blockering av tarmen)
- Diarré, magsmärta, feber (möjliga tecken på inflammation i tjocktarmen)
- Kräkningar, rapningar, smärtor i övre och nedre delen av magen, med eller utan illamående och kräkningar (möjliga tecken på inflammation i bukspottkörteln) (akut pankreatit)
- Blodkräkningar
- Akut smärta och svullnad i buken på grund av vätskeansamling (hemorragisk ascites)
- Magsmärta, allmän känsla av att må dåligt (ileus)
- Minskade blodnivåer av bukspottkörtelenzymer
- Gul hud och ögon, illamående, aptitlöshet, mörk urin (tecken på problem med levern) (hepatocellulär skada)
- Gula ögon eller hud (kolestas) (tecken på problem med levern)
- Skada eller förträngning i levern
- Leversvikt
- Njursvikt
- Död
- Nyckelbensfraktur

Har rapporterats: förekommer hos ett okänt antal användare

- Svullnad i ansikte/svalg och/eller andningssvårigheter (tecken och symtom på angioödem)

Andra möjliga biverkningar

Andra biverkningar inkluderar följande listade nedan. Tala om för din läkare, apotekspersonal eller vårdpersonal om dessa biverkningar blir svåra.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- Aptitlöshet
- Illamående
- Kräkningar
- Trötthet (fatigue)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Överdriven törst, hög urinproduktion, ökad aptit med viktninskning (tecken på högt blodsocker)
- Sömnstörning
- Yrsel
- Förvrängd smak
- Huvudvärk
- Känsla av att ha lite energi, trötthet
- Huvudvärk, yrsel (tecken på högt blodtryck)
- Blodvallningar och värmevallningar
- Andfåddhet, ansträngd andning
- Svullnad, känsla av mättnad i magen
- Diarre
- Magont
- Förstoppning

- Magont i övre magtrakten
- Matsmältningsbesvär, smärta eller en obekvämlig känsla i den övre mellersta delen av magen (dyspepsi)
- Magsmärta, illamående (gastrit)
- Gul hud och ögon, möjliga symtom på stora mängder gallpigment (bilirubin) i blodet
- håravfall
- Smärta i muskler, ben eller leder
- Muskelryckningar
- Blod i urinen
- Onormalt urinprov (närvaro av serumproteiner)
- Hudreaktioner såsom rodnad eller svullnad och smärta vid injektionsstället
- Svullna händer, fotleder eller fötter
- Smärta vid injektionsstället
- Frossa
- Trötthet, frossa, ont i halsen, ledvärk eller värkande muskler

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Vätska från ögat med klåda, rodnad och svullnad (tecken på konjunktivit)
- Smärtsam och frekvent urinerad (möjliga symtom på inflammation i urinblåsan) (cystit)
- Influensaliknande symtom
- Viktökning, trötthet, håravfall, muskelsvaghet, känna sig frusen (tecken på underaktiv sköldkörtel) (hypotyreos)
- Ben- och ledvärk, överdriven urinerad, magsmärta, svaghet, trötthet (tecken på överaktiv bisköldkörtel) (hyperparatyreoidism)
- Illamående, andfåddhet, oregelbunden hjärtrytm, grumling av urin, trötthet och / eller ledbesvär i samband med onormala laboratorievärden - höga kalium-, urinsyra- och fosforhalter och låga kalciumnivåer i blodet (tecken på döende tumörceller)
- Överdriven känslomässig ångslan, oro (ångest)
- Förvirring
- En känsla som att insekter kryper över huden (formikation)
- Stickande, brännande eller bedövande känsla (parestesi)
- Förvrängt luktsinne
- Dåsighet
- Ögonproblem
- Yrsel, med snurrande känsla
- Snabba eller oregelbundna hjärtslag (hjärtklappning)
- Rodnad och / eller blodvallningar i ansiktet på grund av utvidgning av blodkärlen
- Kalla händer och fötter
- Blek hud
- Halsont
- Ökad mängd upphostat slem
- Kvävningsskänsla
- Torr mun
- Väderspänningar
- Smärta i magtarmkanalen
- Munsår med tandköttinflammation (stomatit)
- Klarött blod i avföringen (hematochezia)
- Obehag i magen
- Blödning ifrån ändtarmen
- Svart avföring (melena)
- Smärtor i nedre delen av magen
- Utslag
- Torr hud
- Ansiktssvullnad

