

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 370 MBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid på kalibreringsdatoen og -tidspunktet.

Den samlede mængde radioaktivitet pr. enkelt-dosis-hætteglas er 7 400 MBq på datoen og -tidspunktet for infusionen. Givet den faste volumetriske aktivitet på 370 MBq/ml på datoen og tidspunktet for kalibreringen, varierer volumen af opløsningen mellem 20,5 og 25 ml for at opnå den nødvendige mængde radioaktivitet på datoen og tidspunktet for infusionen.

### Fysiske karakteristika

Lutetium-177 har en halveringstid på 6,647 dage. Lutetium-177 henfalder ved  $\beta^-$ -emission til stabil hafnium-177 med den mest dominerende  $\beta^-$  (79,3 %) i besiddelse af en maksimal energi på 0,498 MeV. Den gennemsnitlige betaenergi er ca. 0,13 MeV. Der udsendes også lav gammaenergi, f.eks. ved 113 keV (6,2 %) og 208 keV (11 %).

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder op til 0,14 mmol (3,2 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.  
Klar, farveløs til svagt gul opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Lutathera er indiceret til behandling af inoperable eller metastatiske, progressive, veldifferentierede (G1 og G2), somatostatin-receptor-positive gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i voksne patienter.

### 4.2 Dosering og administration

#### Vigtige sikkerhedsforanstaltninger

Lutathera må kun administreres af personer, som har autorisation til at arbejde med radioaktive lægemidler i et dertil egnet klinisk miljø (se pkt. 6.6) og efter at patienten er blevet evalueret af en kvalificeret læge.

#### Patientidentifikation

Inden behandling med Lutathera påbegyndes, skal der udføres somatostatin-receptor-imagografi (scintigrafi eller positronemissionstomografi [PET]) for at bekræfte overekspression for disse receptorer i tumorvævet med et tumoroptyag, som er mindst lige så højt som normalt leveroptyag.

## Dosering

### Voksne

Det anbefalede behandlingsregime med Lutathera til voksne består af 4 infusioner, som hver indeholder 7 400 MBq. Det anbefalede interval imellem hver administration er 8 uger ( $\pm 1$  uge).

Information om dosismodifikation til håndtering af svære eller uacceptable bivirkninger findes i de respektive afsnit nedenfor.

### Aminosyreopløsning

Med henblik på at minimere strålingseksponering af nyrene skal en aminosyreopløsning indeholdende L-lysin og L-arginin administreres intravenøst over 4 timer (se sammensætning i Tabel 1 og 2). Infusionen af aminosyreopløsningen skal påbegyndes 30 minutter inden infusionen af Lutathera påbegyndes. Den foretrukne metode er infusion af aminosyreopløsningen og Lutathera via en separat veneadgang i hver af patientens arme. Hvis to intravenøse adgange ikke er muligt, som følge af dårlig veneadgang eller institutionel/klinisk præference, kan aminosyreopløsningen og Lutathera infunderes i samme intravenøse adgang via en 3-vejsbane under hensyntagen til flowhastigheden og vedligeholdelse af veneadgang. Dosen af aminosyreopløsningen skal ikke nedsættes, selvom der administreres en reduceret dosis af Lutathera.

En aminosyreopløsning, der kun indeholder L-lysin og L-arginin i de mængder, der er specificeret i Tabel 1, anses for det foretrukne lægemiddel på grund af den lavere totale infusionsvolumen og den lavere osmolalitet.

Aminosyreopløsningen kan forberedes som et blandingsprodukt i overensstemmelse med hospitalets retningslinjer for forberedelse af sterile lægemidler og i henhold til sammensætningen angivet i Tabel 1.

**Tabel 1**      **Sammensætning af den blandede aminosyreopløsning**

<b>Blanding</b>	<b>Mængde</b>
L-lysin HCl	25 g*
L-arginin HCl	25 g**
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, eller vand til injektionsvæsker	1 L
*svarende til 20,0 g L-lysin **svarende til 20,7 g L-arginin	

Alternativt kan der anvendes kommercielt tilgængelige aminosyreopløsninger, hvis disse er i overensstemmelse med specifikationerne beskrevet i Tabel 2.

**Tabel 2**      **Specifikationer for kommercielt tilgængelige aminosyreopløsninger**

<b>Karakteristika</b>	<b>Specifikationer</b>
L-lysin HCl	Mellem 18 og 25 g*
L-arginin HCl	Mellem 18 og 25 g**
Volumen	1 til 2 l
Osmolalitet	<1 200 mOsmol/kg
*svarende til 14,4-20 g L-lysin **svarende til 14,9-20,7 g L-arginin	

### Behandlingsmonitorering

Før hver administration og under behandlingen med Lutathera skal der foretages laboratorietests for løbende at vurdere patientens tilstand og tilpasse den terapeutiske protokol, (dosis, infusionsinterval, antal infusioner) (se Tabel 3).

Det mindste antal påkrævede laboratorietests før hver infusion er:

- Hæmatologi (hæmoglobin [Hb], leukocytaltal med differentialtællinger, trombocytaltal)
- Nyrefunktion (serumkreatinin og kreatinin-clearance ved brug af Cockcroft-Gaults formel)
- Leverfunktion (alanin-aminotransferase [ALAT], aspartat-aminotransferase [ASAT], serumalbumin, international normaliseret ratio (INR) og bilirubin)

Disse laboratorietests skal foretages mindst én gang i de 2-4 uger før administration og kort tid efter administration. Det anbefales også at foretage disse tests hver 4. uge i mindst 3 måneder efter den sidste infusion af Lutathera og hver 6. måned derefter for at være i stand til at detektere mulige forsinkede bivirkninger (se pkt. 4.8). Det vil muligvis være nødvendigt at ændre doseringen på baggrund af testresultaterne (se Tabel 3).

### Dosisjusteringer

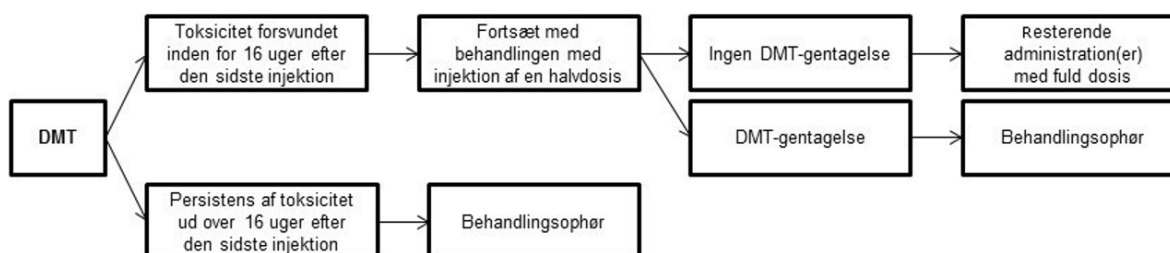
Håndtering af svære eller uacceptable bivirkninger kan kræve midlertidig dosisafbrydelse (udvidelse af doseringsintervallet fra 8 uger op til 16 uger), dosisnedsættelse eller permanent seponering af behandlingen med Lutathera. (se Tabel 3 og Figur 1).

**Tabel 3    Anbefalede dosisændringer af Lutathera ved bivirkninger**

Bivirkning	Sværhedsgrad af bivirkning	Dosisjustering
Trombocytopeni	Første forekomst af: Grad 2 (trombocytaltal $<75-50 \times 10^9/l$ )	Afbryd dosering indtil der ses fuld eller delvis bedring (Grad 0 til 1).  Genoptag behandling med Lutathera med 3 700 MBq (100 mCi) hos patienter med fuld eller delvis bedring. Hvis dosisreduktion ikke resulterer i trombocytopeni Grad 2, 3 eller 4, administreres Lutathera med 7 400 MBq (200 mCi) som næste dosis.
	Grad 3 (trombocytaltal $<50-25 \times 10^9/l$ )	Seponer Lutathera permanent ved trombocytopeni Grad 2 eller derover, der kræver et doseringsinterval over 16 uger.
	Grad 4 (trombocytaltal $<25 \times 10^9/l$ )	
	Tilbagevendende Grad 2, 3 eller 4	Seponer Lutathera permanent.
Anæmi og neutropeni	Første forekomst af anæmi: Grad 3 (Hb $<8,0$ g/dl); transfusion indiceret	Afbryd dosering indtil der ses fuld eller delvis bedring (Grad 0, 1, eller 2).  Genoptag behandling med Lutathera med 3 700 MBq (100 mCi) hos patienter med fuld eller delvis bedring. Hvis dosisreduktion ikke resulterer i anæmi eller neutropeni Grad 3 eller 4, administreres Lutathera med 7 400 MBq (200 mCi) som næste dosis.
	Grad 4 (livstruende konsekvenser)	Seponer Lutathera permanent ved anæmi eller neutropeni Grad 3 eller derover, der kræver et doseringsinterval over 16 uger.
	Første forekomst af neutropeni: Grad 3 (absolut neutrofilantal [ANC] $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ )	
	Grad 4 (ANC $<0,5 \times 10^9/l$ )	
	Tilbagevendende Grad 3 eller 4	Seponer Lutathera permanent.

Nyretoksicitet <sup>1</sup>	Første forekomst af: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatinin-clearance mindre end 40 ml/min; beregnet ved brug af Cockcroft-Gaults formel med faktisk kropsvægt, eller</li> <li>• 40 % stigning fra <i>baseline</i> serumkreatinin, eller</li> <li>• 40 % fald fra <i>baseline</i> kreatinin-clearance, beregnet på basis af Cockcroft-Gaults formel med faktisk kropsvægt.</li> </ul>	Afbryd dosering indtil der ses bedring eller tilbagevenden til <i>baseline</i> .  Genoptag Lutathera med 3 700 MBq (100 mCi) hos patienter med bedring eller tilbagevenden til <i>baseline</i> . Hvis dosisreduktion ikke resulterer i nyretoksicitet, administreres Lutathera med 7 400 MBq (200 mCi) som næste dosis.  Sepone Lutathera permanent ved nyretoksicitet, der kræver et doseringsinterval over 16 uger.
	Tilbagevendende nyretoksicitet	Sepone Lutathera permanent.
Levertoksicitet	Første forekomst af: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubinæmi højere end 3 gange den øvre normalgrænse (Grad 3 eller 4), eller</li> <li>• Albuminæmi mindre end 30 g/l med INR &gt;1,5)</li> </ul>	Afbryd dosering indtil bedring eller tilbagevenden til <i>baseline</i> .  Genoptag Lutathera med 3 700 MBq (100 mCi) hos patienter med bedring eller tilbagevenden til <i>baseline</i> . Hvis reduktion af Lutathera-dosis ikke resulterer i levertoksicitet, administreres Lutathera med 7 400 MBq (200 mCi) som næste dosis.  Sepone Lutathera permanent ved levertoksicitet, der kræver et doseringsinterval over 16 uger.
	Tilbagevendende levertoksicitet.	Sepone Lutathera permanent.
Enhver anden bivirkning af CTCAE* Grad 3 eller Grad 4 <sup>1</sup>	Første forekomst af Grad 3 eller 4	Afbryd dosering indtil fuld eller delvis bedring (Grad 0 til 2).  Genoptag Lutathera med 3 700 MBq (100 mCi) hos patienter med fuld eller delvis bedring. Hvis dosisreduktion ikke fører til toksicitet Grad 3 eller 4, administreres Lutathera med 7 400 MBq (200 mCi) som næste dosis.  Sepone Lutathera permanent ved bivirkning af Grad 3 eller derover, der kræver et doseringsinterval over 16 uger.
	Tilbagevendende Grad 3 eller 4	Sepone Lutathera permanent.
<sup>1</sup> Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved hæmatologiske toksiciteter af Grad 3 eller Grad 4 alene på grund af lymfopeni. * CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute</i>		

**Figur 1** Oversigt over vejledning i dosisjustering



DMT: Dosismodificerende toksicitet

Andre årsager til at overveje midlertidig dosisafbrydelse af Lutathera- omfatter forekomst af anden tilstødende sygdom (f.eks. urinvejsinfektion), som ifølge lægen kan øge de risici, der er forbundet med administration af Lutathera og som skal være forsvundet eller stabiliseret, før behandlingen kan genoptages, eller større operationer, hvor behandlingen bør tilbageholdes i 12 uger efter operationsdatoen.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, som er 65 år eller ældre, da klinisk erfaring ikke har identificeret forskelle i reaktioner på behandling med dette lægemiddel hos henholdsvis ældre og yngre patienter. Der anbefales en tæt opfølgning hos ældre patienter ( $\geq 70$  år), der giver mulighed for en omgående tilpasning af dosis (DMT), da der er beskrevet en forøget risiko for hæmatotoksicitet i denne population.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Da der er risiko for øget strålingseksposering, er det nødvendigt nøje at afveje den administrerede aktivitet til patienter med nedsat nyrefunktion. Den farmakokinetiske profil for og sikkerhed af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid hos patienter med svær nedsat nyrefunktion ved *baseline* (kreatinin-clearance  $< 30$  ml/min ved brug af Cockcroft-Gaults formel) eller terminal nyresygdom er ikke blevet undersøgt. Det er kontraindiceret at behandle patienter med nyresvigt med kreatinin-clearance  $< 30$  ml/min med Lutathera (se pkt. 4.3). Behandling med Lutathera hos patienter med kreatinin-clearance  $< 40$  ml/min ved *baseline* (ved brug af Cockcroft-Gaults formel) anbefales ikke. Der anbefales ikke dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion og kreatinin-clearance  $\geq 40$  ml/min ved *baseline*. Da dette lægemiddel hovedsageligt udskilles via nyrerne, bør nyrefunktionen dog monitoreres regelmæssigt under behandling, da disse patienter har større risiko for toksicitet. Se Tabel 3 i pkt. 4.2 og pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om behandling af patienter med nyretoksicitet.

#### *Nedsat leverfunktion*

Da der er risiko for øget strålingseksposering, er det nødvendigt at afveje den administrerede aktivitet til patienter med nedsat leverfunktion. Den farmakokinetiske profil og sikkerheden for lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid hos patienter med svært nedsat leverfunktion (total bilirubin  $> 3$  gange den øvre normalgrænse uanset ASAT-niveau) ved *baseline* er ikke undersøgt. Patienter med nedsat leverfunktion ved *baseline* med enten total bilirubin  $> 3$  gange den øvre normalgrænse eller albuminæmi  $< 30$  g/l og INR  $> 1,5$  bør kun behandles med Lutathera efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion ved *baseline*.

Se Tabel 3 under pkt. 4.2 og pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om behandling af patienter med hepatotoksicitet.

#### *Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Lutathera hos den pædiatriske population til indikationen behandling af GEP-NET (undt. neuroblastom, neuroganglioblastom og fæokromocytom).

## Administration

Lutathera er beregnet til intravenøs brug. Det er et radiofarmaceutisk lægemiddel, som er klar til brug og kun er beregnet til engangsbrug.

### Instruktioner vedrørende administration

Den anbefalede dosis kan indgives ved hjælp af gravitationsmetoden, en peristaltisk pumpe eller en sprøjte-infusionspumpe. Behandlende sundhedspersoner kan anvende andre metoder, der vurderes at være passende og med tilstrækkelig sikkerhed, især hvis dosisreduktion er nødvendig.

