

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

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 lösningens volym mellan 20,5 ml och 25,0 ml för att ge den erforderliga mängden radioaktivitet på infusionens datum och tidpunkt.

Lutetium(¹⁷⁷Lu) har en halveringstid på 6,647 dagar. Lutetium(¹⁷⁷Lu) sönderfaller genom emission av β^- -strålning till stabilt hafnium(¹⁷⁷Hf) 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.

Innan behandling med Lutathera inleds måste överuttryck av somatostatinreceptor i tumörvävnad med ett tumörupptag minst lika högt som normalt upptag i levern (poäng för tumörupptag ≥ 2) bekräftas med bilddiagnostik (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 vilket kan förlängas till upp till 16 veckor vid dosändringstoxicitet (DMT, *dose modifying toxicity*) (se Tabell 5).

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

Aminosyralösning

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 standardmässiga aminosyralösningen

Komponent	Mängd
Lysin	25 g
Arginin	25 g
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	1 l

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

Tabell 2. Specifikationer för kommersiellt tillgängliga aminosyralösningar

Utmärkande egenskap	Specifikation
Lysinnehåll	Mellan 18 och 24 g
Argininnehåll	Mellan 18 och 24 g
Volym	1,5 l till 2,2 l
Osmolaritet	< 1 050 mOsmol

Med tanke på den stora mängden aminosyror och den ansevärliga volym som kan krävas med kommersiellt tillgängliga lösningar för att uppfylla ovannämnda specifikationer är läkemedelsberedningen att föredra på grund av en mindre total infusionsvolym och lägre osmolaritet.

Övervakning av behandling

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

Som minst måste laborietester utföras för:

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

Dessa tester ska utföras minst en gång inom 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

I vissa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt upphöra med behandlingen med Lutathera, justera dosen efter den första administreringen eller till och med sätta ut behandlingen (se Tabell 3–Tabell 5 och Figur 1).

Tabell 3. Kriterier för permanent utsättning av Lutathera

Sätt ut behandling med Lutathera hos patienter som upplever eller som löper risk för något av följande tillstånd under behandling:
Allvarlig hjärtsvikt (definierad som New York Heart Association (NYHA) grad III eller IV)
Graviditet
Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne i detta läkemedel
Vid ihållande eller återkommande specifika biverkningar av detta läkemedel, såsom fördröjd grad 3-4 (G3-G4) hematotoxicitet (se Tabell 5).

Tabell 4. Kriterier för att tillfälligt upphöra med behandling med Lutathera

Upphör tillfälligt med behandling med Lutathera vid följande tillstånd:	
Kriterium	Åtgärd
Förekomst av en samtidigt pågående sjukdom (t.ex. urinvägsinfektion), vilken läkaren bedömer kunna öka riskerna i samband med behandling med Lutathera.	Avbryt tillfälligt behandlingen till resolution eller stabilisering. Behandling kan återupptas efter resolution eller stabilisering.
Större operation.	Avvakta 12 veckor efter operationsdagen innan Lutathera administreras.
Allvarliga eller vissa specifika biverkningar av Lutathera.	Se Tabell 5.

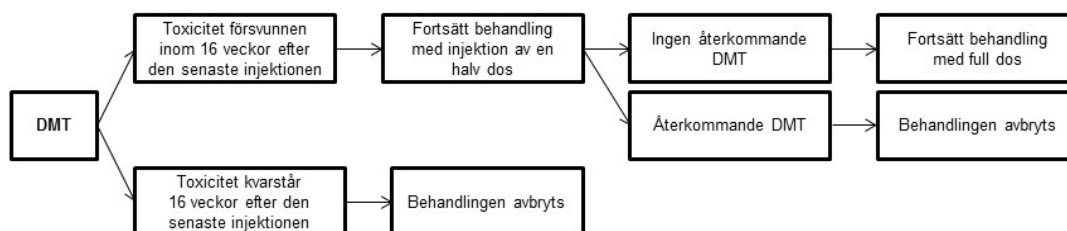
Tabell 5. Anvisningar för dosändringar

Justera dosen Lutathera för följande biverkningar	
Allvarliga biverkningar Kriterier för dosändring	Åtgärd
Trombocytopeni av grad 2 eller högre (CTCAE)**.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Avbryt tillfälligt behandling med Lutathera. 2. Övervaka biologiska parametrar varannan vecka och sätt in lämplig behandling vid behov. Vid njursvikt rekommenderas adekvat vätskeintag om inte i övrigt kontraindicerat. <ol style="list-style-type: none"> a. <u>Om den observerade toxiciteten kvarstår</u> längre än 16 veckor efter den sista infusionen måste behandling med Lutathera sättas ut permanent. b. <u>Om den observerade toxiciteten försvinner</u> inom 16 veckor efter den senaste infusionen kan behandling med Lutathera återupptas genom att infundera en halv dos (3 700 MBq)*. 3. Om halva dosen tolereras väl (dvs. ingen DMT uppträder på nytt) bör full dos (dvs. 7 400 MBq) ges vid efterföljande administreringstillfälle(n). Om DMT däremot återkommer efter behandling med halv dos måste behandling med Lutathera sättas ut permanent.
Hematologisk toxicitet av grad 3 eller högre (CTCAE)**, undantaget lymfopeni.	
Njurtoxicitet definierad som kreatininclearance uppskattad till < 40 ml/min, eller en 40 % ökning jämfört med kreatininnivån i serum vid baseline med en minskning på över 40 % jämfört med kreatininclearance vid baseline.	
Levertoxicitet definierad som antingen: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinemi > 3 gånger övre normalvärde • Eller hypoalbuminemi < 30 g/l med en minskad andel protrombin < 70 % 	
Annan toxicitet med CTCAE grad 3 eller grad 4 ** möjligen relaterad till Lutathera.	

