

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 370 MBq lutetium(<sup>177</sup>Lu)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 varierar volymen av lösningen i injektionsflaskan 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  $\beta^-$ -strålning till stabilt hafnium-177 där den allra vanligaste  $\beta^-$  (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 upp till 0,14 mmol (3,2 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

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

#### Viktiga säkerhetsanvisningar

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 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 ( $\pm 1$  vecka).

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

### *Aminosyralösning*

I syfte att skydda njurarna måste en aminosyralösning som innehåller L-lysin och L-arginin administreras intravenöst under 4 timmar (se sammansättningen i tabellerna 1 och 2). Infusionen av aminosyralösningen ska påbörjas 30 minuter innan Lutathera-infusionen startar. Infusion av aminosyralösningen och Lutathera genom en separat venös infart i var och en av patientens armar är den metod som är att föredra. Om två intravenösa infarter inte är möjliga på grund av dålig åtkomst av vener eller andra lokala riktlinjer/ klinisk praxis kan aminosyralösningen och Lutathera infuseras genom samma infart via en trevägskran, med hänsyn till flödes hastighet och upprätthållande av den venösa infarten. Dosen av aminosyralösningen bör inte minskas även om en minskad dos av Lutathera administreras.

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

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

### Övervakning av behandling

Före varje administrering och under behandlingen med Lutathera krävs laborietester för att utvärdera patientens tillstånd och anpassa det terapeutiska protokollet vid behov (dos, infusionsintervall, antal infusioner) (se tabell 3).

Som minst måste laborietester utföras för:

- hematologi (hemoglobin [Hb], leukocytantal med differentialräkning, trombocytantal)
- njurfunktion (serumkreatinin och kreatininclearance beräknad med Cockcroft-Gault-formeln)
- leverfunktion (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT], serumalbumin, internationell normaliserad kvot (INR) och 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 (se tabell 3).

### Dosändring

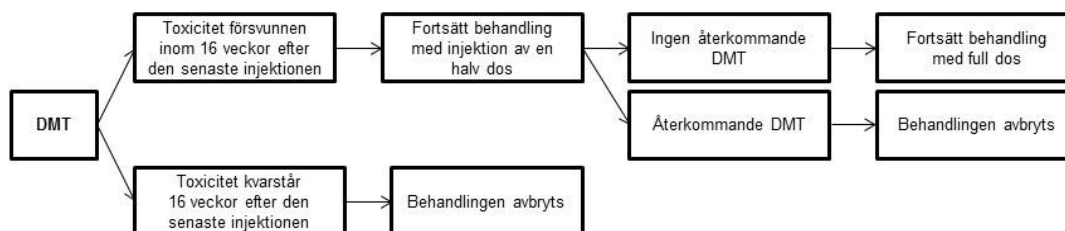
Hantering av allvarliga eller intolerabla biverkningar kan kräva ett tillfälligt uppehåll av behandlingen (förlängning av dosintervallet från 8 veckor till 16 veckor), att dosen reduceras eller att behandlingen med Lutathera avbryts helt (se Tabell 3 och Figur 1).

**Tabell 3 Rekommenderade dosjusteringar av Lutathera vid biverkningar**

Biverkning	Biverkningens svårhetsgrad	Dosjustering
Trombocytopeni	Första förekomsten av: Grad 2 (trombocyter < 75 - 50 x 10 <sup>9</sup> /l) Grad 3 (trombocyter < 50 - 25 x 10 <sup>9</sup> /l) Grad 4 (trombocyter < 25 x 10 <sup>9</sup> /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) som nästa dos.  Avbryt Lutatherabehandlingen permanent vid trombocytopeni av grad 2 eller högre som kräver ett doseringsintervall längre än 16 veckor.
	Återkommande grad 2, 3 or 4	Avbryt Lutatherabehandlingen permanent.
Anemi eller neutropeni	Första förekomsten av anemi: Grad 3 (Hb < 8.0 g/dl); indikation för transfusion  Grad 4 (livshotande konsekvenser)	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) som nästa dos.
	Första förekomsten av neutropeni: Grad 3 (absolut neutrofilantal [ANC] < 1.0-0.5 x 10 <sup>9</sup> /l) Grad 4 (ANC < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Avbryt Lutatherabehandlingen permanent vid anemi eller neutropeni av grad 3 eller högre som kräver ett doseringsintervall längre än 16 veckor.
	Återkommande grad 3 or 4	Avbryt Lutatherabehandlingen permanent.

Njurtoxicitet	Första förekomsten av: • Kreatininclearance mindre än 40 ml/min; beräknad med Cockcroft Gault-formeln med faktisk kroppsvikt, eller  • 40% ökning av serumkreatinin från baseline, eller  • 40% minskning av kreatininclearance från baseline; beräknad med Cockcroft Gault-formeln med faktisk kroppsvikt.	Gör uppehåll i behandlingen tills resolution eller återgå till baseline.  Återuppta Lutathera med dosen 3700 MBq (100 mCi) hos patienter med resolution eller återgång till baseline. Om reducerad dos inte resulterar i fortsatt njurtoxicitet administrera Lutathera med 7400 MBq (200 mCi) som nästa dos.  Avbryt Lutatherabehandlingen permanent vid njurtoxicitet som kräver ett doseringsintervall längre än 16 veckor.
	Återkommande njurtoxicitet	Avbryt Lutatherabehandlingen permanent.
Levertoxicitet	Första förekomsten av: • Bilirubinemi > 3 gånger övre normalvärde (Grad 3 eller 4), eller • Albuminemi < 30 g/l med INR > 1.5	Gör uppehåll i behandlingen tills resolution eller återgång till baseline.  Återuppta Lutathera med dosen 3700 MBq (100 mCi) hos patienter med resolution eller återgång till baseline. Om reducerad dos inte resulterar i fortsatt levertoxicitet administrera Lutathera med 7400 MBq (200 mCi) som nästa dos.  Avbryt Lutatherabehandlingen permanent vid levertoxicitet som kräver ett doseringsintervall längre än 16 veckor.
	Återkommande levertoxicitet	Avbryt Lutatherabehandlingen permanent.
Annan toxicitet med CTCAE* grad 3 eller grad 4 biverkning	Första förekomsten av 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 biverkning som kräver ett doseringsintervall längre än 16 veckor.
	Återkommande Grad 3 eller 4	Avbryt Lutatherabehandlingen helt.
<sup>1</sup> Ingen dosändring krävs för hematologisk toxicitet grad 3 eller grad 4 enbart på grund av lymfopeni. * 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 ( $\geq 70$  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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid hos patienter med allvarlig njursjukdom vid baseline (kreatininclearance  $< 30$  ml/min beräknat med Cockcroft-Gault-formeln) eller njursjukdom i slutstadiet har inte studerats. Behandling med Lutathera hos patienter med njursvikt med kreatininclearance  $< 30$  ml/min är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Behandling med Lutathera hos patienter med kreatininclearance  $< 40$  ml/min (beräknat med Cockcroft Gault-formeln) rekommenderas inte. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance  $\geq 40$  ml/min vid baseline. 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 njurtoxicitet, 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. Varken den farmakokinetiska profilen eller säkerhetsprofilen för lutetium(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion vid baseline (total bilirubin  $> 3$  gånger övre normalgränsen och oavsett ASAT-nivå) har inte studerats. Patienter med nedsatt leverfunktion vid baseline med antingen total bilirubin  $> 3$  gånger övre normalgränsen eller albuminemi  $< 30$  g/l och INR  $> 1,5$  bör endast behandlas med Lutathera efter noggrann risk-nytta bedömning. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion vid baseline.