Ved brug af gravitationsmetoden eller en peristaltisk pumpe bør Lutathera indgives direkte fra den oprindelige beholder. Ved administration af en reduceret dosis af Lutathera som følge af en bivirkning (se Tabel 3 i pkt. 4.2), bør der anvendes en peristaltisk pumpe eller sprøjte-infusionspumpe. Brug af gravitationsmetoden til administration af en reduceret dosis af Lutathera kan resultere i tilførsel af en ukorrekt volumen af Lutathera, hvis dosis ikke bliver justeret forud for administration. Strålesikkerhedsforanstaltninger skal overvejes uanset den anvendte administrationsmetode (se pkt. 6.6).

Nedenstående tabel opsummerer hele administrationsproceduren for Lutathera:

**Tabel 4 Procedure for administration af antiemetisk aminosyreopløsning og Lutathera**

Administrerede midler	Starttidspunkt (min)	Infusionshastighed (ml/t)	Varighed
Antiemetika	mindst 30 minutter før aminosyreopløsning	som angivet i produktinformationen	som angivet i produktinformationen
Aminosyreopløsning, enten uforberedt blandingsopløsning (1 l) eller kommerciel opløsning (1-2 l)	0	250-500 afhængigt af volumen	4 timer
Lutathera med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning	30	Op til 400	30 ± 10 minutter

For instruktioner om fremstillingsmetoden og intravenøse administrationsmetoder, se pkt. 12.

Se pkt. 4.4. vedrørende anbefalede foranstaltninger ved ekstravasation.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet eller formodning om graviditet eller hvis graviditet ikke kan udelukkes (se pkt. 4.6).
- Nyresvigt med kreatinin-clearance <30 ml/min

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Individuel begrundelse for benefit/risk-forholdet

For hver patient skal eksponeringen for stråling kunne begrundes med den forventede fordel. Den administrerede aktivitet skal i alle tilfælde være så lav som rimeligt muligt for at opnå den nødvendige terapeutiske virkning.

På baggrund af virkningsmekanismen og toleranceprofilen for Lutathera, anbefales det ikke at påbegynde behandling hos patienter med viscerale læsioner, der er somatostatin-receptor negative eller blandede i henhold til somatostatin-receptor-imagografi.

### Myelosuppression

På grund af risikoen for hæmatologiske bivirkninger skal blodbillede monitoreres ved *baseline* og før hver dosis af Lutathera under behandlingen og indtil en eventuel toksicitet er forsvundet (se pkt. 4.2). Patienter med nedsat knoglemarvfunktion og patienter, som forudgående har fået kemoterapi eller ekstern strålebehandling (der involverer mere end 25 % af knoglemarven), kan have højere risiko for hæmatologisk toksicitet i forbindelse med behandlingen med Lutathera. Behandling af patienter med svært nedsat hæmatologisk funktion ved *baseline* og under behandlingen (f.eks. Hb <4,9 mmol/l eller 8 g/dl, trombocytal <75 x 10<sup>9</sup>/l eller leukocytal <2 x 10<sup>9</sup>/l) frarådes, medmindre det alene skyldes lymfopeni.

### Myelodysplastisk syndrom og akut leukæmi

Sent forekommende myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut leukæmi (AL), er blevet observeret efter behandling med Lutathera (se pkt. 4.8). Dette indtrådte ca. 29 måneder (9-45) for MDS og 55 måneder (32-125) for AL efter den første infusion med Lutathera. Ætiologien for disse behandlingsrelaterede sekundære myeloid neoplasmer (t-MN) er ukendt. Faktorer såsom alder >70 år, nedsat nyrefunktion, cytopeni ved *baseline*, antallet af tidligere behandlinger, tidligere eksponering for kemoterapeutika (især alkylende midler) og tidligere strålebehandling nævnes som mulige risici og/eller prædisponerede faktorer for MDS/AL.

### Nyretoksicitet

Fordi lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid hovedsageligt udskilles via nyrerne, skal en ledsagende aminosyreopløsning, der indeholder aminosyrerne L-lysin og L-arginin, administreres. Aminosyreopløsningen vil være medvirkende til at reducere reabsorptionen af lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid via tubuli renales (nyrekanalerne), hvilket giver en signifikant reduktion af den absorberede dosis til nyrerne (se pkt. 4.2). Når den anbefalede, samtidige infusion af aminosyreopløsning administreres over et tidsrum på 4 timer, er der rapporteret en gennemsnitlig reduktion i stråleeksponeringen af nyrerne på ca. 47 %.

Patienterne bør opfordres til at indtage rigelige mængder væske og til at lade vandet hyppigt før, på dagen for administration af Lutathera samt dagen efter (f.eks. 1 glas vand i timen).

Nyrefunktionen, bestemt i form af serumkreatinin og beregnet kreatinin-clearance ved brug af Cockcroft-Gaults formel, skal vurderes ved *baseline* samt under og i mindst et år efter behandlingen (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline* eller med anomalier i nyrerne eller i urinvejene kan have en øget risiko for toksicitet som følge af øget strålingseksponering (se pkt. 4.2).

Hos patienter med kreatinin-clearance <50 ml/min bør en højere risiko for forbigående hyperkaliæmi grundet aminosyreopløsningen også tages i betragtning (se Advarsler og forsigtighedsregler vedrørende samtidig administration af nyrebeskyttende aminosyreopløsning).

### Hepatotoksicitet

Eftersom mange patienter, som har fået ordineret behandling med Lutathera, har levermetastaser, er det almindeligt at observere patienter med forandret leverfunktion ved *baseline*. Patienter med levermetastaser eller præ-eksisterende fremskreden leverfunktionsnedsættelse kan have større risiko for levertoksicitet på grund af stråleeksponeringen. Det anbefales derfor at monitorere ALAT, ASAT, bilirubin, serumalbumin og INR under behandlingen (se pkt. 4.2).



## Overfølsomhed

Tilfælde af overfølsomhedsreaktioner (inklusive enkeltstående hændelser af angioødem) er blevet observeret efter markedsføring hos patienter i behandling med Lutathera (se afsnit 4.8). I tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner bør den igangværende Lutathera-infusion straks seponeres. Lægemidler og udstyr til behandling af overfølsomhedsreaktioner bør være tilgængelige for øjeblikkelig anvendelse.

## Kvalme og opkastning

Der bør injiceres en intravenøs bolusindsprøjtning med et antiemetikum mindst 30 minutter før påbegyndelse af aminosyreopløsningsinfusion for at forebygge behandlingsrelateret kvalme og opkastning. Dette gøres for at opnå fuld antiemetisk virkning (se pkt. 4.2).

## Ledsagende behandling med somatostatinanaloger

Somatostatin og dets analoger binder kompetitivt til somatostatin-receptorer og kan påvirke virkningen af Lutathera (se pkt. 4.5).

## Neuroendokrine hormonforstyrrelser

Forstyrrelser på grund af overdreven frigivelse af hormoner eller bioaktive stoffer kan opstå efter behandling med Lutathera. Observation af patienterne i form af indlæggelse natten over bør derfor overvejes i visse tilfælde (f.eks. for patienter med ringe farmakologisk symptombehandling). Følgende behandlingsformer anbefales i tilfælde af hormonforstyrrelser: Høj dosis af intravenøse somatostatinanaloger, intravenøse væsker, kortikosteroider og korrektion af elektrolytforstyrrelser hos patienter med symptomer på diarré og/eller opkastning.

## Tumorlysesyndrom

Der er blevet rapporteret tumorlysesyndrom efter behandling med lægemidler, som indeholder lutetium-177. Patienter med nyreinsufficiens og høj tumorbelastning i anamnesen kan have større risiko og bør behandles med særlig forsigtighed. Både nyrefunktion og elektrolytbalance skal vurderes ved *baseline* og under behandlingen.

## Strålebeskyttelsesregler

Patienter i behandling med Lutathera skal afskærmes fra kontakt med andre personer under administration af lægemidlet og indtil de angivne grænser for strålingsemission i gældende lovgivning er nået, som regel inden for et tidsrum på 4-5 timer efter administration af lægemidlet. Sundhedspersonen skal afgøre, hvornår patienten kan forlade, det kontrollerede område af hospitalet, dvs. når strålingseksponeringen af tredjeparter ikke overstiger de lovbestemte grænseværdier.

Patienter skal opfordres til at indtage rigelige mængder væske og til at lade vandet hyppigt før, på dagen for samt dagen efter administration af Lutathera (f.eks. 1 glas hver time) for at lette udskillelsen. De skal også opfordres til at have afføring hver dag og til at bruge et afføringsmiddel, hvis det er nødvendigt. Urin og fæces skal bortskaffes i henhold til de nationale bestemmelser.

Forudsat at patientens hud ikke er forurennet, som f.eks. fra lækage i infusionssystemets eller på grund af urininkontinens, forventes der ikke radioaktiv forurening på huden og i opkast. Det anbefales dog, at der overholdes grundlæggende beskyttelsesforanstaltninger såsom brug af engangshandsker, montering af materiale/elektrode inden påbegyndelsen af infusion af det radioaktive lægemiddel, skift af materiale/ elektrode efter måling og efterfølgende overvågning af udstyrsradioaktivitet efter brug, når der udføres standardpleje eller undersøgelser med medicinske apparater eller andre instrumenter, der kommer i kontakt med huden (f.eks. elektrokardiogram EKG)).

Før patienten hjemsendes, skal patienten instrueres i de nødvendige strålebeskyttelsesregler for samvær med andre medlemmer af samme husholdning og den brede offentlighed, samt generelle forsigtighedsregler, som patienten skal følge i forbindelse med daglige aktiviteter efter behandlingen (som anført i det næste afsnit og på indlæggssedlen) for at minimere den stråling andre personer eksponeres for.

Efter hver administration kan følgende generelle anbefalinger overvejes parallelt med nationale, lokale og institutionelle procedurer og bestemmelser:

- Tæt kontakt (mindre end 1 meter) med andre personer skal begrænses i de første 7 dage.
- For børn og/eller gravide kvinder bør tæt kontakt (mindre end 1 meter) være begrænset til under 15 minutter pr. dag i 7 dage.
- Patienter skal sove i et separat soveværelse væk fra andre personer i 7 dage.
- Patienter skal sove i et separat soveværelse væk fra børn og/eller gravide kvinder i 15 dage.

#### Anbefalede foranstaltninger ved ekstravasation

Anvend vandtætte engangshandsker. Infusionen af lægemidlet standses med det samme, hvorefter alle administrationsanordninger (kateter osv.) fjernes. Nuklearmedicineren og radiofarmaceuten skal informeres.

Alt materiale til administrationsanordningen skal beholdes for at måle den resterende radioaktivitet og den faktisk administrerede aktivitet, og den absorberede dosis skal bestemmes.

Ekstravasationsområdet optegnes med en permanent markeringstusch, og et billede skal tages, om muligt. Det anbefales også at notere tidspunktet for ekstravasation og den estimerede ekstravaserede volumen.

Før Lutathera-infusionen genoptages skal et nyt kateter anvendes og, om muligt, skal det anlægges til modsidig, intravenøs adgang.

Der kan ikke administreres andre lægemidler i den samme side, hvor ekstravasation fandt sted.

For at fremskynde lægemiddeldispersion og forhindre vævsstagnation anbefales det at øge blodgennemstrømningen ved at hæve den berørte arm. I visse tilfælde bør aspiration af ekstravasationsvæske, injektion af natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller påføring af varme kompresser eller en varmepude på infusionsstedet overvejes for at fremskynde vasodilatation.

Symptomer, herunder inflammationer og/eller smerter, skal behandles. Afhængig af situationen skal nuklearmedicineren informere patienten om risici forbundet med ekstravasationsskader og rådgive om mulige behandlingsformer og nødvendige krav til opfølgning. Ekstravasationsområdet skal monitoreres, indtil patienten hjemsendes fra hospitalet. Afhængigt af sværhedsgraden, skal en sådan hændelse indberettes som en bivirkning.

#### Patienter med urininkontinens

I løbet af de første 2 dage efter administration af dette lægemiddel skal der træffes særlige forholdsregler hos patienter med urininkontinens for at undgå spredning af radioaktiv forurening. Dette omfatter håndtering af materialer, der eventuelt er forurenede med urin.

#### Patienter med hjernemetastaser

Der findes ingen effektdata fra patienter med kendte hjernemetastaser, hvorfor individuel risk/benefit skal vurderes hos disse patienter.

## Sekundære maligne neoplasmer

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med kræftfremkaldelse og risiko for udvikling af arvelige defekter. Stråledosis som følge af terapeutisk eksposering kan resultere i højere forekomst af kræft og mutationer. I alle tilfælde er det nødvendigt at sikre, at risikoen ved strålingseksposering er mindre end fra selve sygdommen.

## Andre patienter med risikofaktorer

Patienter med en af nedenstående tilstande er mere udsatte for at udvikle bivirkninger. Derfor anbefales det at overvåge sådanne patienter hyppigere under behandlingen. Se Tabel 3 i tilfælde af dosismodificerende toksicitet.

- Knoglemetastaser
- Tidligere onkologiske, radiometaboliske behandlinger med <sup>131</sup>I-stoffer eller enhver anden behandling ved brug af uafskærmede radioaktive kilder
- Anamnese med andre maligne tumorer, medmindre patienten anses for at have været i remission i mindst 5 år.

## Kontraktion hos mænd og kvinder

Kvindelige patienter med reproduktionspotentiale skal rådes til at anvende sikker kontraktion under behandlingen og i 7 måneder efter den sidste dosis af Lutathera (se pkt. 4.6).

Mandlige patienter med kvindelige partnere med reproduktionspotentiale skal rådes til at anvende sikker kontraktion under behandlingen og i 4 måneder efter den sidste dosis af Lutathera (se pkt. 4.6).

## Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende samtidig administration af nyrebeskyttende aminosyreopløsning

### Hyperkaliæmi

En forbigående stigning i serumkalium kan forekomme hos patienter, der får arginin og lysin. Denne stigning normaliseres som regel inden for 24 timer efter påbegyndt infusion med aminosyreopløsning. Patienter med nedsat kreatinin-clearance kan have en øget risiko for forbigående hyperkaliæmi (se ”Nyretoksicitet” i pkt. 4.4).

Serumkalium skal undersøges før hver administration med aminosyreopløsning. I tilfælde af hyperkaliæmi, skal patientens anamnese for hyperkaliæmi og samtidige lægemidler kontrolleres. Hyperkaliæmi skal korrigeres på behørig vis, før infusionen påbegyndes.

I tilfælde af præ-eksisterende klinisk signifikant hyperkaliæmi, skal yderligere en monitorering før infusionen med aminosyreopløsningen bekræfte vellykket korrigeret hyperkaliæmi. Patienten skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på hyperkaliæmi, f.eks. dyspnø, svaghed, følelsesløshed, brystmerter og kardiale manifestationer (kardiale ledningsforstyrrelser og arytmier). Der bør udføres et elektrokardiogram (EKG), før patienten hjemsendes.

Vitale tegn bør monitoreres under infusionen uafhængigt af serumkalium ved *baseline*. Patienterne skal opfordres til at indtage rigelige mængder væske (f.eks. 1 glas vand hver time) og til at lade vandet hyppigt før, på dagen for administration samt dagen efter for at fremme eliminationen af overskydende serumkalium.