* Den samtidiga aminosyrainfusionen ges alltid som full dos (se avsnitt 4.4).

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

Figur 1. Schema över dosändringsanvisningar



Särskilda populationer

Äldre

Klinisk erfarenhet har inte 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) tillrådlig.

Nedsatt njurfunktion

Aktiviteten som ska administreras måste övervägas noga eftersom en ökad strålningsexponering är möjlig hos dessa patienter. Den farmakokinetiska profilen för lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid hos patienter med allvarlig njursjukdom (kreatininclearance < 30 ml/min) har inte studerats varför behandling av dessa patienter med Lutathera är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Eftersom det har konstaterats att detta läkemedel i stor utsträckning utsöndras av njurarna ska patienter med lätt nedsatt njurfunktion kontrolleras oftare under behandlingen.

För ytterligare uppgifter om behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, se Tabell 5 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. Den farmakokinetiska profilen för lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion har inte studerats varför behandling med Lutathera hos dessa patienter inte rekommenderas.

För ytterligare information om behandling av patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, se Tabell 5 och avsnitt 4.4.

Pediatrik 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 antiemetika ska injiceras 30 minuter innan infusionen av aminosyralösningen påbörjas.

Rekommenderad infusionsmetod för administrering av Lutathera är gravitationsmetoden (droppinfusion). Under administrering ska de rekommenderade försiktighetsåtgärderna vidtas (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 levereras.

