

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lutathera 370 MBq/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Fysiske egenskaper

Lutetium-177 har en halveringstid på 6,647 dager. Lutetium-177 henfaller ved β^- -emisjon til stabil hafnium-177 der den vanligste β^- (79,3 %) har maks. energi på 0,498 MeV. Den gjennomsnittlige beta-energien er ca. 0,13 MeV. Lav gamma-energi avgis også, for eksempel ved 113 keV (6,2 %) og 208 keV (11 %).

Hjelpestoff med kjent effekt

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Viktige sikkerhetsinstruksjoner

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

Pasientidentifisering

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

Dosering

Voksne

Anbefalt behandlingsregime for Lutathera hos voksne består av 4 infusjoner på 7 400 MBq hver. Anbefalt intervall mellom hver administrasjon er 8 uker (\pm 1 uke).

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

Aminosyreoppløsning

For å beskytte nyrene, må en aminosyreoppløsning som inneholder L-lysin og L-arginin administreres intravenøst over 4 timer (se sammensetning i tabell 1 og 2). Infusjonen av aminosyreoppløsningen skal begynne 30 minutter før oppstart med infusjon av Lutathera. Infusjon av aminosyreløsningen og Lutathera gjennom en separat venøs tilgang i hver av pasientens armer er den foretrukne metoden. Imidlertid, hvis to intravenøse slanger ikke er mulig på grunn av dårlig venøs tilgang eller institusjonens/klinisk preferanse, kan aminosyreløsningen og Lutathera infunderes gjennom den samme slangen via en treveis ventil, mens man tar hensyn til strømningshastighet og vedlikehold av venøs tilgang. Dosen av aminosyreløsningen bør ikke reduseres selv om en redusert dose av Lutathera administreres.

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

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

Tabell 1 Sammensetning av sammensatt aminosyreoppløsning

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

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

Tabell 2 Spesifikasjon av kommersielt tilgjengelige aminosyreoppløsninger

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

Overvåking av behandling

Før hver administrering og under behandlingen med Lutathera, kreves laboratorietester for å evaluere pasientens tilstand og tilpasse den terapeutiske protokollen ved behov (dose, infusjonsintervall, antall infusjoner) (se tabell 3).

Et minimum av følgende laboratorietester kreves før hver infusjon:

- Hematologi (hemoglobin [Hb], antall hvite blodceller med differentialtelling, blodplatetall)
- Nyrefunksjon (serumkreatinin og kreatininclearance med Cockcroft-Gault formel)
- Leverfunksjon (alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT], serum albumin, internasjonal normalisert ratio [INR] og bilirubin)

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

Dosejustering

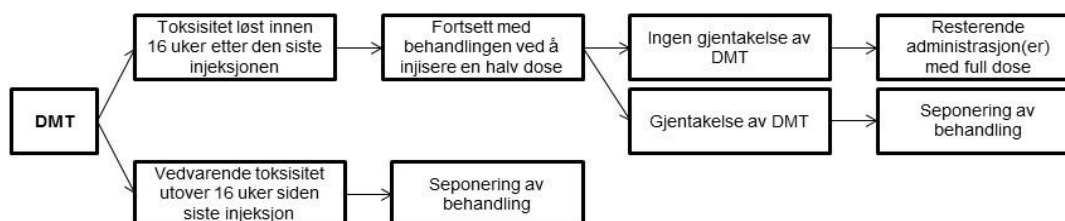
Håndtering av alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger kan kreve midlertidig doseavbrudd (utvidelse av doseringsintervallet fra 8 uker til 16 uker), dosereduksjon eller permanent seponering av behandlingen med Lutathera (se tabell 3 og figur 1).

Tabell 3 Anbefalte dosejusteringer for Lutathera på grunn av bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad av bivirkning	Dosejustering
Trombocytopeni	Første tilfelle av: Grad 2 (blodplatetall < 75 - 50 x 10 ⁹ /liter) Grad 3 (blodplatetall < 50 - 25 x 10 ⁹ /liter) Grad 4 (blodplatetall < 25 x 10 ⁹ /liter)	Utsett dosen til komplett eller partiell bedring (grad 0 til 1). Gjenoppta Lutathera med dosen 3 700 MBq (100 mCi) hos pasienter med komplett eller partiell bedring. Hvis den reduserte dosen ikke fører til trombocytopeni av grad 2, 3 eller 4, administrer 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera som neste dose. Seponer Lutathera permanent ved trombocytopeni av grad 2 eller høyere som krever et doseringsintervall utover 16 uker.
	Tilbakevendende grad 2, 3 eller 4	Seponer Lutathera permanent.
Anemi eller nøyttropeni	Første tilfelle av anemi: Grad 3 (Hb < 8,0 g/dl); transfusjon indisert Grad 4 (livstruende konsekvenser)	Utsett dosen til komplett eller partiell bedring (grad 0, 1 eller 2). Gjenoppta Lutathera med dosen 3 700 MBq (100 mCi) hos pasienter med komplett eller partiell bedring. Hvis den reduserte dosen ikke fører til anemi eller nøyttropeni av grad 3 eller 4, administrer 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera som neste dose.
	Første tilfelle av nøyttropeni: Grad 3 (absolutt nøyttrofiltall [ANC] < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /liter) Grad 4 (ANC < 0,5 x 10 ⁹ /liter)	Seponer Lutathera permanent ved anemi eller nøyttropeni av grad 3 eller høyere som krever et doseringsintervall utover 16 uker.
	Tilbakevendende grad 3 eller 4	Seponer Lutathera permanent.

Nyretoksisitet	Første tilfelle av: <ul style="list-style-type: none"> • Kreatininclearance lavere enn 40 ml/min; beregnet med Cockcroft-Gault formel med faktisk kroppsvekt, eller • 40 % økning fra baseline serumkreatinin, eller • 40 % reduksjon fra baseline kreatininclearance, beregnet med Cockcroft-Gault formel med faktisk kroppsvekt. 	Utsett dosen til bedring eller retur til baseline. Gjenoppta Lutathera med dosen 3 700 MBq (100 mCi) hos pasienter med bedring eller retur til baseline. Hvis den reduserte dosen ikke fører til nyretoksisitet, administrer 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera som neste dose. Seponer Lutathera permanent ved nyretoksisitet som krever et doseringsintervall utover 16 uker.
	Tilbakevendende nyretoksisitet	Seponer Lutathera permanent.
Levertoksisitet	Første tilfelle av: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinemi høyere enn 3 ganger øvre normalområde (grad 3 eller 4), eller • Albuminemi lavere enn 30 g/liter med INR > 1,5 	Utsett dosen til bedring eller retur til baseline Gjenoppta Lutathera med dosen 3 700 MBq (100 mCi) hos pasienter med bedring eller retur til baseline. Hvis den reduserte Lutatheradosen ikke fører til levertoksisitet, administrer 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera som neste dose. Seponer Lutathera permanent ved levertoksisitet som krever et doseringsintervall utover 16 uker.
	Tilbakevendende levertoksisitet	Seponer Lutathera permanent.
Enhver annen CTCAE* bivirkning grad 3 eller grad 4 ¹	Første tilfelle av grad 3 eller 4	Utsett dosen til komplett eller partiell bedring (grad 0 til 2). Gjenoppta Lutathera med dosen 3 700 MBq (100 mCi) hos pasienter med komplett eller partiell bedring. Hvis den reduserte dosen ikke fører til grad 3 eller 4 toksisitet, administrer 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera som neste dose. Seponer Lutathera permanent ved bivirkning av grad 3 eller høyere som krever et doseringsintervall utover 16 uker.
	Tilbakevendende grad 3 eller 4	Seponer Lutathera permanent.
¹ Ingen endring av dose kreves for hematologisk toksisitet grad 3 eller grad 4 kun på grunn av lymfopeni. * CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute		

Figur 1 Oversikt over instruksjoner for dosejusteringer



DMT: Dosemodifiserende toksisitet

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Nøye vurdering av aktiviteten som skal administreres for pasienter med nedsatt leverfunksjon kreves, siden det er mulighet for økt strålingseksponering hos disse pasientene. Den farmakokinetiske profilen og sikkerheten til lutetium (^{177}Lu) oksodotreotid hos pasienter med sterkt nedsatt baseline leverfunksjon (totalbilirubin > 3 ganger øvre normalområde uavhengig av ASAT nivå) har ikke vært undersøkt. Pasienter med nedsatt baseline leverfunksjon med enten total bilirubin > 3 ganger øvre normalområde eller albuminemi < 30 g/l og INR > 1.5 bør bare behandles med Lutathera etter en grundig nytte-risikovurdering. Det er ikke anbefalt å justere dosen hos pasienter med lett eller moderat nedsatt baseline leverfunksjon.