För ytterligare information om behandling av patienter med levertoxicitet, 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, neuroganglioblastom och feokromocytom).

### Administreringssätt

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

### Administreringsanvisningar

Den rekommenderade dosen kan administreras intravenöst med hjälp av gravitationsmetoden, den peristaltiska pumpmetoden eller sprutpumpsmetoden. Behandlande sjukvårdspersonal kan använda andra metoder som anses lämpliga och säkra, särskilt när dosminskning krävs.

Vid användning av gravitationsmetoden eller den peristaltiska pumpmetoden ska Lutathera infuseras direkt från originalbehållaren. Den peristaltiska pumpmetoden eller sprutpumpsmetoden ska användas vid administrering av en reducerad dos av Lutathera efter dosändring vid en biverkning (se tabell 3 i avsnitt 4.2). Att använda gravitationsmetoden för att administrera en reducerad dos av Lutathera kan resultera i infusion av fel mängd Lutathera om dosen inte justeras före administrering. Försiktighetsåtgärder avseende strålsäkerhet måste övervägas oavsett vilken administreringsmetod som används (se avsnitt 6.6).

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

**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 beredningsmetod av läkemedlet och intravenösadministreringsmetod finns i avsnitt 12.

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 bildagnostik av somatostatinreceptorerna.

## Myelosuppression

På grund av risken för hematologiska biverkningar måste antalet blodkroppar övervakas vid baseline och före varje dos med Lutathera under behandlingen och tills resolution av eventuell toxicitet (se avsnitt 4.2). Patienter med nedsatt benmärgsfunktion 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. Behandling av patienter med svårt nedsatt hematologisk funktion vid baseline och under behandlingens gång (t.ex. Hb < 4,9 mmol/l eller 8 g/dl, trombocyter < 75 x 10<sup>9</sup>/l eller leukocyter < 2 x 10<sup>9</sup>/l rekommenderas inte om det inte enbart beror på 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(<sup>177</sup>Lu)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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid genom proximala njurtubuli, vilket resulterar i en signifikant reduktion av absorberad dos 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.

Patienter ska uppmanas att upprätthålla vätskebalansen genom att dricka mycket (t.ex. 1 glas vatten varje timme) och att kissa ofta före, samma dag som- och dagen efter administrering av Lutathera.

Njurfunktion fastställd med serumkreatinin, och beräknat kreatininclearance med Cockcroft Gault-formeln 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 missbildningar i njur- eller urinvägarna kan ha ökad risk för toxicitet på grund av ökad strålningsexponering (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, serumalbumin och INR rekommenderas därför under behandling (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 pågående Lutathera-infusion avbrytas omedelbart. Lämpliga läkemedel och utrustning för att hantera sådana reaktioner bör finnas tillgängliga för omedelbar användning.

## Illamående och kräkningar

För att förbygga 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 elektrolyttrubbningar 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

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. Sjukvårdspersonalen avgör när patienten kan lämna det kontrollerande området på sjukhuset, dvs. när exponering för tredje part inte överskrider föreskrivna tröskelvärden.

Patienterna ska uppmanas att upprätthålla vätskebalansen genom att dricka mycket (t.ex. 1 glas vatten varje timme) och att kissa ofta före, samma dag som- och dagen efter administrering av Lutathera 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 patienten instrueras i 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.

Efter varje administrering kan följande allmänna rekommendationer övervägas tillsammans med nationella och lokala riktlinjer och föreskrifter:

- Nära kontakt (mindre än 1 meter) med andra personer ska begränsas under 7 dagar.
- 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.
- 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 <sup>131</sup>I-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.

### Preventivmedel hos män och kvinnor

Kvinnliga patienter i fertil ålder bör rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i 7 månader efter den sista dosen av Lutathera (se avsnitt 4.6).

Manliga patienter med kvinnlig partner i fertil ålder bör rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter den sista dosen av Lutathera (se avsnitt 4.6).

### 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. Patienter med minskat kreatininclearance kan löpa ökad risk för övergående hyperkalemi (se ”Njurtoxicitet” i avsnitt 4.4).

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 uppmanas att upprätthålla vätskebalansen genom att dricka mycket (t.ex. 1 glas vatten varje timme) och att kissa ofta före, samma dag som- och dagen efter administrering av Lutathera för att underlätta eliminering 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 volymöverbelastning 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 acidos

Metabolisk acidos 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 acidos kan associeras med snabba ökning av plasmakalium.

### Särskilda varningar

#### Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller upp till 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per injektionsflaska, 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**

### Somatostatinanaloger

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.

### Glukokortikoider

Det finns vissa belägg för att glukokortikoider kan orsaka nedreglering av somatostatinreceptorer av subtyp 2 (SSTR2-receptorer). 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 intermittent användning av glukokortikoider för att förebygga illamående och kräkningar under administrering av Lutathera kan inducera nedreglering av SSTR2. Som försiktighetsåtgärd ska glukokortikoider även undvikas som förebyggande antiemetikum-behandling. I händelse av att behandlingen som ges för att förebygga illamående och kräkningar före infusionen av aminosyralösning visar sig vara otillräcklig kan en enkeldos av glukokortikoider ges så länge den inte ges före påbörjad infusion eller inom en timme efter avslutad infusion med Lutathera.

## **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.

Kvinnliga patienter i fertil ålder bör informeras om att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 7 månader efter den sista dosen av Lutathera.

Manliga patienter med kvinnlig partner i fertil ålder bör informeras om att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter den sista dosen av Lutathera.

