

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lutathera 370 MBq/ml innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af lausn inniheldur 370 MBq af lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíði (lutetium (^{177}Lu) oxodotretotide) á degi og tíma kvörðunar.

Heildarmagn geislavirkni í hverju hettuglasi með stökum skammti er 7.400 MBq á degi og tíma innrennslis. Vegna þess að föst rúmmálsvirkni (fixed volumetric activity) er 370 MBq/ml á degi og tíma kvörðunar er rúmmál lausnarinnar í hettuglasinu á bilinu 20,5 til 25,0 ml til þess að veita nauðsynlegt magn af geislavirkni á degi og tíma innrennslis.

Eðlisfræðilegir eiginleikar

Helmingunartími lútesíns-177 er 6,647 dagar. Lútesín-177 sundrast með β^- útgeislun í stöðugt hafnín-177 þar sem algengasta β^- (79,3%) er með hámarksorkuna 0,498 MeV. Meðalorka beta-agna er u.þ.b. 0,13 MeV. Einnig er útgeislun á orkulágum gamma-geislum, t.d. á 113 keV (6,2%) og 208 keV (11%).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur allt að 0,14 mmól (3,2 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus til fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lutathera er ætlað til meðferðar við ágengum, vel þroskuðum (well-differentiated) (G1 og G2), sómatóstátínviðtaka-jákvæðum taugainnkirtlaæxlum í meltingarvegi og brisi (GEP-NET-æxlum), sem eru óskurðtæk eða með meinvörpum, hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Mikilvægar öryggisleiðbeiningar

Lutathera skal aðeins gefið af einstaklingum sem hafa leyfi til að meðhöndla geislavirk lyf við tilgreindar klínískar aðstæður (sjá kafla 6.6) og að undangengu mati til þess hæfs læknis á sjúklingnum.

Auðkenni sjúklings

Áður en meðferð með Lutathera hefst verður að staðfesta með myndatöku á sómatóstátínviðtökum (sindurritun (scintigraphy) eða PET-tölvusneiðmynd) yfirtjáningu þessara viðtaka í æxlisvefnum og æxlisupptöku sem er að minnsta kosti jafnmikil og eðlileg lifrurupptaka.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlögð meðferðaráætlun Lutathera hjá fullorðnum samanstendur af 4 innrenslum af 7.400 MBq í hvert sinn. Ráðlagður tími milli lyfjagjafa er 8 vikur (± 1 vika).

Upplýsingar um skammtabreytingar til að meðhöndla alvarlegar eða óbærilegar aukaverkanir eru gefnar í viðeigandi köflum hér neðar.

Amínósýrulausn

Til að vernda nýrun verður að gefa amínósýrulausn sem inniheldur L-lýsín og L-arginín í bláæð í 4 klukkustundir (sjá samsetningu í töflu 1 og 2). Innrennsli amínósýrulausnarinnar skal hefjast 30 mínútum áður en innrennsli Lutathera hefst. Helst á að gefa innrennsli amínósýrulausnarinnar og Lutathera í bláæð í sitthvorn handlegg sjúklings. Hinsvegar ef ekki er möguleiki á tveimur bláæðaleggjum vegna lélegs aðgengis að æð eða það samræmist ekki venjum stofnunarinnar eða af klínískum ástæðum, má gefa amínósýrulausnina og Lutathera með innrennsli um sama legg með þrjátta loka að teknu tilliti til innrennslisraða og áframhaldandi aðgengis að bláæð. Ekki á að minnka skammt amínósýrulausnarinnar jafnvel þótt skammtur Lutathera hafi verið minnkaður.

Amínósýrulausn sem inniheldur aðeins L-lýsín og L-arginín í því magni sem tilgreint er í töflu 1 er talið kjörlyf vegna lítils heildarinnrennslismagns og lægri osmólalstyrks.

Hægt er að búa til amínósýrulausnina sem samsetta lausn, í samræmi við góðar starfsvenjur sjúkrahússins um undirbúning sæfðra lyfja og samkvæmt samsetningunni sem tilgreind er í töflu 1.

Tafla 1 Samsetning samsettrar amínósýrulausnar

Innihaldsefni	Magn
L-lýsín HCl	25 g*
L-arginín HCl	25 g**
Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn eða vatn fyrir stungulyf	1 l
* jafngildir 20,0 g af L-lýsíní ** jafngildir 20,7 g af L-arginíní	

Að öðrum kosti er hægt að nota amínósýrulausnir sem fást á almennum markaði ef þær samræmast forskriftinni í töflu 2.

Tafla 2 Forskrift fyrir amínósýrulausnir sem fást á almennum markaði

Einkenni	Forskrift
L-lýsín HCl	Milli 18 og 25 g*
L-arginín HCl	Milli 18 og 25 g**
Rúmmál	1 til 2 l
Osmólalstyrkur	<1.200 mOsmól/kg
*jafngildir 14,4-20 g af L-lýsíní **jafngildir 14,9-20,7 g af L-arginíní	

Eftirlit með meðferð

Á undan hverri lyfjagjöf og meðan á meðferð með Lutathera stendur þarf að gera rannsóknarstofuprófanir til að endurmeta ástand sjúklingsins og breyta meðferðaráætlun ef nauðsyn krefur (skammti, tíma sem líður milli innrennsla, fjölda innrennsla) (sjá töflu 3).

Lágmarkspróf á rannsóknarstofu sem gera þarf fyrir hvert innrennsli eru:

- Blóðgildi (blóðrauði [Hb], fjöldi hvítra blóðfrumna ásamt deilitalningu, blóðflagnafjöldi)
- Nýrnastarfsemi (kreatínín og kreatínínúthreinsun samkvæmt formúlu Cockcroft-Gault)
- Lifrarstarfsemi (alanín-amínótransferasi [ALAT], aspartat-amínótransferasi [ASAT], albúmín í sermi, INR (international normalised ratio) og bilirúbín)

Þessi rannsóknarstofupróf skulu gerð að minnsta kosti einu sinni 2 til 4 vikum fyrir gjöf og rétt fyrir gjöf. Einnig er ráðlagt að framkvæma þessi próf á 4 vikna fresti í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta innrennsli Lutathera og síðan á 6 mánaða fresti, svo unnt sé að greina mögulegar síðbúnar aukaverkanir (sjá kafla 4.8). Hugsanlega þarf að breyta skömmtum á grundvelli prófniðurstaðna (sjá töflu 3).

Skammtabreytingar

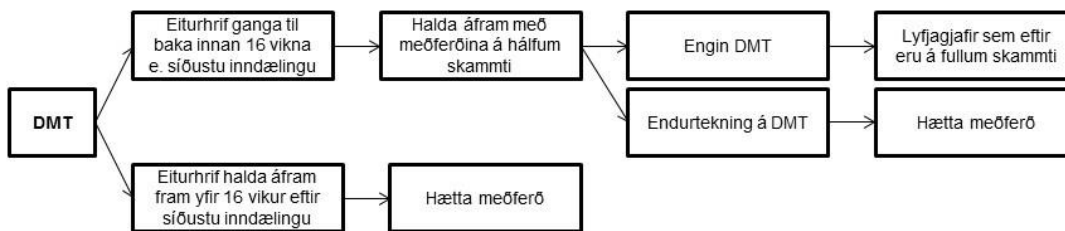
Meðhöndlun á alvarlegum eða óbærilegum aukaverkunum getur krafist að tímabundið sé gert hlé á skömmtun (lenging tíma á milli skammta úr 8 vikum í allt að 16 vikur), skammtaminnkunar eða að meðferð með Lutathera sé hætt alfarið (sjá töflu 3 og mynd 1).

Tafla 3 Ráðlagðar skammtabreytingar á Lutathera vegna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki aukaverkunar	Skammtabreyting
Blóðflagnafæð	Fyrsta tilvik: Stig 2 (blóðflögur $<75-50 \times 10^9/l$) Stig 3 (blóðflögur $<50-25 \times 10^9/l$) Stig 4 (blóðflögur $<25 \times 10^9/l$)	Stöðvið meðferð tímabundið þar til fullri hjöðnun eða hjöðnun að hluta til er náð (stig 0 til 1). Hefjið að nýju meðferð með Lutathera með 3.700 MBq (100 mCi) hjá sjúklingum með fulla hjöðnun eða að hluta til. Ef minni skammtur leiðir ekki til blóðflagnafæðar af stigi 2, 3 eða 4 skal gefa Lutathera 7.400 MBq (200 mCi) sem næsta skammt. Hættið alfarið meðferð með Lutathera vegna blóðflagnafæðar af stigi 2 eða herra sem krefst þess að hlé sé gert á skömmtun lengur en í 16 vikur.
	Endurkomið stig 2, 3 eða 4	Hættið alfarið meðferð með Lutathera.
Blóðleysi og daufkyrningafæð	Fyrsta tilvik blóðleysis: Stig 3 (Hb $<8,0$ g/dl); þörf á blóðgjöf Stig 4 (lífshættulegar afleiðingar)	Stöðvið meðferð tímabundið þar til fullri hjöðnun eða hjöðnun að hluta til er náð (stig 0, 1 eða 2). Hefjið að nýju meðferð með Lutathera með 3.700 MBq (100 mCi) hjá sjúklingum með fulla hjöðnun eða að hluta til. Ef minni skammtur leiðir ekki til blóðleysis eða daufkyrningafæðar af stigi 3 eða 4 skal gefa Lutathera 7.400 MBq (200 mCi) sem næsta skammt.
	Fyrsta tilvik daufkyrningafæðar: Stig 3 (heildarfjöldi daufkyrninga [ANC] $<1,0-0,5 \times 10^9/l$) Stig 4 (ANC $<0,5 \times 10^9/l$)	Hættið alfarið meðferð með Lutathera vegna blóðleysis eða daufkyrningafæðar af stigi 3 eða herra sem krefst þess að hlé sé gert á skömmtun lengur en í 16 vikur.
	Endurkomið stig 3 eða 4	Hættið alfarið meðferð með Lutathera.

Eiturverkun á nýru	Fyrsta tilvik: <ul style="list-style-type: none"> Kreatínínúthreinsun minni en 40 ml/mín.; reiknuð út samkvæmt formúlu Cockcroft-Gault með raunverulegri líkamsþyngd, eða 40% aukning frá upphafsgildi kreatíníns í sermi, eða 40% minnkun frá upphafsgildi kreatínínúthreinsunar; reiknuð út samkvæmt formúlu Cockcroft-Gault með raunverulegri líkamsþyngd. 	Stöðvið meðferð tímabundið þar til hjöðnun eða upphafsgildum er náð. Hefjið að nýju meðferð með Lutathera með 3.700 MBq (100 mCi) hjá sjúklingum með hjöðnun eða sem hafa náð upphafsgildum. Ef minni skammtur leiðir ekki til eiturverkunar á nýru skal gefa Lutathera 7.400 MBq (200 mCi) sem næsta skammt. Hættið alfarið meðferð með Lutathera vegna eiturverkunar á nýru sem krefst þess að hlé sé gert á skömmun lengur en í 16 vikur.
	Endurkomin eiturverkun á nýru	Hættið alfarið meðferð með Lutathera.
Eiturverkun á lifur	Fyrsta tilvik: <ul style="list-style-type: none"> Bilirúbín í blóði meira en þreföld efri mörk eðlilegra gilda (stig 3 eða 4), eða Albúmín í blóði minna en 30 g/l ásamt INR >1,5 	Stöðvið meðferð tímabundið þar til hjöðnun eða upphafsgildum er náð. Hefjið að nýju meðferð með Lutathera með 3.700 MBq (100 mCi) hjá sjúklingum með hjöðnun eða sem hafa náð upphafsgildum. Ef minni skammtur leiðir ekki til eiturverkunar á lifur skal gefa Lutathera 7.400 MBq (200 mCi) sem næsta skammt. Hættið alfarið meðferð með Lutathera vegna eiturverkunar á lifur sem krefst þess að hlé sé gert á skömmun lengur en í 16 vikur.
	Endurkomin eiturverkun á lifur.	Hættið alfarið meðferð með Lutathera.
Allar aðrar CTCAE* aukaverkanir af stigi 3 eða stigi 4 ¹	Fyrsta tilvik af stigi 3 eða 4	Stöðvið meðferð tímabundið þar til fullri hjöðnun eða hjöðnun að hluta til er náð (stig 0 til 2). Hefjið að nýju meðferð með Lutathera með 3.700 MBq (100 mCi) hjá sjúklingum með fulla hjöðnun eða að hluta til. Ef minni skammtur leiðir ekki til eiturverkunar af stigi 3 eða 4 skal gefa Lutathera 7.400 MBq (200 mCi) sem næsta skammt. Hættið alfarið meðferð með Lutathera vegna aukaverkunar af stigi 3 eða hærra sem krefst þess að hlé sé gert á skömmun lengur en í 16 vikur.
	Endurkomið stig 3 eða 4	Hættið alfarið meðferð með Lutathera.
¹ Ekki þarf að breyta skömmun vegna eiturverkana á blóð af stigi 3 eða 4 eingöngu vegna eítílfrumnafæðar. * CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute		

Mynd 1 Yfirlit yfir leiðbeiningar um skammtabreytingar



DMT: Eiturhrif sem kalla á skammtabreytingar (dose-modifying toxicity, DMT)

Aðrar ástæður til að íhuga að stöðva meðferð með Lutathera tímabundið eru m.a. ef fram kemur viðbótarsjúkdómur (intercurrent disease) (t.d. þvagfærasýking) sem að mati læknisins getur aukið áhættu í tengslum við gjöf Lutathera og sem skal hafa hjaðnað eða orðið stöðugur áður en meðferð er hafin á ný eða meiriháttar skurðaðgerð framkvæmd, en í því tilviki skal gera hlé á meðferð í 12 vikur eftir daginn sem aðgerðin fer fram.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Engrar skammtabreytingar er þörf hjá sjúklingum 65 ára og eldri þar sem klínísk reynsla hefur ekki leitt í ljós mun á svörun hjá öldruðum og yngri sjúklingum. En vegna þess að greint hefur verið frá aukinni hættu á eiturhrifum á blóð hjá öldruðum sjúklingum (≥ 70 ára) er nán eftirfylgni, sem gerir kleift að aðlaga skammta með skjótum hætti (DMT), ráðlögð hjá þessum hópi.