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

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

Instruksjoner for administrasjon

Gravitasjonsmetoden, den peristaltiske pumpemetoden eller sprøytepumpemetoden kan brukes for å administrere den anbefalte dosen. Behandlende helsepersonell kan bruke andre metoder som anses hensiktsmessige og trygge, særlig når dosereduksjon er nødvendig.

Ved bruk av gravitasjonsmetoden eller den peristaltiske pumpemetoden, bør Lutathera infunderes direkte fra originalbeholderen. Den peristaltiske pumpemetoden eller sprøytepumpemetoden bør brukes ved administrering av en redusert dose med Lutathera etter en dosejustering for en bivirkning (se tabell 3 i pkt. 4.2). Bruk av gravitasjonsmetoden for å administrere en redusert dose Lutathera kan føre til levering av feil volum av Lutathera hvis dosen ikke er justert før administreringen. Strålevern må hensyntas uansett administrasjonsmetode (se pkt. 6.6).

Følgende tabell oppsummerer hele administrasjonsprosedyren for Lutathera:

Tabell 4 Prosedyre for administrasjon av antiemetikum, aminosyreoppløsning og Lutathera

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

For instruksjoner om metode for tilberedning og intravenøs metode for administrering, se pkt. 12. For anbefalinger ved ekstravasasjon, se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Individuell beregning av fordel-risiko

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

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

Myelosuppresjon

På grunn av potensialet for uønskede hematologiske effekter, skal blodtelling utføres ved baseline, og før hver dose av Lutathera under behandling og inntil eventuell toksisitet går over (se pkt. 4.2). Pasienter med nedsatt benmargsfunksjon og pasienter som tidligere har fått kjemoterapi eller ekstern stråleterapi (som omfatter mer enn 25 % av beinmargen), kan ha høyere risiko for hematologisk toksisitet under behandling med Lutathera. Behandling av pasienter med alvorlig nedsatt hematologisk funksjon ved baseline og under behandling (f. eks Hb < 4,9 mmol/l eller 8 g/dl, blodplattetall < 75 x 10⁹/l, eller leukocyttall < 2 x 10⁹/l) anbefales ikke med mindre det utelukkende skyldes lymfopeni.

Myelodysplastisk syndrom og akutt leukemi

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

Nyretoksisitet

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

Pasienter bør oppfordres til å forbli hydrert, og til å urinere ofte før, på dagen for og dagen etter administrering av Lutathera (f.eks. 1 glass vann hver time).

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline, eller med avvik i nyrene eller urinveiene, kan ha økt risiko for toksisitet på grunn av økt radioaktiv eksponering (se pkt. 4.2).

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

Levertoksisitet

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

Overfølsomhet

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

Kvalme og oppkast

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

Samtidig bruk av somatostatinanaloger

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

Nevroendokrine hormonelle kriser

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

Tumorlysesyndrom

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

Regler for beskyttelse mot stråling

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

Pasienter skal oppfordres til å forbli hydrert og å urinere ofte før, på dagen for og dagen etter administrering av Lutathera (f.eks. 1 glass vann hver time) for å øke eliminering. De skal også oppfordres til å ha avføring hver dag og bruke avføringsmiddel om nødvendig. Urin og feces bør avhendes i henhold til nasjonale bestemmelser.

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

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

Etter hver administrering kan følgende generelle anbefalinger vurderes, sammen med nasjonale, lokale og institusjonelle prosedyrer og regelverk:

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

Anbefalte tiltak ved ekstravasasjon

Vanntette engangshansker bør brukes. Infusjonen av legemidlet må straks avbrytes og administrasjonsenheten (kateter, osv.) fjernes. Nukleærmedisiner og personalet bør informeres.

Alt materialet forbundet med administrasjonsenheten skal tas vare på for å måle restradioaktiviteten og aktiviteten som faktisk er administrert, og absorbert dose fastsettes. Området med ekstravasasjon skal tegnes med en vannfast penn og det skal tas et bilde om mulig. Det anbefales også å notere tidspunktet for ekstravasasjon og estimert volum som er ekstravasert.

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

Ingen ytterligere legemiddel kan administreres på samme side hvor ekstravasasjonen skjedde.

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

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

Pasienter med urininkontinens

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

Pasienter med hjernemetastaser

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

Sekundære maligne neoplasmer

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

Andre pasienter med risikofaktorer

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

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

Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinnelige pasienter bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling, og i 7 måneder etter siste dose med Lutathera (se pkt. 4.6).

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling, og i 4 måneder etter siste dose med Lutathera (se pkt. 4.6).

Spesifikke advarsler og forsiktighetsregler vedrørende samtidig administrert nyrebeskyttende aminosyreoppløsning

Hyperkalemi

En forbigående økning av serumkalium-verdier kan forekomme hos pasienter som får arginin og lysin. Vanligvis går verdiene tilbake til normalt innen 24 timer etter oppstart av aminosyreløsningsinfusjonen. Pasienter med redusert kreatininclearance kan ha økt risiko for forbigående hyperkalemi (se "Nyretoksisitet" i pkt. 4.4).

Serumkalium skal måles før hver administrering av aminosyreoppløsninger. Ved hyperkalemi, skal pasientens sykehistorie i forhold til hyperkalemi og samtidige legemidler sjekkes. Hyperkalemi må korrigeres i henhold til dette før oppstart av infusjonen.

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

Vitale tegn skal overvåkes under infusjonen uavhengig av serumkalium-verdier ved baseline. Pasienten skal oppfordres til å forbli hydrert, og til å urinere ofte før, på dagen for og dagen etter administrering (f.eks. 1 glass vann hver time) for å fasilitere eliminasjon av overflødig serumkalium.

Hvis symptomer på hyperkalemi utvikles under infusjon med aminosyreoppløsning, skal hensiktsmessige, korrigerende tiltak settes i gang. Ved alvorlig, symptomatisk hyperkalemi, bør seponering av infusjonen med aminosyreoppløsningen vurderes, tatt i betraktning nytte-risiko av nyrebeskyttelse mot akutt hyperkalemi.

Hjertesvikt

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

Metabolsk acidose

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

Spesifikke advarsler

Natriuminnhold

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

Forholdsregler med hensyn til miljøfare, se pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Somatostatinanaloger

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

Glukokortikoider

Det finnes visse bevis for at glukokortikoider kan indusere nedregulering av subtype 2 somatostatinreseptorer (SSTR2). Derfor bør gjentatt administrasjon av høye doser glukokortikoider unngås under behandling med Lutathera. Pasienter med tidligere kronisk bruk av glukokortikoider skal evalueres nøye for tilstrekkelig somatostatin-reseptoruttrykk. Det er ikke kjent om intermitterende bruk av glukokortikoider for å forebygge kvalme og oppkast under administrering av Lutathera kan indusere SSTR2 nedregulering. Som et forsiktighetstiltak skal glukokortikoider derfor også unngås som forebyggende anti-emetisk behandling. Dersom behandlinger for å forebygge oppkast og kvalme før aminosyreinfusjon viser seg utilstrekkelige, kan det brukes en enkeltdose glukokortikoider, forutsatt at det ikke gis før eller innen en time etter avsluttet infusjon av Lutathera.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Prevensjon hos menn og kvinner

Lutathera kan skade fosteret ved administrering til en gravid kvinne.

Fertile kvinnelige pasienter bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i 7 måneder etter siste dose med Lutathera.

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i 4 måneder etter siste dose med Lutathera.

Graviditet

Ingen studier av reproduktiv funksjon i dyr er utført med lutetium (^{177}Lu) oksodotreotid.