## Graviditet

Inga reproduktionsstudier med lutetium(<sup>177</sup>Lu)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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid utsöndras i bröstmjök.

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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid på fertiliteten hos män och kvinnor. Joniserade strålning av lutetium(<sup>177</sup>Lu)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 aminosyralösningen 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
<b>Infektioner och infestationer</b>			Konjunktivit Luftvägsinfektion Cystit Pneumoni Herpes zoster Okulär herpes zoster Influensa Stafylokockinfektioner Streptokockbakteriemi	
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>		Refraktär cytopeni med dysplasi i flera cellstammar (myelodysplastiskt syndrom)	Akut myeloid leukemi Akut leukemi Kronisk myelomonocytleukemi	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Trombocytopeni <sup>2</sup> Lymfopeni <sup>3</sup> Anemi <sup>4</sup> Pancytopeni	Leukopeni <sup>5</sup> Neutropeni <sup>6</sup>	Refraktär cytopeni med unilinjär dysplasi Nefrogen anemi Benmärgssvikt Trombocytopen purpura	
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet	Angioödem
<b>Endokrina systemet</b>		Sekundär hypotyreos	Hypotyreos Diabetes mellitus Karcinoidkris Hyperparatyreos	
<b>Metabolism och nutrition</b>	Minskad aptit	Hyperglykemi Uttorkning Hypomagnesemi Hyponatremi	Hypoglycemi Hypernatremi Hypofosfatemi Tumörlyssyndrom Hyperkalcemi Hypokalcemi Hypoalbuminemi Metabol acidosis	
<b>Psykiska störningar</b>		Sömnstörningar	Ängest Hallucinationer Desorientering	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Svindel Dysgeusi Huvudvärk <sup>10</sup> Letargi Synkope	Stickningar Leverencefalopati Parestesi Parosmi Somnolens Ryggmärgskompression	
<b>Ögon</b>			Ögonsjukdomar	
<b>Öron och balansorgan</b>			Vertigo	
<b>Hjärtat</b>		QT-förlängning i EKG	Förmaksflimmer Hjärtklappning Hjärtinfarkt Kärlkramp Kardiogen chock	
<b>Blodkärl</b>		Hypertoni <sup>7</sup> Hudrodnad Värmevallningar Hypotoni	Kärlutvidgning Perifer kyla Blekhet Ortostatisk hypotoni Flebit	

<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Dyspné	Orofaryngeal smärta Vätskeutgjutning i lungsäcken Ökad mängd upphostningar Kvävningskänsla	
<b>Magtarmkanalen</b>	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	
<b>Lever och gallvägar</b>		Hyperbilirubinemi <sup>9</sup>	Minskad mängd pankreaszymer Hepatocellulär skada Kolestas Leverstas Leversvikt	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Alopeci	Hudutslag Torr hud Ansiktssvullnad Hyperhidros Generaliserad klåda	
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>		Muskuloskeletal smärta <sup>8</sup> Muskelkramp		
<b>Njurar och urinvägar</b>		Akut njurskada Hematuri Njursvikt Proteinuri	Leukocyturi Urininkontinens Minskad glomerulär filtrationshastighet Njursjukdom Akut prerenal njursvikt Nedsatt njurfunktion	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Trötthet <sup>1</sup>	Reaktion vid injektionsstället <sup>11</sup> Perifert ödem Smärta vid injektionsstället Frossa Influensaliknande symtom	Förhårdnad vid injektionsstället Obehag i bröstet Bröstsmärta Fever Sjukdomskänsla Smärta Död Inte känna sig normal	
<b>Undersökningar</b>		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	

<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			Nyckelbensfraktur	
<b>Kirurgiska och medicinska åtgärder</b>		Transfusion	Dränage av bukhålan Dialys Införande av gastrointestinal sond Placering av stent Abscessdränage Benmärgstagning Polypektomi	
<b>Sociala förhållanden</b>			Fysiskt funktionshinder	

<sup>1</sup> Omfattar asteni och trötthet

<sup>2</sup> Omfattar trombocytopeni och minskat antal trombocyter

<sup>3</sup> Omfattar lymfopeni och minskat antal lymfocyter

<sup>4</sup> Omfattar anemi och minskad mängd hemoglobin

<sup>5</sup> Omfattar leukopeni och minskat antal leukocyter

<sup>6</sup> Omfattar neutropeni och minskat antal neutrofiler

<sup>7</sup> Omfattar hypertoni och hyperton kris

<sup>8</sup> Omfattar artralgi, smärta i extremitet, ryggsmärta, skelettsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta och halssmärta

<sup>9</sup> Omfattar förhöjt bilirubin i blodet och hyperbilirubinemi

<sup>10</sup> Omfattar huvudvärk och migrän

<sup>11</sup> Omfattar reaktion vid injektionsstället, överkänslighet vid injektionsstället, förhårdnad vid injektionsstället och svullnad vid injektionsstället

\* Gammaglutamyltransferas

\*\* Alaninaminotransferas

\*\*\* Aspartataminotransferas

\*\*\*\* Alkaliskt fosfat

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Myelosuppression

Mestadels mild/måttlig benmärgstoxicitet (myelo-/hematotoxicitet) som 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.

I NETTER 1 inträffade lägsta värdet (nadir) av trombocyter 5,1 månader i median efter den första dosen. Av de 59 patienterna som utvecklade trombocytopeni hade 68 % återhämtning av trombocytnivån till baslinjen eller normala nivåer. Mediantiden till återhämtning av trombocyter var 2 månader. Hos 15 av de 19 patienterna som man inte kunde dokumentera någon trombocytåterhämtning hos, var trombocytprover tagna efter lägsta värdet (nadir).

### Njurtoxicitet

Lutetium(<sup>177</sup>Lu)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 underrubriken “Nedsatt njurfunktion”) och avsnitt 4.4. Användning av Lutathera är kontraindicerad för patienter med allvarlig njursvikt med kreatininclearance <30 ml/min (se avsnitt 4.3).



### Neuroendokrina 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 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 administrerat av personer som är behöriga att hantera radiofarmaka efter att patienten utvärderats av en kvalificerad läkare. 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 med differentialräkning, 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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid har hög affinitet för somatostatinreceptorer subtyp 2 (SSTR2). Det binds till maligna celler med överuttryck av SSTR2.

Lutetium-177 är en  $\beta^-$ -avgivande radionuklid med ett maximalt penetrationsdjup på 2,2 mm (genomsnittligt penetrationsdjup 0,67 mm), vilket orsakar död hos måltumörcellerna med en begränsad effekt på närliggande normala celler.