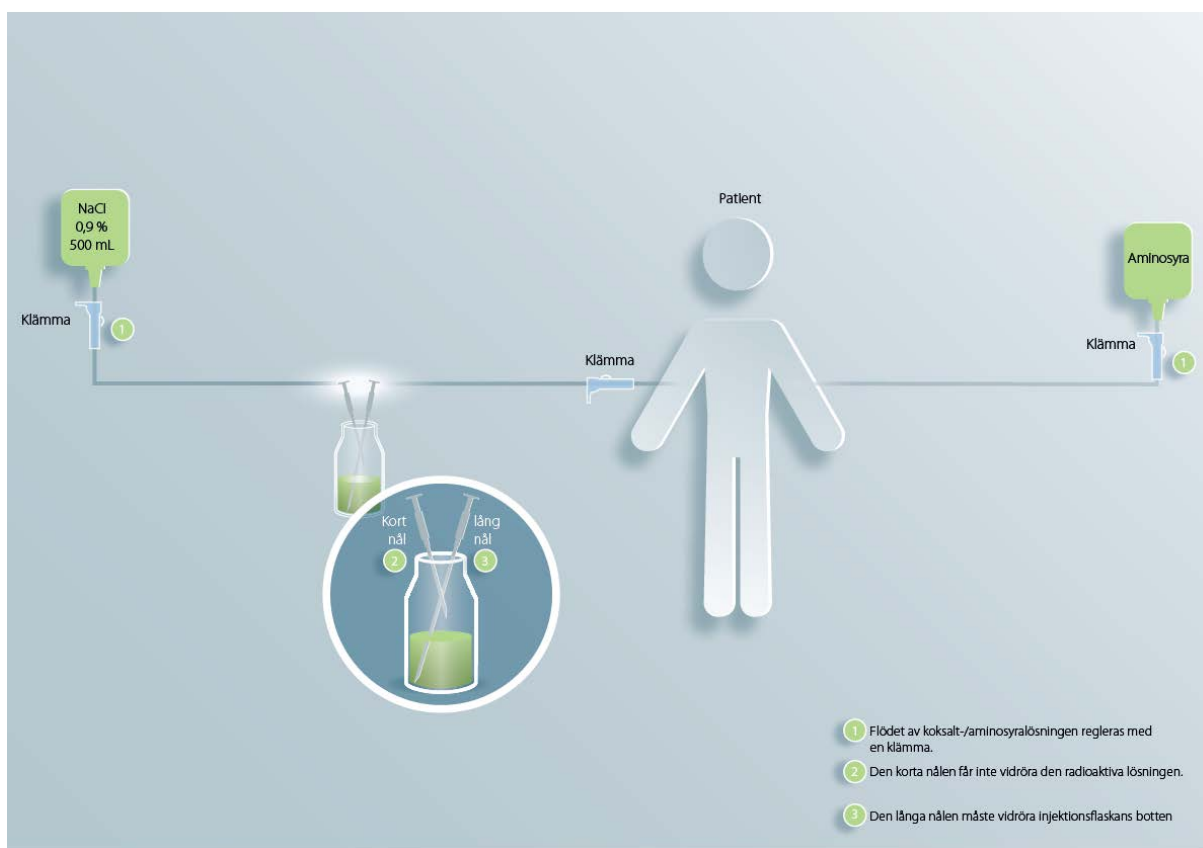
Förberedelse av rum och utrustning

- 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 (2) infusionsställ
 - En (1) lång nål (90–100 mm)
 - En (1) kort nål
 - Två (2) droppaggregat med klämmor för att reglera eller stoppa flödet (en för Lutathera och en för aminosyralösningen)
 - Två (2) perifera venkatetrar i plast
 - En (1) 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 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 – schema 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 30 minuter före infusion av aminosyralösning.
4. Administrering av aminosyralösningen ska påbörjas 30 minuter före Lutathera-infusion, med en infusionshastighet på 250 till 550 ml/tim (beroende på typ av lösning). Aminosyralösning ska administreras under en 4-timmarsperiod. Hastigheter under 320 ml/tim rekommenderas inte för kommersiella lösningar. 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. Infusion av Lutathera ska startas 30 minuter efter att infusionen med aminosyralösningen påbörjades, med en infusionshastighet på cirka 400 ml/tim (denna infusionshastighet är referenshastigheten och kan anpassas beroende på patientens venösa status). Lutathera ska administreras under 20 till 30 minuter. Konstant tryck i injektionsflaskan ska bibehållas under hela infusionen.

Administrering av Lutathera inleds genom att man först öppnar slangen ansluten till patientens perifera ven, och sedan, genom att man 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 som kan leda till venkompression).

7. Flödet av Lutathera från injektionsflaskan till patienten ska övervakas under hela infusionen. Strax efter att infusionen påbörjats ska emission av radioaktivitet över patientens bröstorg mäts 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.
8. För att säkerställa fullständig administrering, ska Lutathera injektionsflaska hållas under jämnt tryck. Nivån av lösning i injektionsflaskan ska förbli konstant under 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.
9. Infusionen ska avslutas när emission av radioaktivitet från injektionsflaskan varit stabil i flera minuter (eller vid två mätningar i rad). Detta är den enda parameter med vilken proceduren fastställs som fullbordad. Volymen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning som krävs för att avsluta infusionen kan variera.
10. Total administrerad aktivitet motsvarar aktiviteten i injektionsflaskan före infusion minus aktiviteten som förblir i flaskan efter infusionen. 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 6. Procedur för administrering av antiemetisk aminosyralösning och Lutathera

Administrerade medel	Starttid (min)	Infusionshastighet (ml/tim)	Infusionstid
Antiemetikum	0	-	bolus
Aminosyralösning, antingen som <i>ex tempore</i> -beredning (1 l) eller som kommersiell lösning (1,5 l till 2,2 l)	30	250–550 (inte < 320 ml/tim för kommersiella lösningar)	4 timmar
Lutathera med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	60	400	20 till 30 minuter

Anvisningar om 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

Patienter med riskfaktorer

En patient som uppvisar något av nedanstående tillstånd är mer benägen att få biverkningar. Därför rekommenderas mer frekvent övervakning av dessa patienter under behandlingen. Se Tabell 5 vid fall av dosändringstoxicitet.

- Morfologiska abnormiteter i njurarna eller urinvägarna
- Urininkontinens
- Lindrig till måttlig kronisk njursjukdom med kreatininclearance \geq 50 ml/min
- Tidigare kemoterapi

- Hematologisk toxicitet större eller lika med grad 2 (CTCAE) före behandling, undantaget lymfopeni
- Skelettmetastaser
- Tidigare onkologisk radiometabolisk terapi med ¹³¹I-föreningar eller annan behandling varvid oskyddade radioaktiva källor använts
- Andra maligna tumörer i anamnesen såvida inte patienten anses ha varit i remission i minst 5 år.

Med hänsyn till verkningsmekanismen och toleransprofilen för Lutathera (se avsnitt 4.8), är det inte rekommenderat att påbörja behandling i följande fall:

- Tidigare extern strålbehandling av mer än 25 % av benmärgen
- Allvarlig hjärtsvikt definierad som klass III eller IV enligt NYHA-systemet
- Njursvikt med kreatininclearance < 50 ml/min
- Försämrad hematologisk funktion med antingen Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dl), trombocyter < 75 G/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) eller leukocyter < 2 G/l ($2\,000/\text{mm}^3$) (undantaget lymfopeni)
- Försämrad leverfunktion med antingen totalt bilirubinemi > 3 gånger övre normalvärde eller albuminemi < 30 g/l och minskad andel protrombin < 70 %
- Patienter med somatostatinreceptornegativa eller blandade visceral lesioner (poäng för tumörupptag ≥ 2) som bekräftats med bildiagnostik av somatostatinreceptor.

Om läkaren likväl beslutar att påbörja behandling ska patienten få tydlig information om riskerna i samband med administrering av Lutathera. Doseringen kan justeras enligt patientens status och läkarens gottfinnande.

Individuell nytta-riskbedömning

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

Skydd av njurar och försämrad njurfunktion

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).

Se avsnitt 2.4 för information om användning hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom många patienter som remitteras för behandling med Lutathera har levermetastaser kan det vara vanligt att observera patienter med förändrad leverfunktion vid baseline. Övervakning av ALAT, ASAT, bilirubin och albumin i serum rekommenderas därför under behandling (se avsnitt 4.2).