Skert nýrnastarfsemi

Nauðsynlegt er að íhuga vandlega þá geislavirkni sem á að gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, vegna þess að aukin útsetning fyrir geislun er möguleg hjá þessum sjúklingum. Lyfjahvörf og öryggi lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíðs hjá sjúklingum sem eru með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi við upphaf (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín samkvæmt formúlu Cockcroft-Gault) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi hefur ekki verið rannsakað. Frábending er við meðferð með Lutathera hjá sjúklingum með nýrnabilun með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. (sjá kafla 4.3). Hjá sjúklingum með upphafsgildi kreatínínúthreinsunar < 40 ml/mín. (samkvæmt formúlu Cockcroft-Gault) er meðferð með Lutathera ekki ráðlögð. Skammtabreyting er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með upphafsgildi kreatínínúthreinsunar ≥ 40 ml/mín. Hinsvegar, vegna þess að vitað er að þetta lyf skilst að verulega leyti út um nýru skal fylgjast oftar með nýrnastarfsemi meðan á meðferð stendur, þar sem þessir sjúklingar geta verið í meiri hættu á að fá eiturverkun. Nánari upplýsingar um meðferð sjúklinga með eiturverkun á nýru er að finna í töflu 3 í kafla 4.2 og kafla 4.4.

Skert lifr starfsemi

Nauðsynlegt er að íhuga vandlega þá geislavirkni sem á að gefa sjúklingum með skerta lifr starfsemi, vegna þess að aukin útsetning fyrir geislun er möguleg hjá þessum sjúklingum. Lyfjahvörf og öryggi lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíðs hjá sjúklingum sem eru með verulega skerðingu á lifr starfsemi við upphaf (heildarbilirúbín $>$ þreföld efri mörk eðlilegra gilda án tillits til gilda ASAT) hefur ekki verið rannsakað. Sjúklingar með skerta lifr starfsemi við upphaf með annaðhvort heildarbilirúbín $>$ þreföld efri mörk eðlilegra gilda eða albúmín í blóði < 30 g/l og INR $> 1,5$ eiga einungis að fá meðferð með Lutathera eftir ítarlegt ávinnings-áhættumat. Skammtabreyting er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifr starfsemi við upphaf.

Nánari upplýsingar um meðferð sjúklinga með eiturverkun á lifur er að finna í töflu 3 í kafla 4.2 og kafla 4.4.

Börn

Notkun Lutathera á ekki við hjá börnum sem ábending í meðferð við GEP-NET (að frátöldum taugakímfrumuæxlum (neuroblastoma), hnoðaæxlum (neuroganglioblastoma) og krómfíklaæxlum (phaeochromocytoma)).

Lyfjagjöf

Lutathera er til notkunar í bláæð. Um er að ræða geislavirkt lyf sem er tilbúið til notkunar og eingöngu einnota.

Leiðbeiningar fyrir lyfjagjöf

Þyngdaraflsaðferð, slöngudælu- eða sprautudæluaðferð má nota við gjöf ráðlagðs skammts. Heilbrigðisstarfsmenn sem sjá um meðferðina geta notað aðrar aðferðir sem taldar eru viðeigandi og öruggar, sérstaklega þegar nauðsynlegt er að minnka skammta.

Við þyngdarafli- eða slöngudæluaðferð á innrennsli Lutathera að vera beint úr upprunalega ílátinu. Nota á slöngudælu- eða sprautudæluaðferð við gjöf minnkaðs skammts af Lutathera fyrir skammtaádlögun vegna aukaverkunar (sjá töflu 3 í kafla 4.2). Ef þyngdaraflsaðferð er notuð við gjöf minnkaðs skammts af Lutathera getur það orðið til þess að rangt magn af Lutathera er gefið ef skammturinn er ekki aðlagður fyrir gjöf. Hafa þarf í huga öryggisráðstafanir vegna geislunar óháð aðferð við lyfjagjöf (sjá kafla 6.6).

Í eftirfarandi töflu er samantekt á allri lyfjagjöf Lutathera:

Tafla 4 Verklag gjafar á ógleðistillandi lyfi, amínósýrulausn og Lutathera

Lyf sem eru gefin	Byrjunartími (mín.)	Innrennslishraði (ml/klst.)	Tímalengd
Ógleðistillandi lyf	Að minnsta kosti 30 mínútum á undan amínósýrulausninni	Samkvæmt lyfjaupplýsingum	Samkvæmt lyfjaupplýsingum
Amínósýrulausn, annaðhvort búin til sérstaklega (1 l) eða fáanleg á almennum markaði (1 til 2 l)	0	250–500 háð rúmmáli	4 klst.
Lutathera með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn	30	Allt að 400	30 ± 10 mínútur

Leiðbeiningar fyrir aðferð við undirbúning og aðferðir við gjöf í bláæð er að finna í kafla 12.

Ráðleggingar um hvernig bregðast skal við utanæðaleka er að finna í kafla 4.4.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Staðfest þungun eða grunur um þungun eða þegar þungun hefur ekki verið útilokuð (sjá kafla 4.6).
- Nýrnabilun með kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Einstaklingsbundin réttlætning á ávinningi og áhættu

Fyrir hvern sjúkling verður útsetningin fyrir geisluninni að vera réttlætning í ljósi líklegs ávinnings. Geislavirknin sem er gefin skal í öllum tilvikum vera minnsta mögulega virknin sem dugar til að ná fram þeim meðferðaráhrifum sem stefnt er að.

Í ljósi verkunarháttar og þols Lutathera er ekki ráðlagt að hefja meðferð með Lutathera hjá sjúklingum með sómatóstátínviðtaka-neikvæðar skemmdir eða blandaða gerð innyflaskemmda samkvæmt myndgreiningu á sómatóstátínviðtökum.

Mergbæling

Vegna hugsanlegra aukaverkana á blóð verður að fylgjast með blóðtalningu í upphafi og fyrir hvern skammt af Lutathera meðan á meðferð stendur og þar til hugsanleg eituráhrif hafa gengið til baka (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með skerta starfsemi beinmergs og sjúklingar sem áður hafa fengið krabbameinslyfjameðferð eða ytri (external beam) geislameðferð (sem nær yfir meira en 25% beinmergs) geta verið í meiri hættu á eiturverkun á blóðmynd meðan á Lutathera meðferð stendur. Meðferð hjá sjúklingum með verulega skerta blóðstarfsemi í upphafi og meðan á meðferð stendur (t.d. Hb <4,9 mmól/l eða 8 g/dl, blóðflögur <75 x 10⁹/l eða hvítfrumur <2 x 10⁹/l) er ekki ráðlögð nema eingöngu vegna eitilfrumnaæðar.

Mergmisvöxtur og bráðahvítblæði

Síðkominn mergmisvöxtur (myelodysplastic syndrome (MDS)) og bráðahvítblæði hafa komið fram eftir meðferð með Lutathera (sjá kafla 4.8), u.þ.b. 29 mánuðum (9–45) eftir lok meðferðar í tilfelli mergmisvaxtar og 55 mánuðum (32–125) í tilfelli bráðahvítblæðis eftir fyrsta Lutathera innrennsli. Orsakir þessara meðferðartengdu, afleidda beinmergsæxla (t-MNs) eru óljósar. Þættir eins og aldur >70 ára, skert nýrnastarfsemi, frumufæð í upphafi, fjöldi fyrri meðferða, fyrri útsetning fyrir krabbameinslyfjum (einkum alkýlerandi lyfjum) og fyrri geislameðferð, eru taldir koma til greina sem hugsanlegir áhættuþættir og/eða þættir sem hafa forspárgildi um mergmisvöxt/bráðahvítblæði.

Eiturverkun á nýru

Vegna þess að brotthvarf lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíðs á sér stað næstum eingöngu gegnum nýrnakerfið verður að gefa samhliða amínósýrulausn sem inniheldur amínósýrurnar L-lýsín og L-arginín. Amínósýrulausnin hjálpar til við að draga úr endursogi á lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíði gegnum aðlægu píplurnar (proximal tubules), sem leiðir til verulegrar lækkunar frásogaðs skammts í nýra (sjá kafla 4.2). Þegar ráðlagt samhliða innrennsli á amínósýrulausn er gefið yfir 4 klst. tímabil hefur verið greint frá u.þ.b. 47% meðaltalsminnkun á útsetningu nýrna fyrir geislun.

Hvetja skal sjúklinga til að viðhalda vökvun og hafa oft þvaglát fyrir gjöf, daginn sem lyfjagjöf fer fram og daginn eftir gjöf Lutathera (t.d. 1 glas af vatni á hverri klukkustund).

Nýrnastarfsemi eins og hún er ákvörðuð á grundvelli kreatíníns í sermi og reiknaðrar kreatínínúthreinsunar samkvæmt formúlu Cockcroft-Gault skal metin í upphafi, meðan á meðferð stendur og að minnsta kosti fyrsta árið eftir meðferð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi í upphafi eða með afbrigðileika í nýrum eða þvagfærum geta verið í aukinni hættu á eiturverkunum vegna aukinnar geislunar (sjá kafla 4.2).

Einnig skal taka tillit til aukinnar hættu á tímabundinni blóðkalíumhækkun vegna amínósýrulausnarinnar hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun <50 ml/mín. (sjá Varnaðarorð og varúðarreglur um nýrnavevandandi samhliðagjöf á amínósýrulausn).

Eiturverkun á lifur

Vegna þess að margir sjúklingar sem vísað er í meðferð með Lutathera eru með meinvarp í lifur kann að vera algengt að sjúklingar séu með breytta lifrarstarfsemi í upphafi. Sjúklingar með meinvarp í lifur eða ef til staðar er langt gengin skerðing á lifrarstarfsemi geta verið í aukinni hættu á eiturverkun á lifur vegna geislaútsetningar. Því er ráðlagt að fylgjast með ALAT, ASAT, bilirúbíni, albúmíni í sermi og INR meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.2).

Ofnæmi

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum (þ.m.t. einstökum tilvikum ofnæmisbjúgs) hjá sjúklingum á meðferð með Lutathera (sjá kafla 4.8). Ef um alvarleg ofnæmisviðbrögð er að ræða á tafarlaust að stöðva yfirstandandi Lutathera innrennsli. Viðeigandi lyf og búnaður til að meðhöndla slík viðbrögð skal vera tiltækur til notkunar strax.

Ógleði og uppköst

Til að koma í veg fyrir meðferðartengda ógleði og uppköst skal gefa stakan skammt af ógleðistillandi lyfi með inndælingu í bláæð að minnsta kosti 30 mínútum áður en innrennsli amínósýrulausnarinnar hefst til að ná fullum ógleðistillandi áhrifum (sjá kafla 4.2).

Samhliða notkun á sómatóstatínhliðstæðum

Sómatóstatín og hliðstæður þess keppast um að bindast sómatóstatínviðtökum og geta haft áhrif á verkun Lutathera (sjá kafla 4.5).

Taugainnkirtla hormónakreppur

Sjúkdómskreppur (crises) vegna of mikillar losunar hormóna eða lífvirkra efna geta komið fram eftir meðferð með Lutathera. Því skal í sumum tilfellum íhuga að fylgjast með sjúklingum með því að vista þá á sjúkrahúsi yfir nótt (t.d. sjúklinga sem illa gengur að hafa stjórn á einkennum hjá með lyfjum). Ef um er að ræða hormónakreppu eru ráðlagðar meðferðir: háir skammtar af sómatóstatínhliðstæðum í bláæð, vökvar í bláæð, barksterar og leiðrétting á truflunum á blóðsaltajafnvægi hjá sjúklingum með niðurgang og/eða uppköst.

Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni eftir meðferð með lyfjum sem innihalda lútesín-177. Sjúklingar með sögu um skerta nýrnastarfsemi og mikil æxli geta verið í aukinni hættu og ætti að meðhöndla með meiri varúð. Meta skal grunngildi fyrir nýrnastarfsemi sem og blóðsaltajafnvægi og meðan á meðferðinni stendur.