#### Farmakodynamisk effekt

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

## Klinisk effekt och säkerhet

### NETTER-1

Fas III-studien NETTER-1 var en multicentrisk, stratifierad, öppen, randomiserad parallellgruppsstudie i vilken behandling med Lutathera (4 doser på 7 400 MBq, en dos var 8:e vecka [ $\pm 1$  vecka]) administrerat tillsammans med en aminosyralösning och bästa understödjande vård (långverkande [*long acting release, LAR*] oktreotid 30 mg efter varje Lutatherados och var 4:e vecka efter avslutad behandling med Lutathera för symtomkontroll, 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 v1.1-kriterier (*response evaluation criteria in solid tumours*), baserat på en blindad oberoende granskningskommittés 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.

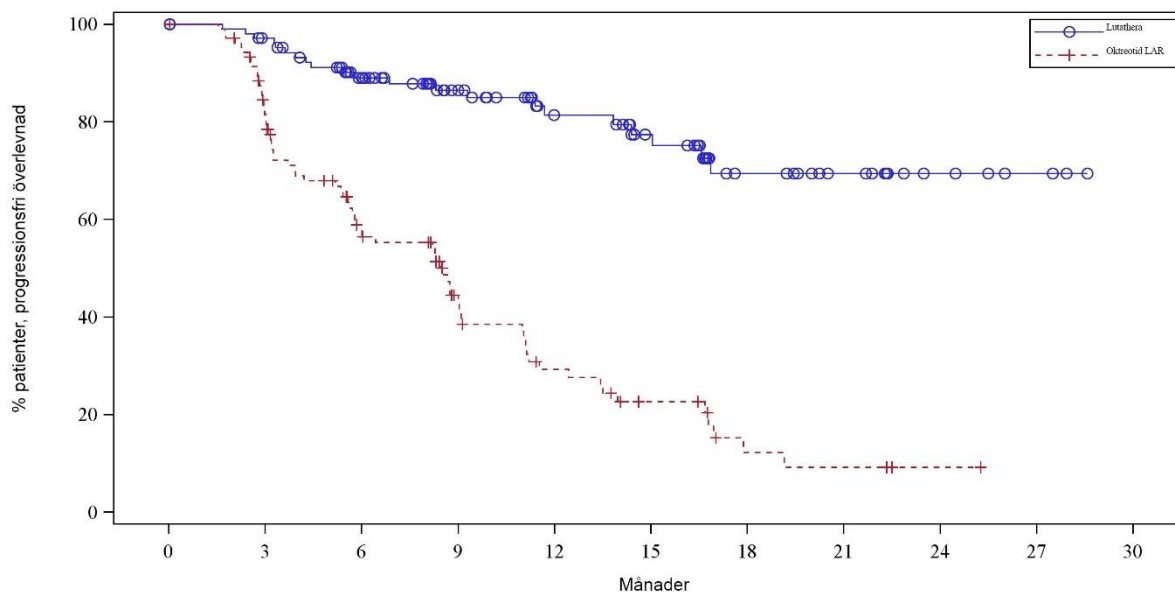
**Tabell 6** Observerad PFS i fas III-studien NETTER-1 hos patienter med progredierande midgut carcinoid – cut off-datum 24 juli 2015 (fullständig analysuppsättning (FAS, *full analyses set*), N=229)

	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 2.

**Figur 2** 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 off-datum 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: 0,14; 0,33), vilket indikerar 79 % riskreduktion för sjukdomsprogression eller död till fördel för Lutathera-armen.

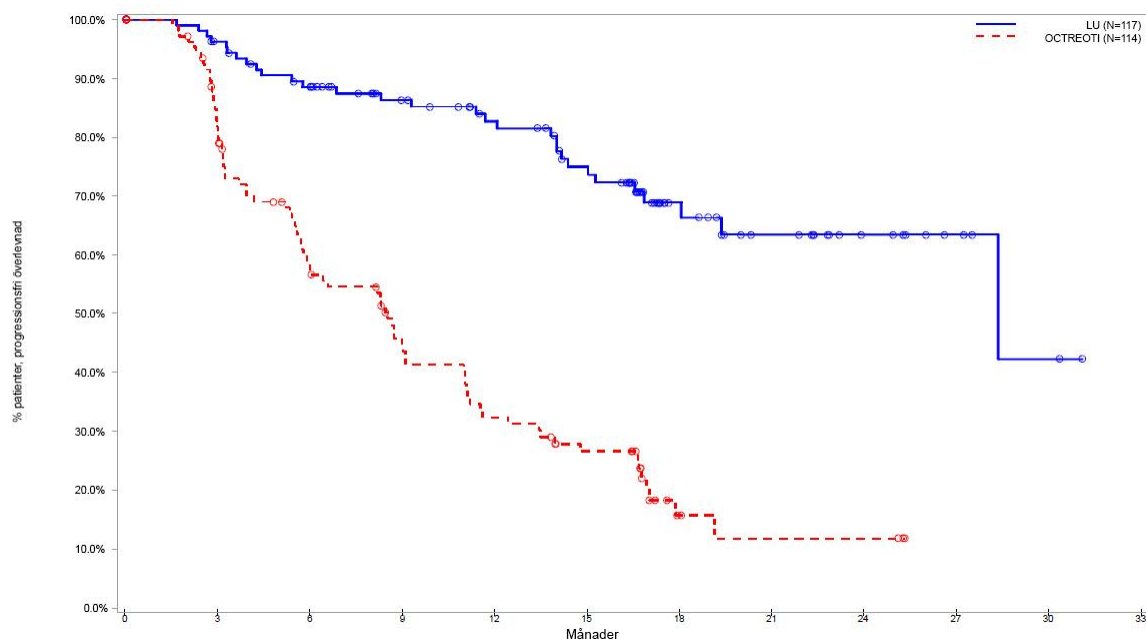
**Tabell 7** Observerad PFS i fas III-studien NETTER-1 för patienter med progredierande midgut carcinoid – cut-off datum 30 juni 2016 (fullständig analysuppsättning (FAS), N=231)

	Behandling	
	Lutathera och okterotid LAR	Högdos oktreotid 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; 0,330)	

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 3.