Se avsnitt 2.4 för information om användning hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Illamående och kräkningar

För att undvika illamående och kräkningar i samband med behandling ska en intravenös bolusinjektion av ett antiemetikum injiceras 30 minuter innan infusion av aminosyralösning påbörjas (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning av somatostatinanaloger

Samtidig användning av "kalla" somatostatinanaloger kan behövas för kontroll av sjukdomssymtom. Administrering av långverkande somatostatinanaloger ska undvikas inom 30 dagar före administrering av Lutathera. Vid behov kan patienter behandlas med kortverkande somatostatinanaloger inom de

4 veckor som föregår Lutathera-administrering, fram till 24 timmar före administreringen av Lutathera.

Rubbad benmärgsfunktion och/eller rubbat antal blodkroppar

På grund av risken för oönskade effekter måste antalet blodkroppar övervakas vid baseline och under behandling tills resolution av eventuell toxicitet (se avsnitt 4.2).

Myelodisplastiskt syndrom och akut leukemi

Myelodisplastiskt syndrom (MDS) med sen debut och akut leukemi (AL) har observerats efter behandling med Lutathera (se avsnitt 4.8), med debut cirka 28 månader (94–41) för MDS och 55 månader (32–125) för AL efter avslutad behandling. Etiologin för dessa behandlingsrelaterade sekundära myeloida tumörer, t-MNs (*therapy related secondary myeloid neoplasms*) är oklar. Faktorer såsom ålder > 70 år, försämrad njurfunktion, cytopenier vid baseline, tidigare antal behandlingar, tidigare exponering för kemoterapeutika (särskilt alkylerande medel) och tidigare strålbehandling föreslås som potentiella risker och/eller prediktiva faktorer för MDS/AL.

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 symptomkontroll). Vid hormonkriser rekommenderas följande behandlingar: intravenös högdos somatostatinanaloger, vätska intravenöst, kortikosteroider och korrigerande av elektrolytrubbningar hos patienter med diarré och kräkningar.

Strålskyddande förhållningsregler

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

Patienter behandlade 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.

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

Så länge 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 familjemedlemmar och tredje part, 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 med andra personer ska begränsas under 7 dagar efter en administrering av Lutathera, och för barn och gravida kvinnor ska kontakten begränsas till mindre än 15 minuter per dag med en distans på minst 1 meter. Patienter ska sova i ett separat sovrum under 7 dagar, vilket ska förlängas till 15 dagar när det gäller gravid partner eller barn.

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 slutligen 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 allvarlighetsgrad 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.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller upp till 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

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. Administrering av långverkande somatostatinanaloger ska därför undvikas inom 30 dagar före administrering av detta läkemedel. Vid behov kan patienter få behandling med kortverkande somatostatinanaloger under 4 veckor fram 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, avsaknad av specifik interaktion med P-glykoprotein (effluxtransportör) samt OAT1-, OAT3-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1- och BCRP-transportörer. Detta tyder på en låg sannolikhet för att Lutathera ska orsaka signifikanta interaktioner med andra läkemedel.

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

Under behandling med Lutathera och i minst 6 månader efter avslutad behandling måste lämpliga åtgärder vidtas för att undvika graviditet; detta gäller patienter av bägge könen.

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).

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 endera könet. 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 prövningar (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 samtidigt aminosyrainfusionen, 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 %).

Lista över biverkningar i tabellform

I Tabell 7 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 7. Frekvens av biverkningar rapporterade från kliniska prövningar och från bevakning efter marknadsföring

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
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 myelomonocytleukemi
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
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	Ängest Hallucinationer Desorientering
Centrala och perifera nervsystemet		Svindel Dysgeusi Huvudvärk ¹⁰ Letargi Synkope	Stickningar Leverencefalopati Parestesi Parosmi Somnolens Ryggmärgskompression
Ögon			Ögonsjukdomar
Öron och balansorgan			Vertigo

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
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 pankreasenzymer Hepatocellulär skada Kolestas Leverstas Leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Alopeci	Hudutslag Torr hud Ansiktssvullnad Hyperhidros Generaliserad klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletal smärta ⁸ Muskelkramp	
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 Fever Sjukdomskänsla Smärta Dödsfall 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

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
			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 Benmärgstagnning 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, muskuloskeletal 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

* Förhöjt 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 godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet:

Sverige: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala; Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 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 miktioner eller genom forcerad diures och täta blåstömningar under de första 48 timmarna efter infusionen. Det underlättar att uppskatta den effektiva dosen som administrerades.

Följande kontroller 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 (¹⁷⁷Lu) 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 koncentrationen som används (cirka 10 μ g/ml totalt, för både fria och radioaktivt märkta former) utövar 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) administrerats tillsammans med aminosyralösning och bästa understödande vård (BSC, *best supportive care*; långverkande (*long acting release, LAR*) oktreatid 30 mg var 4:e vecka för symtomkontroll, ersatt med kortverkande oktreatid under det 4 veckor långa intervallet före administrering av Lutathera) jämfördes med oktreatid 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 livskvalitet (QoL, *quality of life*).

Tvåhundra-trettioen (231) patienter hade randomiserats till att få antingen Lutathera (n=117) eller oktreatid LAR (n=114). Demografiska egenskaper samt patient- och sjukdomskaraktäristika var väl balanserade mellan grupperna med en medianålder på 64 år och 82,1 % vita personer i den allmänna populationen.