Radionuklid-prosedyrer som utføres på gravide kvinner innebærer også en strålingsdose til fosteret. Bruken av Lutathera er kontraindisert under fastslått eller mistenkt graviditet eller når graviditet ikke er utelukket, på grunn av risikoen forbundet med ioniserende strålingen (se pkt. 4.3). Gravide kvinner bør informeres om risikoen for fosteret.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

Tabell med bivirkninger

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

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

MedDRA organklassesystem (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Konjunktivitt Luftveisinfeksjon Cystitt Lungebetennelse Herpes zoster Oftalmisk herpes zoster Influenza Stafylokokkinfeksjoner Streptokokkbakteriemi	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Refraktær cytopeni med multilinjedysplasi (myelodysplastisk syndrom)	Akutt myeloid leukemi Akutt leukemi Kronisk myelomonocytteukemi	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni ² Lymfopeni ³ Anemia ⁴ Pancytopeni	Leukopeni ⁵ Neutropeni ⁶	Refraktær cytopeni med unilineær dysplasi Nefrogen anemi Benmargssvikt Trombocytopenisk purpura	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet	Angioødem
Endokrine sykdommer		Sekundær hypotyreose	Hypotyreose Diabetes mellitus Karsinoid krise Hyperparatyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt matlyst	Hyperglykemi Dehydrering Hypomagnesemi Hyponatremi	Hypoglykemi Hypernatremi Hypofosfatemi Tumorlysesyndrom Hyperkalsemi Hypokalsemi Hypoalbuminemi Metabolsk acidose	
Psykiatriske lidelser		Søvnforstyrrelser	Angst Hallusinasjon Desorientering	
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet Dysgeusi Hodepine ¹⁰ Døsighet Synkope	Mauring/kribling under huden Hepatisk encefalopati Parestesi Parosmi Søvnløshet Ryggmargskompresjon	
Øyesykdommer			Øyesykdommer	
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Hjertesykdommer		Elektrokardiogram QT-forlenget	Atrieflimmer Hjertebank Myokardinfarkt Angina pectoris Kardiogent sjokk	
Karsykdommer		Hypertensjon ⁷ Rødming Hetebølge Hypotensjon	Vasodilatasjon Kulde i ekstremiteter Blekhet Ortostatisk hypotensjon Flebitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné	Orofaryngeal smerte Pleuravæske Økning i sputum Kvelningsfølelse	

Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Abdominal distensjon Diaré Abdominal smerte Forstoppelse Smerte øverste i abdomen Dyspepsi Gastritt	Munntørhet Tarmgass Ascites Gastrointestinal smerte Stomatitt Hematokesi Abdominalt ubehag Intestinal obstruksjon Kolitt Akutt pankreatitt Rektal blødning Melena Smerte nederst i abdomen Hematemese Hemoragisk ascites Ileus	
Sykdommer i lever og galleveier		Hyperbilirubinemi ⁹	Reduksjon i pankreatiske enzymmer Hepatozellulær skade Kolestase Leverstase Leversvikt	
Hud- og underhudssykdommer		Hårtap	Utslett Tørr hud Hevelse i ansikt Hyperhidrose Generell pruritus	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Smerte i muskel og skjelett ⁸ Muskelspasmer		
Sykdommer i nyre og urinveier		Akutt nyreskade Hematuri Nyresvikt Proteinuri	Leukocyturi Urinkontinens Redusert glomerulær filtreringshastighet Nyresykdom Prerenal akutt nyreskade Nedsatt nyrefunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue ¹	Reaksjon på injeksjonsstedet ¹¹ Ødem i ekstremiteter Smerte på administrasjonsstedet Frysninger Influensalignende sykdom	Masse på injeksjonsstedet Ubehag i brystet Smerte i brystet Pyreksi Illebefinnende Smerte Dødsfall Følelse av abnormalitet	
Undersøkelser		Økt blodkreatinin Økt GGT* Økt ALAT** Økt ASAT** Økt blod-ALP****	Nedsatt blodkalium Økt blodurea Økt glykosylert hemoglobin Redusert hematokritt Proteinurin Vektreduksjon Økt kreatininfosfokinase i blodet Økt laktatdehydrogenase i blodet Blodkatekolaminer Økt c-reaktivt protein	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Fraktur i krageben	

Kirurgiske og medisinske prosedyrer		Transfusjon	Drenering av bukhulen Dialyse Innsetting av gastrointestinalslange Plassering av stent Drenering av byll Høsting av benmarg Polypektomi	
Sosiale forhold			Fysisk uførhet	

¹ inkluderer asteni og fatigue

² inkluderer trombocytopeni og reduksjon i mengde blodplater

³ inkluderer lymfopeni og reduksjon i antall lymfocytter

⁴ inkluderer anemi og reduksjon i hemoglobin

⁵ inkluderer leukopeni og reduksjon i antall hvite blodceller

⁶ inkluderer nøytropeni og redusert antall nøytrofiler

⁷ inkluderer hypertensjon og hypertensiv krise

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

⁹ inkluderer økt blodbilirubin og hyperbilirubinemi

¹⁰ inkluderer hodepine og migrene

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

*gamma-glutamyltransferase

**alaninaminotransferase

***aspartataminotransferase

****alkalisk fosfatase

Beskrivelse av valgte bivirkninger

Myelosuppresjon

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

I NETTER-1 forekom blodplate nadir etter en median på 5,1 måned etter den første dosen. Av 59 pasienter som utviklet trombocytopeni, hadde 68 % gjenvinning av blodplater til baseline eller normale nivåer. Median tid for gjenvinning av blodplater var 2 måneder. Femten av de nitten pasientene der det ikke var dokumentert trombocytbedring, hadde platetall post-nadir.

Nyretoksisitet

Lutetium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid utskilles via nyrene.

Den langsiktige trenden med progressiv glomerulær filtreringfunksjonforringelse som demonstreres i de kliniske studiene, bekrefter at Lutathera-relatert nefropati er en kronisk nyresykdom som utvikles progressivt gjennom flere måneder eller år etter eksponering. En individuell evaluering av nytte-risiko anbefales før behandling med Lutathera i pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. For mer informasjon, se pkt. 4.2 (tabell 3 og underpkt. “Nedsatt nyrefunksjon”) og pkt. 4.4. Bruken av Lutathera er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.3).

Nevroendokrine hormonelle kriser

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Overdosering med Lutathera er usannsynlig, da dette legemidlet leveres som en enkeltdose og klar til bruk-produkt som inneholder en forhåndsdefinert mengde med radioaktivitet, og er administrert av personer autorisert til å håndtere radiofarmaka etter at pasienten er evaluert av en kvalifisert lege. Ved eventuell overdose, forventes en økning i hyppigheten av bivirkningene knyttet til radiotoksisitet.

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

Følgende laboratorietester bør utføres hver uke de neste ti ukene.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Lutetium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid har høy affinitet for subtype 2 somatostatinreseptorer (SSTR2). Det bindes til maligne celler som overuttrykker SSTR2.

Lutetium-177 er et β^- avgivende radionuklid med maks. penetreringsområde i vev på 2,2 mm (gjennomsnittlig penetreringsområde på 0,67 mm) som forårsaker at måltumorcellene dør, med en begrenset effekt på tilstøtende normale celler.

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

NETTER-1

NETTER-1 fase III-studien var en multisenter-, stratifisert, åpen, randomisert, komparator-kontrollert, parallell-gruppe-studie som sammenligner behandling med Lutathera (4 doser på 7 400 MBq, én dose hver 8. uke [\pm 1 uke]) ko-administrert med en aminosyreoppløsning og best støttende pleie (langtidsvirkende oktreotid [LAR]) 30 mg etter hver dose med Lutathera og hver 4. uke etter fullført behandling med Lutathera for symptomkontroll, erstattet av korttidsvirkende oktreotid i 4-ukers intervallet før administrering av Lutathera) med høy-dose oktreotid (LAR) (60 mg hver 4. uke) i pasienter med inoperable, progressive, somatostatinreseptor-positive karsinoidtumorer i midgut. Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) evaluert etter responsevurderingskriterier i faste tumorer (RECIST v1.1), basert på en blindet uavhengig granskingskomité's evaluering. Sekundære effektendepunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR), total overlevelse (OS), tid til tumorprogresjon (TTP), sikkerhet og tolerabilitet av legemidlet og helserelatert livskvalitet (HRQoL).

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

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

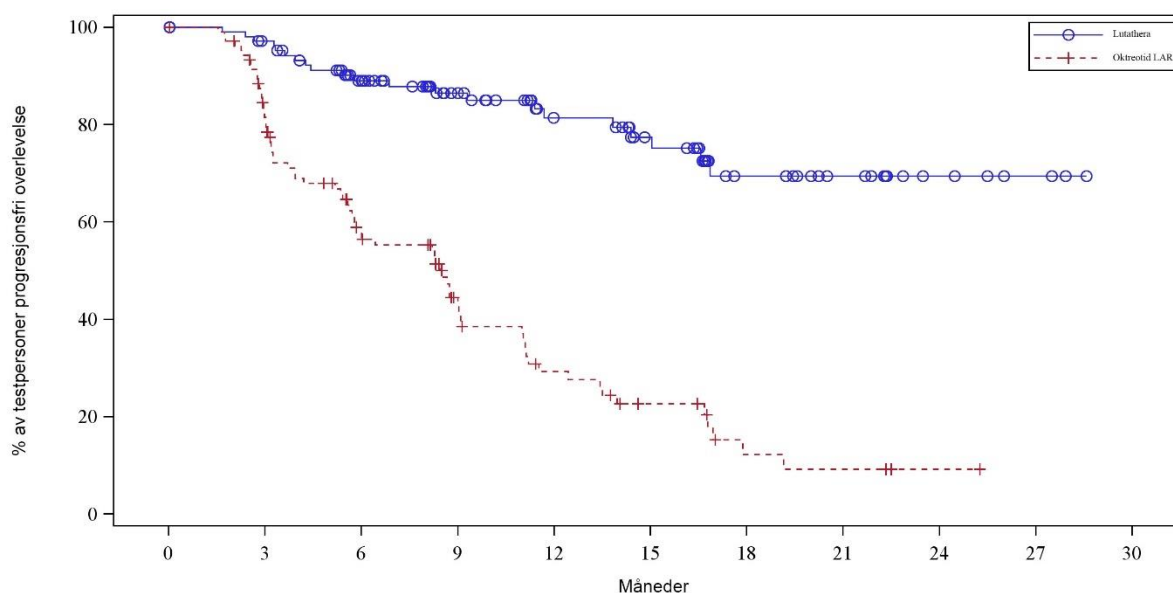
Tabell 6 PFS observert i NETTER- 1 fase III-studien i pasienter med progressive karsinoide tumorer i midgut – cut-off dato 24. juli 2015 (fullt analysesett [FAS], N=229)

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

N: antall pasienter, KI: konfidensintervall.