Hvis symptomer på hyperkaliæmi viser sig under infusion med aminosyreopløsning, skal der igangsættes passende korrigerende foranstaltninger. I tilfælde af svær symptomatisk hyperkaliæmi, bør seponering af infusionen med aminosyreopløsningen overvejes under hensyntagen til benefit/risk-forholdet ved nyrebeskyttelse over for akut hyperkaliæmi.

### Hjerteinsufficiens

På grund af risikoen for kliniske komplikationer relateret til volumenoverload, bør der udvises forsigtighed ved brugen af arginin og lysin hos patienter med svær hjerteinsufficiens. Dette er defineret som klasse III eller klasse IV i NYHA-klassifikationen (New York Heart Association). Patienter med svær hjerteinsufficiens, klassificeret som klasse III eller klasse IV i NYHA-klassifikationen, bør kun behandles efter omhyggelig benefit/risk-vurdering, hvor volumen og osmolalitet af aminosyreopløsningen tages i betragtning.

### Metabolisk acidose

Der er observeret metabolisk acidose med komplekse aminosyreopløsninger, der blev administreret som en del af protokoller for komplet parenteral ernæring (TPN). Skift i syre-base-balancen ændrer balancen for ekstracellulært-intracellulært kalium, og udviklingen af acidose kan være forbundet med hurtig stigning af kalium i plasma.

### Særlige advarsler

#### Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder op til 3,5 mmol (81,1 mg) natrium pr. hætteglas, svarende til 4 % af den WHO anbefalede maksimale indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Forholdsregler vedrørende fare for miljøet findes i pkt. 6.6.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Somatostatinanaloger

Somatostatin og dets analoger binder kompetitivt til somatostatinreceptorer og kan påvirke virkningen af Lutathera. Administration af langtidsvirkende somatostatinanaloger bør derfor undgås i 30 dage før administration af dette lægemiddel. Om nødvendigt kan patienterne behandles med korttidsvirkende somatostatinanaloger før administration af Lutathera op til 24 timer før administration.

### Glukokortikoider

Der er evidens for, at glukokortikoider kan inducere nedregulering af subtype 2-somatostatinreceptorer (SSTR2). Derfor bør gentagen administration af høje doser af glukokortikoider under behandling med Lutathera undgås af sikkerhedshensyn. Patienter med en anamnese med kronisk brug af glukokortikoider bør evalueres omhyggeligt for tilstrækkelig somatostatinreceptorekspression. Det vides ikke, om intermitterende brug af glukokortikoider til forebyggelse af kvalme og opkastning under administration af Lutathera kan inducere nedregulering af SSTR2. Af forsigtighedshensyn bør glukokortikoider også undgås som forebyggende antiemetisk behandling. I tilfælde af den profylaktiske antiemetiske behandling, der er blevet administreret inden infusion af aminosyreopløsningen, viser sig at være utilstrækkelige, kan en enkeltdosis af glukokortikoid anvendes, forudsat at den ikke gives før eller inden for en time efter Lutathera-infusion.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fødedygtige alder

Når et radioaktivt lægemiddel påtænkes anvendt til en kvinde i den fødedygtige alder, er det vigtigt at fastslå, om hun er gravid eller ej. Har en kvinde sprunget en menstruation over, betragtes hun som gravid, indtil det modsatte er bevist. Ved tvivl om kvindens eventuelle graviditet (hvis hun har sprunget en menstruation over, hvis menstruationen er meget uregelmæssig osv.), skal patienten tilbydes alternative teknikker uden brug af ioniserende stråling (hvis de forefindes). Før brug af Lutathera bør graviditet udelukkes ved anvendelse af en tilstrækkelig/valideret test.

## Prævention til mænd og kvinder

Lutathera kan forårsage fosterskader, når det administreres til gravide kvinder.

Kvindelige patienter med reproduktionspotentiale skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i 7 måneder efter den sidste dosis af Lutathera.

Mandlige patienter med kvindelige partnere med reproduktionspotentiale skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i 4 måneder efter den sidste dosis af Lutathera.

## Graviditet

Der er ikke udført undersøgelser af dyrs reproduktive funktion med lutetiumoxodotreotid ( $^{177}\text{Lu}$ ).

Anvendelse af radionuklider hos gravide kvinder medfører også en bestråling af fosteret. Brug af Lutathera er kontraindiceret under etableret eller formodet graviditet, eller når graviditeten ikke er udelukket på grund af risikoen forbundet med ioniserende stråling (se pkt. 4.3). Gravide kvinder skal gøres opmærksomme på risikoen for fostret.

## Amning

Det er ukendt, om lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid udskilles i modermælk.

En risiko for det ammede barn i forbindelse med ioniserende stråling kan ikke udelukkes.

Amning skal undgås under behandlingen med dette lægemiddel. Hvis behandling med Lutathera under amning er nødvendig, skal barnet afvænes.

## Fertilitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at bestemme virkningerne af lutetiumoxodotreotid ( $^{177}\text{Lu}$ ) på fertiliteten hos mænd eller kvinder. Ioniserende stråling af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid kan potentielt have midlertidige toksiske virkninger på kvindelige og mandlige gonader. Genetisk konsultation anbefales, hvis patienten ønsker at få børn efter behandling. Kryopræserving af sæd eller æg kan diskuteres som en mulighed for patienter før behandling.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Lutathera påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ikke desto mindre skal patientens generelle tilstand og de mulige bivirkninger ved behandlingen tages i betragtning inden kørsel eller brug af maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil for Lutathera er baseret på puljedata fra patienter fra kliniske studier (NETTER-1 fase III og Erasmus fase I/II hos hollandske patienter) og fra *compassionate use*-programmer.

De mest almindelige bivirkninger hos patienter, der fik Lutathera, var kvalme og opkastninger, som forekom ved infusionens begyndelse hos henholdsvis 58,9 % og 45,5 % af patienterne. Kausaliteten af kvalme/opkastning forstyrres af den emetiske virkning af den samtidige aminosyreopløsning, som administreres for nyrebeskyttelse.

På grund af Lutatheras knoglemarvstoksicitet var de mest forventede bivirkninger relateret til hæmatologisk toksicitet: trombocytopeni (25 %), lymfopeni (22,3 %), anæmi (13,4 %), pancytopeni (10,2 %).

Andre indberettede meget almindelige bivirkninger omfatter træthed (27,7 %) og nedsat appetit (13,4 %).

På tidspunktet for den endelige NETTER-1-analyse, efter en median opfølgningstid på 76 måneder i hver studiearm, forblev sikkerhedsprofilen i overensstemmelse med den tidligere rapporterede sikkerhedsprofil.

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er angivet i Tabel 5 i henhold til hyppighed og systemorganklasse iht. MedDRA-databasen. Hyppighed er kategoriseret som følger: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

**Tabel 5 Hyppighed af bivirkninger rapporteret fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring**

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			Konjunktivitis Luftvejsinfektion Cystitis Lungebetændelse Herpes zoster Oftalmisk herpes zoster Influenza Stafylokokinfektioner Streptokokbakteriæmi	
<b>Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)</b>		Refraktær cytopeni med multilineardysplasi (myelodysplastisk syndrom)	Akut myeloid leukæmi Akut leukæmi Kronisk myelomonocytisk leukæmi	
<b>Blod og lymfesystem</b>	Trombocytopeni <sup>2</sup> Lymfopeni <sup>3</sup> Anaæmi <sup>4</sup> Pancytopeni	Leukopeni <sup>5</sup> Neutropeni <sup>6</sup>	Refraktær cytopeni med unilineær dysplasi Nefrogen anæmi Knoglemarvsinsufficiens Trombocytopenisk purpura	
<b>Immunsystemet</b>			Overfølsomhed	Angioødem
<b>Det endokrine system</b>		Sekundær hypothyroidisme	Hypothyroidisme Diabetes mellitus Carcinoid krise Hyperparathyroidisme	
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Nedsat appetit	Hyperglykæmi Dehydrering Hypomagnesiæmi Hyponatriæmi	Hypoglykæmi Hypernatriæmi Hypofosfatæmi Tumorlysesyndrom Hypercalcæmi Hypocalcæmi Hypoalbuminæmi Metabolisk acidose	
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Søvnforstyrrelser	Angst Hallucination Desorientering	
<b>Nervesystemet</b>		Svimmelhed Dysgeusi Hovedpine <sup>10</sup> Sløvhed Synkope	Myrekryb Hepatisk encefalopati Paræstesi Parosmi Somnolens Rygmarvskompression	

<b>Øjne</b>			Øjenlidelser	
<b>Øre og labyrint</b>			Vertigo	
<b>Hjerte</b>		Elektrokardiogram QT-forlænget	Atrieflimren Palpitationer Myokardieinfarkt Angina pectoris Kardiogent shock	
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Hypertension <sup>7</sup> Rødmen Hedeture Hypotension	Vasodilatation Perifer kulde Blegthed Ortostatisk hypotension Flebitis	
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Dyspnø	Orofaryngeal smerte Pleuraeffusion Forøget sputum Kvælningssførmelse	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Kvalme Opkast	Abdominal distension Diarré Mavesmerter Forstoppelse Øvre mavesmerter Dyspepsi Gastritis	Tør mund Flatulens Ascites Mave-tarmsmerter Stomatitis Hæmatokesi Abdominalt ubehag Tarmobstruktion Kolitis Akut pancreatitis Rektal blødning Melæna Nedre mavesmerter Hæmatemese Hæmoragisk ascites Ileus	
<b>Lever- og galdeveje</b>		Hyperbilirubinæmi <sup>9</sup>	Reducerede pankreaszymer Hepatocellulær skade Kolestase Hepatisk overbelastning Leversvigt	
<b>Hud og subkutane væv</b>		Alopeci	Udslæt Tør hud Hævet ansigt Hyperhidrose Generaliseret pruritus	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		Muskuloskeletale smerter <sup>8</sup> Muskelspasmer		
<b>Nyrer og urinveje</b>		Akut nyreskade Hæmaturi Nyresvigt Proteinuri	Leukocyturi Urininkontinens Nedsat glomerulær filtrationshastighed Nyresygdom Akut prerenalt svigt Nedsat nyrefunktion	
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Træthed <sup>1</sup>	Reaktion på injektionsstedet <sup>11</sup> Perifert ødem Smerte på administrationsstedet Kuldegysninger Influenzalignende sygdom	Masse på injektionsstedet Brystubehag Brystmerter Pyreksi Utilpashed Smerter Dødsfald Unormal følelse	

<b>Undersøgelser</b>		Forhøjet blodkreatinin Forhøjet GGT* Forhøjet ALAT** Forhøjet ASAT*** Forhøjet blod ALP****	Reduceret blodkalium Forhøjet blodurinstof Forhøjet glycosyleret hæmoglobin Reduceret hæmatokrit Proteinuri Reduceret vægt Øget blodkreatinfosfokinase Øget blodlaktatdehydrogenase Blodkatecholaminer Øget C-reaktivt protein	
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>			Kravebensfraktur	
<b>Kirurgiske og medicinske procedurer</b>		Transfusion	Dræning af bughulen Dialyse Indsættelse af slange i mave-tarm-kanalen Stentanlæggelse Abscesdrænage Knoglemarvshøst Polypektomi	
<b>Sociale forhold</b>			Fysisk handicap	

<sup>1</sup> Omfatter asteni og træthed

<sup>2</sup> Omfatter trombocytopeni og reduceret blodpladetal

<sup>3</sup> Omfatter nedsat lymfopeni og lymfocytantal

<sup>4</sup> Omfatter anæmi og reduceret hæmoglobin

<sup>5</sup> Omfatter leukopeni og reduktion af hvide blodlegemer

<sup>6</sup> Omfatter neutropeni og reduceret neutrofilital

<sup>7</sup> Omfatter hypertension og hypertensive kriser

<sup>8</sup> Omfatter ledsygdom, smerter i ekstremitet, rygsmerter, knoglesmerter, flankesmerter, muskuloskeletale  
brystsmerter og nakkesmerter

<sup>9</sup> Omfatter forhøjet blodbilirubin og hyperbilirubinæmi

<sup>10</sup> Omfatter hovedpine og migræne

<sup>11</sup> Omfatter reaktion på injektionsstedet, hypersensibilitet på injektionsstedet, induration på injektionsstedet,  
hævelse af injektionsstedet

\*Gammaglutamyltransferase

\*\*Alaninaminotransferase

\*\*\*Aspartataminotransferase

\*\*\*\*Alkalisk fosfatase

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Myelosuppression

Knoglemarvstoksicitet (myelo-/hæmatotoksicitet), oftest let/moderat, manifesteret med reversible/forbigående reduktioner i blodtal, der påvirker alle linjer (cytopenier i alle kombinationer, dvs. pancytopeni, bicytopenier, isolerede monocytopenier - anæmi, neutropeni, lymfocytopeni og trombocytopeni). På trods af en observeret signifikant selektiv B-celleudtømmning forekommer ingen stigning i frekvensen af infektiøse komplikationer efter peptidreceptor-radionuklid-terapi (PRRT). Tilfælde af irreversible hæmatologiske patologier, dvs. præmaligne og maligne blodneoplasmer (dvs. henholdsvis myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi) er blevet rapporteret efter behandling med Lutathera.

I NETTER-1 forekom trombocyt-nadir med en median på 5,1 måned efter den første dosis. Ud af de 59 patienter, der udviklede trombocytopeni, opnåede 68 % restitution af trombocytter til *baseline*- eller normalniveau. Mediantiden til restitution af trombocytter var 2 måneder. 15 ud af de 19 patienter, der ikke havde dokumenteret restitution af trombocytter, fik post-nadir-trombocytantal.



### Nyretoksicitet

Lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid udskilles af nyrene.

Den langsigtede tendens med progressiv forværring af glomerulær filtrationsfunktion demonstreret i de kliniske studier bekræfter, at Lutathera-relateret nefropati er en kronisk nyresygdom, der udvikler sig gradvist i løbet af måneder eller år efter eksponering. En individuel vurdering af fordele og risici anbefales før behandling med Lutathera hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. For yderligere oplysninger henvises til pkt. 4.2 (Tabel 3 og underpunktet "Nedsat nyrefunktion") og pkt. 4.4. Brug af Lutathera er kontraindiceret hos patienter med nyresvigt med kreatinin-clearance < 30 ml/min (se pkt. 4.3).

### Neuroendokrine hormonale forstyrrelser

Hormonale forstyrrelser relateret til frigivelse af bioaktive stoffer (sandsynligvis på grund af lysis af de neuroendokrine tumorceller) er sjældent blevet observeret og løses efter passende medicinsk behandling (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering er usandsynligt med Lutathera, da dette lægemiddel leveres som et "enkeldosis" og "brugsklart"-produkt, der indeholder en foruddefineret mængde radioaktivitet, og bliver administreret af personer, der er autoriseret til at håndtere radiofarmaceutika, efter at patienten er blevet evalueret af en kvalificeret læge. I tilfælde af overdosering forventes en stigning i hyppigheden af bivirkningerne relateret til radioaktivitet.