Vid tiden för slutlig statistisk analys enligt protokollet (avslut 24 juli 2015) var antalet centralt bekräftade fall av progredierande sjukdom eller dödsfall 21 händelser i Lutathera-gruppen och 70 händelser i oktreotid LAR-gruppen (Tabell 8). PFS skiljde sig signifikant ($p < 0,0001$) mellan behandlingsgrupperna. Mediantiden för PFS för Lutathera hade inte uppnåtts vid tidpunkten då analysen gjordes medan den för oktreotid LAR var 8,5 månader. Riskkvoten för Lutathera var 0,18 (95 % KI): 0,11–0,29), vilket antyder 82 % riskreduktion för en patient att progrediera eller avlida under behandling med Lutathera jämfört med oktreotid LAR.

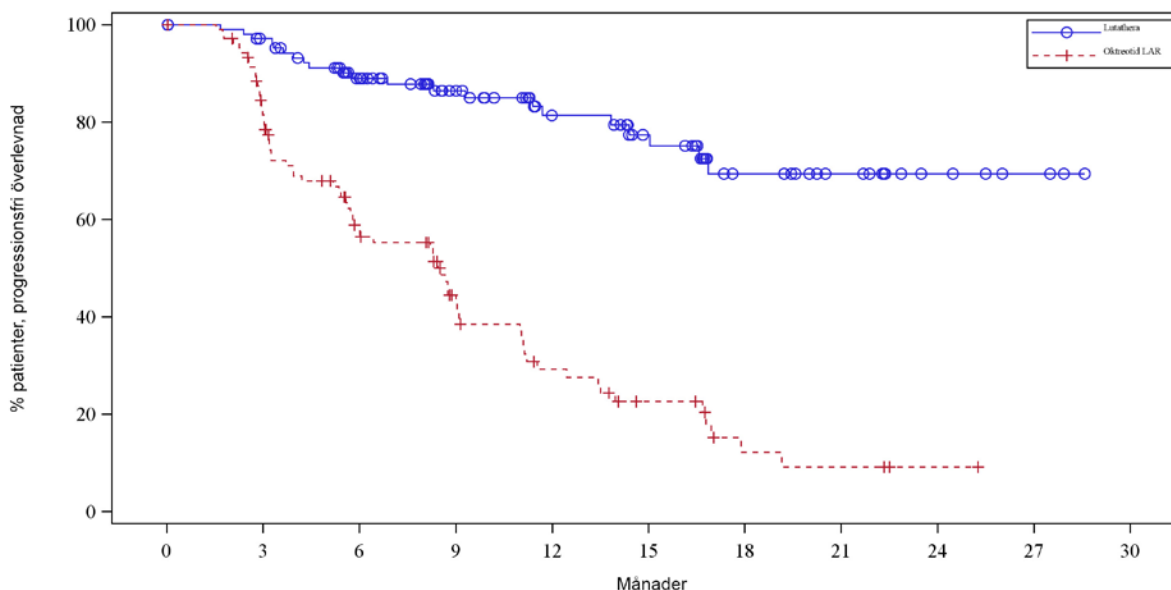
Tabell 8. PFS observerad i fas III-studien NETTER-1 hos patienter med progredierande midgut-karcinoid – cut off-datum 24 juli 2015 (fullständig analysuppsättning (FAS, full analyses set), N=229)

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

N: antal patienter, KI: konfidensintervall.

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

Figur 3. Kaplan-Meier-kurvor för PFS för patienter med progredierande midgut-karcinoid) – cut off-datum 24 juli 2015 (fas III-studien NETTER-1; fullständig analysuppsättning, N=229)



Vid cut off-datum för statistisk analys post-hoc (30 juni 2016) var antalet centralt bekräftade fall av progredierande sjukdom eller dödsfall 30 händelser i Lutathera-armen och 78 i oktreotid LAR-armen (se Tabell 9). PFS skiljde sig signifikant ($p < 0,0001$) mellan behandlingsgrupperna. Mediantiden för PFS för Lutathera var 28,4 månader medan den för oktreotid LAR var 8,5 månader. Riskkvoten för Lutathera var 0,21 (95 % KI: 0,1–0,33), vilket antyder 79 % riskreduktion för en patient att progrediera eller avlida under behandling med Lutathera jämfört med oktreotid LAR.