Reglur um vernd fyrir geislun

Sjúklingum sem eru á meðferð með Lutathera skal halda aðskildum frá öðru fólki meðan á lyfjagjöfinni stendur og fram að þeim mörkum um geislavirkni sem gildandi lög kveða á um er náð, sem gerist yfirleitt innan 4-5 klst. eftir lyfjagjöf. Heilbrigðisstarfsmaðurinn skal ákveða hvenær sjúklingurinn má yfirgefa eftirlitssvæðið á sjúkrahúsinu, þ.e. þegar útsetning þriðju aðila fyrir geislavirkninni er ekki lengur yfir þeim mörkum sem reglur kveða á um.

Hvetja skal sjúklinga til að viðhalda vökvun og hafa oft þvaglát fyrir gjöf, daginn sem lyfjagjöf fer fram og daginn eftir gjöf Lutathera (t.d. 1 glas af vatni á hverri klukkustund) til að auðvelda brottfarf. Einnig skal hvetja þá til að hafa hægðir á hverjum degi og nota hægðalyf ef þörf krefur. Farga skal þvagi og saur samkvæmt reglum.

Að því tilskyldu að húð sjúklingsins sé ekki menguð, svo sem vegna leka í innrennisliskerfinu eða þvagleka, er ekki búist við geislaþengun í húð og í því sem viðkomandi kastar upp. Þó er ráðlagt, þegar hefðbundin umönnun er veitt eða prófanir eru gerðar með lækningatækjum eða öðrum tækjum sem komst í snertingu við húðina (t.d. hjartalínurit), að gera grundvallarverndarráðstafanir, svo sem að vera með hanska, setja upp búnaðinn/rafskautin áður en innrennslis geislavirka lyfsins hefst, skipta um búnaðinn/rafskautin eftir mælingu og að lokum fylgjast með geislavirkni búnaðarins eftir notkun.

Fyrir útskrift á að leiðbeina sjúklingnum varðandi nauðsynlegar reglur um vernd fyrir geislun sem þarf að fylgja í samskiptum við aðra á sama heimili og almenning, auk almennra varúðarráðstafana sem sjúklingurinn verður að gera í daglegum athöfnum eftir meðferðina (eins og fjallað er um í næstu efnisgrein og fylgiseðlinum) til að lágmarka útsetningu annarra fyrir geislun.

Eftir hverja gjöf má hafa eftirfarandi almennar leiðbeiningar í huga ásamt staðbundnum starfsháttum og reglugerðum hvers lands og stofnunar:

- Takmarka skal mikla nálægð (innan við 1 metri) við annað fólk í 7 daga.
- Þegar um er að ræða börn og/eða barnshafandi konur skal takmarka mikla nálægð (innan við 1 metri) við minna en 15 mínútur á dag í 7 daga.
- Sjúklingar skulu sofa í aðskildu svefnherbergi frá öðrum í 7 daga
- Sjúklingar skulu sofa í aðskildu svefnherbergi frá börnum og/eða barnshafandi konum í 15 daga.

Ráðlagðar ráðstafanir við utanæðaleka

Nota skal einnota vatnsþétta hanska. Hætta verður innrennslis lyfsins tafarlaust og fjarlægja lyfjagjafarbúnaðinn (hollegg o.s.frv.). Látið geislalækninn og geislalyfjafræðinginn vita.

Geyma skal allan lyfjagjafarbúnað, -áhöld og -efni til að mæla eftirstandandi geislavirkni og virknina sem var í raun gefin og að lokum skal ákvarða frásogaðan skammt. Svæði utanæðalekans skal afmarka með illafmáanlegum pennamerkingum og taka skal mynd ef unnt er. Einnig er ráðlagt að skrá tíma utanæðalekans og áætlað rúmmál hans.

Til að halda áfram innrennslis Lutathera verður að nota nýjan hollegg og hugsanlega koma honum fyrir í bláæð á hinni hlið líkamans (contralateral).

Ekki má gefa nein önnur lyf á sömu hlið og utanæðalekinn átti sér stað.

Til að flýta fyrir dreifingu lyfsins og koma í veg fyrir kyrrstöðu í vefjum er ráðlagt að auka blóðflæði með því að lyfta handleggnum þar sem utanæðalekinn átti sér stað. Eftir atvikum skal íhuga útsog á vökvanum sem lak út fyrir æðina, skolun með inndælingu á natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, eða heita bakstra eða hitapúða (heating pad) á innrennslisstaðinn til að flýta fyrir æðavíkkun.

Meðhöndla skal einkenni, einkum bólgu og/eða verki. Að teknu tilliti til aðstæðna skal geislalæknirinn upplýsa sjúklinginn um áhættuna sem tengist sköddun af völdum utanæðaleka og gefa ráð um hugsanlega meðferð og kröfur um nauðsynlega eftirfylgni. Fylgjast skal með svæði utanæðalekans þar til sjúklingurinn er útskrifaður af sjúkrahúsinu. Eftir alvarleika atviksins skal tilkynna það sem aukaverkun.

Sjúklingar með þvagleka

Á fyrstu 2 dögum eftir gjöf lyfsins skal gera sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með þvagleka til að koma í veg fyrir útbreiðslu geislaþengunar. Þetta gildir um meðhöndlun allra áhalda/efna sem eru hugsanlega menguð með þvagi.

Sjúklingar með meinvörp í heila

Engar upplýsingar liggja fyrir um verkun hjá sjúklingum með þekkt meinvörp í heila. Því skal meta ávinning og áhættu hjá þessum sjúklingum.

Önnur krabbamein

Útsetning fyrir jónandi geislun tengist krabbameinsmyndun og hugsanlegri þróun á erfðagöllum. Geislaskammturinn af völdum læknisfræðilegrar útsetningar getur leitt til aukinnar tíðni krabbameins og stökkbreytinga. Í öllum tilvikum er nauðsynlegt að tryggja að áhættan af geisluninni sé minni en af sjúkdómnum sjálfum.

Aðrir sjúklingar með áhættuþætti

Sjúklingar með einhvern af neðangreindum sjúkdómum eru líklegri til að fá aukaverkanir. Því er ráðlagt að fylgjast oftast með þessum sjúklingum meðan á meðferð stendur. Sjá töflu 3 ef eiturrhif sem kalla á skammtabreytingar koma fram.

- Meinvarp í beinum;
- Fyri efnaskipta-geislameðferðir við krabbameini (oncologic radiometabolic therapies) með ¹³¹I-efnasamböndum eða annarri meðferð þar sem notast er við hlífðarlaus (unshielded) geislavirk efni;
- Saga um önnur illkynja æxli, nema sjúklingurinn sé talinn hafa verið í sjúkdómshléi í a.m.k. 5 ár.

Getnaðarvörn hjá körlum og konum

Ráðleggja á sjúklingum sem eru konur sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir síðasta skammt af Lutathera (sjá kafla 4.6).

Ráðleggja á karlkyns sjúklingum sem eru með konu sem getur orðið þunguð að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðasta skammt af Lutathera (sjá kafla 4.6).

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur um samhliðagjöf á nýrnaverndandi amínósýrulausn

Blóðkalíumhækkun

Skammvinn aukning á magni kalíums í sermi getur komið fram hjá sjúklingum sem fá argínín og lýsín, sem venjulega verður aftur eðlilegt innan 24 klukkustunda frá upphafi innrennslisins á amínósýrulausninni. Sjúklingar með minnkaða kreatínínúthreinsun geta verið í aukinni hættu á skammvinnri blóðkalíumhækkun (sjá „Eiturverkun á nýru“ í kafla 4.4).

Prófa verður kalíummagn í sermi fyrir hverja gjöf amínósýrulausnar. Ef blóðkalíumhækkun kemur fram skal athuga sögu sjúklingsins um blóðkalíumhækkun og lyf sem notuð eru samhliða. Blóðkalíumhækkun verður að leiðrétta áður en innrennslið er hafið.

Ef blóðkalíumhækkun sem skiptir klínískt máli er til staðar fyrir, verður önnur mæling fyrir innrennsli amínósýrulausnar að staðfesta að tekist hafi að leiðrétta blóðkalíumhækkunina. Fylgjast skal náið með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna blóðkalíumhækkunar, t.d. mæði, máttleysi, dofi, brjóstverkur og einkenni frá hjarta (óeðlileg leiðni og hjartsláttaróregla). Taka skal hjartalínurit áður en sjúklingurinn er útskrifaður.

Fylgjast skal með lífsmörkum meðan á innrennsli stendur óháð magni kalíums í sermi í upphafi. Hvetja á sjúklinga til að viðhalda vökvun og hafa oft þvaglát fyrir gjöf, daginn sem lyfjagjöf fer fram og daginn eftir gjöf Lutathera (t.d. 1 glas af vatni á hverri klukkustund) til að hjálpa til við brotthvarf á yfirmagni kalíums í sermi.

Ef einkenni blóðkalíumhækkunar koma fram meðan á innrennsli amínósýrulausnar stendur verður að grípa til viðeigandi leiðrættandi ráðstafana. Ef veruleg blóðkalíumhækkun með einkennum kefur fram skal íhuga að stöðva innrennsli amínósýra að teknu tilliti til ávinnings og áhættu nýrnaverndunar samanborið við bráða blóðkalíumhækkun.

Hjartabilun

Vegna hugsanlegra klínískra fylgikvilla sem tengjast vökvaofhleðslu skal gæta varúðar við notkun argíníns og lýsíns hjá sjúklingum með verulega hjartabilun sem skilgreind er af flokki III eða flokki IV samkvæmt NYHA (New York Heart Association) flokkun. Einungis skal meðhöndla sjúklinga með verulega hjartabilun sem skilgreind er af flokki III eða flokki IV samkvæmt NYHA flokkun eftir ítarlegt ávinnings-áhættumat, að teknu tilliti til rúmmáls og osmólalstyrks amínósýrulausnarinnar.

Efnaskiptablóðsýring

Efnaskiptablóðsýring hefur komið fram með flóknnum amínósýrulausnum sem gefnar eru sem hluti af aðferðarlýsingum um heildarnæringu í æð (total parenteral nutrition (TPN)). Tilfærslur í sýru-basa jafnvægi breyta utanfrumu-innanfrumu jafnvægi kalíums og þróun blóðsýringar getur tengst hraðri aukningu kalíums í plasma.

Sérstakar viðvaranir

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur allt að 3,5 mmól (81,1 mg) af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Upplýsingar um varúðarráðstafanir vegna umhverfisáhrifna er að finna í kafla 6.6.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sómatóstatínhliðstæður

Sómatóstatín og hliðstæður þess keppast um að bindast sómatóstatínviðtökum og geta haft áhrif á verkun Lutathera. Því skal forðast notkun langverkandi sómatóstatínhliðstæða innan 30 daga á undan gjöf þessa lyfs. Ef nauðsyn krefur má meðhöndla sjúklinga með stuttverkandi sómatóstatínhliðstæðum þar til að minnsta kosti 24 klukkustundum fyrir gjöf Lutathera.

Sykursterar

Vísbendingar eru um að sykursterar geti minnkað tjáningu sómatóstatínviðtaka af undirgerð 2 (SSTR2). Því skal til öryggis forðast endurtekna gjöf stórra skammta af sykursterum meðan á meðferð með Lutathera stendur. Sjúklinga með sögu um langvarandi notkun sykurstera skal meta vandlega með tilliti til fullnægjandi tjáningar sómatóstatínviðtaka. Ekki er vitað hvort notkun sykurstera öðru hverju til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst meðan á gjöf Lutathera stendur geti minnkað SSTR2 tjáningu. Til öryggis á einnig að forðast að nota sykurstera sem fyrirbyggjandi ógleðistillandi meðferð. Þegar meðferðin til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst fyrir gjöf amínósýrulausnarinnar hefur reynst ófullnægjandi má nota stakan skammt af sykursterum, svo lengi sem hann er ekki gefinn áður en innrennsli Lutathera hefst eða innan klukkustundar eftir að því lýkur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Þegar ætlunin er að gefa konu á barneignaraldri geislalyf er mikilvægt að ákvarða hvort hún er þunguð eða ekki. Gera skal ráð fyrir að kona sem hefur misst úr blæðingar sé þunguð nema sönnur hafi verið færðar á hið gagnstæða. Leiki vafi á því hvort hún er þunguð (hafi konan misst úr blæðingar, ef blæðingar eru mjög óreglulegar o.s.frv.) skal bjóða sjúklingi aðrar aðferðir sem ekki fela í sér jónandi geislun (séu þær fyrir hendi). Áður en Lutathera er notað skal útiloka þungun með fullnægjandi/staðfestu prófi.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Lutathera getur valdið fósturskaða þegar það er gefið barnshafandi konum.

Ráðleggja á sjúklingum sem eru konur sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir síðasta skammt af Lutathera.

Ráðleggja á karlkyns sjúklingum sem eru með konu sem getur orðið þunguð að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðasta skammt af Lutathera.