I tilfælde af administration af en strålingsdosis med Lutathera skal den absorberede dosis til patienten om muligt reduceres ved at øge udskillelsen af radionuklidet fra kroppen ved hyppig vandladning eller ved tvungen diurese og hyppig blæretømning i de første 48 timer efter infusion. Det kan være nyttigt at estimere den effektive dosis, der blev anvendt.

Efterfølgende laboratorietest skal udføres hver uge i de følgende 10 uger:

- Hæmatologisk overvågning: Hvide blodlegemer med differentieltællinger, trombocytter og hæmoglobin
- Overvågning af blodkemi: Serum kreatinin og glykæmi.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Terapeutiske radiofarmaceutika, Andre terapeutiske radiofarmaceutika, ATC-kode: V10XX04

### Virkningsmekanisme

Lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid har en høj affinitet for somatostatinreceptorer af subtype 2 (SSTR2). Det binder til maligne celler, som overudtrykker SSTR2.

Lutetium 177 er et  $\beta$ -emitterende radionuklid med et maksimalt penetrationsområde i væv på 2,2 mm (gennemsnitligt penetrationsområde på 0,67 mm), hvilket forårsager død af de tumorceller, der er mål for behandlingen, med en begrænset effekt på nærliggende normale celler.

## Farmakodynamisk virkning

Ved den anvendte koncentration (ca. 10 µg/ml i alt, for både fri og radioaktivt mærket form) udøver peptidoxodotretiden ingen klinisk relevant farmakodynamisk virkning.

## Klinisk virkning og sikkerhed

### NETTER-1

NETTER-1 fase III-studiet var et multicenter, stratificeret, ublindet, randomiseret, sammenligningsstyret, parallelgruppestudie, der sammenlignede behandling med Lutathera (4 doser på 7.400 MBq, én dosis hver 8. uge [ $\pm 1$  uge]) co-administreret med en aminosyreopløsning og bedst understøttende pleje (octreotid med langtidsvirkende frigivelse (LAR), 30 mg efter hver Lutathera-dosis og hver 4. uge efter afslutning af Lutathera-behandlingen til kontrol af symptomer, erstattet med korttidsvirkende octreotid i 4-ugersintervallet inden administration af Lutathera) med høj dosis af octreotid (LAR) (60 mg hver 4. uge) hos patienter med inoperable, progressive, somatostatin-receptor positive carcinoid-tumorer i midttarmen. Det primære endepunkt for undersøgelsen var progressionsfri overlevelse (PFS) evalueret ved responsevurderingskriterier i faste tumorer (RECIST v1.1) baseret på en blindet, uafhængig bedømmelseskomité's vurdering. Sekundære effektendepunkter inkluderede objektiv responsrate (ORR), samlet overlevelse (OS), tid til tumorprogression (TTP), sikkerhed og tolerabilitet af lægemidlet og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL).

På tidspunktet for den primære analyse var 229 patienter randomiseret til at modtage enten Lutathera (n = 116) eller højdosis octreotid LAR (n = 113). Demografi og *baseline* sygdoms karakteristika var velafbalancerede mellem behandlingsarmene med en median alder på 64 år og med 82,1 % kaukasiere i populationen generelt.

På tidspunktet for den primære PFS analyse (skæringsdato den. 24 juli 2015), var antallet af centralt bekræftede sygdomsprogressioner eller dødsfald 21 hændelser i Lutathera-armen og 70 hændelser i højdosis octreotid-LAR-armen (Tabel 6). PFS varierede signifikant ( $p < 0,0001$ ) mellem behandlingsarmene. Median PFS for Lutathera-armen blev ikke nået på skæringsdatoen, mens median PFS for højdosis octreotid LAR-armen var 8,5 måneder. *Hazard ratio* (HR) for Lutathera-armen sammenlignet med højdosis octreotid LAR-armen var 0,18 (95 % CI: 0,11; 0,29), hvilket indikerer 82 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død til fordel for Lutathera-armen.

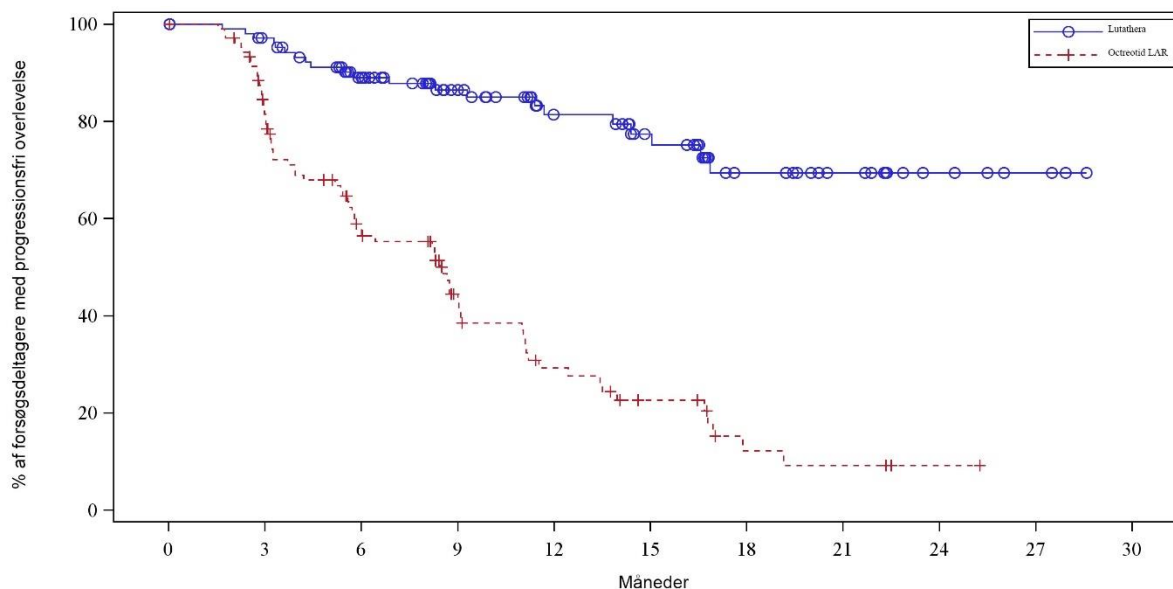
**Tabel 6 PFS observeret i NETTER-1 fase III-studiet hos patienter med progressiv midttarm carcinoid tumor – skæringsdato den 24. juli 2015 (fuldstændigt analysesæt [FAS], N = 229)**

	Behandling	
	Lutathera og octerotid LAR	Højdosis octreotid LAR
N	116	113
Patienter med bivirkninger	21	70
Censurerede patienter	95	43
Median i måneder (95 % CI)	Ikke opnået	8,5 (5,8; 9,1)
P-værdi af Log-rank-test	<0,0001	
Fareforhold (95 % CI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: antal patienter, CI: konfidensinterval.

PFS Kaplan - Meier-grafen for det fulde analysesæt (FAS) ved skæringsdatoen den. 24 juli 2015 er afbildet i Figur 2.

**Figur 2 PFS Kaplan-Meier-kurver for patienter med progressiv carcinoid tumor i midttarmen - skæringsdato den 24. juli 2015 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N = 229)**



På skæringsdatoen for den post-hoc statistiske analyse (skæringsdato 30. juni 2016) med yderligere to randomiserede patienter (N = 231), var antallet af centralt bekræftede sygdomsprogressioner eller dødsfald 30 hændelser i Lutathera-armen og 78 hændelser i højdosis octreotid LAR-armen (Tabel 7). PFS var signifikant forskellig ( $p < 0,0001$ ) mellem behandlingsarmene. Median PFS for Lutathera-armen var 28,4 måneder, mens den for median PFS for højdosis octreotid LAR-armen var 8,5 måneder. *Hazard ratio* for Lutathera-armen sammenlignet med højdosis octreotid-LAR-armen var 0,21 (95 % CI: 0,14; 0,33), hvilket indikerede en reduktion på 79 % i risikoen for sygdomsprogression eller død til fordel for Lutathera-armen.

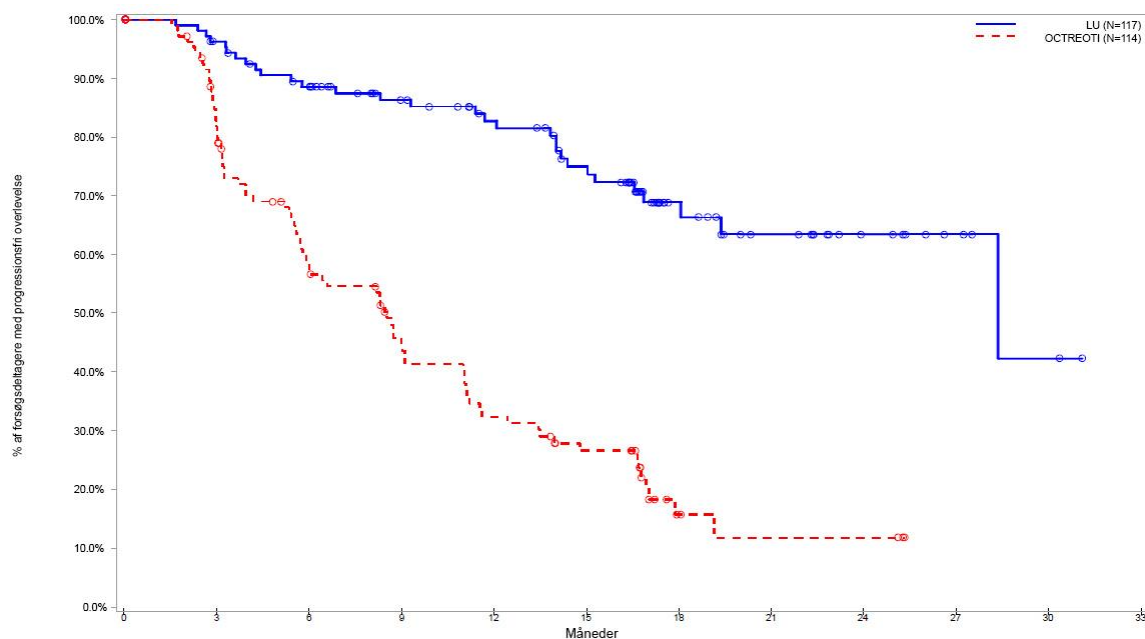
**Tabel 7 PFS observeret i NETTER-1 fase III-studiet hos patienter med progressiv midttarm carcinoid tumor - skæringsdato den 30. juni 2016 (FAS, N = 231)**

	Behandling	
	Lutathera og octreotid LAR	Højdosis Octreotid LAR
N	117	114
Patienter med bivirkninger	30	78
Censurerede patienter	87	36
Median måneder (95 % CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
P-værdi af Log-rank-test	<0,0001	
Fareforhold (95 % CI)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: antal patienter, CI: konfidensinterval.

PFS Kaplan-Meier-grafen for FAS ved skæringsdatoen den 30. juni 2016 er afbildet i Figur 3.

**Figur 3 PFS Kaplan-Meier-kurver for patienter med progressive carcinoide tumorer i midttarmen - skæringsdato den 30. juni 2016 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N = 231)**



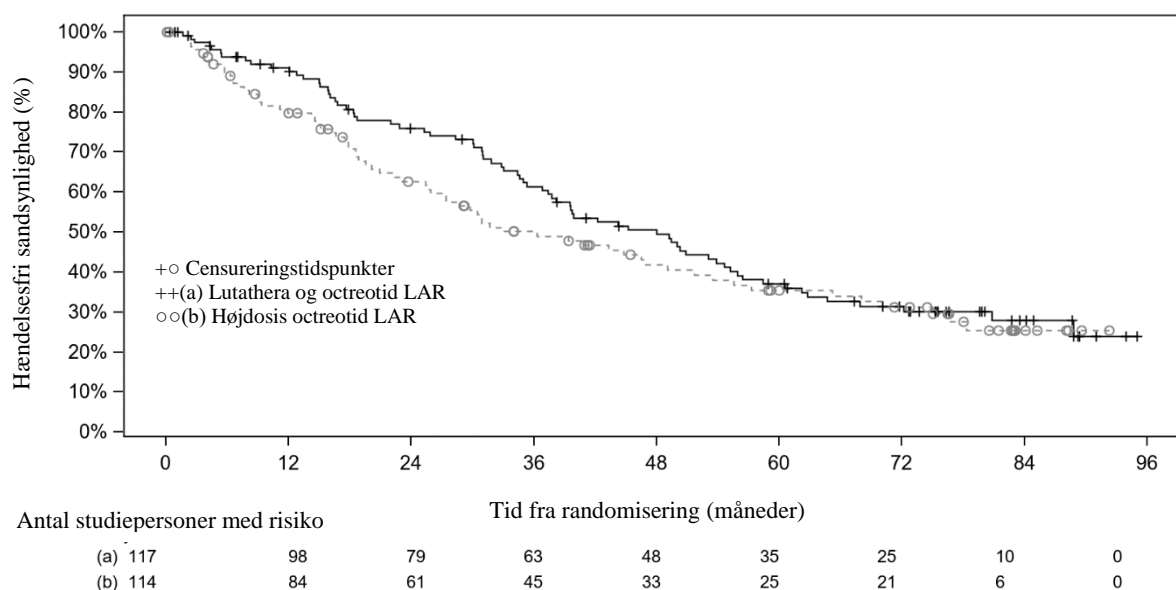
På tidspunktet for interimanalysen af OS (skæringsdato den 24. juli 2015) var der observeret 17 dødsfald i Lutathera-armen og 31 dødsfald i højddosis octreotid LAR-armen, HR = 0,459 (99,9915 % CI: 0,140; 1,506) til fordel for Lutathera-armen. Median OS var ikke nået i Lutathera-armen på skæringsdatoen, mens den var 27,4 måneder i højddosis octreotid LAR-armen.

Interimresultaterne for OS opnåede ikke statistisk signifikans. En opdatering gennemført ca. ét år senere (skæringsdato den 30. juni 2016), som inkluderede yderligere to randomiserede patienter (N = 231), viste en lignende tendens med 28 dødsfald i Lutathera-armen og 43 dødsfald i højddosis octreotid LAR-armen, HR = 0,536 til fordel for Lutathera-armen. Median OS var fortsat ikke nået i Lutathera-armen på skæringsdatoen, mens den var uforandret på 27,4 måneder i højddosis octreotid LAR-armen.

På tidspunktet for den endelige OS-analyse, som fandt sted 5 år efter randomisering af den sidste patient (N = 231, skæringsdato den 18. januar 2021), var median opfølgningstid 76 måneder i begge studiearme. Der var 73 dødsfald i Lutathera-armen (62,4 %) og 69 dødsfald i højddosis octreotid LAR-armen (60,5 %), HR = 0,84 (95 % CI: 0,60; 1,17; ikke-stratificeret Log-rank-test p = 0,3039, tosidet) til fordel for Lutathera-armen. Median OS blev forlænget i et klinisk relevant omfang på 11,7 måneder hos patienter, der var blevet randomiseret til Lutathera-armen, sammenlignet med patienter, der var blevet randomiseret til højddosis octreotid LAR, med en median OS på henholdsvis 48,0 måneder (95 % CI: 37,4; 55,2) og 36,3 måneder (95 % CI: 25,9; 51,7). De endelige resultater for OS opnåede ikke statistisk signifikans. I højddosis octreotid LAR-armen modtog 22,8 % af patienterne efterfølgende radioligand-behandling (herunder lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotid) inden for 24 måneder efter randomisering, og 36 % af patienterne modtog efterfølgende radioligand-behandling inden den endelige OS-skæringsdato, hvilket sammen med andre faktorer, kan have haft indflydelse på OS analysen i studiet.