**Figur 3** 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)

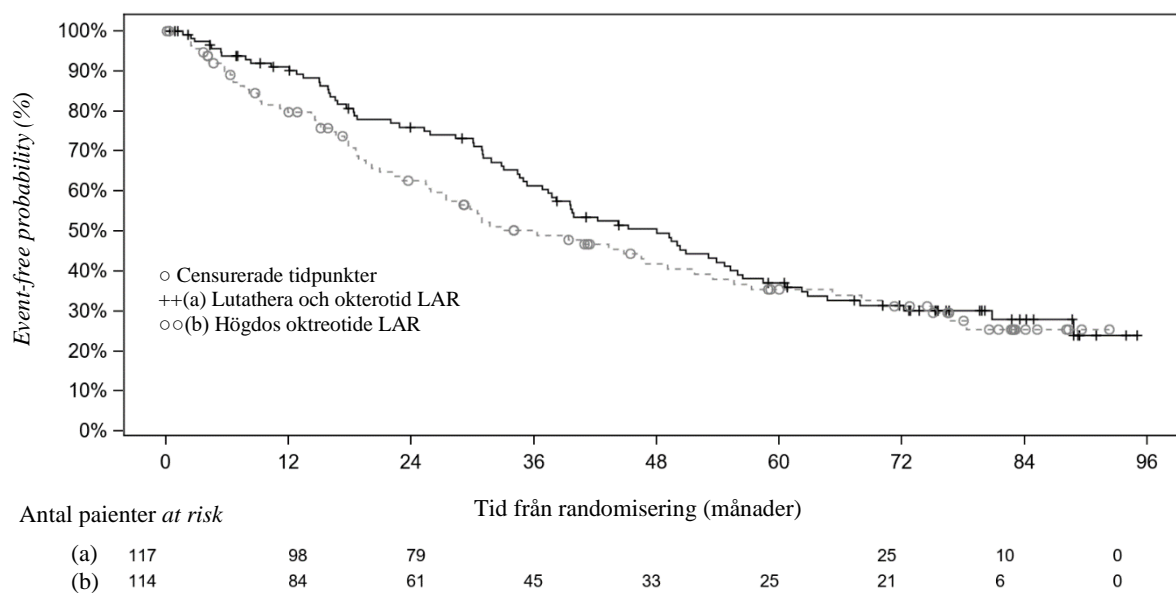


Vid tidpunkten för interimanalysen av den totala överlevnaden (OS, *overall survival*) (cut offdatum 24 juli 2015) hade 17 dödsfall inträffat i den grupp som fick Lutathera och 31 i den grupp som fick högdos oktreotid LAR, vilket ger en riskkvot (HR) på 0,459 (99,9915 % KI: 0,140; 1,506) till Lutathera-armens 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 oktreotid 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 oktreotid 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 oktreotid-armen.

Vid tidpunkten för den slutliga analysen av OS, som inträffade 5 år efter att den sista patienten var randomiserad (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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid) inom 24 månader efter randomisering, och 36 % av patienterna fick efterföljande radioligandterapi vid det sista cut off-datumet för OS, vilket tillsammans med andra faktorer kan ha påverkat den totala OS hos denna subgrupp av patienter.

Kaplan Meier-grafen för OS för hela analysuppsättningen ( FAS) vid cut offdatumet 18 januari 2021 visas i figur 4.

**Figure 4** 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)



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 högdosokterotid-LAR-armen.

**Table 8** OS genom *restricted mean survival time* (RMST) observerade i NETTER-1 fas III studien hos patienter med progressiv midgut carcinoid (FAS, N=231)

		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 oktreotid LAR- armen.

### ERASMUS

Fas I/II-studien Erasmus var en monocentrisk enkel öppen studie för att utvärdera effekt av Lutathera (4 doser på 7 400 MBq var, en dos var 8:e vecka) tillsammans med aminosyralösning hos patienter med somatostatinreceptorpositiva tumörer. Medianåldern för patienter som skrevs in i studien var 59 år. De flesta patienter var holländska (811) med återstående (403) bosatta i länder i och utanför Europa. Huvudanalysen inkluderade 811 holländska patienter med olika somatostatinreceptorpositiva neuroendokrina tumörtyper (NET). 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 NETs*	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 responsfrekvens (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 samt enligt tumörtyper 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)**

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

PFS = progressionsfri överlevnad; OS = total överlevnad ND= inte upptäckt, NR= Inte uppnått  
\*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]) och subgruppen med patienter som fick samtidig behandling med oktreotid LAR (30,9 månader [95 % KI, 25,6; 34,8]) (p= 0,747).

## Pediatriisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Läkemedlet administreras intravenöst med omedelbar biotillgänglighet.

### Distribution

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

Transkelatbindning av lutetium från (lutetium(<sup>175</sup>Lu)oxodotreotid i serumproteiner har inte observerats.

### Organupptag

Inom 4 timmar efter administrering visar distributionsmönstret för lutetium(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid ett snabbt upptag i njurar, tumörlesjoner, 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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid elimineras snabbt från blodet.

### 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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid endast metaboliseras i liten utsträckning och utsöndras främst i oförändrad form via njurarna.

HPLC-analyserna utförda på urinprover insamlade upp till 48 timmar efter infusion visade nära 100% lutetium(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid i oförändrad form i de flesta analyserade proverna (med lägsta värde över 92 %), vilket tyder på att föreningen elimineras i urinen främst som en intakt förening.

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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid från en patient som fick 1,85 MBq lutetium(<sup>177</sup>Lu)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(<sup>175</sup>Lu)oxodotreotid observerades.

### Eliminering

Baserat på uppgifterna insamlade under fas I/II-studien Erasmus och fas III-studien NETTER-1 elimineras lutetium(<sup>177</sup>Lu)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.

## In vitro-utvärdering av interaktionspotential

### Metabolisk och transportörbaserad interaktion

Frånvaron av hämning eller signifikant induktion av humana CYP450-enzym, och frånvaron av specifik interaktion med P-glykoprotein (utflödestransportör) eller OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 och BCRP-transportörer i prekliniska studier, tyder på att Lutathera har en låg sannolikhet att orsaka signifikant metabolism eller transportörmedierade interaktioner.

### **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(<sup>175</sup>Lu)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 (icke-radioaktiv lutetium(<sup>175</sup>Lu)oxodotreotid) 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(<sup>175</sup>Lu)oxodotreotid) visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Ättiksyra  
Natriumacetat  
Gentisinsyra  
Askorbinsyra  
Pentetsyra  
Natriumklorid  
Natriumhydroxid  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 12.

### **6.3 Hållbarhet**

72 timmar från datum och tidpunkt för kalibrering.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas

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 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.

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  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
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, men 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 (se avsnitt 4.2).