Meðganga

Engar dýrarannsóknir á æxlun hafa farið fram með lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíði.

Notkun geislavirkra núklíða hjá þunguðum konum veldur einnig geislun fyrir fóstur. Mælt er gegn notkun Lutathera þegar um er að ræða staðfesta þungun eða grun um þungun eða þegar þungun hefur ekki verið útilokuð, sem er vegna áhættu í tengslum við jónandi geislun (sjá kafla 4.3). Ráðleggja skal barnshafandi konum um hættuna fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíð skilst út í brjóstamjólk. Ekki er unnt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti sem tengist jónandi geislun. Forðast skal brjóstagjöf meðan á meðferð með þessu lyfi stendur. Ef meðferð með Lutathera meðan á brjóstagjöf stendur er nauðsynleg verður fyrst að venja barnið af brjósti.

Frjósemi

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að ákvarða áhrif lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíðs á frjósemi hjá körlum og konum. Jónandi geislun lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíðs getur hugsanlega haft tímabundnar eiturverkanir á kynkirtla karla og kvenna. Mælt er með erfðafræðilegri ráðgjöf ef sjúklingurinn vill eignast börn eftir meðferð. Frystingu sæðis eða eggja á undan meðferð má ræða sem valkost fyrir sjúklinga.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lutathera hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður skal taka tillit til almenns ástands sjúklingsins og hugsanlegra aukaverkana við meðferð áður en viðkomandi ekur eða notar vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildar aukaverkanamynstur Lutathera byggist á samandregnum gögnum um sjúklinga úr klínískum rannsóknum (NETTER-1, III. stigs, og Erasmus I/II. stigs, með hollenskum sjúklingum) og rannsóknum með notkun í sérstökum tilvikum (compassionate use).

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Lutathera voru ógleði og uppköst, sem áttu sér stað við upphaf innrennslis hjá 58,9% og 45,5% sjúklinga, tilgreint í sömu röð. Orsakasamhengi ógleðinnar/uppkastanna er ógreinilegt vegna uppsöluvaldandi áhrifa amínósýrulausnarinnar, sem gefin er samhliða til að vernda nýru.

Vegna eiturhrifa Lutathera á beinmerg voru þær aukaverkanir sem helst var vænst tengdar eiturhrifum á blóð: blóðflagnafæð (25%), eitilfrumnafæð (22,3%), blóðleysi (13,4%) og blóðfrumnafæð (10,2%).

Á meðal annarra mjög algengra aukaverkana sem greint hefur verið frá eru þreyta (27,7%) og minnkuð matarlyst (13,4%).

Þegar endanlega NETTER-1 greiningin var gerð var öryggi hjá hvorum rannsóknarhóp í samræmi við það sem áður hafði komið fram við eftirfylgni sem var að miðgildi 76 mánuðir.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar eru taldar upp í töflu 5 eftir tíðni og MedDRA-flokkun eftir líffærum. Tíðnin er flokkuð sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 5 Tíðni aukaverkana sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Tárubólga Sýking í öndunarvegi Blöðrubólga Lungnabólga Ristill Augnristill Inflúensa Sýking af völdum klasasýkla Streptókokkablóðsýking	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Prálát frumufæð með fjöllínumisvexti (mergmisvöxtur)	Bráðamerghvítblæði Bráðahvítblæði Langvinnt mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði	
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð ² Eitilfrumnafæð ³ Blóðleysi ⁴ Blóðfrumnafæð	Hvítfrumnaafæð ⁵ Daufkyrningafæð ⁶	Prálát frumufæð með einlínumisvexti Nýrnatengt blóðleysi Beinmergsbilun Blóðflagnafæðarpurpuri	
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	Ofnæmisbjúgur
Innkirtlar		Afleidd vanstarfsemi í skjaldkirtli	Vanstarfsemi í skjaldkirtli Sykursýki Krabbalíkiskreppa (carcinoid crisis) Kalkvakaóhóf	
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Blóðsykurshækkun Vökvaþurrð Blóðmagnesiumlækkun Blóðnatríumlækkun	Blóðsykurslækkun Natríumdreyri Blóðfosfatlækkun Æxlislýsuheilkenni Blóðkalsíumhækkun Blóðkalsíumlækkun Blóðalbúmínulækkun Efnaskiptablóðsýring	
Geðræn vandamál		Svefntruflanir	Kvíði Ofskynjanir Vistarfíring	
Taugakerfi		Sundl Bragðskynstruflun Höfuðverkur ¹⁰ Slen Yfirlið	Náladofalík einkenni (að finnast eitthvað vera að skríða á sér) (formication) Lífrarheilakvilli Náladofi Lyktarglöp Svefnhöfgi Þrýstingur á mænu	

Augu			Augnaskanir	
Eyru og vöfundarhús			Svimi	
Hjarta		Lenging á QT-bili	Gáttatif Hjartsláttarónot Hjartadrep Hjartaöng Hjartalost	
Æðar		Háþrýstingur ⁷ Húðroði Hitakóf Lágþrýstingur	Æðavíkkun Útlimakuldi Fölvi Réttstöðulágþrýstingur Bláæðabólga	
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti		Mæði	Verkur í munnni og koki Fleiðruvökvi Aukinn uppgangur (sputum) Köfnunartilfinning	
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst	Uppþemba Niðurgangur Kviðverkur Hægðatregða Verkur ofarlega í kvið Meltingartruflanir Magabólga	Munnþurrkur Vindgangur Vökvasófnun í kviðarholi Verkur í meltingarfærum Munnbólga Blóðhægðir Óþægindi í kvið Teppa í þörmum Ristilbólga Bráð brisbólga Endaþarmsblæðing Sortusaur Verkur neðarlega í kvið Blóðuppsala Blóðugur vökvi í kviðarholi Garnastífla	
Lifur og gall		Bilirúbínhækkun í blóði ⁹	Lækkuð brisensím Lifrarfrumuskaði Gallteppa Lifrarsteppa Lifrabilun	
Húð og undirhúð		Skalli	Útbrot Húðþurrkur Andlitsþroti Ofsviti Útbreiddur kláði	
Stoðkerfi og bandvefur		Verkir í stoðkerfi og bandvef ⁸ Vöðvakrampar		
Nýru og þvaggfæri		Bráðar nýrnaskemmdir Blóðmiga Nýrnabilun Próteinmiga	Hvítfrumnamiga Þvagleki Minnkaður gauklasíunarhraði Nýrnasjúkdómur Bráð fornýrabilun (acute pre-renal failure) Skert nýrnastarfsemi	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta ¹	Viðbrögð á stungustað ¹¹ Útlímabjúgur Verkur á gjafarstað Kuldahrollur Inflúensulíkur sjúkdómur	Þykkildi á stungustað Óþægindi fyrir brjósti Brjóstverkir Sóthiti Lasleiki Verkir Dauðsfall Óeðlileg líðan	

Rannsóknarniðurstöður		Hækkun kreatíníns í blóði GGT hækkun* ALAT hækkun** ASAT hækkun*** ALP hækkun í blóði****	Blóðkalíumlækkun Þvagefnishækkun í blóði Hækkun sykraðs (glycosylated) blóðrauða Lækkun blóðkornaskil Prótein í þvagi Þyngdartap Hækkun kreatínfosfókínasa í blóði Hækkun laktat-dehýdrógenasa í blóði Katekólámín í blóði Hækkun á CRP (C-reactive protein)	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða			Viðbeinsbrot	
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir		Blóðgjöf	Tæming/fráveita úr kviðarholi Skilun Ísetning magasondu Ísetning stoðnets Tæming/fráveita graftarígerðar Beinmergstaka (harvest) Sepanám (polypectomy)	
Félagslegar aðstæður			Líkamleg fötlun	

¹ Felur í sér þróttleysi og þreytu

² Felur í sér blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna

³ Felur í sér eitilfrumnafeð og fækkun eitilfrumna

⁴ Felur í sér blóðleysi og minnkun blóðrauða

⁵ Felur í sér hvítfrumnafeð og fækkun hvítra blóðfrumna

⁶ Felur í sér daufkyrningafæð og fækkun daufkyrninga

⁷ Felur í sér háþrýsting og háþrýstingskreppu

⁸ Felur í sér liðverki, verki í útlimum, bakverki, beinverki, síðuverki, brjóstverki frá stoðkerfi og hálsverki

⁹ Felur í sér aukningu bilirúbíns í blóði og gallrauðadreyra

¹⁰ Felur í sér höfuðverk og mígreni

¹¹ Felur í sér viðbrögð á stungustað, ofur tilfinninganæmi á stungustað, holdhersli (induration) á stungustað, þrota á stungustað

* Gamma-glutamýltransferasi

** Alanín-amínótransferasi

*** Aspartat-amínótransferasi

**** Alkalískur fosfatasi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mergbæling

Eiturhrif á beinmerg (merg og blóð) sem aðallega voru væg/meðalmikil komu fram með afturkræfri/skammvinnri fækkun blóðfrumna, sem hafði áhrif á allar línur (lineages) (frumufæð í öllum samsetningum, þ.e. blóðfrumnafeð þar sem allar þrjár breytur (rauðar blóðfrumur, hvítar blóðfrumur og blóðflögur) eru lágur (pancytopenia), blóðfrumnafeð þar sem aðeins tvær breytur eru lágur (bicytopenia), einangruð einkjörnungafæð (monocytopenia), blóðleysi, daufkyrningafæð, eitilfrumnafeð og blóðflagnafæð). Þrátt fyrir að marktæk, sértæk fækkun B-frumna komi fram kemur ekki fram aukin tíðni sýkinga sem fylgikvilla eftir peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferð (peptide receptor radionuclide therapy [PRRT]). Greint hefur verið frá tilvikum óafturkræfra blóðsjúkdóma, þ.e. forillkynja (pre-malignant) og illkynja blóðæxla (þ.e. mergmisvaxtar og bráðs mergfrumuhvítblæðis, í sömu röð), eftir Lutathera-meðferð.

Í NETTER-1 kom lágmarksfjöldi blóðflagna fram að miðgildi 5,1 mánuði eftir fyrsta skammt. Af þeim 59 sjúklingum sem urðu fyrir blóðflagnafæð gekk hún til baka að upphafsgildi eða eðlilegu gildi hjá 68%. Miðgildi tíma þar til blóðflagnafæð gekk til baka var 2 mánuðir. Blóðflagnagildi eftir lágmarksfjöldu lágu fyrir hjá fimmtán sjúklingum af þeim níttján sem voru ekki með staðfestan bata með tilliti til blóðflagnafæðar.

Eiturverkun á nýru

Lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíð skilst út um nýru.

Langtímaleitni ágengrar versnunar gauklasíunar sem sýnt var fram á í klínískum rannsóknum staðfestir að Lutathera-tengdur nýrnakvilli er langvinnur nýrnasjúkdómur sem þróast smám saman mánuðum eða árum saman eftir útsetningu. Einstaklingsbundið mat á ávinningi og áhættu er ráðlagt fyrir meðferð með Lutathera hjá sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega skerðingu nýrnastarfsemi. Sjá nánar í kafla 4.2 (tafla 3 og undirkaflinn „Skert nýrnastarfsemi“) og kafla 4.4. Frábending er gegn notkun Lutathera ef sjúklingurinn er með nýrnabilun með kreatínínúthreinsun <30 ml/mín. (sjá kafla 4.3).

Taugainnkirtla hormónakreppa

Hormónakreppur sem tengjast losun lífvirkra efna (sennilega vegna sundrunar æxlisfrumna í taugainnkirtlakerfi) hafa mjög sjaldan komið fram og hafa hjaðnað eftir viðeigandi lækni meðferð (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun er ólíkleg með Lutathera vegna þess að lyfið er afhent sem stakur skammtur og tilbúið til notkunar, þ.e. inniheldur fyrirfram ákveðið magn af geislavirkni og er gefið af einstaklingi sem er heimilað að handleika geislavirk lyf þegar sjúklingur hefur verið metinn af þjálfuðum lækni. Við ofskömmun er búist við aukningu á tíðni aukaverkana sem tengjast geislavirkni.

Við ofskömmun á geislavirkni með Lutathera skal minnka frásogaðan skammt til sjúklings þegar unnt er með því að auka brotthvarf geislanúklíðsins úr líkamanum með tíðum þvaglátum eða þvingaðri þvagrásingu og tíðri tæmingu þvagblöðru á fyrstu 48 klst. eftir innrennsli. Gagnlegt getur verið að meta virka skammtinn sem var notaður.

Eftirfarandi rannsóknir skal gera í hverri viku næstu 10 vikurnar:

- Eftirlit með blóðgildum: fjöldi hvítra blóðfrumna ásamt deilitalningu, blóðflögur og blóðrauði
- Eftirlit með efnum í blóði: kreatínín í sermi og blóðsykurshækkun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geislavirk lyf til lækninga, Önnur geislavirk lyf til lækninga, ATC-flokkur: V10XX04

Verkunarháttur

Lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíð hefur mikla sækni í sómatóstatínviðtaka af undirgerð 2 (SSTR2). Það binst illkynja frumum sem yfirtjá SSTR2.