Kaplan-Meier-grafen for OS for FAS ved skæringsdatoen den 18. januar 2021 er afbildet i Figur 4.

**Figur 4** Kaplan-Meier-kurver over OS for patienter med progressive carcinoide tumorer i midttarmen - skæringsdato den 18. januar 2021 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N = 231)



Ved tilstedeværelse af ikke-proportionale *hazards* blev der foretaget en yderligere sensitivitetsanalyse (begrænset middel overlevelsestid) ved den endelige OS-analyse for at yderligere vurdere behandlingseffekten (Tabel 8). 60 måneder efter randomisering var den gennemsnitlige OS-fordel 5,1 måneder (95 % CI: -0,5; 10,7) længere i Lutathera-armen sammenlignet med høj dosis octreotid LAR-armen.

**Tabel 8** OS efter begrænset middel overlevelsestid (RMST) observeret i NETTER-1 fase III-studiet hos patienter med progressive carcinoide tumorer i midttarmen (FAS, N=231)

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

Sundhedsrelateret livskvalitet (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) blev vurderet ved hjælp af et spørgeskema om livskvalitet fra *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30) (generisk instrument) og dets neuroendokrine tumormodul (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Resultaterne indikerer en forbedring af den samlede, overordnede sundhedsrelaterede livskvalitet indtil uge 84, for patienter i Lutathera-behandlingsarmen sammenlignet med patienter i højdosis octreotid LAR-armen.

### ERASMUS

Erasmus fase I/II-studiet var et monocentrisk enkeltarmet ublindt studie, som undersøgte effekten af Lutathera (4 doser af 7 400 MBq, én dosis hver 8. uge) co-administreret med aminosyreopløsning hos patienter med somatostatin-receptor positive tumorer. Medianalderen på de deltagende patienter i studiet var 59 år. De fleste patienter var hollandske (811) og de resterende (403) var indbyggere i forskellige europæiske og ikke-europæiske lande. Hovedanalysen inkluderede 811 hollandske patienter med forskellige somatostatin-receptor positive neuroendokrine tumortyper (NETs). ORR (inklusive komplet respons [CR] og delvis respons [PR] ifølge RECIST-kriterier) og responsvarighed (DoR) for FAS-hollandsk population med gastroenteropankreatisk (GEP) og bronkiale NET (360 patienter) såvel som pr. tumortype er præsenteret i Tabel 9.

**Tabel 9 Bedste respons, ORR og DoR observeret i Erasmus fase I/ II-studiet hos hollandske patienter med GEP og bronkiale NET - (FAS, N = 360)**

Tumortype	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (måneder)		
		N	%	n	%	N	%	n	%	95 %CI	Median	95%CI	
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	
Bugspytkirtel	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 % 69 %	16,3	12,1 21,8	
Fortarm **	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	58 %	28 %	28 % 85 %	22,3	0,0 38,0	
Midttarm	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 % 41 %	15,3	10,5 17,7	
Bagtarm	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 % 75 %	17,8	6,2 29,9	

CR = Komplet respons PR = Delvis respons; SD = Stabil sygdom ORR = Objektiv responsrate (CR + PR) DoR = Responsvarighed

\* Inkluderer fortarm, midttarm og bagtarm; \*\*Fortarms NETs bortset fra bronkial og bugspytkirtel

Den samlede median PFS og OS for den FAS hollandske population med GEP og bronkiale NET såvel som pr. tumortype er præsenteret i Tabel 10.

**Tabel 10 PFS og OS observeret i Erasmus fase I/II-studiet hos hollandske patienter med GEP og bronkial NET - (FAS, N = 360)**

	N	PFS			OS		
		Tid (måneder)			Tid (måneder)		
		Median	95 %CI		Median	95 %CI	
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
Bugspytkirtel	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Fortarm**	12	43,9	10,9	ND	NR	21,3	ND
Midttarm	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Bagtarm	13	29,4	18,9	35,0	NR	ND	ND

PFS = Progressionsfri overlevelse, OS = Samlet overlevelse, ND = Ikke detekteret, NR = Ikke nået

\* Inkluderer fortarm, midttarm og bagtarm; \*\*Fortarms-NETs bortset fra bronkial og bugspytkirtel

I Erasmus-fase I/II-studiet modtog 188 patienter (52 %) og 172 (48 %) ikke samtidig octreotid LAR under behandling med Lutathera. Der blev ikke observeret statistisk signifikant forskel i PFS mellem undergruppen af patienter, som ikke modtog octreotid LAR (25,4 måneder [95 % CI 22,8; 30,6]), og undergruppen af patienter, som fik samtidig behandling med octreotid LAR (30,9 måneder [95 % CI 25,6; 34,8]) (P = 0,747).

## Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lutathera i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af GEP - NETs (undtagen neuroblastom, neuroanglioblastom og fækromocytom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Dette lægemiddel indgives intravenøst og er umiddelbart og fuldstændigt biotilgængeligt.

### Fordeling

En analyse udført med humant plasma til bestemmelse af omfanget af plasmaproteinbinding af ikke-radioaktiv forbindelse (lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid) viste, at ca. 50 % af forbindelsen bindes til plasmaproteiner.

Transchelering af lutetium-177 fra lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid i serumproteiner er ikke blevet observeret.

### Optagelse i organer

Inden for 4 timer efter administrationen viser fordelingsmønstret af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid en hurtig optagelse i nyrer, tumorer, lever og milt og hos nogle patienter i hypofysen og i skjoldbruskkirtlen. Co-administration af aminosyreopløsning reducerer optagelsen i nyrerne, hvilket øger udskillelsen af radioaktivitet (se pkt. 4.4). Biodistributionsundersøgelser viser, at lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid forsvinder hurtigt fra blodet.

### Biotransformation

Analyse af urinprøver af 20 fra patienter inkluderet i NETTER-1-fase III dosimetri, farmakokinetisk og EKG-substudiet indikerer, at lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid metaboliseres dårligt og hovedsageligt udskilles som intakt forbindelse via nyrerne.

Analyser af højpræstationsvæskrokromatografi (HPLC) udført på urinprøver indsamlet op til 48 timer efter infusion viste uændret lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid tæt på 100 % i de fleste af de analyserede prøver (hvor den laveste værdi var større end 92 %), hvilket indikerer, at forbindelsen hovedsageligt elimineres i urin som intakt forbindelse.

Denne bekræfter hvad, der tidligere er observeret i Erasmus fase I/II-studiet, hvor HPLC-analyse af en urinprøve indsamlet 1 time efter administration af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid fra en patient, der modtog 1,85 MBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid viste, at hovedparten (91 %) blev udskilt uændret.

Disse resultater understøttes af in vitro-metabolismedata i humane hepatocytter, hvor der ikke observeredes metabolisk nedbrydning af lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid.

### Elimination

Baseret på de data, der blev indsamlet i fase III-studierne i Erasmus fase I/II og NETTER-1, elimineres lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid primært via udskillelse gennem nyrerne: ca. 60 % af lægemidlet udskilles i urinen inden for 24 timer og ca. 65 % inden for 48 timer efter administration.

## Ældre

Den farmakokinetiske profil hos ældre patienter ( $\geq 75$  år) eller ikke fastlagt. Der er ingen tilgængelige data.

## In vitro-vurdering af interaktionspotentiale

### Metabolisk og transportorbaseret interaktion

Fraværet af hæmning eller signifikant induktion af humane CYP450-enzymers og fraværet af specifik interaktion med P-glykoprotein (efflukstransportør) eller transportproteinerne OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BCRP i non-kliniske studier tyder på, at der er lav sandsynlighed for, at Lutathera forårsager signifikante metabolisme- eller transportørmedierede interaktioner.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksikologiske undersøgelser i rotter viste, at en enkelt intravenøs injektion på op til 4 550 MBq/kg var veltolereret, og ingen dødsfald blev observeret. I forbindelse med test af koldforbindelsen (ikke-radioaktivt lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid som en enkelt intravenøs injektion hos rotter og hunde i doser op til 20 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (rotter) og 3 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (hunde), var den kolde forbindelse (ikke-radioaktivt lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid) veltolereret hos begge arter, og der blev ikke observeret dødsfald. Der blev ikke observeret toksicitet ved 4 gentagne indgivelser, hver anden uge på 1 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  af koldforbindelsen i rotter, og 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  hos hunde. Dette lægemiddel er ikke beregnet til regelmæssig eller kontinuerlig indgift.

Mutagenicitetsundersøgelser og langvarige carcinogenicitetsundersøgelser er ikke udført. Non-kliniske data om koldforbindelsen (ikke-radioaktivt lutetium ( $^{175}\text{Lu}$ )-oxodotreotid) viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Eddikesyre  
Natriumacetat  
Gentisinsyre  
Ascorbinsyre  
Pentetatsyre  
Natriumchlorid  
Natriumhydroxid  
Vand til injektion

### **6.2 Uforlideligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 12.

### **6.3 Opbevaringstid**

72 timer fra kalibreringstidspunktet og -datoen.



## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod ioniserende stråling (blyafskærmning).

Opbevaring af radioaktive lægemidler skal overholde national lovgivning om radioaktive materialer.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart, farveløst type I-hætteglas, lukket med en brombutylgummiprop og aluminiumsforsegling.

Hvert hætteglas indeholder et volumen, der varierer fra 20,5 til 25,0 ml opløsning, svarende til en aktivitet på 7 400 MBq på dato og tidspunkt for infusion.

Hætteglasset er indesluttet i en blybeholder for beskyttende afskærmning.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug.

### Generel advarsel

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i specielt indrettede kliniske lokaler. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med de relevante bestemmelser og/eller påkrævede tilladelser fra den kompetente officielle organisation.

Radioaktive lægemidler skal dispenseres på en måde, der opfylder kravene til såvel strålingssikkerhed som farmaceutisk kvalitet. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler.

For instruktioner om radioaktiv mærkning af lægemidlet før administration henvises til pkt. 12.

Hvis blybeholderen eller hætteglasset på noget tidspunkt under klargøring af dette lægemiddel beskadiges, må det ikke anvendes.

Administration af produktet skal ske på en måde, der minimerer risikoen for forurening af lægemidlet og bestråling af operatørerne. Tilstrækkelig afskærmning er påbudt.

Det er nødvendigt at bære vandtætte handsker og følge egnede aseptiske teknikker ved håndtering af lægemidlet.

Ved administration af radioaktive lægemidler udsættes andre personer for risiko for ydre bestråling eller forurening fra spild af urin, opkast, blod osv. Der skal derfor træffes forholdsregler til beskyttelse mod stråling i overensstemmelse med nationale bestemmelser.

Dette præparat vil sandsynligvis resultere i en forholdsvis høj stråledosis til de fleste patienter. Indgivelsen af 7 400 MBq kan medføre betydelig miljøfare.

Dette kan være til bekymring for andre, der bor i samme husholdning som de personer, der modtager behandling eller for den brede offentlighed afhængigt af administrationsniveauet, og derfor skal strålebeskyttelsesreglerne følges (se pkt. 4.4). Der skal træffes passende forholdsregler i overensstemmelse med de nationale bestemmelser ved bortskaffelse af affaldsstoffer fra patienten.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1226/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 september 2017  
Dato for seneste fornyelse: 08. juli 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

## **11. DOSIMETRI**

Følgende konklusioner om behandling med Lutathera blev bestemt ud fra strålingsdosimetrievalueringer udført i kliniske studier:

- Det kritiske organ er knoglemarven, men med den anbefalede Lutathera-kumulative dosis på 29 600 MBq (4 administrationer på 7 400 MBq), er der ikke observeret nogen sammenhæng mellem hæmatologisk toksicitet og den totale indgivne radioaktivitet eller knoglemarvsabsorberede dosis hverken i Erasmus fase I/II eller i NETTER-1 fase III-studierne.
- Nyren er ikke et kritisk organ, hvis der udføres en samtidig infusion af en passende aminosyreopløsning (se pkt. 4.2).

Samlet set er resultaterne af den dosimetriske analyse, der blev udført i NETTER-1 fase III-dosimetrisubstudiet og i Erasmus fase I/II-studiet overensstemmende og angiver, at dosisregimet for Lutathera (4 administrationer på 7 400 MBq) er sikkert.

**Tabel 11 Absorberede dosisestimer for lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid fra NETTER-1 fase III-studiet (Olinda-output)**

Organ	Organabsorberet dosis pr. enhedsaktivitet (mGy/MBq) (N = 20)	
	Gennemsnit	SD
Binyrer	0,037	0,016
Hjerne	0,027	0,016
Bryster	0,027	0,015
Galdeblærevæg	0,042	0,019
Nedre tyktarmsvæg	0,029	0,016
Tyndtarm	0,031	0,015
Mavevæg	0,032	0,015
Øvre tyktarmsvæg	0,032	0,015
Hjertevæg	0,032	0,015
Nyrer	0,654	0,295
Lever*	0,299	0,226
Lunger	0,031	0,015
Muskler	0,029	0,015
Æggestokke***	0,031	0,013
Bugspytkirtel	0,038	0,016
Rød knoglemarv	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
Brisler	0,028	0,015
Skjoldbruskkirtel	0,027	0,016
Urinblærevæg	0,437	0,176
Livmoder***	0,032	0,013
Hele kroppen	0,052	0,027

\*n=18 (to patienter blev udelukket, fordi leverens absorberede dosis var påvirket af optagelsen i levermetastaserne)

\*\*n = 11 (kun mandlige patienter)

\*\*\*n = 9 (kun kvindelige patienter)

Strålingsdosis til specifikke organer, som måske ikke er målorganet for behandlingen, kan påvirkes signifikant ved patofysiologiske ændringer induceret af sygdomsprocessen. Dette skal tages i betragtning ved brug af følgende oplysninger.

## 12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

### Instruktioner for fremstilling

- Der skal anvendes aseptisk teknik og strålingsafskærmning i forbindelse med administration af Lutathera-opløsningen. Der skal anvendes en tang i forbindelse med håndtering af hætteglasset for at minimere strålingseksponeringen.
- Produktet skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning under en beskyttelsesafskærmning før administration. Hætteglasset skal kasseres i tilfælde af partikler og/eller misfarvning.
- Pakningen skal inspiceres for beskadigelse, og der skal anvendes et kalibreret radioaktivitetsmålingssystem til at klarlægge, om der er radioaktiv kontaminering til stede. Produktet må ikke anvendes, hvis hætteglassets eller blybeholderens integritet er kompromitteret.
- Lutathera-opløsningen må ikke injiceres direkte ind i en anden intravenøs opløsning.
- Mængden af radioaktivitet fra Lutathera, der bliver tilført patienten, skal måles med et kalibreret radioaktivitetsmålingssystem før og efter hver administration af Lutathera for at bekræfte, at den faktiske mængde af administreret radioaktivitet svarer til den planlagte mængde.
- Lutathera må ikke administreres som intravenøs bolus.
- Kort tid efter påbegyndelse af infusionen skal radioaktivitetsemissionen fra patienten monitoreres ved hjælp af et kalibreret radioaktivitetsmålingssystem for at sikre, at dosen bliver tilført. Under infusionen bør radioaktivitetsemissionen fra patienten stige støt, mens den bør falde fra hætteglasset med Lutathera.
- Det anbefales at monitorere patientens vitalparametre nøje under infusionen.