PFS Kaplan-Meier-kurve for det fullstendige analysesettet (FAS) ved cut-off dato 24. juli 2015 vises i figur 2.

Figur 2 PFS Kaplan-Meier-kurver for pasienter med progressive karsinoidtumorer i midgut – cut-off dato 24. juli 2015 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N=229)



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

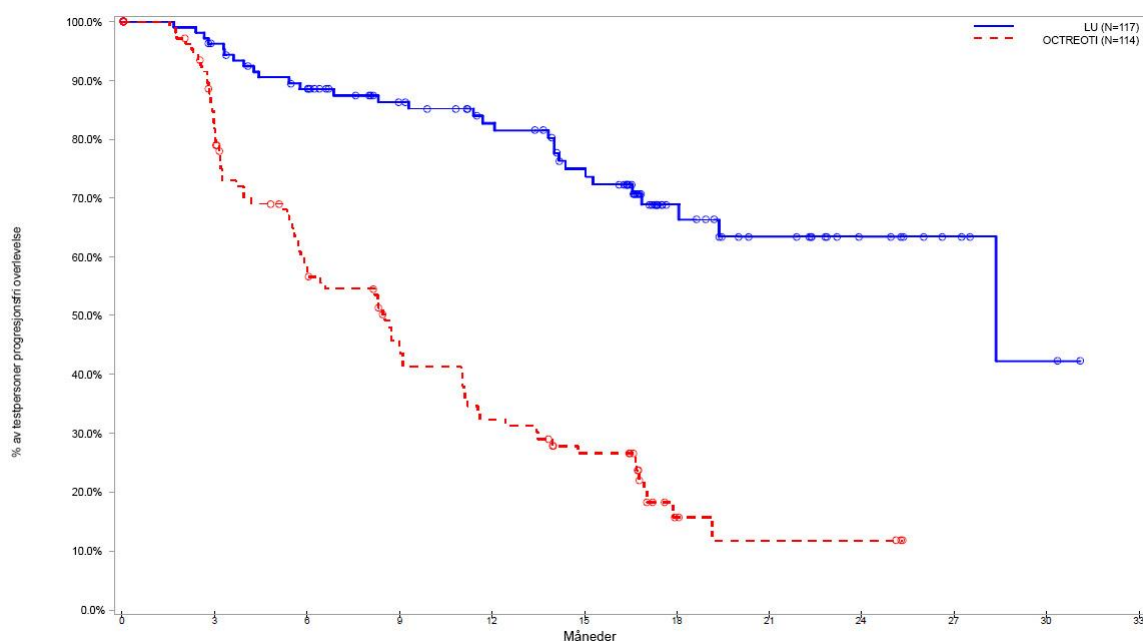
Tabell 7 PFS observert NETTER-1 fase III studie hos pasienter med progressive midgut karsinoide tumorer - cut-off dato 30. juni (FAS, N=231)

	Behandling	
	Lutathera og oktreotid LAR	Høydose oktreotid LAR
N	117	114
Pasienter med hendelser	30	78
Sensurerte pasienter	87	36
Median i måneder (95 % KI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-verdi av Log-rank test	< 0,0001	
Hasardratio (95 % KI)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: antall pasienter, KI: konfidensintervall

PFS Kaplan-Meier kurve for FAS ved cut-off dato 30. juni er beskrevet i figur 3.

Figur 3 PFS Kaplan-Meier kurver for pasienter med progressive midgut karsinoide tumorer - cut-off dato 30. juni 2016 (NETTER-1 fase III studie; FAS, N=231)

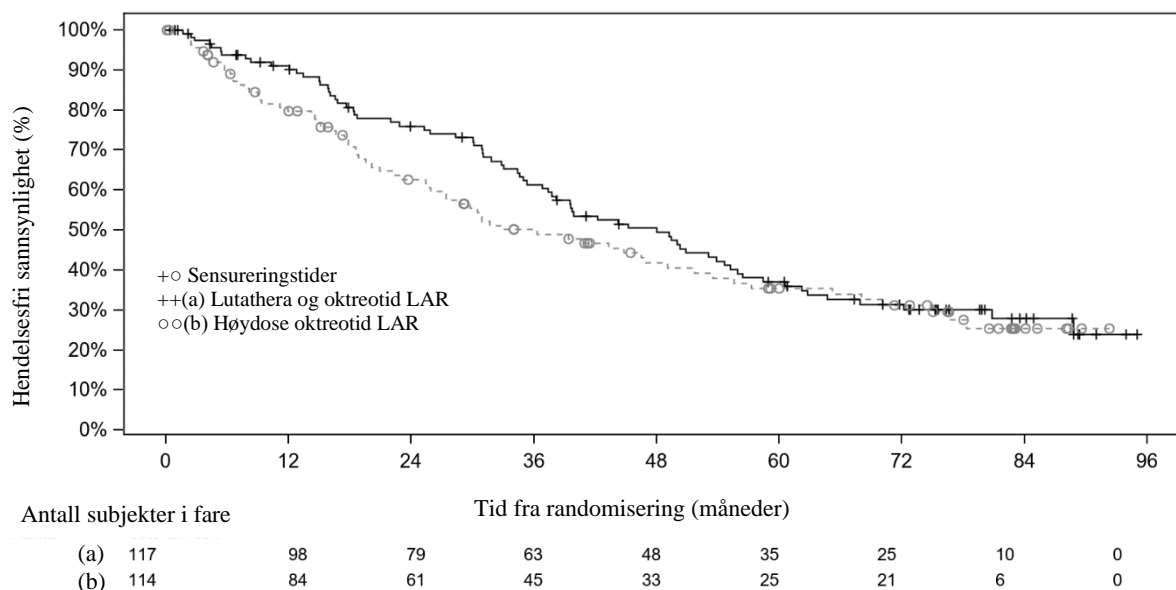


Ved tidspunkt for interimanalyse av total overlevelse (OS) (cut-off dato 24. juli 2015), var det 17 dødsfall i Lutathera-armen og 31 dødsfall i høydose oktreotid LAR-armen, noe som gir en hasardratio på 0,459 (99,9915 % KI: 0,140; 1,506) til fordel for Lutathera-armen. Median OS ble ikke nådd i Lutathera-armen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

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

OS Kaplan-Meier grafen for FAS ved cut-off dato 18. januar 2021 er vist i Figur 4.

Figur 4 OS Kaplan-Meier kurver for pasienter med progressive midgut karsinoide tumorer - cut-off dato 18. januar 2021 (NETTER-1 fase III studie; FAS, N=231)



I nærvær av ikke-proporsjonale farer, ble i tillegg en sensitivitetsanalyse (Begrenset gjennomsnittlig overlevelse) utført samtidig med endelig OS analyse for å videre estimere behandlingseffekten (tabell 8). Ved 60 måneder etter randomisering, gjennomsnittlig OS fordel var 5,1 måneder (95 % KI: -0,5; 10,7) lenger i Lutathera-armen sammenlignet med høydose oktreotid LAR-armen.