Lútesín-177 er geislanúklíð sem gefur frá sér β-geislun með 2,2 mm vefjaíferð að hámarki (0,67 mm meðalíferð) sem drepur markæxlisfrumur með takmörkuðum áhrifum á nærliggjandi heilbrigðar frumur.

Lyfhrif

Á þeim styrk sem notast er við (um það bil 10 µg/ml í heild fyrir bæði ómerkt og geislamerkt form) hefur peptíðið oxodótreótíð ekki klínískt mikilvæg lyfhrif.

Verkun og öryggi

NETTER-1

NETTER-1 III. stigs rannsóknin var fjölsetra, lagskipt, opin slembirannsókn með samanburðarlyfi og samanburðarhóp þar sem Lutathera (4 skammtar af 7.400 MBq, einn skammtur á 8 vikna fresti [± 1 vika]), sem var gefið samhliða amínósýrulausn og bestu stuðningsmeðferð (oktreótíð með langverkandi losun (long-acting release [LAR]) 30 mg eftir hvern Lutathera skammt og á 4 vikna fresti eftir lok meðferðar með Lutathera til að hafa stjórn á einkennum, sem stuttverkandi oktreótíð kom í staðinn fyrir á 4 vikna millitímabilinu áður en Lutathera var gefið), var borið saman við háan skammt af oktreótíði LAR (60 mg á 4 vikna fresti) hjá sjúklingum með óskurðtæk, ágeng sómatóstátínviðtaka-jákvæð krabbalíkisæxli í miðgirni. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sjúkdóms (progression-free survival (PFS)) sem var metin með matsviðmiðum um svörun í föstum æxlum (RECIST v1.1) á grundvelli skoðunar blindaðrar, óháðrar matsnefndar. Aðrir verkunarendapunktur voru hlutlægt svörunarhlutfall (ORR), heildarlifun (OS), tími fram að versnun æxlis (TTP), öryggi og þol fyrir lyfinu og heilsutengd lífsgæði (HRQoL).

Þegar frumgreiningin var gerð var 229 sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort Lutathera (n=116) eða háskammta oktreótíð LAR (n=113). Gott jafnvægi var á lýðfræðilegum þáttum og upphafs-einkennum sjúkdóms hjá meðferðarhópnum þar sem miðgildi aldurs var 64 ár og hlutfall sjúklinga af hvítum kynþætti 82,1%.

Þegar frumgreining á lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) var gerð (lokadagsetning: 24. júlí 2015) var fjöldi miðlægt staðfesta versnana sjúkdóms eða dauðsfalla 21 tilfelli í Lutathera hópnum og 70 tilfelli í háskammta oktreótíð LAR hópnum (tafla 6). Marktækur munur ($p < 0,0001$) á lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) var milli meðferðarhópanna. Miðgildi PFS fyrir Lutathera hópinn var ekki náð við lokadagsetninguna en miðgildi PFS fyrir háskammta oktreótíð LAR hópinn var 8,5 mánuðir. Áhættuhlutfallið fyrir Lutathera hópinn samanborið við háskammta oktreótíð LAR hópinn var 0,18 (95% CI: 0,11; 0,29), sem bendir til 82% minnkunar á hættu á sjúkdómsversnun eða dauðsfalli Lutathera hópnum í hag.

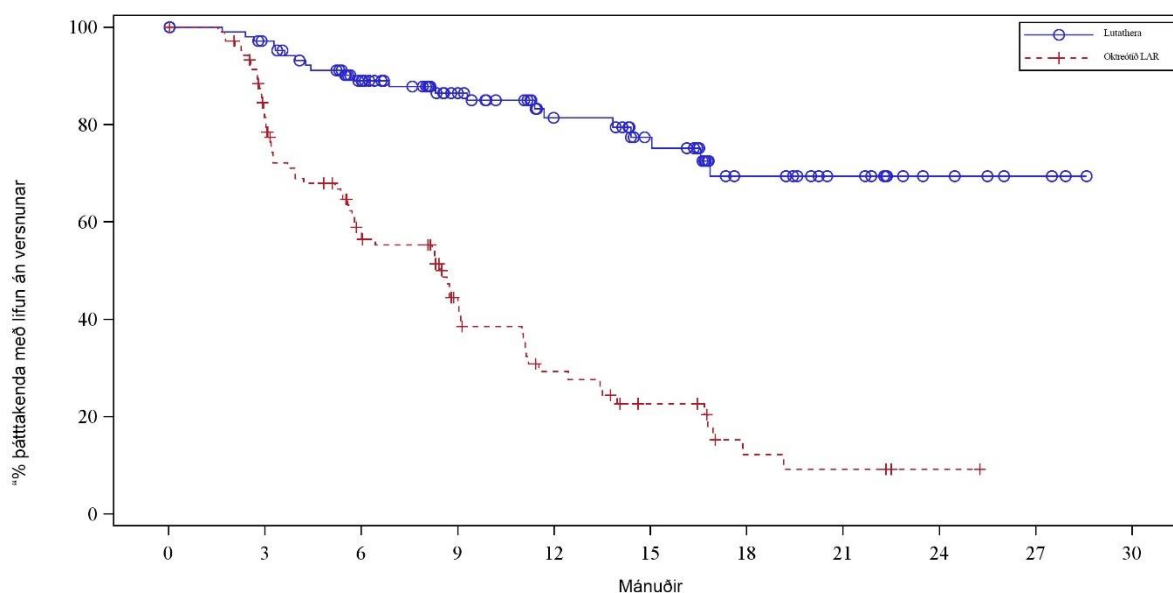
Tafla 6 PFS sem kom fram í NETTER-1 III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með ágeng krabbalíkisæxli í miðgirni – lokadagsetning: 24. júlí 2015 (fullt greiningarþýði [FAS], N=229)

	Meðferð	
	Lutathera og oktreótíð LAR	Háskammta oktreótíð LAR
N	116	113
Sjúklingar með tilfelli	21	70
Aðlagðir (censored) sjúklingar	95	43
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	Ekki náð	8,5 (5,8; 9,1)
p-gildi log-rank prófs		<0,0001
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,177 (0,108; 0,289)

N: fjöldi sjúklinga, CI: öryggisbil.

PFS Kaplan-Meier línuritíð fyrir fullt greiningarþýði (FAS) á lokadagsetningunni 24. júlí 2015 er sett fram á mynd 2.

Mynd 2 PFS Kaplan-Meier kúrfur hjá sjúklingum með ágeng krabbalíkisæxli í miðgírni – lokadagsetning: 24. júlí 2015 (NETTER-1, III. stigs rannsókn; FAS, N=229)



Á lokadegi tölfræðilegrar eftirágreiningar (lokadagsetning 30. júní 2016) auk tveggja slembaðra sjúklinga til viðbótar (N=231) var fjöldi miðlægt staðfesta versnana sjúkdóms eða dauðsfalla 30 tilfelli í Lutathera hópnum og 78 tilfelli í háskammta oktreótíð LAR hópnum (tafla 7). Marktækur munur ($p < 0,0001$) var á lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) milli meðferðarhópanna. Miðgildi PFS fyrir Lutathera hópinn var 28,4 mánuðir en miðgildi PFS fyrir háskammta oktreótíð LAR hópinn var 8,5 mánuðir. Áhættuhlutfallið fyrir Lutathera hópinn samanborið við háskammta oktreótíð LAR hópinn var 0,21 (95% CI: 0,14; 0,33), sem bendir til 79% minnkunar á hættu á sjúkdómsversnun eða dauðsfalli Lutathera hópnum í hag.

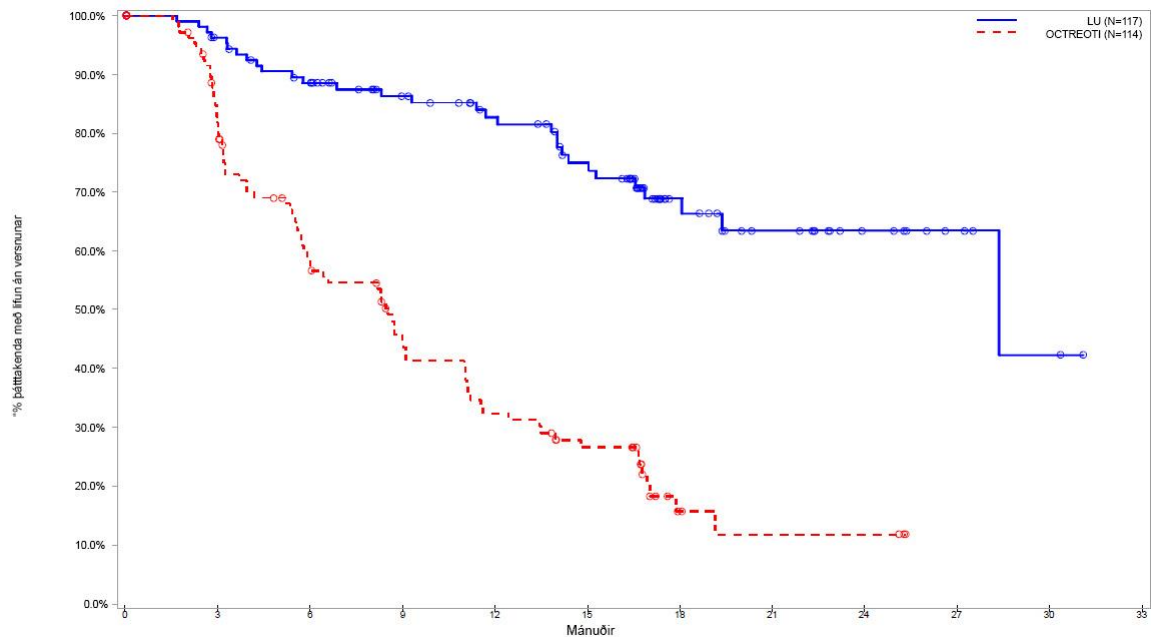
Tafla 7 PFS sem kom fram í NETTER-1 III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með ágeng krabbalíkisæxli í miðgírni – lokadagsetning: 30. júní 2016 (fullt greiningarþýði [FAS], N=231)

	Meðferð	
	Lutathera og oktreótíð LAR	Háskammta oktreótíð LAR
N	117	114
Sjúklingar með tilfelli	30	78
Aðlagaðir (censored) sjúklingar	87	36
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-gildi Log-rank prófs	<0,0001	
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: fjöldi sjúklinga, CI: öryggisbil, NE: Ekki hægt að meta.

PFS Kaplan-Meier línuritíð fyrir fullt greiningarþýði á lokadagsetningunni 30. júní 2016 er sett fram á mynd 3.

Mynd 3 PFS Kaplan-Meier kúrfur hjá sjúklingum með ágeng krabbalíkisæxli í miðgirnri – lokadagsetning: 30. júní 2016 (NETTER-1, III. stigs rannsókn; FAS, N=231)

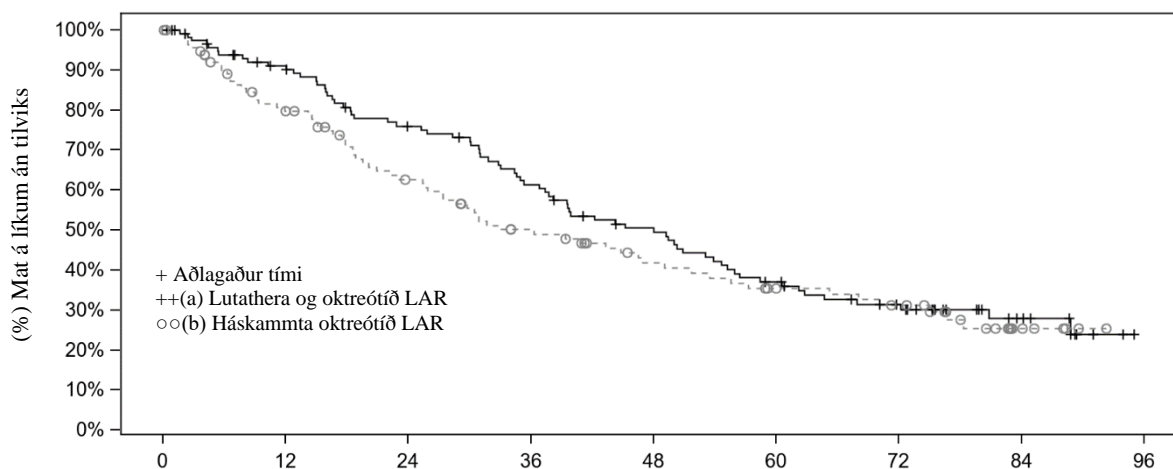


Þegar milligreining á heildarlifun (OS) (lokadagsetning: 24. júlí 2015) var gerð, voru 17 dauðsföll í Lutathera hópnum og 31 dauðsfall í háskammta oktreótíð LAR hópnum með áhættuhlutfall 0,459 (99,9915% CI: 0,140; 1,506) Lutathera hópnum í hag. Miðgildi OS var ekki náð í Lutathera hópnum við lokadagsetninguna, en var 27,4 mánuðir í háskammta oktreótíð LAR hópnum. Niðurstöður milligreiningar á OS náðu ekki tölfræðimarki. Svipuð leitni kom fram við uppfærsla u.þ.b. ári síðar (lokadagsetning: 30. júní 2016) með tveimur slembivöldum sjúklingum til viðbótar (N=231) með 28 dauðsföllum í Lutathera hópnum og 43 dauðsföllum í háskammta oktreótíð LAR hópnum með áhættuhlutfall 0,536 Lutathera hópnum í hag. Miðgildi OS var ekki enn náð hjá Lutathera hópnum við lokadagsetninguna, en var 27,4 mánuðir í háskammta oktreótíð LAR hópnum.