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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid från fas III-studien NETTER-1 (data från Olinda)**

Organ	Absorberad dos per aktivitetseenhet (mGy/MBq) (n = 20)	
	Medelvärde	SD
Binjurar	0,037	0,016
Hjärna	0,027	0,016
Bröst	0,027	0,015
Gallblåsans vägg	0,042	0,019
Nedre tjocktarmsvägg	0,029	0,016
Tunntarm	0,031	0,015
Magsäckens vägg	0,032	0,015
Övre tjocktarmsvägg	0,032	0,015
Hjärtats vägg	0,032	0,015
Njurar	0,654	0,295
Lever	0,299	0,226
Lungor	0,031	0,015
Muskulatur	0,029	0,015
Äggstockar**	0,031	0,013
Bukspottkörtel	0,038	0,016
Röd benmärg	0,035	0,029
Osteogena celler	0,151	0,268
Hud	0,027	0,015
Mjälte	0,846	0,804
Testiklar*	0,026	0,018
Tymus	0,028	0,015
Sköldkörtel	0,027	0,016
Urinblåsans vägg	0,437	0,176
Livmoder**	0,032	0,013
Total kropp	0,052	0,027

\*n=18 (två patienter exkluderade eftersom den leverabsorberade dosen påverkades av upptaget i levermetastaser)

\*\*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

### Beredningsinstruktioner

- Tillämpa aseptisk teknik och strålskydd vid administrering av Lutathera-lösningen. Använd en tång när du hanterar flaskan för att minimera strålningsexponeringen.
- Inspektera produkten visuellt under en skyddsskärm avseende partiklar eller missfärgning före administrering. Injektionsflaskan ska kasseras om partiklar och/eller missfärgning förekommer.
- Inspektera förpackningen för att utesluta skada och använd en kalibrerad radioaktivitetsmätare för att avgöra om någon radioaktiv kontaminering finns. Använd inte produkten om injektionsflaskan eller blybehållaren kan ha skadats.
- Injicera inte Lutathera-lösningen direkt i någon annan intravenös lösning.
- Bekräfta mängden radioaktivitet av Lutathera som givits till patienten med en kalibrerad radioaktivitetsmätare före och efter varje administrering för att bekräfta att den egentliga mängden radioaktivitet som administrerats är lika stor som den planerade mängden.
- Administrera inte Lutathera som en bolusinjektion.
- Övervaka radioaktivitet från patienten kort efter starten av infusionen med en kalibrerad radioaktivitetsmätare för att säkerställa att dosen infuserats. Under infusionen bör emission av radioaktivitet från patienten öka stadigt, medan det från Lutathera-flaskan bör minska.
- Noggrann övervakning av patientens vitala tecken under infusionen rekommenderas.

### Intravenösa administreringsätt

#### Anvisningar för gravitationsmetoden (med en klämman eller en infusionspump)

1. För in en 2,5 cm, 20 gauge-nål (kort nål) i injektionsflaskan med Lutathera och anslut via en kateter till 500 ml 0,9 % steril natriumkloridlösning (används för att överföra Lutathera-lösningen under infusionen). Se till att den korta nålen inte kommer i kontakt med Lutathera-lösningen i injektionsflaskan och anslut inte denna korta nål direkt till patienten. Låt inte natriumkloridlösningen rinna in i Lutathera-flaskan innan Lutathera-infusionen påbörjas och injicera inte Lutathera-lösningen direkt i natriumkloridlösningen.
2. För in en andra nål som är 9 cm, 18 gauge (lång nål) i injektionsflaskan med Lutathera, och se till att denna långa nål vidrör och är placerad stadigt vid botten av Lutathera-flaskan under hela infusionen. Anslut den långa nålen till patienten med en intravenös kateter som är förfylld med 0,9 % steril natriumkloridlösning och som enbart används för infusion av Lutathera till patienten.
3. Använd en klämman eller en infusionspump för att reglera flödet av natriumkloridlösningen via den korta nålen in i injektionsflaskan med Lutathera. Natriumkloridlösningen som kommer in i injektionsflaskan genom den korta nålen överför sedan Lutathera-lösningen från injektionsflaskan till patienten via den intravenösa kateter som är ansluten till den långa nålen under  $30 \pm 10$  minuter, med en infusionshastighet på upp till 400 ml/h. Infusionen bör starta med en lägre hastighet på  $< 100$  ml/h under de första 5 till 10 minuterna och bör sedan ökas beroende på patientens venösa status. Konstant tryck ska upprätthållas i flaskan under hela infusionen.
4. Under infusionen, kontrollera att nivån på lösningen i Lutathera-flaskan förblir konstant genom upprepade direkt visuella kontroller när genomskinlig skyddsbehållare används, eller använd en tång för att hantera flaskan när blyförpackningen som lösningen levereras i används.
5. Övervaka flödet av Lutathera från injektionsflaskan till patienten under hela infusionen.
6. Koppla bort injektionsflaskan från den långa nålens slang och stäng klämman på natriumkloridslangen när radioaktiviteten har varit stabil i minst fem minuter.
7. Efter infusionen ska en intravenös spolning utföras med 25 ml 0,9 % steril natriumkloridlösning genom den intravenösa katetern till patienten.