Tabell 8 OS ved begrenset gjennomsnittlig overlevelse (RMST) observert i NETTER-1 fase III studie i pasienter med progressive midgut karsinoide tumorer (FAS, N=231)

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

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

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

ERASMUS

Erasmus fase I/II-studien var en enkeltcenter, enarmet, åpen studie for å evaluere effekten av Lutathera (4 doser av 7 400 MBq hver, én dose hver 8. uke) administrert samtidig med aminosyreoppløsning hos pasienter med somatostatin-reseptorpositive tumorer. Medianalderen for pasientene inkludert i studien, var 59 år. De fleste pasientene var nederlandske (811) og resterende (403) innbyggere i forskjellige europeiske og ikke-europeiske land. Hovedanalysen inkluderte 811 nederlandske pasienter med forskjellige typer somatostatinreseptor-positive nevroendokrine tumorer (NETs). ORR (inkludert fullstendig respons [CR] og delvis respons [PR] i henhold til RECIST-kriterier) og varighet av respons (DoR) for den nederlandske FAS-populasjonen med gastroenteropankreatisk (GEP) og bronkiale NET (360 pasienter) så vel som per type tumor er presentert i tabell 9.

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

Type tumor	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (måneder)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95 % CI	Median	95 % KI	
Alle 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
Foran i magen**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 % 85 %	22,3	0,0	38,0
Midgut	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 % 41 %	15,3	10,5	17,7
Hindgut	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 % 75 %	17,8	6,2	29,9

CR = komplett respons; PR = delvis respons; SD = stabil sykdom; ORR = objektiv respons rate (CR+PR); DoR = Responsens varighet
* Inkluderer foregut, midgut og hindgut; **Andre foregut NETs enn bronkial og pankreatisk

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

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

	N	PFS Tid (måneder)			OS Tid (måneder)		
		Median	95 % KI		Median	95 % KI	
Alle NETs*	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 = Progresjonsfri overlevelse; OS = total overlevelse; ND = Ikke detektert; NR = Ikke oppnådd
* Inkluderer Foregut, Midgut og Hindgut; **Andre Foregut NETs enn bronkial og pankreatisk

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

Pediatriisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Dette legemidlet administreres intravenøst og er umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig.

Distribusjon

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

Transchelatering av lutetium-177 fra lutetium (^{175}Lu) oksodotreotid til serumproteiner er ikke observert.

Organopptak

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

Biotransformasjon

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

Høypresisjonsvæskeskromatografi (HPLC) på urinprøver tatt opptil 48 timer etter infusjon, viste en uendret lutetium (^{177}Lu) oksodotreotid på nesten 100 % i de fleste analyserte prøvene (med lavest verdi på mer enn 92 %), som viser at forbindelsen skilles ut i urin hovedsakelig som intakt forbindelse.

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

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

Eliminasjon

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

Eldre

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

In vitro evaluering av interaksjonspotensiale

Metabolsk og transporterbasert interaksjon

Fravær av hemming eller signifikant induksjon av humane CYP450-enzymene, og fravær av spesifikk interaksjon med P-glykoprotein (efflukstransportør) eller OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BCRP transportører i prekliniske studier, tyder på at Lutathera har liten sannsynlighet for å forårsake signifikante metabolisme- eller transportørmedierte interaksjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Mutagenitetsstudier og langtids karsinogenitetsstudier er ikke utført.

Prekliniske data om den kalde forbindelsen (ikke-radioaktiv lutetium (¹⁷⁵Lu) oksodotreotid) indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, og gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Eddiksyre
Natriumacetat
Gentisinsyre
Askorbinsyre
Pentetsyre
Natriumklorid
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 12.

6.3 Holdbarhet

72 timer fra datoen og tidspunktet for kalibrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

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

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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

Hetteglasset omslutes av en blybeholder for beskyttende skjerming.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Generell advarsel

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

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

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

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

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

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

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

Dette preparatet vil sannsynligvis resultere i en relativt høy strålingsdose for de fleste pasienter. Administrasjonen av 7 400 MBq kan resultere i signifikant miljøfare.

Dette kan være bekymringsfullt for andre som bor sammen med de individene som behandles eller for allmennheten, avhengig av nivå av aktivitet som administreres, derfor skal reglene for strålingsbeskyttelse følges (se pkt. 4.4). Egnede forholdsregler i samsvar med nasjonale forskrifter skal iverksettes vedrørende aktiviteten som skilles ut av pasientene for å unngå kontaminasjoner.

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

Lutetium-177 til Lutathera kan tilberedes ved hjelp av to forskjellige kilder til stabile nuklider (enten lutetium-176 eller ytterbium-176), noe som resulterer i forskjellig avfallshåndtering. Før bruk av Lutathera må brukeren konsultere vedlagt dokumentasjon for å sikre riktig avfallshåndtering.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1226/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 september 2017
Dato for siste fornyelse: 8. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

11. DOSIMETRI

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

- Det kritiske organet er benmargen, men med anbefalt kumulativ dose med Lutathera på 29 600 MBq (4 administrasjoner på 7 400 MBq), ble ingen korrelasjon mellom hematologisk toksisitet og den totale radioaktiviteten som administreres eller benmarg-absorbent dose observert verken i Erasmus fase I/II- eller i NETTER-1 fase III-studie.
- Nyrene er ikke et kritisk organ hvis en samtidig infusjon av en egnet aminosyreoppløsning utføres (se pkt. 4.2).

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

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

Organ	Organ-absorbent dose per aktivitetseenhet (mGy/MBq) (n = 20)	
	Gjennomsnittlig	SD
Binyrene	0,037	0,016
Hjerne	0,027	0,016
Bryster	0,027	0,015
Galleblærevegg	0,042	0,019
Nedre tykktarmvegg	0,029	0,016
Tynntarm	0,031	0,015
Magevegg	0,032	0,015
Øvre tykktarmvegg	0,032	0,015
Hjertevegg	0,032	0,015
Nyrer	0,654	0,295
Lever*	0,299	0,226
Lunger	0,031	0,015
Muskel	0,029	0,015
Eggstokker***	0,031	0,013
Bukspyttkjertel	0,038	0,016
Rød marg	0,035	0,029
Osteogene celler	0,151	0,268
Hud	0,027	0,015
Milt	0,846	0,804
Testikler**	0,026	0,018
Thymus	0,028	0,015
Skjoldbruskkjertel	0,027	0,016
Urinblærevegg	0,437	0,176
Livmor***	0,032	0,013
Hele kroppen	0,052	0,027

*n = 18 (to pasienter ekskludert fordi dosen absorbert av leveren var påvirket av opptak av levermetastaser)

**n = 11 (kun mannlige pasienter)

***n = 9 (kun kvinnelige pasienter)

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

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Før bruk av Lutathera må brukeren konsultere vedlagt dokumentasjon for å sikre riktig avfallshåndtering (se pkt. 6.6).

Instruksjoner for klargjøring

- Bruk aseptisk teknikk og strålingsskjerming ved administrering av Lutathera oppløsningen. Bruk tang når du håndterer hetteglasset for å minimere strålingseksposeringen.
- Inspiser produktet visuelt for partikler og misfarging før administrering under en beskyttende skjerm for beskyttelse mot stråling. Kasser hetteglasset ved tilstedeværelse av partikler og/eller misfarging.
- Inspiser pakningen for skader, og bruk et kalibrert målesystem for radioaktivitet for å avgjøre om radioaktiv forurensning er tilstede. Ikke bruk produktet hvis hetteglassets eller blybeholderens integritet er kompromittert.
- Ikke injiser oppløsningen med Lutathera direkte i noen annen intravenøs oppløsning.
- Bekreft mengden radioaktivitet av Lutathera som er gitt til pasienten med et kalibrert målesystem for radioaktivitet før og etter hver administrering av Lutathera for å bekrefte at den faktiske mengden radioaktivitet som administreres er lik den planlagte mengden.
- Lutathera skal ikke administreres som en intravenøs bolus.
- Kort tid etter infusjonsstart skal radioaktivitetsstrålingen fra pasienten overvåkes ved hjelp av et kalibrert målesystem for radioaktivitet for å sikre at dosen er levert. Under infusjonen bør radioaktivitetsutslippet fra pasienten øke jevnt, mens strålingen fra hetteglasset med Lutathera bør avta.
- Nøye overvåking av pasientens vitale tegn under infusjonen anbefales.