Þegar lokagreining á heildarlifun var gerð, sem var 5 árum eftir slembiröðun síðasta sjúklings (N=231, lokadagsetning: 18. janúar 2021), var miðgildi eftirfylgnitíma 76 mánuðir hjá hvorum rannsóknarhóp. Í Lutathera hópnum voru 73 dauðsföll (62,4%) og 69 dauðsföll í háskammta oktreótíð LAR hópnum (60,5%) með áhættuhlutfall 0,84 (95% CI: 0,60; 1,17; ólagskipt log-rank próf p=0,3039, tvíhliða) Lutathera hópnum í hag. Miðgildi OS lengdist í klínískt verulegum mæli um 11,7 mánuði hjá sjúklingum sem var slembiraðað í Lutathera hópinn þar sem miðgildi OS var 48,0 mánuðir (95% CI: 37,4; 55,2) samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað í háskammta oktreótíð LAR hópinn þar sem miðgildi var 36,3 mánuðir (95% CI: 25,9; 51,7). Endanlegar niðurstöður OS náðu ekki tölfræðilegri marktækt. Í háskammta oktreótíð LAR hópnum fengu 22,8% sjúklinga síðan geislameðferð (m.a. lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíð) innan 24 mánaða frá slembiröðun og 36% sjúklinga fengu síðan geislameðferð við lokadagsetningu fyrir heildarlifun, sem getur hafa haft áhrif á OS ásamt fleiri þáttum hjá þessum undirhóp sjúklinga.

OS Kaplan-Meier línuritið fyrir fullt greiningarþýði á lokadagsetningunni 18. janúar 2021 er sett fram á mynd 4.

Mynd 4 OS Kaplan-Meier kúrfur hjá sjúklingum með ágeng krabbalíkisæxli í miðgirnri – lokadagsetning: 18. janúar 2021 (NETTER-1 III. stigs rannsókn; FAS, N=231)



Fjöldi sjúklinga í áhættu	Tími frá slembivali (mánuðir)								
(a)	117	98	79	63	48	35	25	10	0
(b)	114	84	61	45	33	25	21	6	0

Þegar áhætta er ekki hlutfallsleg var viðbótar næmnigreining (Restricted mean survival time) gerð þegar endanleg greining á OS var gerð til þess að leggja frekara mat á meðferðaráhrif (tafla 8). Sextíu (60) mánuðum eftir slembiröðun var meðalávinnur með tilliti til OS 5,1 mánuði (95% CI: -0,5; 10,7) lengri í Lutathera hópnum samanborið við háskammta oktreótíð LAR hópinn.

Tafla 8 OS samkvæmt takmörkun meðallifunar (restricted mean survival time (RMST)) sem kom fram í NETTER-1 III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með ágeng krabbalíkisæxli í miðgirnri (FAS, N=231)

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

Heilsutengd lífsgæði (HRQoL) voru metin með því að nota European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) spurningalistann (almenni spurningalistinn) og sértækan spurningalista fyrir taugainnkirtlaæxli (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Niðurstöðurnar benda til bættra heildar heilsutengdra lífsgæða allt að viku 84 hjá sjúklingum í Lutathera meðferðarhópnum samanborið við sjúklinga í háskammta oktreótíð LAR hópnum.

ERASMUS

Erasmus I/II. stigs rannsóknin var einsetra, opin rannsókn með stökum hópi sem var gerð til að meta verkun Lutathera (4 skammtar af 7.400 MBq hver, einn skammtur á 8 vikna fresti) sem var gefið samhliða amínósýrulausn hjá sjúklingum með sómatóstátínviðtaka-jákvæð æxli. Miðgildi aldurs sjúklinga sem voru skráðir í rannsóknina var 59 ár. Flestir sjúklinganna voru hollenskir (811) en hinir (403) voru íbúar ýmissa Evrópulanda og annarra landa utan Evrópu. Í helstu greiningunni voru 811 hollenskir sjúklingar með mismunandi sómatóstátínviðtaka-jákvæðar taugainnkirtlaæxlisgerðir (NET). ORR-tölurnar (þ.m.t. fullnaðarsvörun [CR] og hlutasvörun [PR] samkvæmt RECIST-viðmiðum) og tímalengd svörunar (DoR) fyrir hollenska FAS-þýðið með taugainnkirtlaæxli í meltingarvegi og brisi (GEP) og berkjum (360 sjúklingar) og fyrir hverja æxlisgerð eru sýndar í töflu 9.

Tafla 9 Besta svörun, ORR og DoR sem kom fram í Erasmus I/II. stigs rannsókninni hjá hollenskum sjúklingum með GEP- og berkju-NET – (FAS, N=360)

Æxlisgerð	N	CR		PR		SD		ORR		DoR (mánuðir)				
		n	%	n	%	N	%	n	%	95%CI	Miðgildi	95%CI		
Öll NET-æxli*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40%	50%	16,3	12,2	17,8
Berkju-	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16%	62%	23,9	1,7	30,0
Bris-	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52%	69%	16,3	12,1	21,8
Forgirni**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28%	85%	22,3	0,0	38,0
Miðgirni	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27%	41%	15,3	10,5	17,7
Afturgirni	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19%	75%	17,8	6,2	29,9

CR = fullnaðarsvörun; PR = hlutasvörun; SD = stöðugur sjúkdómur; ORR = hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR); DoR = tímalengd svörunar
* Felur í sér forgirni, miðgirni og afturgirni; **NET-æxli í forgirni önnur en berkju- og bris-

Heildarmiðgildi PFS og OS fyrir hollenska FAS-þýðið með GEP- og berkju-NET-æxli og fyrir æxlisgerðir eru sýndar í töflu 10.

Tafla 10 PFS og OS sem komu fram í Erasmus I/II. stigs rannsókninni hjá hollenskum sjúklingum með GEP- og berkju-NET-æxli – (FAS, N=360)

	N	PFS			OS		
		Tími (mánuðir)			Tími (mánuðir)		
		Miðgildi	95%CI		Miðgildi	95%CI	
Öll NET-æxli*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Berkju-	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Bris-	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Forgirni**	12	43,9	10,9	ND	NR	21,3	ND
Miðgirni	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Afturgirni	13	29,4	18,9	35,0	NR	ND	ND

PFS = Lifun án versunar sjúkdóms; OS = Heildarlifun; ND = Ekki greint, NR = Ekki náð
* Felur í sér forgirni, miðgirni og afturgirni; **NET-æxli í forgirni önnur en berkju- og bris-

Í Erasmus I/II. stigs rannsókninni fengu 188 sjúklingar (52%) samhliða meðferð með oktreótíð LAR meðan á meðferð með Lutathera stóð en 172 sjúklingar (48%) ekki. Enginn tölfræðilega marktækur munur á PFS kom fram milli þess undirhóps sjúklinga sem fékk ekki oktreótíð LAR (25,4 mánuðir [95% CI 22,8; 30,6]) og undirhóps sjúklinga sem fékk samhliða meðferð með oktreótíði LAR (30,9 mánuðir [95% CI 25,6; 34,8]) (p=0,747).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Lutathera hjá öllum undirhópum barna við meðferð GEP-NET (að frátöldum taugakímfrumuæxlum (neuroblastoma), kímhnoðaæxlum (neuroganglioblastoma) og krómfíklaæxlum (phaeochromocytoma)) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lyfið er gefið í bláæð og er strax og að fullu aðgengilegt.

Dreifing

Greining sem var gerð á plasma úr mönnum til að ákvarða umfang plasmapróteinbindingar ógeislavirks efnasambands (lútesín (^{175}Lu) oxodótreótíð) sýndi að u.þ.b. 50% efnasambandsins binst plasmapróteinum.

Klóbinding (transchelation) lútesíns-177 úr lútesín (^{175}Lu) oxodótreótíði í sermisprótein hefur ekki sést.

Upptaka í líffæri

Innan 4 klukkustunda frá gjöf lyfsins sýnir dreifingarmynstur lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíðs hraða upptöku í nýru, í æxlisskemmdir, lifur og milta, og hjá sumum sjúklingum í heiladingul og skjaldkirtil. Samhliðagjöfin á amínósýrulausninni dregur úr upptöku í nýru, sem eykur brotthvarf á geislavirkni (sjá kafla 4.4). Rannsóknir á dreifingu (biodistribution) sýna að lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíð hreinsast hratt úr blóði.

Umbrot

Greiningar á þvagsýnum 20 sjúklinga sem tóku þátt í NETTER-1 III. stigs undirrannsókninni á ákvörðun geislaskammts, lyfjahvörfum og hjartalínuritum benda til þess að lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíð umbroti illa og skiljist aðallega út sem ósundrað efnasamband um nýru.

Greiningar með háþrýstivöskvilju (HPLC) á þvagsýnum sem voru tekin allt að 48 klukkustundum eftir innrennsli sýndu óbreytt lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíð nálægt 100% í flestum greindum sýnum (lægsta gildi var hærra en 92%), sem gefur til kynna að efnasambandið skiljist út í þvagi aðallega sem ósundrað efnasamband.

Þetta staðfestir það sem kom fram áður í Erasmus I./II. stigs rannsókninni, þar sem HPLC-greining á þvagsýni sem var tekið 1 klst. eftir gjöf lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíðs úr einum sjúklingi sem fékk 1,85 MBq af lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíði benti til þess að stærsti hlutinn (91%) væri skilinn út óbreyttur.

Þessar niðurstöður eru studdar gögnum úr *in vitro* rannsóknum á umbrotum í lifrarfrumum manna, þar sem ekkert niðurbrot á lútesín (^{175}Lu) oxodótreótíði kom fram.

Brotthvarf

Á grundvelli gagna sem var aflað í Erasmus I./II. stigs rannsókninni og NETTER-1 III. stigs rannsókninni á brotthvarf lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíðs sér stað fyrst og fremst með nýrnaútskilnaði. Um 60% af lyfinu skiljast út með þvagi innan 24 klst. og u.þ.b. 65% innan 48 klst. eftir gjöf.

Aldraðir

Lyfjahlvörf hjá öldruðum sjúklingum (≥ 75 ára) liggja ekki fyrir. Engar upplýsingar liggja fyrir.

In vitro mat á milliverkunum

Milliverkanir sem byggjast á efnaskiptum og flutningspróteinum

Þar sem hvorki hömlun né marktæk virkjun ensímsins CYP450 hjá mönnum er til staðar og sértæk milliverkun er ekki til staðar við P-glykóprótein (útflæðisferja) og OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BCRP flutningsprótein í forklínískum rannsóknum, gefur það til kynna að litlar líkur séu á marktækum milliverkunum fyrir tilstilli Lutathera sem byggjast á umbrotum eða flutningspróteinum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðilegar rannsóknir á rottum sýndu að stök inndæling í bláæð á allt að 4.550 MBq/kg þoldist vel og engin dauðsföll komu fram. Þegar kalda efnasambandið (ógeislavirkt lútesín (^{175}Lu) oxodótreótíð) var prófað sem stök inndæling í bláæð hjá rottum og hundum í skömmtum allt að 20.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (rottur) og 3.200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (hundar) þoldist kalda efnasambandið (ógeislavirkt lútesín (^{175}Lu) oxodótreótíð) vel hjá báðum tegundum og engin dauðsföll komu fram. Eiturhrif komu ekki fram með 4 endurteknum lyfjagjöfum einu sinni á 2 vikna fresti á 1.250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ af kalda efnasambandinu hjá rottum og 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hjá hundum. Lyfið er ekki ætlað til reglulegrar eða samfelldrar gjafar.

Rannsóknir á stökkbreytingum og langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar.

Forklínískar upplýsingar um kalda efnasambandið (ógeislavirkt lútesín (^{175}Lu) oxodótreótíð) benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkana eftir endurtekna skammta eða eiturverkana á erfðæfni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ediksýra
Natríumasetat
Díhýdroxýbensósýra (gentísic sýra)
Askorbínsýra
Pentetsýra (díetýlentríamínþentaediksýra (DTPA))
Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 12.

6.3 Geymsluþol

72 klst. frá degi og tíma kvörðunar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn jónandi geislun (blývörn).

Geymsla geislavirkra lyfja skal vera í samræmi við reglugerðir hvers lands um geislavirk efni.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gagnsætt, litlaust hettuglas úr gleri af gerð I, sem er lokað með brómóbútýl-gúmmítappa og álinnsigli.

Hvert hettuglas inniheldur rúmmál á bilinu 20,5 til 25,0 ml af lausn, sem svarar til 7.400 MBq virkni á degi og tíma innrennslis.