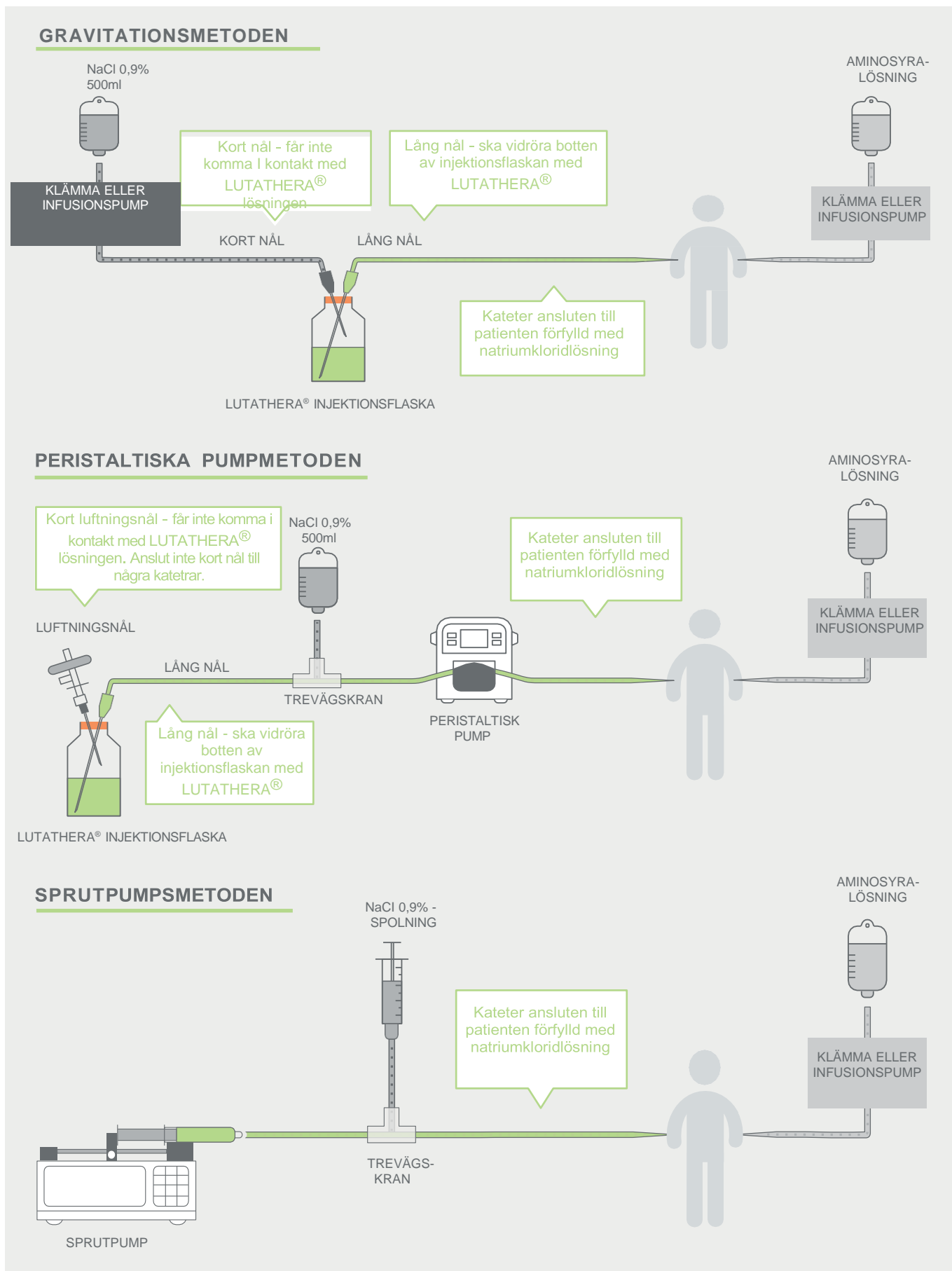
#### Anvisningar för den peristaltiska pumpmetoden

1. För in en filtrerad 2,5 cm, 20 gauge-nål (kort luftningsnål) i injektionsflaskan med Lutathera. Se till att den korta nålen inte kommer i kontakt med Lutathera-lösningen i injektionsflaskan och anslut inte den korta nålen direkt till patienten eller till den peristaltiska infusionspumpen.
2. För in en andra nål som är 9 cm, 18 gauge (lång nål) i injektionsflaskan med Lutathera, och se till att den långa nålen vidrör och är placerad stadigt i botten av Lutathera-flaskan under hela infusionen. Anslut den långa nålen och en 0,9 % steril natriumkloridlösning till en trevägskran via lämplig slang.
3. Anslut trevägskranens utlopp till slangen som är installerad på ingångssidan av den peristaltiska pumpen enligt pumptillverkarens anvisningar.
4. Förfyll slangen genom att öppna trevägskranen och pumpa Lutathera-lösningen genom slangen tills den når kranens utlopp.
5. Förbered den intravenösa katetern som ska anslutas till patienten genom att öppna trevägskranen till den 0,9 % sterila natriumkloridlösningen och pumpa den 0,9 % sterila natriumkloridlösningen tills den kommer ut i kateterslangens ände.
6. Anslut den förfyllda intravenösa katetern till patienten och ställ in trevägskranen så att Lutathera-lösningen är i linje med den peristaltiska infusionspumpen.
7. Infusera en lämplig volym Lutathera-lösning under en period på 30±10 minuter för att tillföra önskad radioaktivitet.
8. När den önskade Lutathera-radioaktiviteten har tillförts, stoppa den peristaltiska pumpen och ändra sedan positionen på trevägsventilen så att den peristaltiska pumpen är i linje med den 0,9 % sterila natriumkloridlösningen. Starta om den peristaltiska pumpen och infusera en intravenös spolning av 25 mL 0,9 % steril natriumkloridlösning genom den intravenösa katetern till patienten

#### Anvisningar för sprutpumpsmetoden

1. Dra upp en lämplig volym Lutathera-lösning för att få önskad radioaktivitet genom att använda en engångsspruta försedd med ett sprutskydd och en steril nål för engångsbruk som är 9 cm, 18 gauge (lång nål). För att underlätta uppdragningen av lösningen är det möjligt att använda en filtrerad 2,5 cm, 20 gauge nål (kort ventileringsnål) för att minska motståndet från den trycksatta flaskan. Se till att den korta nålen inte vidrör Lutathera-lösningen i injektionsflaskan.
2. Sätt in sprutan i den avskärmade pumpen och inkludera en trevägskran mellan sprutan och en intravenös kateter som är förfylld med 0,9 % steril natriumkloridlösning och som används för administrering av Lutathera till patienten.
3. Infusera en lämplig volym Lutathera-lösning under en period på 30±10 minuter för att leverera önskad radioaktivitet.
4. När önskad Lutathera-radioaktivitet har tillförts, stoppa sprutpumpen och ändra sedan läget på trevägskranen så att sprutan spolas med 25 ml 0,9 % steril natriumkloridlösning. Starta om sprutpumpen.
5. Efter att spolningen av sprutan har slutförts, utför en intravenös spolning med 25 mL 0,9 % steril natriumkloridlösning genom den intravenösa katetern till patienten.

**Figur 5 Översikt över administrationsmetoder**



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(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid

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

En ml innehåller 370 MBq lutetium(<sup>177</sup>Lu)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. Får ej frysas.  
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  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
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. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvätska, lösning  
lutetium(<sup>177</sup>Lu)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(<sup>177</sup>Lu)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 eller annan sjukvårdspersonal 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 (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotid. Detta läkemedel är ett radiofarmaceutiskt läkemedel endast avsett för behandling.

##### **Vad Lutathera används till**

Lutathera används vid behandling av vuxna med 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(<sup>177</sup>Lu)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 kan uppträda i sällsynta fall 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, infektioner, feber, blöder eller får blåmärken lättare än normalt 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/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.