Intravenøse metoder for administrasjon

Veiledning for gravitasjonsmetoden (ved hjelp av en klemme eller en infusjonspumpe)

1. Stikk en 2,5 cm og 20 gauge kanyle (kort kanyle) inn i hetteglasset med Lutathera, og via et kateter, koble dette til 500 ml 0,9 % steril natriumkloridoppløsning (brukes til å transportere oppløsningen av Lutathera under infusjonen). Pass på at den korte kanylen ikke berører oppløsningen med Lutathera i hetteglasset, og ikke koble den korte kanylen direkte til pasienten. Ikke la natriumkloridoppløsningen strømme inn i hetteglasset med Lutathera før du foretar infusjonen av Lutathera, og ikke injiser oppløsningen av Lutathera direkte inn i natriumkloridoppløsningen.
2. Stikk deretter inn en kanyle som er 9 cm, 18 gauge (lang kanyle) inn i hetteglasset med Lutathera, og sørg for at den lange kanylen berører og er festet til bunnen av hetteglasset med Lutathera under hele infusjonen. Koble den lange kanylen til pasienten med et intravenøst kateter som er forhåndsfylt med 0,9 % steril natriumkloridoppløsning og som brukes til infusjon av Lutathera til pasienten.
3. Bruk en klemme eller en infusjonspumpe for å regulere strømmen av natriumkloridoppløsningen via den korte kanylen inn i hetteglasset med Lutathera. Natriumkloridoppløsningen som kommer inn i hetteglasset gjennom den korte kanylen, fører oppløsningen av Lutathera fra hetteglasset til pasienten via det intravenøse kateteret som er koblet til den lange kanylen over en total varighet på 30 ± 10 minutter, med en infusjonshastighet på opptil 400 ml/time. Infusjonen bør starte med en lavere hastighet på < 100 ml/t for de første 5 til 10 minuttene og bør økes avhengig av pasientens venøse status. Konstant trykk inne i hetteglasset bør opprettholdes under hele infusjonen.
4. Kontroller under infusjonen at mengden oppløsning i hetteglasset med Lutathera holder seg konstant ved gjentatt direkte visuell kontroll når gjennomsiktig skjermingsbeholder brukes, eller ved å bruke en tang til å håndtere hetteglasset når blybeholderen brukes.
5. Overvåk flyten av Lutathera fra hetteglasset til pasienten under hele infusjonen.
6. Koble hetteglasset fra den lange kanyleslangen og klem natriumkloridslangen sammen når nivået av radioaktivitet har holdt seg stabilt i minst fem minutter.
7. Infusjonen skal etterfølges av en intravenøs skylling med 25 ml 0,9 % steril natriumkloridoppløsning gjennom det intravenøse kateteret til pasienten.

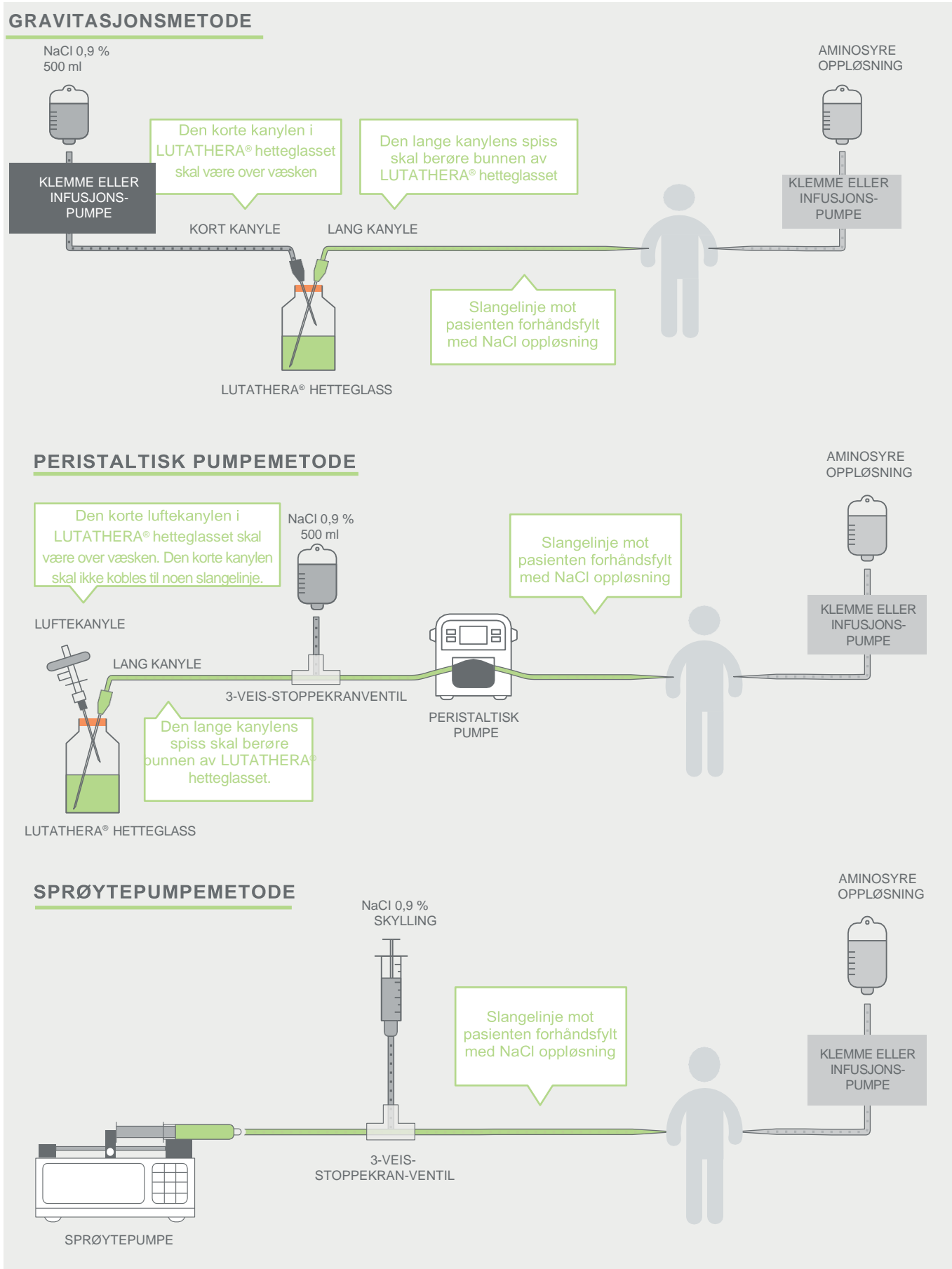
Veiledning for peristaltisk pumpemetode

1. Stikk en 2,5 cm, 20 gauge kanyle med filter (kort luftekanyle) inn i hetteglasset med Lutathera. Pass på at den korte kanylen ikke berører oppløsningen med Lutathera i hetteglasset, og ikke koble den korte kanylen direkte til pasienten eller til den peristaltiske pumpen.
2. Stikk deretter en kanyle på 9 cm, 18 gauge (lang kanyle) inn i hetteglasset med Lutathera, og sørg for at den lange kanylen berører og er festet til bunnen av hetteglasset med Lutathera under hele infusjonen. Koble den lange kanylen og en 0,9 % steril natriumkloridoppløsning til en 3-veis-stoppekranventil via passende slange.
3. Koble 3-veis-stoppekranventilens utgang til slangen som er installert på inngangssiden av den peristaltiske pumpen i henhold til instruksjonene fra produsenten av pumpen.
4. Klargjør linjen ved å åpne 3-veis-stoppekranventilen og pumpe oppløsningen av Lutathera gjennom slangen til den når utgangen av ventilen.
5. Klargjør det intravenøse kateteret som skal kobles til pasienten ved å åpne 3-veis-stoppekranventilen for 0,9 % steril natriumkloridoppløsning og pumpe 0,9 % steril natriumkloridoppløsning til den kommer ut av enden av kateterslangen.
6. Koble det klargjorte intravenøse kateteret til pasienten og still inn 3-veis-stoppekranventilen slik at Lutathera oppløsningen er på linje med den peristaltiske pumpen.
7. Infunder et passende mengde oppløsning av Lutathera over en periode på 30 ± 10 minutter for å administrere ønsket radioaktivitet.
8. Når ønsket Lutathera-radioaktivitet er tilført, stoppes den peristaltiske pumpen og deretter endres posisjonen til 3-veis-stoppekranventilen slik at den peristaltiske pumpen er på linje med den 0,9 % sterile natriumkloridoppløsningen. Start den peristaltiske pumpen på nytt og utfør en intravenøs skylling med 25 ml steril natriumkloridoppløsning gjennom det intravenøse kateteret til pasienten.