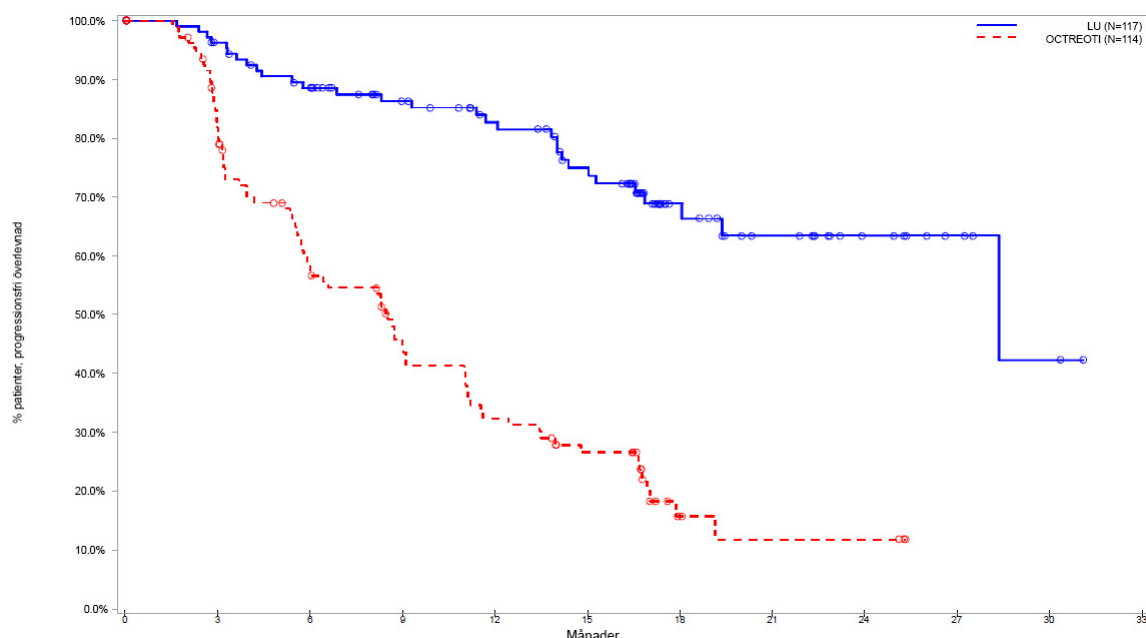
Tabell 9. Observerad PFS i fas III-studien NETTER-1 för patienter med progredierande midgut-karcinoid – cut off-datum 30 juni 2016 (fullständig analysuppsättning (FAS), N=231)

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

N: antal patienter, KI: konfidensintervall.

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

Figur 4. Kaplan-Meier-kurvor för patienter med progredierande midgut-karcinoid – cut off-datum den 30 juni 2016 (fas III-studien NETTER-1; fullständig analysuppsättning (FAS), N=231)



Med avseende på total överlevnad vid tidpunkten för interimanalysen (24 juli 2015) hade 17 dödsfall inträffat i gruppen som fick Lutathera och 31 i gruppen som fick oktretid LAR 60 mg, och riskkvoten var 0,459 till Lutatheras fördel men uppnådde inte signifikansnivån för interimanalysen (HR 99,9915 % KI: 0,140, 1,506). Mediantid för total överlevnad var 27,4 månader i gruppen som fick oktretid LAR och uppnåddes inte i gruppen som fick Lutathera. En liknande trend sågs vid en uppdatering utförd cirka ett år senare (30 juni 2016) med 28 dödsfall i gruppen som fick Lutathera och 43 i gruppen som fick oktretid LAR 60 mg, en HR på 0,536, och en mediantid för total överlevnad på 27,4 månader i gruppen som fått oktretid LAR och ännu ej uppnådd i gruppen som fått Lutathera. Den slutliga analysen för total överlevnad förutses efter 158 kumulativa dödsfall.

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 tyder på en förbättring i total global hälsorelaterad livskvalitet fram till vecka 84 för patienter som fick behandling med Lutathera jämfört med patienter som fick oktretid LAR.

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 58,4 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 analysuppsättning för den holländska populationen med gastroenteropankreatiska (GEP) och neuroendokrina tumörer och bronkial-NET (360 patienter) presenteras i Tabell 10 efter tumörtyper.

Tabell 10. 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 tumörtyper presenteras i Tabell 11.

Tabell 11. PFS och OS observerade i fas I/II-studien Erasmus hos holländska patienter med GEP och bronkial-NET – (FAS, N=360)

	N	PFS			OS		
		Tid (månader)			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 patienter (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, neuroanglioblastom och feokromocytom). Se avsnitt 4.2

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Läkemedlet administreras intravenöst med omedelbart 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

I toxikologiska studier på råttor har demonstrerat 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (råttor) och 3 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (hundar), tolererades föreningen väl hos bägge djurslagen och inga dödsfall observerades. Ingen toxicitet observerades med fyra upprepade administreringar, en gång varannan vecka, på 1 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ av den "kalla" föreningen hos råttor och 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 strålskydds krav 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 behållaren 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 lämpliga 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 ¹⁷⁷Lu 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 den närmaste familjen, 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

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. Med 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 NETTER-1 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 12. 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

Kvalitetskontroller

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 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 tillverkningsatts

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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Italien

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

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.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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 9 mg/ml injektionsvätska, 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

Injektionsflaska med engångsdos.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös 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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)

Italien

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italien

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

Lutathera är ett radioaktivt läkemedel som 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 svarar på din nuvarande behandling. 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 tumörceller na, 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
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion

Varningar och försiktighet

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

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

Var särskilt försiktig med Lutathera

- om dina njurar eller urinvägar inte är normalt utvecklade
- om du är urininkontinent
- om du har lindrig till måttlig kronisk njursjukdom

- om du tidigare fått cancerbehandling (kemoterapi)
- om du har lätta förändringar i antalet blodkroppar
- om du har skelettmetastaser
- om du tidigare har fått behandling med någon radionuklid
- om du haft någon annan form av cancer inom de senaste 5 åren

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

- om du 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, 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. Amning ska undvikas 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 åtgärder vidtas för att undvika graviditet. Detta gäller patienter av bägge könen.

Fertilitet

Joniserande strålning från läkemedlet kan eventuellt minska din fertilitet. Genetisk rådgivning rekommenderas om du vill ha barn efter behandlingen. Du kan erbjudas nedfrysning 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 0,14 mmol (3,2 mg) natrium per ml. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

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.