Hettuglasið er geymt í blýíláti til geislavarnar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Einungis einnota.

Almenn viðvörðun

Geislavirk lyf skulu aðeins móttækin, notuð og gefin af einstaklingum með tilskilin leyfi við viðeigandi klínískar aðstæður. Móttaka, geymsla, notkun, flutningur og förgun falla undir reglugerðir og/eða viðeigandi leyfi frá til þess bærnum yfirvöldum.

Geislavirkt lyf skal undirbúa með hætti sem stenst bæði kröfur um geislunaröryggi og lyfjafræðilega gæðastaðla. Viðhafa skal viðeigandi smitgát.

Leiðbeiningar um undirbúning lyfsins fyrir gjöf er að finna í kafla 12.

Ef vafi leikur á heilleika blýílátsins eða hettuglassins á einhverjum tímapunkti við undirbúning lyfsins skal ekki nota það.

Lyfjagjöf skal haga þannig að dregið sé úr mengunarhættu lyfsins og geislunarhættu fyrir þá sem meðhöndla það. Nota skal fullnægjandi geislavarnir.

Nauðsynlegt er að nota vatnshelda hanska og viðhafa viðeigandi smitgát við meðhöndlun lyfsins.

Lyfjagjöf geislavirkra lyfja skapar hættu fyrir aðra einstaklinga af ytri geislun eða mengun vegna þvags, uppkasta o.s.frv. Því þarf að viðhafa varúðarráðstafanir til verndar gegn geislun í samræmi við reglur í hverju landi.

Þetta lyf er líklegt til að leiða til tiltölulega hás geislunarskammts hjá flestum sjúklingum. Gjöf á 7.400 MBq getur valdið verulegri umhverfisáhættu.

Þetta kann að vera áhyggjuefni fyrir aðra sem búa á sama heimili og einstaklingar sem eru í meðferð eða fyrir almenning eftir því hversu mikil virkni er gefin og því verður að fylgja reglum um vernd fyrir geislun (sjá kafla 4.4). Gera skal viðeigandi varúðarráðstafanir í samræmi við reglur í hverju landi hvað varðar virkni sem skilst út frá sjúklingum, til að koma í veg fyrir mengun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/17/1226/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. september 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. júlí 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. GEISLUNARMÆLINGAR

Mat á geislunarmælingum í klínískum rannsóknum leiddi til eftirfarandi niðurstaðna um meðferð með Lutathera:

- Líffærið sem er viðkvæmast fyrir geislun (critical organ) er beinmergur. En þegar ráðlagður uppsafnaður skammtur af Lutathera er notaður, sem er 29.600 MBq (fjórir 7.400 MBq skammtar), hefur þó engin fylgni komið fram milli eiturvekna á blóð og heildargeislavirkni sem er gefin eða frásogaðs skammts í beinmerg, hvorki í Erasmus I./II. stigs rannsókninni né NETTER-1 III. stigs rannsókninni.
- Nýru eru ekki áhættulíffæri (critical organ) ef samhliða innrennsli á viðeigandi amínósýrulausn er gefið (sjá kafla 4.2).

Á heildina litið er samræmi milli niðurstaðna greininga á geislunarmælingum sem gerðar voru í NETTER-1 III. stigs undirrannsókninni á ákvörðun geislaskammts og Erasmus I./II. stigs rannsókninni og benda þær til þess að skammtaáætlun Lutathera (4 skammtar af 7.400 MBq) sé örugg.

Tafla 11 Áætlaður frásogaður skammtur fyrir lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíð á grundvelli NETTER-1 III. stigs rannsóknarinnar (niðurstöður OLINDA hugbúnaðarins)

Líffæri	Frásogaður skammtur í líffæri á einingu virkni (mGy/MBq) (N = 20)	
	Meðaltal	SD
Nýrnahettur	0,037	0,016
Heili	0,027	0,016
Brjóst	0,027	0,015
Gallblöðruveggur	0,042	0,019
Veggur neðri hluta digurgirnis	0,029	0,016
Smágirni	0,031	0,015
Magaveggur	0,032	0,015
Veggur efri hluta digurgirnis	0,032	0,015
Hjartaveggur	0,032	0,015
Nýru	0,654	0,295
Lifur*	0,299	0,226
Lungu	0,031	0,015
Vöðvar	0,029	0,015
Eggjastokkar***	0,031	0,013
Bris	0,038	0,016
Rauður beinmergur	0,035	0,029
Beinmyndandi frumur	0,151	0,268
Húð	0,027	0,015
Milta	0,846	0,804
Eistu**	0,026	0,018
Hóstarkirtill	0,028	0,015
Skjaldkirtill	0,027	0,016
Þvagblöðruveggur	0,437	0,176
Leg***	0,032	0,013
Líkaminn allur	0,052	0,027

*n=18 (tveir sjúklingar voru útilokaðir vegna þess að bjögum varð á skammti sem frásogaðist í lifur vegna meinvarpa í lifur)

**n=11 (aðeins karlkyns sjúklingar)

***n=9 (aðeins kvenkyns sjúklingar)

Geislunarskammtur í tiltekin líffæri, sem eru ekki endilega marklíffæri meðferðar, getur orðið fyrir marktækum áhrifum af lífeðlismeinafræðilegum breytingum vegna sjúkdómsferlisins. Þetta skal hafa í huga þegar eftirfarandi upplýsingar eru notaðar.

12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

Leiðbeiningar fyrir undirbúning

- Við gjöf Lutathera lausnarinnar á að vinna með smitgát og viðhafa geislavarnir. Nota á tangir þegar hettuglös eru handleikin til að lágmarka geislun.
- Lyfið á að skoða undir skermi til geislavarnar með tilliti til agna og óeðlilegs litar fyrir lyfjagjöf. Hettuglösum sem innihalda agnir og/eða ef litur lausnar er óeðlilegur á að farga.
- Pakkninguna á að skoða með tilliti til skemmda og nota kvarðað mælikerfi fyrir geislavirkni til að ákvarða hvort geislavirk mengun sé til staðar. Ekki á að nota lyfið ef heilleika hettuglass eða blýíláts er ábótavant.
- Ekki má sprauta Lutathera lausninni beint í aðra lausn til notkunar í bláæð.
- Staðfesta á magn geislavirkni Lutathera sem gefið er sjúklingi með kvarðaðri mælingu á geislavirkni fyrir og eftir hverja Lutathera gjöf til að staðfesta að raunverulegt magn geislavirkni sem gefið er sé jafnt fyrirhuguðu magni.
- Ekki á að gefa Lutathera með inndælingu í bláæð.
- Fljótlega eftir að innrennsli hefst á að fylgjast með losun geislavirkni frá sjúklingnum með því að nota kvarðað mælikerfi fyrir geislavirkni til að tryggja að skammturinn sé gefinn. Meðan á innrennsli stendur ætti geislavirkni frá sjúklingnum að aukast jafnt og þétt, en minnka frá Lutathera hettuglasinu.
- Ráðlagt er að fylgjast náið með lífsmörkum sjúklings meðan á innrennsli stendur.

Gjöf í bláæð

Leiðbeiningar fyrir þyngdarafsaðferð (með notkun klemmu eða innrennislisdælu)

1. Setjið 2,5 cm, 20G nál (stutt nál) í Lutathera hettuglasið og tengið með hollegg í 500 ml af 0,9% sæfðri natríumklóríðlausn (notuð til að flytja Lutathera lausnina meðan á innrennsli stendur). Gangið úr skugga um að stutta nálin komist ekki í snertingu við Lutathera lausnina í hettuglasinu og ekki á að tengja stuttu nálina beint við sjúklinginn. Natríumklóríðlausnin má ekki renna inn í Lutathera hettuglasið áður en Lutathera innrennslið er hafið og ekki má sprauta Lutathera lausninni beint í natríumklóríðlausnina.
2. Setjið aðra nál sem er 9 cm, 18G (löng nál) í Lutathera hettuglasið og gangið úr skugga um að langa nálin snerti örugglega botn Lutathera hettuglassins meðan á innrennslinu stendur. Tengid löngu nálina við sjúklinginn með bláæðalegg sem hefur áður verið fylltur með 0,9% sæfðri natríumklóríðlausn og er notaður hjá sjúklingi fyrir Lutathera innrennsli.
3. Notið klemmu eða innrennislisdælu til að stilla flæði natríumklóríðlausnarinnar gegnum stuttu nálina í Lutathera hettuglasið. Natríumklóríðlausnin sem fer í hettuglasið í gegnum stuttu nálina færir Lutathera lausnina úr hettuglasinu yfir í sjúklinginn gegnum bláæðalegginn sem er tengdur við löngu nálina í samtals 30 ± 10 mínútur með innrennlishraða sem er allt að 400 ml/klst. Innrennslið á að byrja með minni hraða, <100 ml/klst. fyrstu 5 til 10 mínúturnar og síðan er hann aukinn í samræmi við ástand æða hjá sjúklingnum. Viðhalda á stöðugum þrýstingi í hettuglasinu meðan á innrennslinu stendur.
4. Meðan á innrennsli stendur á að ganga úr skugga um að magn lausnar í Lutathera hettuglasinu haldist stöðugt með endurtekinni sjónrænni skoðun þegar gagnsætt, hlífðarílát er notað, eða með því að nota tangir til að handleika hettuglasið þegar blýílátið er notað.
5. Fylgjast á með flæði Lutathera frá hettuglasinu til sjúklings meðan á innrennsli stendur.
6. Aftengið hettuglasið frá löngu nálarlöngunni og klemmið slönguna með natríumklóríðlausninni þegar geislavirknin hefur verið stöðug í að minnsta kosti fimm mínútur.
7. Eftir innrennslið er æðaleggur sjúklings skolaður með 25 ml af 0,9% sæfðri natríumklóríðlausn.

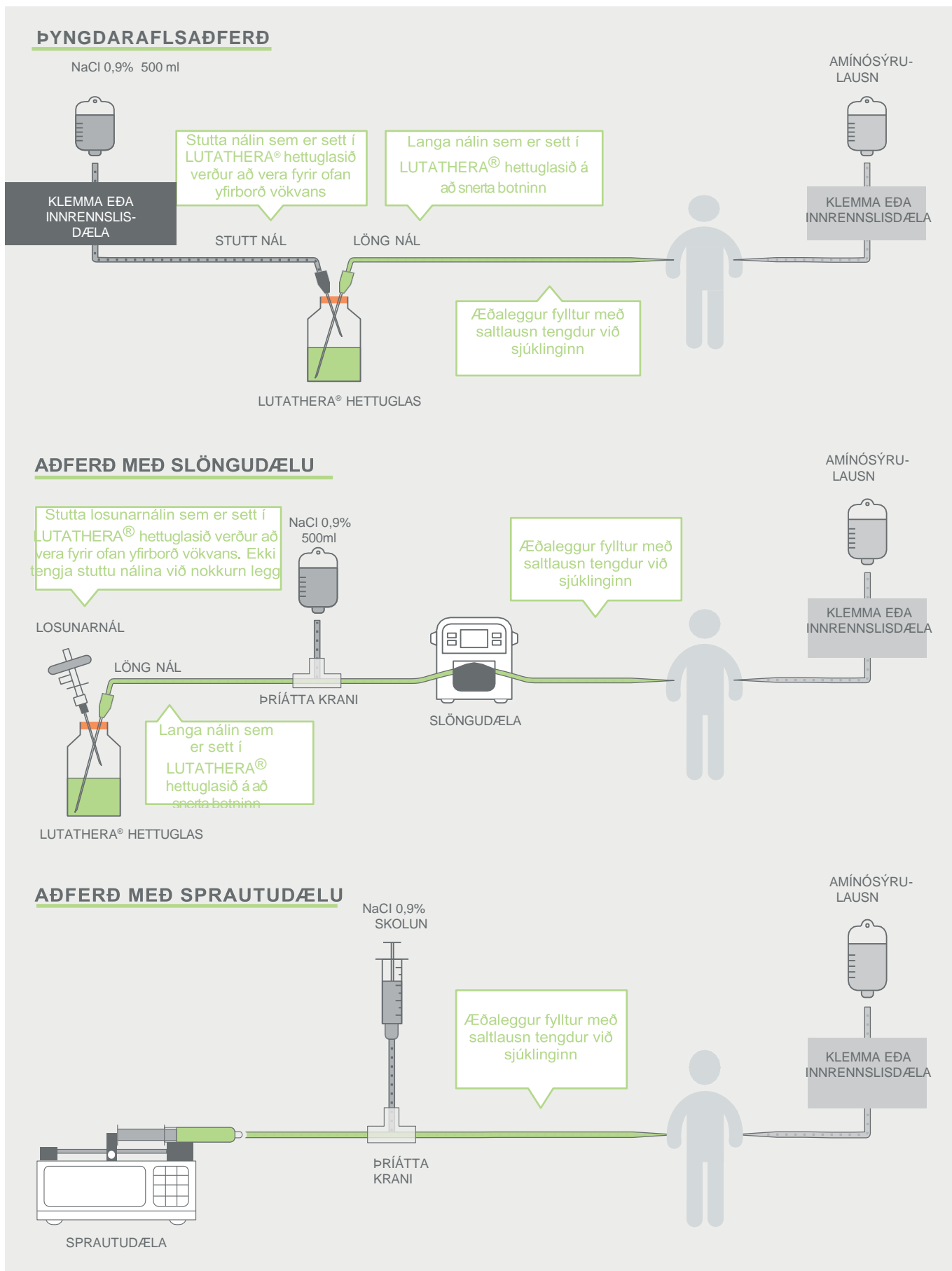
Leiðbeiningar fyrir aðferð með slöngudælu