Veiledning for sprøytepumpemetoden

1. Trekk opp en passende mengde oppløsning av Lutathera for å administrere ønsket radioaktivitet ved å bruke en engangssprøyte utstyrt med et sprøyteskjold og en steril kanyle til engangsbruk på 9 cm, 18 gauge (lang kanyle). For å gjøre det lettere å trekke ut oppløsningen kan det brukes en 2,5 cm og 20 gauge kanyle med filter (kort luftekanyle) for å redusere motstanden fra hetteglasset under trykk. Sørg for at den korte kanylen ikke berører oppløsningen med Lutathera i hetteglasset.
2. Sett sprøyten inn i den skjermede pumpen og inkluder en 3-veis-stoppekranventil mellom sprøyten og et intravenøst kateter som er forhåndsfylt med 0,9 % steril natriumkloridoppløsning og som brukes til administrering av Lutathera til pasienten.
3. Infunder en passende mengde oppløsning av Lutathera over en periode på 30 ± 10 minutter for å administrere ønsket radioaktivitet.
4. Når ønsket Lutathera radioaktivitet er tilført, stoppes sprøytepumpen og deretter endres posisjonen til 3-veis-stoppekranventilen for å skylle sprøyten med 25 ml 0,9 % steril natriumkloridoppløsning. Start sprøytepumpen på nytt.
5. Etter at skyllingen av sprøyten er fullført, skal det utføres en intravenøs skylling med 25 ml 0,9 % steril natriumkloridoppløsning gjennom det intravenøse kateteret til pasienten.

Figur 5 Oversikt over metoder for administrasjon



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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

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

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

- Pakningsvedlegg
- Pasientguide

Pasientguiden skal inneholde følgende nøkkelementer:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BESKYTTENDE BLYBEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglassnr.: {X}

Volum: {Y} ml

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.

Endosehetteglass.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER



8. UTLØPSDATO

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1226/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lutathera 370 MBq/ml infusjonsvæske, oppløsning
lutetium (¹⁷⁷Lu) oksodotretotid
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Endosehetteglass.

3. UTLØPSDATO

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET



Tilvirker

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

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Lutathera er og hva det brukes mot

Hva Lutathera er

Lutathera inneholder lutetium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotid. Dette er et radiofarmasøytisk legemiddel som bare brukes til behandling.

Hva Lutathera brukes mot

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

Hvordan Lutathera virker

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Lutathera

Lutathera må ikke brukes

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

Fortell legen eller annet helsepersonell umiddelbart dersom du opplever noe av følgende etter oppstart av behandling med Lutathera:

- hevelse i ansikt/hals og/eller pustevansker (tegn og symptomer på angioødem).
- rødme, diaré, pustevansker med pipende pust eller hoste, svimmelhet, ørhet (tegn og symptomer på nevroendokrin hormonkrise), som kan oppstå i løpet av de første 24 timene etter administrering av Lutathera.
- dersom du føler deg trett, mister matlysten, føler endringer i hjerteslagene, har problemer med å tenke klart (tegn og symptomer på metabolsk acidose).
- dersom du har muskelkramper, muskelsvakhet, forvirring eller kortpustethet (tegn og symptomer på tumorlysesyndrom). Behandling med Lutathera (lutetium (¹⁷⁷Lu) oksidotreatid) kan forårsake tumorlysesyndrom på grunn av rask nedbrytning av tumorceller. Dette kan føre til unormale blodprøveresultater, uregelmessig hjerterytme, nyresvikt eller anfall innen en uke med behandling. Legen vil få tatt blodprøver for å overvåke deg for dette syndromet.

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

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

Før du får Lutathera bør du

- drikke rikelig med vann for å urinere så ofte som mulig i løpet av de første timene etter infusjonen.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Lutathera

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

Snakk med legen eller apotek hvis du er usikker på om legemiddelet ditt er av de som er nevnt ovenfor.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med legen eller nukleærmedisineren dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

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

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

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

Kvinnelige pasienter bør bruke sikker prevensjon under behandling med Lutathera, og i 7 måneder etter fullført behandling.

Mannlige pasienter bør bruke sikker prevensjon under behandling med Lutathera, og i 4 måneder etter fullført behandling.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen din eller annet helsepersonell undersøke om du er gravid og om nødvendig utføre en graviditetstest før du starter behandling med Lutathera.

Hvis du blir gravid eller tror du er gravid etter å ha startet behandling med Lutathera, må du informere legen din og/eller nukleærmedisineren din umiddelbart.

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Lutathera inneholder natrium

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

3. Hvordan Lutathera brukes

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

Hvor mye Lutathera blir gitt

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

Administrering av Lutathera og gjennomføring av prosedyren

Lutathera administreres direkte inn i en vene.

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

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

Varigheten av administrasjonsprosedyren

Nukleærmedisineren eller annet helsepersonell kan fortelle deg hvor lenge infusjonen av legemidlet vanligvis varer.

Infusjonen av Lutathera tar 30 ± 10 minutter, men hele administrasjonsprosedyren vil ta ca. 5 timer. Legen vil regelmessig overvåke tilstanden din mens infusjonen pågår.

Overvåking av behandling

Behandling med Lutathera kan påvirke blodceller, lever og nyrer (se avsnitt 4). Legen kommer derfor til å be deg om å få tatt blodprøver for å sjekke om denne behandlingen passer for deg. Blodprøver tas også med jevne mellomrom i løpet av behandlingen for å oppdage eventuelle bivirkninger så tidlig som mulig. Om nødvendig vil den elektriske aktiviteten i hjertet ditt også bli sjekket før du blir utskrevet fra sykehuset (med en test som kalles et elektrokardiogram eller EKG). Basert på resultatene kan legen din bestemme seg for å utsette, endre eller avslutte behandlingen med dette legemidlet, om nødvendig.

Etter administrasjon av Lutathera

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

Da dette legemidlet er radioaktivt, må du følge instruksjonene beskrevet under for å minimere strålingseksponering av andre med mindre legen gir deg andre instruksjoner.

Basert på dagens kunnskap og erfaring i dette feltet og legemidlets egenskaper, estimeres det at helsesrisikoen for de som bor sammen med deg og allmennheten er lav.

Kontakt med andre personer i din husstand

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

Kontakt med barn og/eller gravide kvinner

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

Bruk av toaletter

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

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

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

Dusjing og klesvask

Benytt spesielle forholdsregler i 7 dager etter behandling:

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

Personer med redusert bevegelighet

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

Anbefalinger for avfallshåndtering

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

Et medlem av sykehuspersonalet vil fortelle deg hvordan og når du skal kvitte deg med disse spesifikke avfallsposene.

Sykehusinnleggelse og nødhjelp

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

Reise

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

Andre forholdsregler

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

Dersom du har fått for mye av Lutathera

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Bivirkninger av Lutathera er hovedsakelig knyttet til radioaktivitet.

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

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

Noen bivirkninger kan være alvorlige

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

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

- Blødning eller blåmerker lettere enn normalt, eller det er vanskelig å stoppe blødning (mulige tegn på lavt antall blodplater) (trombocytopeni)
- Infeksjoner med tegn som feber, vond hals eller sår inne i munnen (mulige tegn på lavt antall hvite blodceller) (lymfopeni)
- Tretthet, svakhet, blek hud eller kortpustethet (mulige tegn på lavt antall røde blodceller) (anemi)
- Tretthet, svakhet, blek hud, kortpustethet, blødninger eller blåmerker lettere enn normalt eller det er vanskelig å stoppe blødning og infeksjoner med tegn som feber, frysninger, vond hals eller sår inne i munnen (mulige tegn på lavt antall blodceller) (pancytopeni)

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

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

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- Vond hals, rennende nese, tung eller smertefull pust og feber (mulige tegn på luftveisinfeksjon)
- Hoste, tung eller smertefull pust, pipende pust, smerte i brystet ved pusting, feber (mulige symptomer på nedre luftveisinfeksjon) (pneumoni)
- Utslett med små væskefylte blemmer på rød hud, tegn på virusinfeksjon som potensielt kan være alvorlig (herpes zoster)
- Virusinfeksjon på øynene (oftalmologisk herpes zoster)
- Stafylokokkinfeksjon
- Tilstedeværelse av bakterier i blodet (streptokokkbakterieinfeksjon i blodet)
- Vedvarende tretthet, hyppige eller alvorlige infeksjoner, lett for å blø, vekttap (mulige symptomer på beinmargskreft) (akutt myeloid leukemi, akutt leukemi og kronisk myelomonocytteleukemi)
- Beinmargskreft som fører til dannelse av unormale blodceller eller blodceller som ikke fungerer normalt, med tegn og symptomer på anemi (refraktær cytopeni med unilineær dysplasi)
- Blodmangel forårsaket av nyreproblemer (nefrogene anemi)
- Skjelettmerter eller brudd, tretthet, økt antall infeksjoner, forandringer i vannlatingshyppighet, forvirring, tørste, kvalme eller oppkast, vekttap (mulige symptomer på beinmargssvikt)
- Blødning og/eller blåmerker under huden (mulige tegn på lavt antall blodplater) (trombocytopeni purpura)