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

Administrering av Lutathera och behandlingens genomförande

Lutathera administreras direkt i en ven (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 administrering av Lutathera kommer du få en infusion med aminosyror för att skydda njurarna. Detta kan orsaka illamående och kräkningar; du kommer även att få en injektion i början av behandlingen för att minska dessa symtom.

Förfarandets längd

Läkaren kommer att informera dig om hur lång tid behandlingen vanligtvis tar.

Läkemedelsinfusionen tar 20 till 30 minuter, men totalt tar behandlingen cirka 5 timmar.

Övervakning av behandling

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 eller vid behov avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Efter administration av Lutathera

Du kommer att uppmanas att dricka en tillräcklig mängd vatten (1 glas varje timme) för att 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.

Med tanke på aktuell kunskap och erfarenhet inom detta område och läkemedlets fysikaliska och farmaceutiska egenskaper, beräknas hälsoriskerna för familjemedlemmar och den stora allmänheten vara låg. Du måste dock iaktta nedanstående förhållningsregler för att maximera andra personers säkerhet. Dessa förhållningsregler är resultatet från många års erfarenhet av användning av radioaktivitet i läkemedel och omfattar rekommendationer utfärdade av internationella organisationer.

Allmän regel

Du måste undvika nära kontakt med personer som bor med dig och du ska försöka hålla ett avstånd på minst en meter i 7 dagar efter att du har fått Lutathera.

Användning av toaletter

Du måste sitta ner på toaletten, även om du är man. Det är absolut nödvändigt att använda toalettpapper efter varje toalettbesök. Det är också viktigt att tvätta händerna för att undvika kontaminering av dörrhandtag. 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.

Kontakt med barn och gravida kvinnor

Begränsad kontakt med barn och gravida kvinnor rekommenderas starkt i 7 dagar efter administrering.

Partners och personer i familjekretsen

Under 7 dagar efter administrering av Lutathera:

- Sov i separata sängar med minst 1 meters avstånd. Om din partner är gravid, förläng denna tid till 15 dagar.

Amning

Amning måste avbrytas. Om behandling med Lutathera under amning är nödvändig måste amningen upphöra.

Graviditet

Graviditet är kontraindicerat eftersom joniserande strålning är skadlig för fostret. Män och fertila kvinnor måste förhindra graviditet genom att använda effektiva preventivmetoder under behandlingen och i 6 månader därefter.

Personer som behöver extra hjälp

Personer som är sängbundna eller vars rörlighet är nedsatt får företrädesvis hjälp av vårdpersonal. Vårdpersonal som assisterar i badrum rekommenderas att använda engångshandskar i 7 dagar efter administrering. 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 uppkastningar, blod, urin eller avföring ska de använda plasthandskar. Handskarna ska därefter kastas i en särskild avfallspåse (enligt rekommendationen i avsnittet "Avfallsrekommendationer" nedan).

Badrumstillbehör

Iaktta särskild försiktighet under 7 dagar efter behandling:

- Spola ner alla torkklappar och allt toalettpapper omedelbart efter användning,
- Tvätta alltid händerna noga efter toalettbesök,
- Duscha varje dag,
- Spola ner alla torkklappar och allt annat som innehåller något från din kropp, t.ex. blod, urin och avföring, i toaletten. Föremål som inte kan spolas ner i toaletten, t.ex. bindor och bandage, måste placeras i särskilda avfallspåsar (enligt rekommendationen i avsnittet "Avfallsrekommendationer" nedan).
- Tvätta underkläder, pyjamas, lakan och andra kläder nedsmetade med svett, blod eller urin separat från kläder från andra medlemmar i hushållet i en vanlig tvättcykel. Du behöver inte använda blekmedel eller extra sköljningar.

Avfallsrekommendationer

Förvara de särskilda avfallspåsarna separat från annat avfall; förvara påsarna oåtkomligt för 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 måste läggas in på sjukhus inom 3 månader efter behandlingen ska du informera vårdgivaren om den radioaktiva behandlingens typ, datum och dos. För att underlätta detta ska du alltid ha med dig utskrivningsanteckningarna.

Resor

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

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 detta läkemedel 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 eller avbryta behandlingen.

Andra biverkningar omfattar: illamående och kräkningar (vanligtvis inom de första 24 timmarna) och minskad aptit.

Eventuella fördröjda (efter de första 24 timmarna) biverkningar av strålningen omfattar bl.a. trötthet. Då behandlingen dödar och bryter ner tumörcellerna finns dessutom risk för en onormalt stor frisättning av hormoner från dessa celler, vilket ökar eller utlöser symtom relaterade till neuroendokrina tumörer, t.ex. diarré, blodvallningar, hjärtrytmrubbningar och andfåddhet. Om du upplever sådana symtom ska du omedelbart kontakta läkaren som kan be dig stanna på sjukhuset för observation och behandling om det skulle behövas.