### Intravenøse administrationsmetoder

#### Instruktioner for gravitationsmetoden (ved brug af en klemme eller en infusionspumpe)

1. Indfør en kanyle på 2,5 cm, 20 gauge (kort kanyle) i hætteglasset med Lutathera, og tilslut via et kateter til 500 ml 0,9 % steril natriumchlorid-opløsning (anvendes til at transportere Lutathera-opløsningen under infusionen). Sørg for, at den korte kanyle ikke kommer i berøring med Lutathera-opløsningen i hætteglasset, og tilslut ikke denne korte kanyle direkte til patienten. Lad ikke natriumchlorid-opløsningen flyde ind i Lutathera-hætteglasset før påbegyndelse af Lutathera-infusionen, og injicér ikke Lutathera-opløsningen direkte ind i natriumchlorid-opløsningen.
2. Indfør en anden kanyle, der er 9 cm, 18 gauge (lang kanyle), i hætteglasset med Lutathera, idet du sikrer, at denne lange kanyle kommer i berøring med og fastholdes i bunden af Lutathera-hætteglasset under hele infusionen. Tilslut den lange kanyle til patienten via et intravenøst kateter, der er fyldt med 0,9 % steril natriumchlorid-opløsning, og som anvendes til at indgive Lutathera-infusionen til patienten.
3. Anvend en klemme eller en infusionspumpe til at regulere natriumchlorid-opløsningens flow via den korte kanyle i Lutathera-hætteglasset. Natriumchlorid-opløsningen, der kommer ind i hætteglasset via den korte kanyle, transporterer Lutathera-opløsningen fra hætteglasset til patienten via det intravenøse kateter, der er sluttet til den lange kanyle, over en periode på i alt  $30 \pm 10$  minutter ved en infusionshastighed på op til 400 ml/time. Infusionen bør påbegyndes ved en lavere hastighed på  $< 100$  ml/time i de første 5 til 10 minutter, hvorefter den bør øges afhængigt af patientens venøse status. Der skal opretholdes et konstant tryk i hætteglasset under hele infusionen.
4. Under infusionen skal det tilsikres, at niveauet af opløsning i Lutathera-hætteglasset forbliver konstant, ved hjælp af gentagne direkte visuelle kontroller, hvis der anvendes en gennemsigtig beskyttet beholder, eller ved hjælp af en tang til håndtering af hætteglasset, hvis transportbeholderen af bly anvendes.
5. Monitorér flowet af Lutathera fra hætteglasset til patienten under hele infusionen.
6. Kobl hætteglasset fra kateteret med den lange kanyle, og luk klemmen om kateteret med natriumchlorid-opløsningen, når radioaktivitetsniveauet har været stabilt i mindst fem minutter.
7. Infusionen skal efterfølges af en intravenøs skylning med 25 ml 0,9 % steril natriumchlorid-opløsning via det intravenøse kateter til patienten.

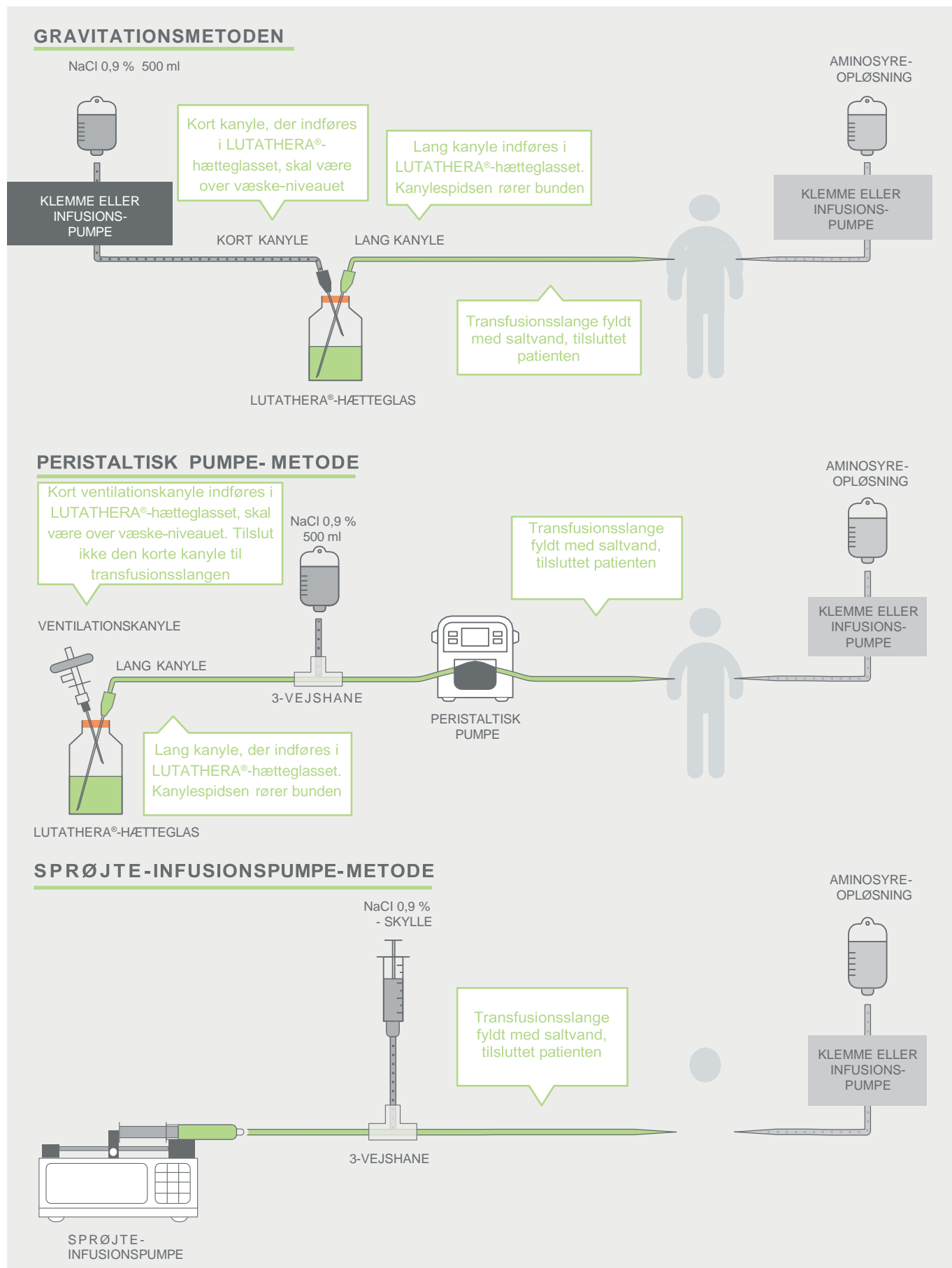
#### Instruktioner for brug af peristaltisk pumpe

1. Indfør en filterkanyle på 2,5 cm, 20 gauge (kort ventilationskanyle) i hætteglasset med Lutathera. Sørg for, at den korte kanyle ikke kommer i berøring med Lutathera-opløsningen i hætteglasset, og tilslut ikke den korte kanyle direkte til patienten eller til den peristaltiske pumpe.
2. Indfør en anden kanyle, der er 9 cm, 18 gauge (lang kanyle), i hætteglasset med Lutathera, idet du sikrer, at den lange kanyle kommer i berøring med og fastholdes i bunden af Lutathera-hætteglasset under hele infusionen. Tilslut den lange kanyle og en 0,9 % steril natriumchlorid-opløsning til en 3-vejshane med stophane via en passende slange.
3. Slut outputtet på 3-vejshanen med stophane til den slange, der er installeret på den peristaltiske pumpe inputside, i henhold til pumpeproducentens instruktioner.
4. Slangen primes ved at åbne 3-vejshanen med stophane og pumpe Lutathera-opløsningen igennem slangen, indtil den når ventilens udgang.
5. Det intravenøse kateter, som skal sluttes til patienten, primes ved at åbne 3-vejshanen med stophane til den sterile 0,9 % natriumchlorid-opløsning og pumpe den sterile 0,9 % natriumchlorid-opløsning, indtil den kommer ud af enden på kateterslangen.
6. Slut det primede intravenøse kateter til patienten, og sæt 3-vejshanen med stophane således, at Lutathera-opløsningen er på linje med den peristaltiske pumpe.
7. Infundér en passende volumen Lutathera-opløsning over en periode på  $30 \pm 10$  minutter for at tilføre den ønskede radioaktivitet.
8. Når den ønskede Lutathera-radioaktivitet er blevet tilført, stoppes den peristaltiske pumpe, og positionen på 3-vejshanen med stophane ændres, så den peristaltiske pumpe er på linje med den sterile 0,9 % natriumchlorid-opløsning. Genstart den peristaltiske pumpe, og infundér en intravenøs skylning med 25 ml steril 0,9 % natriumchlorid-opløsning via det intravenøse kateter til patienten.

#### Instruktioner for brug af sprøjte-infusionspumpe

1. Optræk en volumen af Lutathera-opløsningen, der er passende med henblik på tilførsel af den ønskede radioaktivitet, ved brug af en engangssprøjte, der er udstyret med en sprøjteafskærmning, og en steril engangskanyle, der er 9 cm, 18 gauge (lang kanyle). For at lette optrækningen af opløsningen kan der anvendes en filterkanyle på 2,5 cm, 20 gauge (kort ventilationskanyle) til at reducere modstanden fra hætteglasset under tryk. Sørg for, at den korte kanyle ikke kommer i berøring med Lutathera-opløsningen i hætteglasset.
2. Montér sprøjten i den afskærmede pumpe, og inkludér en 3-vejshane med stophane mellem sprøjten og et intravenøst kateter, der er fyldt med 0,9 % steril natriumchlorid-opløsning, og som anvendes til administration af Lutathera til patienten.
3. Infundér en passende volumen Lutathera-opløsning over en periode på  $30 \pm 10$  minutter for at tilføre den ønskede radioaktivitet.
4. Når den ønskede Lutathera-radioaktivitet er blevet tilført, stoppes sprøjte-infusionspumpen, og positionen på 3-vejshanen med stophane ændres for at skylle sprøjten med 25 ml steril 0,9 % natriumchlorid-opløsning. Genstart sprøjte-infusionspumpen.
5. Efter skylning af sprøjten gennemføres der en intravenøs skylning med 25 ml steril 0,9 % natriumchlorid-opløsning via det intravenøse kateter til patienten.

**Figur 5** Oversigt over administrationsmetoder



Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden markedsføringstilladelsen af Lutathera opnås i hver medlemsstat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmediet, distributionsmodaliteterne og alle andre aspekter af programmet med de nationale myndigheder.

Formålet med uddannelsesprogrammet er at øge patienternes bevidsthed omkring risikoen for strålingstoksicitet under erhvervsmæssig eksponering og utilsigtet eksponering over for behandling med peptidreceptorradionuklider og at tilvejebringe oplysninger vedrørende de nødvendige forholdsregler, der skal tages, for at begrænse unødvendig eksponering af dem selv og de personer, der omgiver dem.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, i alle de medlemslande hvor Lutathera markedsføres, at alle patienter/plejgivere, som forventes at blive behandlet med/håndterer Lutathera, har adgang til/får udleveret patientuddannelsesmateriale, som indeholder:

- Indlægssedlen
- Patientvejledningen

**Patientvejledningen** skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Kort introduktion til behandlingen og administrationsproceduren
- Information om de forholdsregler patienten skal tage inden, under og efter administrationsproceduren, på hospitalet og i hjemmet, for at begrænse unødvendig strålingseksponering over for dem selv og de personer, der omgiver dem.
- Information om, at PRRT kan forårsage alvorlige bivirkninger under eller efter behandlingen, og at alle bivirkninger skal rapporteres til lægen.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDER MED BLYAFSKÆRMNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvæske, opløsning  
lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 370 MBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid på kalibreringstidspunktet.  
Volumetrisk aktivitet på kalibreringstidspunktet: 370 MBq/ml - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Eddikesyre, natriumacetat, gentsinsyre, ascorbinsyre, pentetatsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

Hætteglas nr.: {X}

Volumen: {Y} ml

Aktivitet ved infusionstid: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt: mm UTC}

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.

Hætteglas med enkelt dosis.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**



**8. UDLØBSDATO**

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt: mm UTC}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod ioniserende stråling (blyafskærmning).

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1226/001

**13. BATCHNUMMER**

Batch:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

## MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

### HÆTTEGLAS

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvæske, opløsning  
lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid  
Intravenøs anvendelse

#### 2. ADMINISTRATIONSMETODE

Hætteglas med enkelt dosis

#### 3. UDLØBSDATO

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt: mm UTC}

#### 4. BATCHNUMMER

Batch:

#### 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Hætteglasnr.: {X}  
Volumen: {Y} ml  
Volumetrisk aktivitet på kalibreringstidspunkt: 370 MBq/ml - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt: mm UTC}  
Aktivitet på infusionstidspunkt: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt: mm UTC}

#### 6. ANDET



#### Fremstiller

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

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



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

Lutathera 370 MBq/ml infusionsvæske, opløsning  
lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller en anden sundhedsperson, der er ansvarlig for behandlingen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Lutathera
3. Sådan skal du få Lutathera
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad er Lutathera**

Lutathera indeholder lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotid. Dette lægemiddel er et radiofarmaceutisk produkt, der udelukkende anvendes til behandling.

##### **Hvad anvendes Lutathera til**

Lutathera anvendes til behandling af voksne med visse tumorer (gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer), som ikke kan fjernes fuldstændigt fra din krop ved operation, har spredt sig i din krop (metastatisk) og ikke længere reagerer på din nuværende behandling.

##### **Sådan virker Lutathera**

Tumoren skal have somatostatinreceptorer på overfladen af sine celler for at lægemidlet kan virke. Lutathera binder sig til disse receptorer og udsender radioaktivitet direkte ind i tumorcellerne, hvilket får cellerne til at dø.

Anvendelsen af Lutathera indebærer, at du bliver udsat for mængder af radioaktivitet. Din læge og nuklearmedicineren har vurderet, at den kliniske gavn, du vil få af behandling med et radioaktivt lægemiddel, er større end risikoen ved stråling.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at få Lutathera**

##### **Du må ikke få Lutathera**

- hvis du er allergisk over for lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller hvis det ikke er bekræftet, at du ikke er gravid.
- hvis dine nyrer er alvorligt svækket.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Lutathera, da det kan forårsage:

- sekundær blodkræft (myelodysplastisk syndrom eller akut leukæmi), som kan indtræffe i sjældne tilfælde flere år efter afsluttet Lutathera-behandling.