- Utslett, kløe, elveblest, andpustenhet eller tung pust, pipende pust eller hoste, ørhet, svimmelhet, endringer i bevissthetsnivå, lavt blodtrykk - med eller uten mild generell kløe, rød hud, hevelse i ansikt/hals, blåfarging av lepper, tunge eller hud (tegn på alvorlig allergisk reaksjon) (overfølsomhet)
- Overdreven tørste, høy urinproduksjon, økt appetitt med vekttap, tretthet (tegn på høyt blodsukker) (diabetes mellitus)
- Ansiktsrødme, rødhet, plutselig varmefølelse i ansiktet som kan forveksles med hetetokter ved overgangsalder, diaré, rask hjerterytme, pipende pust, plutselig blodtrykksfall (mulige tegn på karsinoid krise)
- Kvalme, svette, svakhet, svimmelhet, skjelving, hodepine (tegn på lavt blodsukker) (hypoglykemi)
- Rask og overfladisk pust, forvirring, tretthet, hodepine, søvnighet, appetittløshet, gulsott, økt hjerterytme - mulige tegn på metabolsk acidose som oppstår når kroppen produserer for store mengder syre eller når nyrene ikke fjerner nok syre fra kroppen (metabolsk acidose)
- Se, føle eller høre ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Endret grad av bevissthet på grunn av leversvikt (mulige tegn på leverencefalopati)
- Press på ryggmargsnerver som kan være på grunn av svulst eller annen skade (ryggmargskompresjon)
- Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer)
- Plutselig og svært kraftige brystmerter, tretthet, uregelmessig hjerterytme (mulige symptomer på hjerteinfarkt) (myokardinfarkt)
- Svært kraftige brystmerter (mulige symptomer på problemer i hjertet) (angina pectoris)
- Kollaps forårsaket av et hjerteproblem som gjør at du kan bli andpusten, blek og opplever kaldsvette og munntørrhet (kardiogent sjokk)
- Svimmelhet, besvimelse når man reiser seg opp, fall i blodtrykk når man reiser seg opp (ortostatisk hypotensjon)
- Hoven og rød vene (tegn på flebitt)
- Brystmerter, hoste, hikke, rask pust (tegn på væskeansamling mellom vevslagene rundt lungene og brysthulen) (pleural effusjon)
- Oppblåst mage på grunn av væskeansamling (ascites)
- Forstoppelse, oppblåst mage, magesmerter (intestinal obstruksjon)
- Diaré, magesmerter, feber (mulige tegn på betennelse i tykktarmen) (kolitt)
- Oppkast, raping, smerter i øvre og nedre del av magen - med eller uten kvalme og oppkast (mulige tegn på betennelse i bukspyttkjertelen) (akutt pankreatitt)
- Blodig oppkast (hematemese)
- Akutte smerter og oppblåsthet i magen på grunn av væskeansamling (hemoragisk ascites)
- Magesmerter, generell følelse av uvelhet (tarmslyng, ileus)
- Nedsatt nivå av enzymer fra bukspyttkjertelen i blodet (reduerte pankreasenzymer)
- Gulfarging av hud og øyne, kvalme, appetittløshet, mørk urin (tegn på leverproblemer) (hepatocellulær skade)
- Gulfarging av øyne eller hud (tegn på leverproblemer) (kolestase)
- Opphopning av blod i leveren
- Leversvikt
- Akutt nyresvikt
- Død
- Brudd i kragebeinet

Ikke kjent: kan forekomme hos et ukjent antall personer

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

Andre mulige bivirkninger

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

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

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

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Overdreven tørste, høy urinproduksjon, økt appetitt med vekttap (tegn på høyt blodsukker) (hyperglykemi)
- Søvnforstyrrelse
- Svimmelhet
- Forstyrret smaksopplevelse (dysgeusi)
- Hodepine
- Følelse av å ha lite energi, trethet (letargi)
- Hodepine, svimmelhet (tegn på høyt blodtrykk) (hypertensjon)
- Rødme og hetetokter
- Kortpustethet, tung pust (dyspné)
- Oppblåst mage og metthetsfølelse
- Diaré
- Magesmerter
- Forstoppelse
- Smerter i øvre del av magen
- Fordøyelsesbesvær, smerte eller ubehag i øvre del av midtre mage (dyspepsi)
- Magesmerter, kvalme (gastritt)
- Gulfarging av hud og øyne - mulige symptomer på høye verdier av gallepigment (bilirubin) i blodet
- Hårtap (alopesi)
- Smerter i muskler, skjelett eller ledd
- Muskelspaser
- Blod i urinen
- Unormale urinprøveresultater (serumproteiner i urinen)
- Hudreaksjon som rødhet eller hevelse og smerte på injeksjonsstedet
- Hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)
- Smerter på injeksjonsstedet
- Frysninger
- Trethet, frysninger, vondt hals, ledd- eller muskelverk (influenzalignende sykdom)

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- Utfloed fra øyet med kløe, rødhet og hevelse (tegn på konjunktivitt)
- Smertefull og hyppig vannlating (mulige symptomer på blærebetennelse) (cystitt)
- Influensasymptomer som trethet, frysninger, sår hals, ledd- eller muskelverk (influenza)
- Økt vekt, trethet, hårtap, muskelsvakhet, følelse av å fryse (tegn på underaktiv skjoldbruskkjertel) (hypotyreose)
- Skjelett- og leddsmerter, overdreven vannlating, magesmerter, svakhet, trethet (tegn på overaktiv skjoldbruskkjertel) (hyperparatyreoidisme)
- Kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, misfarget urin, trethet og/eller ubehag i ledd forbundet med unormale blodprøver - høye nivåer av kalium, urinsyre og fosfor og lave nivåer av kalsium i blodet (tegn på kreftceller som dør) (tumorlysesyndrom)
- Overdreven følelsesmessig forstyrrelse, angst
- Desorientering
- Følelse som om insekter kravler på huden (kløe)

- Prikkende, brennende, kriblende følelse eller nummenhetsfølelse (parestesi)
- Forstyrret luktesans (parosmi)
- Søvnighet (somnolens)
- Øyeproblemer
- Svimmelhet, med en følelse av at ting går rundt (vertigo)
- Rask eller uregelmessig hjerterytme (palpitasjoner)
- Rødhed og/eller ansiktsrødme på grunn av utvidelse av blodårer (vasodilatasjon)
- Kalde hender og føtter
- Blek hud
- Vond hals (orofaryngeal smerte)
- Økt spyttmengde
- Følelse av å bli kvalt
- Munntørrhet
- Flatulens
- Smerter i mage-tarmkanalen
- Sår inne i munnen med betennelse i tannkjøttet (stomatitt)
- Knallrødt blod i avføringen (hematokesi)
- Ubehag i magen
- Blødning fra endetarmsåpningen (anus) (rektal hemoragi)
- Svart avføring (melena)
- Smerter i nedre del av magen
- Utslett
- Tørr hud
- Hevelse i ansiktet
- Overdreven svette (hyperhidrose)
- Generell kløe (generalisert pruritus)
- Unormale urinprøveresultater (leukocytter i urinen)
- Ufrivillig urinlekkasje (urininkontinens)
- Testresultater som tyder på nyreproblemer (nedsatt glomerulær filtrasjonsrate)
- Nyreproblem
- Nedsatt nyrefunksjon
- Unormal hardhet, opphovning eller klump i huden på injeksjonsstedet (klump på injeksjonsstedet)
- Tretthet, ubehag i brystet, smerte, hjertebank (mulige tegn på hjerte problemer) (ubehag i brystet)
- Brystsmerter
- Feber (pyreksi)
- Generell sykdomsfølelse (malaise)
- Smerter
- Føle seg unormal
- Vekttap
- Fysisk funksjonshemming

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

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

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

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

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

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

Vanlige

- Blodoverføring

Mindre vanlige

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan Lutathera oppbevares

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

Følgende informasjon er bare beregnet på spesialisten:

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lutathera

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

Hvordan Lutathera ser ut og innholdet i pakningen

Lutathera er en klar, fargeløs til svakt gul infusjonsløsning, levert i et klart, fargeløst type I hetteglass, lukket med en brombutylgummipropp og forseglet med en aluminiumsforsegling.

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

Hetteglasset er innelukket i en blybeholder for beskyttende skjerming.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Nederland

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

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

BIOKOΣMOΣ AEBE

Tηλ: +30 22920 63900

ή

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Tηλ: +30 210 281 17 12

EspañaAdvanced 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

Svifþjóð

Sími: +46 8 720 58 22

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE

Tηλ: +30 22920 63900

ή

Novartis Pharma Services Inc.

Tηλ: +357 22 690 690

Latvija

SAM Nordic

Zviedrija

Tel: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

PolskaAdvanced 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

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

Se preparatomtalen.