Tala omedelbart om för din läkare eller annan vårdpersonal om du upplever något av följande efter starten av behandlingen med Lutathera:

- svullnad i ansikte/svalg och/eller andningssvårigheter (tecken och symtom på angioödem).
- rodnad, diarré, andningssvårigheter med pipande andning eller hosta, yrsel (tecken och symtom på neuroendokrina hormonkriser), som kan uppträda inom de första 24 timmarna efter administrering av Lutathera.
- om du känner dig trött, aptitlös, känner förändringar i dina hjärtslag, har svårt att tänka klart (tecken och symtom på metabol acidosis).
- om du har muskelkramper, muskelsvaghet, förvirring eller andnöd (tecken och symtom på tumörlyssyndrom). Behandling med Lutathera (lutetium(<sup>177</sup>Lu)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.

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.

#### **Innan du administrerar Lutathera bör du**

- dricka mycket vatten för att kissa så ofta som möjligt under de första timmarna efter infusionen.

#### **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 receptfria läkemedel, eftersom de kan påverka din behandling. Detta gäller särskilt somatostatinanaloger eller glukokortikoider (även kallade kortikosteroider). Om du tar somatostatinanaloger kan du bli ombedd att sluta ta och/eller justera behandlingen under en kort tid.

Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om ditt läkemedel är ett av de läkemedel som nämns ovan.

### **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 eller sjukvårdspersonalen som kommer att övervaka förfarandet.

Kvinnliga patienter ska använda effektivt preventivmedel under behandling med Lutathera och i 7 månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter bör använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter avslutad behandling.

Om du är en kvinna som kan bli gravid kommer din läkare eller annan sjukvårdspersonal att kontrollera om du är gravid och vid behov utföra ett graviditetstest innan behandlingen med Lutathera påbörjas.

Om du blir gravid eller tror att du är gravid efter att du påbörjat behandling med Lutathera, berätta omedelbart för din läkare.

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. Ditt allmäntillstånd och eventuella biverkningar av behandlingen måste dock 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 ungefär 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 eller annan sjukvårdspersonal kommer att informera dig när du kan lämna det kontrollerade området på 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 eller annan sjukvårdspersonal 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. Om det behövs kommer även ditt hjärtas elektriska aktivitet att kontrolleras innan du skrivs ut från sjukhuset (med ett test som kallas elektrokardiogram eller EKG). 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 (t.ex. 1 glas vatten varje timme) för att du ska kunna kissa så ofta som möjligt 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 om du inte fått andra instruktioner av din läkare.

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.

#### 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 så ofta som möjligt på behandlingsdagen och dagen efter. Följ läkarens eller sjukvårdspersonalens anvisningar om hur stora mängder du ska dricka.

Vidta särskilda försiktighetsåtgärder för att undvika kontamination 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.
- 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 separata plastpåsar 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 dem 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 avfallspåsarna 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 eller annan sjukvårdspersonal 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 eller annan sjukvårdspersonal 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 eller annan sjukvårdspersonal 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

- Lättare än normalt att blöda eller få blåmärken eller svårighet att stoppa blödning (möjliga tecken på lågt antal blodplättar) (trombocytopeni)
- Infektioner med tecken som feber, halsont eller munsår på (möjliga tecken på lågt antal vita blodkroppar (lymfopeni)
- Trötthet, svaghet, blek hud eller andfåddhet (möjliga tecken på lågt antal röda blodkroppar) (anemi)
- Trötthet, svaghet, blek hud, andfåddhet, lättare än normalt att blöda eller få blåmärken, svårighet att stoppa blödning och 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, lymfopeni, neutropeni och/eller trombocytopeni (myelodysplastiskt syndrom)
- Infektioner med tecken som 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, viktnedgång, torr och rodnad hud, irritabilitet (möjliga tecken på uttorkning)
- Övergående medvetandeförlust följt av spontan återhämtning (synkope)
- Oregelbunden hjärtrytm (förändring i hjärtats elektriska aktivitet) (QT- förlängning på elektrokardiogram)
- yrsel, svimningskänsla (möjliga tecken på lågt blodtryck) (hypotension)
- Kissar mer sällan än vanligt eller i avsevärt mindre 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, viktninskning (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, viktninskning (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 viktninskning, 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) (hypoglykemi)
- Snabb och ytlig andning, förvirring, trötthet, huvudvärk, sömnhet, 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 leversvikt)
- 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) (kolit)
- 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 (låga bukspottkörtelenzymer)
- Gul hud och ögon, illamående, aptitlöshet, mörk urin (tecken på problem med levern) (hepatocellulär skada)
- Gula ögon eller hud (tecken på problem med levern) (kolestas)
- Förträngning i levern (leverstockning)
- 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 eller annan 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 viktminskning (tecken på högt blodsocker) (hyperglykemi)
- Sömnstörning
- Yrsel
- Förvrängd smak
- Huvudvärk
- Känsla av att ha lite energi, trötthet
- Huvudvärk, yrsel (tecken på högt blodtryck) (hypertension)
- 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 (influenسالiknande sjukdom)

**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 urineriing (möjliga symtom på inflammation i urinblåsan) (cystit)
- Influensasymtom såsom trötthet, frossa, halsont, led eller muskelvärk
- Viktökning, trötthet, håravfall, muskelsvaghet, känna sig frusen (tecken på underaktiv sköldkörtel) (hypotyreos)
- Ben- och ledvärk, överdriven urineriing, 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) (tumörlyssyndrom)
- 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 tandköttsinflammation (stomatit)
- Klarött blod i avföringen (hematochezia)
- Obehag i magen (obehag i buken)
- 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, smärta, hjärtklappning (möjliga tecken på hjärtproblem) (obehag i bröstet)
- Bröstsmärta
- Feber (pyrexi)
- 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:
  - Kreatinfosfokinase-nivå 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. Får ej frysas.
- Förvaras i originalförpackningen som skydd mot joniserad strålning (blyskydd).

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lutetium(<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 370 MBq lutetium(<sup>177</sup>Lu)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, färglös till svagt gul infusionsvätska, lösning som levereras i en klar, färglös injektionsflaska av typ I-glas, försluten med en bromobutylgummipropp och en aluminiumförsegling. Varje injektionsflaska innehåller en volym 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 skyddande blybehållare.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Advanced Accelerator Applications  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
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**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SAM Nordic  
Švedija  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

SAM Nordic  
Sverige  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SAM Nordic  
Rootsi  
Tel: +46 8 720 58 22

**Ελλάδα**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900  
ή  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

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

**France**

Advanced Accelerator Applications  
Tél: +33 1 55 47 63 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

SAM Nordic  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 720 58 22

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900  
ή  
Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SAM Nordic  
Zviedrija  
Tel: +46 8 720 58 22

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

SAM Nordic  
Sverige  
Tlf: +46 8 720 58 22

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**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**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

SAM Nordic  
Tel: +46 8 720 58 22

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**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.