Tal med din læge eller en anden sundhedsperson, hvis et eller flere af de nedenstående forhold gør sig gældende for dig før eller under behandling med Lutathera:

- hvis du føler dig eller har følt dig svag, træt, stakåndet, har eller har haft koncentrationsbesvær, infektioner, feber, har eller har haft lettere end normalt ved at få blødninger eller blå mærker eller besvær med at stoppe en blødning (tegn og symptomer på, at knoglemarven ikke kan producere nok blodlegemer).
- hvis du har haft andre former for kræft i de seneste 5 år, knoglemetastaser, eller tidligere har fået behandling mod kræft (kemoterapi) eller har fået strålebehandling.
- hvis du har eller har haft hævede fødder og ankler, for meget eller for lidt urin, kløen eller problemer med at få vejret (tegn og symptomer på kronisk nyresygdom).
- hvis du har eller har haft kløende gullig hud, eller hvis det hvide i dine øjne bliver gulligt, hvis du har eller har haft kvalme eller opkastning, træthed, appetitløshed, smerter i øverste højre side af maveområdet, mørk eller brun urin, eller hvis du bløder eller får blå mærker lettere end normalt (tegn og symptomer på leversygdom).
- hvis du er stakåndet, svag, følelsesløs, har smerter i brystet, hjertebanken eller unormal hjerterytme (tegn og symptomer på højt kaliumniveau i blodet, også kendt som hyperkaliæmi).
- hvis du er stakåndet, har vejrtrækningsbesvær når du ligger ned, eller får hævede fødder eller ben (tegn og symptomer på hjertesvigt).
- hvis dine nyrer eller urinveje ikke er korrekt udviklede.
- hvis du lider af urininkontinens.

Fortæl det til lægen eller en anden sundhedsperson med det samme, hvis du oplever noget af følgende efter påbegyndelse af Lutathera-behandlingen:

- hævelse af ansigt/svælg og/eller vejrtrækningsbesvær (tegn og symptomer på angioødem).
- rødmen, diarré, vejrtrækningsbesvær med pibende vejrtrækning eller hoste, svimmelhed, ørthed (tegn og symptomer på neuroendokrin hormonforstyrrelse), hvilket kan forekomme inden for de første 24 timer efter indgivelse af Lutathera.
- træthed, manglende appetit, ændringer i din hjerterytme, problemer med at tænke klart (tegn og symptomer på metabolisk acidose).
- muskelkramper, muskelsvaghed, forvirring eller stakåndethed (tegn og symptomer på tumorlysesyndrom). Behandling med Lutathera (lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotid) kan forårsage tumorlysesyndrom på grund af den hurtige nedbrydning af tumorceller. Dette kan inden for en uges behandling resultere i unormale blodprøveresultater, uregelmæssig puls, nyresvigt og krampeanfald. Din læge vil bestille blodprøver og overvåge dig med dette syndrom for øje.

Medmindre din læge har overvejet, at den kliniske fordel ved behandlingen opvejer de mulige risici, vil du ikke få dette lægemiddel:

- hvis du nogensinde har modtaget ekstern strålebehandling på mere end 25 % af din knoglemarv.
- hvis dit hjerte er alvorligt svækket.
- hvis dit antal af blodlegemer er alvorligt påvirket.
- hvis din leverfunktion er alvorligt svækket.
- hvis det ser ud til, at din tumor ikke har tilstrækkelige somatostatinreceptorer.

## Før indgivelsen af Lutathera skal du

- drikke rigeligt med vand for at lade vandet så ofte som muligt i de første timer efter infusionen.

## Børn og unge

Sikkerheden og effekten af dette lægemiddel er ikke blevet påvist hos børn og unge under 18 år. Tal med din læge eller nuklearmedicineren, hvis du er under 18 år.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Lutathera**

Fortæl altid lægen eller nuklearmedicineren, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder håndkøbslægemidler, da de kan påvirke din behandling. Dette omfatter i særdeleshed somatostatinanaloger eller glukokortikoider (også kaldet binyrebarkhormoner). Hvis du tager somatostatinanaloger, kan du blive bedt om at stoppe og/eller tilpasse din behandling i en kort periode.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er usikker på, om du får et af ovennævnte lægemidler.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller nuklearmedicineren til råds, før du får dette lægemiddel.

Lutathera må ikke gives til gravide kvinder, da ioniserende stråler er farlige for den ufødte baby. Amning skal stoppes under behandlingen med dette lægemiddel. Hvis behandling med Lutathera under amning er nødvendig, skal barnet vænnes fra.

Hvis der er en mulighed for, at du måske er gravid, hvis du har sprunget en menstruation over, eller hvis du ammer, skal du fortælle det til din læge og/eller nuklearmedicineren, før du får behandling med Lutathera.

Hvis du er i tvivl, er det vigtigt, at du rådfører dig med nuklearmedicineren eller en anden sundhedsperson, som står for behandlingen.

Kvindelige patienter skal anvende sikker prævention under behandlingen med Lutathera og i 7 måneder efter afslutning af behandlingen.

Mandlige patienter skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 4 måneder efter afslutning af behandlingen.

Hvis du er kvinde og i stand til at blive gravid, vil lægen eller en anden sundhedsperson kontrollere, om du er gravid og om nødvendigt tage en graviditetstest før påbegyndelse af behandling med Lutathera.

Hvis du bliver gravid eller får mistanke om, at du er gravid, efter påbegyndelse af Lutathera-behandlingen, skal du straks kontakte lægen og/eller nuklearmedicineren.

Strålingen, der kommer fra lægemidlet, kan muligvis nedsætte din fertilitet. Hvis du ønsker at få børn efter behandling, anbefales en konsultation med en genetisk rådgiver. Du kan måske få tilbudt opbevaring af sæd eller æg før behandlingen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det anses for usandsynligt, at Lutathera vil påvirke din evne til at køre eller bruge maskiner, men din generelle tilstand og de mulige bivirkninger af behandlingen skal tages i betragtning, før du kører eller bruger maskiner.

### **Lutathera indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder op til 81,1 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

### **3. Sådan skal du få Lutathera**

Der gælder strenge lovbestemmelser for anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler. Lutathera vil kun blive anvendt i særlige, kontrollerede områder. Dette lægemiddel må kun håndteres og gives til dig af personale, der er oplært i og kvalificerede til at anvende det på en sikker måde. De pågældende vil sikre, at lægemidlet anvendes på sikker måde, og vil holde dig orienteret om, hvad de foretager sig.

#### **Hvor meget Lutathera gives**

Den anbefalede dosis er 7 400 MBq (megabecquerel, den enhed der anvendes til at angive radioaktivitet), som gives i en enkelt infusion cirka hver 8. uge i alt 4 gange.

#### **Administration af Lutathera og gennemførelse af proceduren**

Lutathera gives direkte i en vene.

På grund af den stråling, der udledes af dette lægemiddel under behandlingen, skal du være isoleret fra andre patienter, som ikke får den samme behandling. Lægen eller en anden sundhedsperson vil informere dig, når du kan forlade det kontrollerede område eller hospitalet.

Ud over Lutathera vil du få en infusion med aminosyrer for at beskytte dine nyrer. Denne kan give kvalme og opkastning. Du vil derfor også få en injektion med et antiemetikum (et middel mod kvalme) inden behandlingen begynder. Den vil hjælpe med at mindske disse symptomer.

#### **Behandlingens varighed**

Nuklearmedicineren eller en anden sundhedsperson vil fortælle dig om behandlingens normale varighed.

Infusionen med Lutathera tager 20 til 40 minutter, men den komplette indgivelsesprocedure vil vare cirka 5 timer. Din læge vil regelmæssigt tjekke din tilstand under behandlingen.

#### **Behandlingsovervågning**

Behandling med Lutathera kan påvirke blodlegemer, lever og nyrer (se punkt 4). Din læge vil derfor bede dig om regelmæssige blodprøver for at kontrollere, om det er hensigtsmæssigt for dig at få denne behandling og under behandlingen for at opdage eventuelle bivirkninger så tidligt som muligt. Om nødvendigt vil dit hjertes elektriske aktivitet også blive kontrolleret, før du bliver udskrevet fra hospitalet (med en test, der kaldes for et elektrokardiogram eller EKG). På baggrund af resultaterne, kan din læge beslutte at udskyde, ændre eller stoppe behandlingen med dette lægemiddel, hvis det er nødvendigt.

#### **Efter administration af Lutathera**

Du skal sørge for at drikke nok vand (f.eks. 1 glas vand hver time), så det er muligt for dig at lade vandet så ofte som muligt på infusionsdagen og dagen efter samt at forsøge at have afføring hver dag, for at fjerne lægemidlet fra din krop.

Da dette lægemiddel er radioaktivt, skal du følge instruktionerne nedenfor for at minimere den mængde stråling andre udsættes for, medmindre lægen har anvist noget andet.

På baggrund af den nuværende viden og erfaring på dette område samt om og med lægemidlets egenskaber vurderes det, at sundhedsrisikoen for de mennesker, der bor sammen med dig, og den brede offentlighed, er lav.

#### Kontakt med andre medlemmer af husstanden

Du bør begrænse tæt kontakt (mindre end 1 meter) med personer, der bor sammen med dig i 7 dage efter, at du har modtaget Lutathera. Du bør sove i et separat soveværelse, væk fra andre personer i 7 dage efter, at du har fået Lutathera.

#### Kontakt med børn og/eller gravide kvinder

Når du har fået Lutathera, anbefales det på det kraftigste, at du begrænser tæt kontakt (mindre end 1 meter) med børn og/eller gravide kvinder til mindre end 15 minutter om dagen i 7 dage. Du bør sove i et separat soveværelse, væk fra børn og/eller gravide kvinder i 15 dage efter, at du har fået Lutathera.

### Brug af toiletter

Det anbefales kraftigt at have afføring hver dag og bruge et afføringsmiddel, hvis det er nødvendigt. Desuden skal du drikke ofte og forsøge at lade vandet så ofte som muligt på dagen, hvor du får behandling samt dagen efter. Følg lægens eller en anden sundhedspersons råd om, hvor meget væske du skal drikke.

Du skal tage særlige forholdsregler for at undgå forurening i 7 dage efter behandlingen (dette gælder alle patienter, uanset køn):

- Du skal altid sidde ned, når du er på toilettet.
- Det er vigtigt, at du bruger toiletpapir, hver gang du har været på toilettet.
- Vask altid dine hænder grundigt efter brug af toilettet.
- Skyl alle vådservietter og/eller toiletpapir ud i toilettet straks efter brug.
- Skyl alle papirservietter eller andre genstande, der indeholder noget fra din krop, såsom blod, urin og fæces, ud i toilettet. Ting, der ikke kan skylles ud i toilettet, såsom menstruationsbind og bandager, skal placeres i separate affaldsposer af plast (i henhold til anbefalingen i punktet "Affaldshåndtering" nedenfor).

### Brusebad og tøjvask

Tag særlige forholdsregler i løbet af de 7 dage efter behandlingen:

- Tag et bad hver dag
- Vask dit undertøj, pyjamas, lagner samt alt tøj, der indeholder sved, blod eller urin på normal vis, men separat fra vasketøjet fra andre medlemmer af din husstand. Du behøver ikke at bruge blegemiddel og behøver ikke ekstra skylninger.

### Personer med nedsat mobilitet

Personer, der er sengeliggende eller har nedsat mobilitet, vil fortrinsvis få hjælp fra plejepersonale. Det anbefales, at plejepersonale, der hjælper dig på badeværelset, bruger engangshandsker i 7 dage efter behandlingen. Særligt medicinsk udstyr, der kan blive forurenet af dine kropsvæsker (fx katetre, stomiposer, bækkener, vanddyser), skal straks tømmes ud i toilettet og derefter rengøres. Plejepersonale, som tørrer opkast, blod, urin eller afføring op, skal bruge plastikhandsker, som skal bortskaffes i en separat affaldspose (se "Affaldshåndtering" nedenfor).

### Affaldshåndtering

Alle genstande, som skal smides ud, skal bortskaffes i en separat affaldspose, der kun anvendes til dette formål. Opbevar affaldsposerne adskilt fra andet husholdningsaffald og væk fra børn og dyr.

Hospitalspersonalet vil fortælle dig, hvordan og hvornår du skal bortskaffe affaldet. Du kan blive bedt om at medbringe affaldsposerne til hospitalet, ellers kan affaldsposerne bortskaffes på samme måde som andet husholdningsaffald efter 70 dage.

### Hospitalsindlæggelse og akut behandling

Hvis du af en eller anden grund har brug for akut lægehjælp eller bliver uplanlagt indlagt på hospitalet i løbet af 3 måneder efter din behandling, skal du informere sundhedspersonen om arten, dato og dosis af din radioaktive behandling. For at gøre dette lettere, skal du altid medbringe det brev, du modtager, når du bliver sendt hjem.

### Rejser

Hvis du skal ud at rejse, skal du tage det brev, du modtager, når du bliver sendt hjem, med dig i mindst 3 måneder efter behandlingen.

### Andre forholdsregler

Lægen eller en anden sundhedsperson vil fortælle dig om, hvorvidt du skal tage nogen særlige forholdsregler, efter du har fået dette lægemiddel. Kontakt lægen eller nuklearmedicineren, hvis du har spørgsmål.

### **Hvis du har fået for meget Lutathera**

Det er ikke sandsynligt, at du vil få en overdosis, da du får en enkel dosis under kontrollerede forhold af nuklearmedicineren eller en anden sundhedsperson, der har ansvar for behandlingen. Skulle du alligevel få en overdosis, vil du få den nødvendige behandling.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af Lutathera, skal du spørge nuklearmedicineren eller en anden sundhedsperson, der har ansvar for behandlingen.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkninger fra Lutathera er hovedsageligt forbundet med radioaktivitet.

Den mest almindelige bivirkning, der ses hos patienter behandlet med Lutathera, er påvirkning af knoglemarven. Dette kan føre til et fald i de forskellige typer af blodlegemer, vigtigst af alt, røde blodlegemer (ansvarlig for transport af ilt fra lungerne til de forskellige organer), blodplader (særlige celler, der hjælper blodet til at størkne) og andre blodceller som hvide blodlegemer (hjælper med at bekæmpe infektion). Dette sker hos mange patienter og er ofte midlertidigt. Men i sjældne tilfælde kan faldet i blodlegemer være langvarigt og/eller permanent.