- Överdriven svettning
- Allmän klåda
- Onormalt urinprov (förekomst av vita blodkroppar)
- Ofrivilligt urinläckage
- Testresultat som indikerar njurproblem (minskad glomerulär filtreringshastighet)
- Njurproblem
- Nedsatt njurfunktion
- Onormal förhårdnad, svullnad eller liten knöl vid injektionsstället
- Trötthet, obehag i bröstet, svimningskänsla, smärta, hjärtklappning (möjliga tecken på hjärtproblem)
- Bröstsmärta
- Feber (pyrexia)
- Allmän sjukdomskänsla
- Smärta
- Onormal känsla
- Viktminskning
- Fysisk nedsättning

Under behandlingen med Lutathera kan du också få onormala blodprovresultat vilket kan ge din läkare information om funktionen i vissa delar av din kropp

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Hög nivå av följande enzymer:
 - Gamma-glutamyltransferas, alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, alkaliskt fosfat i blodet
- Hög nivå av kreatinin i blodet
- Låga nivåer av magnesium och natrium i blodet

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Hög nivå av följande enzymer:
 - Kreatinfosfokinasnivå i blodet som kan tyda på muskelskador, såsom i hjärtat
 - Laktatdehydrogenas i blodet som ger information om hälsan hos vissa organ
- Låga nivåer av kalium, fosfat, kalcium och albumin i blodet
- Höga nivåer av natrium, kalcium, urea, glykosylerat hemoglobin, katekolaminer och c-reaktivt protein i blodet
- Låga nivåer av röda blodceller (minskade hematokritnivåer)
- Förekomst av protein i urinen

Under Lutathera-behandlingen kan du också genomgå kirurgiska / medicinska ingrepp

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Blodtransfusion

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Tömning av vätska från bukhålan, utrymmet mellan bukväggen och organen
- Rena blodet från skadliga restprodukter, extra salt och vatten (dialys)
- Placering av stent (ett slags kärlprotes)
- Tömning av varbildning i magen (abscess)
- Insättning av sond i mag-tarmkanalen
- Att skörda (samla in) stamceller från din benmärg (benmärgsskörd)
- Borttagande av polyper från insidan av tjocktarmen (polypektomi)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lutathera ska förvaras

Du kommer inte att behöva förvara detta läkemedel. Läkemedlet förvaras på lämplig plats under överinseende av en specialist. Förvaring av radioaktivt läkemedel sker i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktiva material.

Följande uppgifter är endast avsedda för specialisten:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum och tid som anges på etiketten efter EXP.
- Förvaras vid högst 25 °C.
- Förvaras i originalförpackningen som skydd mot joniserad strålning (blyskydd).

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 370 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid vid datum och tidpunkt för kalibreringen.
- Övriga innehållsämnen är: ättiksyra, natriumacetat, gentisinsyra, askorbinsyra, dietylntriaminpentaättiksyra (DTPA), natriumklorid, lösning, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 "Lutathera innehåller natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lutathera är en klar och färglös infusionsvätska, lösning som levereras i en färglös injektionsflaska försluten med en gummipropp och en aluminiumförsegling.

Varje injektionsflaska innehåller en mellan 20,5 och 25,0 ml lösning motsvarande en aktivitet på 7 400 MBq vid datumet och tidpunkten för infusionen.

Injektionsflaskan är innesluten i en plastbehållare med ett yttre blyskydd.

Innehavare av godkännande för försäljning

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630 Saint-Genis-Pouilly

Frankrike

Tillverkare

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Spanien

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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
Svíþjóð
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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Den fullständiga produktresumén för Lutathera tillhandahålls som ett separat dokument i produktförpackningen, avsedd att ge hälso- och sjukvårdspersonalen ytterligare vetenskaplig och praktisk information om administreringen och användningen av detta radioaktiva läkemedel.

Se produktresumén.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för lutetium (^{177}Lu) oxodotreotid är CHMP:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om överskänslighetsreaktioner från en kumulativ granskning av överskänslighetsreaktioner och anafylaktiska reaktioner från källor efter marknadsföring drog PRAC slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller lutetium (^{177}Lu) oxodotreotid bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data om angioödem från ett fall med positiv återinsättning drog PRAC slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller lutetium (^{177}Lu) oxodotreotid bör ändras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för lutetium (^{177}Lu) oxodotreotid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller lutetium (^{177}Lu) oxodotreotid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.