En sammanfattning över biverkningar ges nedan ordnade efter frekvens:

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 personer)

Illamående, kräkningar, lågt antal blodplättar (trombocytopeni), lågt antal vita blodkroppar (lymfopeni), lågt antal röda blodkroppar (anemi), minskad aptit, minskat antal av alla blodkroppar (pancytopeni)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Lågt antal vita blodkroppar (leukopeni eller neutropeni), muskelvärk, håravfall (alopeci), uppsväld mage (bukdistension), diarré, svindel, reaktion eller svullnad vid injektionsstället, smakförändringar, smärta vid injektionsstället, huvudvärk, högt eller lågt blodtryck, perifert ödem (svullnad i ben och armar), onormala njurfunktionsprover (förhöjt kreatinin), buksmärta (allmänt och i övre delen av magen), förstoppning, onormala leverfunktionsprover, värmevallningar och blodvallningar, förhöjt blodsocker, svimning, njursvikt (inkluderande akut njurskada), uttorkning, halsbränna (dyspepsi), blod i urinen, onormala urinprover (förekomst av serumproteiner), nedsatt sköldkörtelfunktion, andfåddhet, inflammation i magen (gastrit), onormalt höga nivåer av gallfärgämne (bilirubin) i blodet (hyperbilirubinemi), onormala blodprovresultat (hypomagnesemi och hyponatremi), influensaliknande sjukdom, frossa, benmärgscancer (myelodysplastiskt syndrom), blodtransfusion.

Mindre vanliga (kan förekomma hos mindre än 1 av 100 personer)

Smärta, smärta i nedre delen av buken, obehag i buken, smärta i mag-tarmkanalen, sjuklig ansamling av vätska i bukhålan (ascites), tarmstopp (särskilt i tunntarmen), smärta i munhåla och svalg, inflammation i mun och läppar (stomatit och cheilit), muntorrhet, luktstörningar, onormal bukspottkörtelfunktion, akut inflammation i bukspottkörteln (akut pankreatit), inflammation i grovtarmen (kolit), blodig avföring, svart avföring (melena), ångest, snabba och oregelbundna

hjärtslag, hjärtklappning (palpitationer), obehagskänsla i bröstet, bindhinneinflammation i ögat (konjunktivit), ögonsjukdomar, torr hud, onormala och kraftig svettningar (hyperhidros), generaliserad klåda, hudblödningar (trombocytopen purpura), lokal svullnad och ansiktssvullnad, myrkrypningar eller en känsla av stickningar, domningar och sveda i huden (parestesi), försämrad hjärnfunktion på grund av leversjukdom (leveragefalopati), onormala blodprovresultat (hypernatremi/förhöjt natrium, hypofosfatemi/minskat fosfat, hyperkalcemi/förhöjt kalcium, hypokalcemi/minskat kalcium, hypoalbuminemi/minskat albuminprotein, minskat kalium, förhöjt urea, förhöjt glykosylerat hemoglobin, sänkt hematokrit (procent röda blodkroppar), förekomst av katekolaminer, förhöjt C-reaktivt protein (motsvarar sänkan), förhöjt kreatinfosfokinas (ett muskelenzym), förhöjt laktatdehydrogenas (ett enzym), lågt blodsocker, väderspänning (flatulens), onormala urinprov (förekomst av leukocyter/vita blodkroppar), förhöjda nivåer av bisköldkörtelhormoner i blodet, akut eller kronisk onormal tillväxt av leukocyter, sönderfall av celler (tumörlyssyndrom), feber, hudutslag, blek hud, perifer kyla, sömnstörningar (sömnighet), hallucinationer, urininkontinens, blodkärlsutvidgning, yrsel (vertigo), sjukdomskänsla, störningar i samband med tumörsönderfall, viktminskning, benmärgscancer (akut myeloid leukemi), benmärgssvikt, blåskatarr (cystit), dödsfall, hjärtattack, lunginflammation (pneumoni), sjuklig ansamling av vätska runt lungorna (pleuralvätskeutgjutning, pleurit), ökad mängd upphostat slem, störd njurfunktion (renal eller prerenal funktion), muskelkramper, karcinoidkris, onormal känsla, kroppsligt funktionshinder, desorientering, onormalt EKG (QT-förlängning), kardiogen chock, blodtrycksfall vid uppresning (ortostatisk hypotoni), veninflammation (flebit), kvävningsskänsla, blodiga kräkningar (hematemes), onormalt gallflöde från lever till tolvfingertarm (kolestas), leverskada eller leverstas, onormalt hög surhetsgrad i blodet och andra kroppsvävnader (metabolisk acidosis), nyckelbensfraktur, kirurgiska/ medicinska ingrepp har undantagsvis rapporterats (borttagande av polyper/polypektomi, placering av stent/ett slags kärilprotes, införande av gastrointestinal sond, dialys, dränage av hålrum och abscesser/bölder).

Om du får biverkningar, tala med läkaren. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkaren. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet:

Sverige: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala; Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 som anges på etiketten efter EXP.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i den strålskyddande originalförpackningen.

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 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, 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 förseglad med en aluminiumkapsyl.

Varje injektionsflaska innehåller en mellan 20,5 och 25,0 ml lösning motsvarande en aktivitet på 7 400 MBq vid datum och tidpunkt 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 Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Italien

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:

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

Advanced Accelerator Applications

Tel/Tél/Тел/Сími: + 33 4 50 99 30 70

CY, EL

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ

Τηλ: + 30 22920 63900

DE

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH

Tel: + 49 228 925 8830

IE/UK

Advanced Accelerator Applications UK Limited

Tel: + 44 1761 404 277

IT

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Tel: + 39 0125 561211

PL

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.

Tel: + 48 22 572 15 55

DK, EE, FI, NO, SE
SAM Nordic
Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

PT
Advanced Accelerator Applications (Portugal),
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 211 212 018

ES
Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Tel: + 34 97 660 0126

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.