Som følge heraf kan et fald i de forskellige blodlegemetyper bringe dig i risiko for blødning, træthed, åndenød og infektion. Hvis dette sker for dig, kan din læge beslutte at udskyde, ændre eller stoppe behandlingen.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

Hvis du oplever alvorlige bivirkninger, **skal du kontakte din læge med det samme.**

**Meget almindelige:** kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- Blødninger eller blå mærker opstår lettere end normalt, eller blødninger er sværere at stoppe (mulige tegn på lavt antal blodplader) (trombocytopeni)
- Infektioner med symptomer såsom feber, ondt i halsen eller sår i munden (mulige tegn på lavt antal hvide blodlegemer) (lymfopeni)
- Træthed, kraftløshed, bleg hud eller stakåndethed (mulige tegn på lavt antal røde blodlegemer (blodmangel))
- Træthed, svaghed, bleg hud, stakåndethed, blødning eller blå mærker opstår lettere end normalt, eller blødninger er sværere at stoppe, og infektioner med tegn som feber, kulderystelser, ondt i halsen eller sår i munden (mulige tegn på lavt antal blodlegemer (pancytopeni))

**Almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Knoglemarvskræft, som resulterer i dårligt udviklede blodlegemer eller blodlegemer, som ikke fungerer som de skal, med tegn og symptomer på blodmangel, lymfopeni, neutropeni og/eller trombocytopeni (myelodysplastisk syndrom)
- Infektioner med tegn som feber, ondt i halsen eller sår i munden (mulige tegn på lavt niveau af hvide blodlegemer) (leukopeni og neutropeni)
- Vægtøgning, træthed, hårtab, muskelsvaghed, kuldefornemmelse (mulige tegn på nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen) (sekundær hypothyroidisme)
- Tørst, lille mængde urin, vægttab, tør og rødme hud, irritabilitet (mulige tegn på dehydrering)
- Forbigående, selvbegrænset tab af bevidsthed efterfulgt af spontan opvågning (besvimelse/synkope)
- Uregelmæssig hjerterytme (forandring i hjertets elektriske aktivitet) (QT-forlængelse på elektrokardiogram)
- Svimmelhed, ørhed (mulige tegn på lavt blodtryk) (hypotension)
- Sjældnere vandladning eller svært nedsat urinmængde i forhold til, hvad der er normalt (muligt tegn på nyreproblemer) (nyresvigt og akut nyreskade)

**Ikke almindelige:** kan påvirket op til 1 ud af 100 personer

- Ondt i halsen, løbende næse, besværet eller smertefuld vejrtrækning og feber (mulige tegn på en luftvejsinfektion)
- Hoste, besværet eller smertefuld vejrtrækning, hvæsende vejrtrækning, smerter i brystet ved vejrtrækning, feber (mulige symptomer på en infektion i de nedre luftveje (lungebetændelse/pneumoni))
- Udslæt med små, væskefyldte blærer, der forekommer på rødlig hud, tegn på virusinfektion, som kan være alvorlig (helvedesild/herpes zoster)
- Virusinfektion i øjnene (oftalmisk herpes zoster)
- Stafylokokinfektioner
- Tilstedeværelse af bakterier i blodet (streptokokbakteriæmi)
- Vedvarende træthed, hyppige eller svære infektioner, blødningstendens, vægttab (mulige symptomer på knoglemarvskræft) (akut myeloid leukæmi, akut leukæmi og kronisk myelomonocytisk leukæmi)
- Knoglemarvskræft, der resulterer i dårligt udviklede blodlegemer eller blodlegemer, som ikke fungerer som de skal, med tegn og symptomer på blodmangel (refraktær cytopeni med unilineær dysplasi)
- Blodmangel forårsaget af nyreproblemer (nefrogen anæmi)
- Knoglesmerter eller -brud, træthed, øget antal infektioner, ændret vandladningshyppighed, forvirring, tørst, kvalme eller opkastning, vægttab (mulige symptomer på knoglemarvssvigt)
- Blødning og/eller blå mærker under huden (mulige tegn på lavt blodpladeantal) (trombocytopenisk purpura)
- Udslæt, kløe, nældefeber, stakåndethed eller vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning eller hosten, ørthed, svimmelhed, ændret bevidsthedsniveau, lavt blodtryk med eller uden let generaliseret kløe, hudrødmen, hævelse af ansigt/svælg, blåfarvning af læber, tunge eller hud (tegn på en svær allergisk reaktion (overfølsomhed))
- Overdreven tørst, stor mængde urin, øget appetit med vægttab, træthed (tegn på højt sukkerindhold i blodet (diabetes mellitus))
- Ansigtørødmen, rødmen og pludselig varmekøbsfølelse i ansigtet, som nogle gange forveksles med hedetur i overgangsalderen, diarré, hurtigt hjertebanken, hvæsende vejrtrækning, pludseligt fald i blodtrykket (mulige tegn på en carcinoid krise)
- Kvalme, svedtendens, svaghed, svimmelhed, rysten, hovedpine (tegn på lavt sukkerindhold i blodet) (hypoglykæmi)
- Hurtig og overfladisk vejrtrækning, forvirring, træthed, hovedpine, søvnighed, appetitløshed, gulsot, øget hjerterytme (puls), mulige tegn på metabolisk acidose, som sker, når kroppen producerer for meget syre, eller når nyrerne ikke fjerner nok syre fra kroppen (metabolisk acidose)
- Se, føle eller høre ting, som ikke findes (hallucinationer)
- Ændret bevidsthedsniveau som resultat af leversvigt (mulige tegn på hepatisk encefalopati)
- Tryk på nerver i rygmarven, som kan forårsages af en svulst eller anden skade (rygmarvskompression)
- Uregelmæssig hjerterytme (puls) (atrieflimren)
- Pludselige og knugende brystmerter, træthed, uregelmæssige hjerterytme (puls) (mulige symptomer på et hjertetilfælde) (myokardieinfarkt)
- Knugende brystmerter (mulige symptomer på problemer i hjertet (angina pectoris))
- Kollaps forårsaget af et hjerteproblem, hvorunder du kan få åndenød, blive bleg, få koldsved og tør mund (kardiogent chok)
- Svimmelhed og besvimelse når du rejser dig, blodtryksfald når du har rejst dig (ortostatisk hypotension)
- Hævelse og rødfarvning af en vene (tegn på flebitis)
- Smerter i brystet, hoste, hikke, hurtig vejrtrækning (tegn på væskeansamling mellem de vævslag, som omgiver lungerne og brysthulen (pleuraeffusion))
- Opsvulmet mave på grund af væskeansamling (ascites)
- Forstoppelse, opsvulmet mave, mavesmerter (tilstopning af tarmen)
- Diarré, mavesmerter, feber (mulige tegn på tyktarmbetændelse) (colitis)



- Opkastning, bøvsen, smerter i øvre og nedre del af maven med eller uden kvalme og opkastning (mulige tegn på betændelse i bugspytkirtlen (akut pankreatitis))
- Opkastning af blod (hæmatemese)
- Akutte smerter og opsvulmet mave på grund af væskeophobning (hæmoragisk ascites)
- Mavesmerter, generel fornemmelse af utilpashed (tarmslyng)
- Nedsat indhold af bugspytkirtelenzymer i blodet (nedsat niveau af pancreaszymer)
- Gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, kvalme, appetitløshed, mørk urin (tegn på leverproblemer) (nedsat leverfunktion)
- Gulfarvning af det hvide i øjnene eller huden (tegn på leverproblemer) (kolestase)
- Leverforstoppelse (leverkongestion)
- Leversvigt (leverinsufficiens)
- Akut nyresvigt (akut prærenalt svigt)
- Død
- Brud på kravebenet

**Ikke kendt:** hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data

- Hævelse af ansigt/hals og/eller vejrtrækningsbesvær (tegn og symptomer på angioødem)

### **Andre mulige bivirkninger**

Andre mulige bivirkninger omfatter dem, der er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du kontakte din læge eller en anden sundhedsperson.

**Meget almindelige:** kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- Appetitløshed
- Kvalme
- Opkastning
- Træthed (udmattelse)

**Almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Overdreven tørst, stor mængde urin, øget appetit med vægttab, træthed (tegn på højt sukkerindhold i blodet) (hyperglykæmi)
- Søvnforstyrrelser
- Svimmelhed
- Smagsforstyrrelser (dysgeusi)
- Hovedpine
- Fornemmelse af at have for lidt energi, træthed (letargi)
- Hovedpine, svimmelhed (tegn på højt blodtryk) (hypertension)
- Rødmen og hedeture
- Stakåndethed, besværet vejrtrækning (dyspnø)
- Oppustethed, tyngdefornemmelse i maven
- Diarré
- Mavesmerter
- Forstoppelse
- Smerter i den øverste del af maven
- Fordøjelsesbesvær, smerter og fornemmelse af ubehag i den øvre del af maven (dyspepsi)
- Mavesmerter, kvalme (gastritis)
- Gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, mulige symptomer på højt indhold af galdepigment (bilirubin) i blodet
- Hårtab (alopeci)
- Muskel-, knogle- eller ledsmerter
- Muskelspasmer
- Blod i urinen
- Unormale resultater fra urinprøver (serumproteiner i urinen)
- Hudreaktioner såsom rødmen eller hævelse og smerter på injektionsstedet
- Hævede hænder, ankler eller fødder (perifert ødem)

- Smerter på injektionsstedet
- Kulderystelser
- Træthed, kulderystelser, ondt i halsen, led- eller muskelsmerter (influenzalignende sygdom)

**Ikke almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- Flåd fra øjet med kløe, rødmen og hævelse (tegn på konjunktivitis (øjenbetændelse))
- Smertefuld og hyppig vandladning (mulige symptomer på blærebetændelse) (cystitis)
- Influenzasymptomer såsom træthed, kulderystelser, ondt i halsen, led- eller muskelsmerter (influenza)
- Vægttab, træthed, hårtab, muskelsvaghed, kuldefornemmelse (tegn på en underaktiv skjoldbruskkirtel) (hypothyroidisme)
- Knogle- og ledsmerter, voldsom uritmængde, mavesmerter, svaghed, træthed (tegn på en overaktiv skjoldbruskkirtel) (hyperparathyroidisme)
- Kvalme, stakåndethed, uregelmæssig hjerterytme (puls), uklar urin, træthed og/eller ubehag i led forbundet med unormale laboratorieværdier - høje kalium- urinsyre- og fosforniveauer og lave calciumniveauer i blodet (tegn på døende tumorceller) (tumorlysesyndrom)
- Voldsom følelsesmæssig påvirkning, bekymring (angst)
- Desorientering
- En fornemmelse, som om insekter kravler på huden (myrekryb)
- En stikkende og prikkende fornemmelse (prikken, brænden, stikken eller fornemmelse af følelseløshed) (paræstesi)
- Forvrænget lugtesans (parosmi)
- Døsighed (somnia)
- Øjenproblemer
- Svimmelhed med fornemmelsen af, at alt drejer rundt (vertigo)
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (palpitationer)
- Rødmen og/eller ansigtsrødmen på grund af blodkarudvidelse (vasodilatation)
- Kolde hænder og fødder
- Bleg hud
- Ondt i halsen (orofaryngeale smerter)
- Øget spytmængde
- Kvælningfølelse
- Mundtørhed
- Luftafgang fra tarmen (flatulens)
- Smerter i mave-tarm-kanalen
- Mundsår med betændelse i gummerne (stomatitis)
- Klart rødt blod i afføringen (hæmatokesi)
- Ubekvemhed i maven (abdominalgener)
- Blødning fra endetarmsåbningen (rektal hæmoragi)
- Sort afføring (melæna)
- Smerter i den nederste del af maven
- Udslæt
- Tør hud
- Hævelse i ansigtet
- Voldsom svedtendens (hyperhidrose)
- Generaliseret kløe (generaliseret pruritus)
- Unormale resultater af urinprøver (leukocytter i urinen)
- Ufrivillig vandladning (urininkontinens)
- Prøveresultater, der tyder på nyreproblemer (nedsat glomerulær filtrationsrate)
- Nyreproblemer
- Nedsat nyrefunktion
- Unormal hærkning, hævelse eller knude i huden på injektionsstedet (masse på injektionsstedet)
- Træthed, ubekvemhed i brystet, smerter, hjertebanken (mulige tegn på hjerteproblemer) (brystgener)
- Smerter i brystet

- Feber (pyreksi)
- Generel følelse af ubehag (utilpashed)
- Smerter
- Unormal fornemmelse
- Vægttab
- Nedsat fysisk funktionsevne

**Under behandlingen med Lutathera kan du også få bivirkninger i form af unormale blodprøver, som kan give din læge oplysninger om, hvordan visse dele af din krop fungerer**

**Almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Højt niveau af følgende enzymer:
  - Gamma-glutamyltransferase, alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, alkalisk fosfatase i blodet
- Højt niveau af kreatinin i blodet
- Lave niveauer af magnesium og natrium i blodet

**Ikke almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- Højt niveau af følgende enzymer:
  - Kreatininfosfokinase i blodet, hvilket kan tyde på muskelskade, for eksempel af hjertemusklen
  - Laktatdehydrogenase i blodet, som giver oplysninger om visse organers tilstand
- Lave niveauer af kalium, fosfat, calcium og albumin i blodet
- Høje niveauer af natrium, calcium, urinstof, glykosyleret hæmoglobin, katekolaminer og c-reaktivt protein i blodet
- Lavt niveau af røde blodlegemer (nedsat hæmatokritværdi)
- Protein i urinen

**Under behandling med Lutathera kan du også få udført kirurgiske/medicinske indgreb**

**Almindelige**

- Blodtransfusion

**Ikke almindelige**

- Tømning af væske fra peritonealhulen, som er området mellem mavevæggen og organer (drænage af mavehulen)
- Filtrering af dit blod for at fjerne skadelige affaldsstoffer, ekstra salt og vand (dialyse) fra kroppen
- Anlæggelse af en stent
- Tømning af byld
- Anlæggelse af en slange i mave-tarm-kanalen
- Høst (udtagning) af stamceller fra din knoglemarv (knoglemarvshøst)
- Fjernelse af polypper fra indersiden af den del af tarmen, der kaldes tyktarmen (polypektomi)

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller nuklearmedicineren. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Du skal ikke selv opbevare dette lægemiddel. Opbevaring af lægemidlet sker under ansvar af specialuddannet personale i særlige lokaler. Opbevaring af radioaktive lægemidler skal overholde national lovgivning om radioaktive materialer.

Oplysningerne nedenfor er kun beregnet til det specialuddannede personale:

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Lutathera efter den udløbsdato og det tidspunkt, der står på pakningen efter EXP.
- Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod ioniseret stråling (blyafskærmning).

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Lutathera indeholder:

- Aktivt stof: lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid. 1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 370 MBq lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotreotid på datoen og tidspunktet for kalibrering.
- Øvrige indholdsstoffer: Eddikesyre, natriumacetat, gentisinsyre, ascorbinsyre, pentetatsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Lutathera indeholder natrium").

### Udseende og pakningsstørrelser

Lutathera er en klar, farveløs til svagt gul infusionsvæske, der leveres i et klart, farveløst type I-hætteglas, der er lukket med en brombutylgummiprop og forseglet med en aluminiumsforsegling. Hvert hætteglas indeholder et volumen, der varierer fra 20,5 til 25,0 ml opløsning svarende til en aktivitet på 7 400 MBq ved datoen og tidspunktet for infusion.

Hætteglasset er lukket inde i en blybeholder, der fungerer som strålebeskyttende afskærmning.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

SAM Nordic  
Sverige  
Tel: +46 8 720 58 22

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SAM Nordic  
Rootsi  
Tel: +46 8 720 58 22

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Lietuva**

SAM Nordic  
Švedija  
Tel: +46 8 720 58 22

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

SAM Nordic  
Sverige  
Tlf: +46 8 720 58 22

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z  
o.o.  
Tel.: +48 22 275 56 47

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

SAM Nordic  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 720 58 22

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SAM Nordic  
Zviedrija  
Tel: +46 8 720 58 22

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Det fuldstændige produktresumé for Lutathera er indlagt separat i pakningen, så sundhedspersoner kan få supplerende videnskabelige og praktiske oplysninger om administration og anvendelse af dette radioaktive lægemiddel.

Se produktresuméet.