1. Setjið síunál sem er 2,5 cm, 20G (stutt losunarnál) í Lutathera hettuglasið. Gangið úr skugga um að stutta nálin komist ekki í snertingu við Lutathera lausnina í hettuglasinu og ekki á að tengja stuttu nálin beint við sjúklinginn eða slöngudæluna.
2. Setjið aðra nál sem er 9 cm, 18G (löng nál) í Lutathera hettuglasið og gangið úr skugga um að hún snerti örugglega botn Lutathera hettuglassins meðan á innrennslinu stendur. Tengjið löngu nálin og 0,9% sæfða natríumklóríðlausn við þríátta krana (3-way stopcock valve) með viðeigandi slöngum.
3. Tengjið úttak þríátta kranans við slöngu sem er á inntaki slöngudællunnar samkvæmt leiðbeiningum frá framleiðanda dællunnar.
4. Fyllið á slönguna með því að opna þríátta kranann og dæla Lutathera lausninni í gegnum slönguna þar til hún nær útgangi lokans.
5. Fyllið bláæðaðalegginn sem verður tengdur við sjúklinginn með því að opna þríátta kranann fyrir sæfðu 0,9% natríumklóríðlausninni og dæla sæfðu 0,9% natríumklóríðlausninni þar til hún kemur út um endann á leggnum.
6. Tengjið áfyllta bláæðalegginn við sjúklinginn og stillið þríátta kranann þannig að Lutathera lausnin liggi að slöngudællunni.
7. Gefið viðeigandi magn af Lutathera lausn með innrennsli á 30 ± 10 mínútum til að gefa tilætlað magn af geislavirkni.
8. Þegar tilætlað magn geislavirkni hefur verið gefið með Lutathera er slöngudællan stöðvuð og síðan er stillingu þríátta kranans breytt þannig að slöngudællan liggi að sæfðu 0,9% natríumklóríðlausninni. Síðan er slöngudællan endurræst og sjúklingi gefið innrennsli með 25 ml af sæfðri natríumklóríðlausn í gegnum bláæðalegginn.

Leiðbeiningar fyrir aðferð með sprautudælu

1. Dragið upp viðeigandi magn af Lutathera lausn fyrir æskilega geislavirkni með því að nota einnota sprautu með sprautuhlíf og einnota sæfða nál sem er 9 cm, 18G (löng nál). Til að auðvelda upptöku lausnarinnar er hægt að nota 2,5 cm, 20G síunál (stutt losunarnál) til að draga úr viðnáminu frá hettuglasinu sem er undir þrýstingi. Gangið úr skugga um að stutta nálin komist ekki í snertingu við Lutathera lausnina í hettuglasinu.
2. Komið sprautunni fyrir í skermuðu dællunni og setjið þríátta krana á milli sprautunnar og bláæðaleggs sem hefur verið fylltur með 0,9% sæfðri natríumklóríðlausn og er notaður hjá sjúklingi við gjöf Lutathera.
3. Gefið viðeigandi magn af Lutathera lausn með innrennsli á 30 ± 10 mínútum til að gefa tilætlað magn af geislavirkni.
4. Þegar tilætlað magn geislavirkni hefur verið gefið með Lutathera er sprautudællan stöðvuð og síðan er stillingu þríátta kranans breytt og sprautan skoluð með 25 ml af 0,9% sæfðri natríumklóríðlausn. Endurræsið sprautudælluna.
5. Þegar sprautan hefur verið skoluð fær sjúklingur 25 ml af 0,9% sæfðri natríumklóríðlausn í gegnum bláæðalegginn.

Mynd 5 Yfirlit yfir lyfjagjöf



Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Lutathera er sett á markað í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn að ná samkomulagi við viðkomandi innlend yfirvöld um innihald og form fræðsluáætlunar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarform og alla aðra þætti sem henni viðkoma.

Markmið fræðsluáætlunarinnar er að auka meðvitund sjúklinga um hættuna á eiturvekum af völdum geislavirkra efna vegna útsetningar í starfi og útsetningar sem á sér óvart stað í peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferð (peptide receptor radionuclide therapy [PRRT]) og að veita upplýsingar um nauðsynlegar varúðarráðstafanir sem gera þarf til að takmarka ónauðsynlega útsetningu fyrir sjúklingana og fólkið í kringum þá.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem Lutathera er markaðssett hafi allir sjúklingar sem til stendur að gefa Lutathera og umönnunaraðilar þeirra aðgang að, eða þeim sé séð fyrir, fræðsluefni fyrir sjúklinga sem inniheldur:

- Fylgiseðilinn
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga

Leiðbeiningarnar fyrir sjúklinga skulu hafa að geyma eftirfarandi lykiltríði:

- Stutta kynningu á meðferðinni og verklagi við lyfjagjöf.
- Upplýsingar um varúðarráðstafanir sem sjúklingurinn verður að gera fyrir lyfjagjöfina, meðan á henni stendur og að henni lokinni, á sjúkrahúsinu og heima fyrir, til að takmarka ónauðsynlega útsetningu hans sjálfs og nærstaddra fyrir geislun.
- Upplýsingar þess efnis að peptíðviðtaka-geislanúklíð meðferð (PPRT) geti valdið alvarlegum aukaverkunum meðan á meðferð stendur og að henni lokinni og að tilkynna skuli allar aukaverkanir til læknisins.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

BLÝÍLÁT TIL GEISLAVARNAR

1. HEITI LYFS

Lutathera 370 MBq/ml innrennslislyf, lausn
lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíð

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml inniheldur 370 MBq af lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíði á tíma kvörðunar.
Rúmmálsvirgni á tíma kvörðunar: 370 MBq/ml - {DD/MM/ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}

3. HJÁLPAEFNI

Ediksýra, natríumasetat, díhýdroxýbensósýra (gentísic sýra), askorbínsýra, pentetsýra, natríumklóríð, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

Hettuglas nr.: {X}

Rúmmál: {Y} ml

Virgni á tíma innrennslis: {Z} MBq - {DD/MM/ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Stakskammta hettuglas.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {DD/MM/ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn jónandi geislun (blývörn).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/17/1226/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lutathera 370 MBq/ml innrennslislyf, lausn
lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíð
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Stakskammta hettuglas.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {DD MM ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Hettuglas nr.: {X}
Rúmmál: {Y} ml
Rúmmálsvirgni á tíma kvörðunar: 370 MBq/ml - {DD/MM/ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}
Virgni á tíma innrennslis: {Z} MBq - {DD/MM/ÁÁÁÁ klst.klst.:mm UTC}

6. ANNAÐ



Framleiðandi

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

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

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lutathera 370 MBq/ml innrennslislyf, lausn lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða annars heilbrigðisstarfsmanns sem hefur umsjón með ferlinu ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lutathera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lutathera
3. Hvernig Lutathera er notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig Lutathera er geymt
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lutathera og við hverju það er notað

Upplýsingar um Lutathera

Lutathera inniheldur lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíð. Þetta er geislavirkt lyf, einungis til meðferðar.

Við hverju Lutathera er notað

Lutathera er notað til meðferðar hjá fullorðnum með ákveðin æxli (taugainnkirtlaæxli í meltingarvegi og brisi) sem ekki er hægt að fjarlægja alveg úr líkamanum með skurðaðgerð, hafa dreifst í líkamanum (með meinvörpum) og svara ekki lengur núverandi meðferð.

Verkun Lutathera

Æxlið þarf að hafa sómatóstátínviðtaka á yfirborði frumna sinna til að lyfið virki. Lutathera binst þessum viðtökum og gefur frá sér geislavirkni beint inn í æxlisfrumurnar, sem veldur dauða þeirra.

Notkun Lutathera felur í sér útsetningu fyrir geislavirkni. Læknirinn og geislalæknirinn telja að klínískur ávinningur þinn af þessu ferli með geislavirku lyfi vegi þyngra en áhættan vegna geislunar.

2. Áður en byrjað er að nota Lutathera

Ekki má nota Lutathera

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð, heldur að þú getir verið þunguð eða ef ekki hefur verið staðfest að þú sért ekki þunguð.
- ef nýrnastarfsemi þín er alvarlega skert.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Lutathera er gefið, vegna þess að það getur valdið:

- afleiddu blóðkrabbameini (mergmisvexti eða bráðahvítblæði) sem getur komið fram í mjög sjaldgæfum tilfellum nokkrum árum eftir lok meðferðar með Lutathera.

Láttu lækninn eða annan heilbrigðisstarfsmann vita áður en þú færð Lutathera eða meðan á meðferð stendur ef eitthvað að eftirfarandi á við um þig:

- ef þú finnur fyrir eða hefur fundið fyrir máttleysi, þreytu, mæði, slakri einbeitingu, sýkingum, hita, þér blæðir eða færð marbletti af minna tilefni en venjulega eða átt í erfiðleikum með að stöðva blæðingu (einkenni mergbælingar).
- ef þú hefur verið með aðrar tegundir krabbameins á síðustu 5 árum, meinvörp í beinum eða hefur áður fengið krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð.
- ef þú ert með eða hefur verið með bólgna fætur eða ökkla, of mikla eða of litla þvagframleiðslu, kláða eða erfiðleika með að ná andanum (einkenni langvinnis nýrnasjúkdóms).
- ef þú ert með eða hefur verið með gula húð sem klæjar í, gula augnhvítu, ógleði eða uppköst, þreytu, lystarleysi, verk hægra megin í efri hluta kviðar, dökkt eða brúnt þvag eða ef þér blæðir eða þú færð marbletti af minna tilefni en venjulega (einkenni lifrarsjúkdóms).
- ef þú finnur fyrir mæði, máttleysi, dofa, brjóstverk, hjartsláttarónotum eða óeðlilegum hjartslætti (einkenni hárra gilda kalíums í blóði, einnig kallað blóðkalíumhækkun).
- ef þú finnur fyrir mæði, erfiðleikum með að anda þegar þú liggur eða bólgu í fótum og fótleggjum (einkenni hjartabilunar).
- ef nýru og þvagfæri hafa ekki þroskast eðlilega.
- ef þú ert með þvagleka.

Láttu lækninn eða annan heilbrigðisstarfsmann tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi eftir að meðferð með Lutathera er hafin:

- þrota í andliti/hálsi og/eða öndunarerfiðleikum (einkenni ofnæmisþjúgs).
- hörundsroða, niðurgangi, öndunarerfiðleikum með mási eða hósta, sundli, vægum svima (einkenni taugainnkirtla hormónakreppu), sem getur komið fram fyrstu 24 klst. eftir gjöf Lutathera.
- ef þú finnur fyrir þreytu, lystarleysi, breytingum á hjartslætti, erfiðleikum við að hugsa skýrt (einkenni efnaskiptablóðsýringar).
- ef þú finnur fyrir vöðvakrampa, vöðvaslappleika, ringlun eða mæði. (einkenni æxlislýsuheilkennis). Meðferð með Lutathera (lútesín (¹⁷⁷Lu) oxodótreótíði) getur valdið æxlislýsuheilkenni vegna hraðs niðurbrots æxlisfrumna. Það getur valdið óeðlilegum niðurstöðum blóðrannsóknna, óreglulegum hjartslætti, nýrnabilun eða flogum innan viku eftir meðferð. Læknirinn lætur taka blóðprufur til að hafa eftirlit með þessu heilkenni.

Þér verður ekki gefið þetta lyf nema læknirinn telji að klínískur ávinningur meðferðarinnar vegi þyngra en hugsanleg áhætta vegna hennar:

- ef þú hefur einhvern tímann fengið ytri geislameðferð á meira en 25% af beinmerg þínum.
- ef hjartastarfsemi þín er alvarlega skert.
- ef þú ert með alvarlegar breytingar á blóðfrumnafjölda.
- ef lifrarsarfsemi þín er alvarlega skert.
- ef svo virðist sem æxli þitt sé ekki með nægilega sómatóstátínviðtaka.

Áður en Lutathera er gefið skaltu

- drekka vel af vatni til þess að hafa sem oftast þvaglát fyrstu klukkutímana eftir innrennslið.

Börn og unglingar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun þessa lyfs hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára. Látið lækninn eða geislalækninn vita ef sjúklingurinn er yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Lutathera

Látið lækninn eða geislalækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal lyf sem fengin eru án lyfseðils, vegna þess að þau geta truflað meðferðina. Þetta á sérstaklega við um sómatóstátínhlíðstæður eða sykurstera (einnig kallaðir barksterar). Ef þú tekur sómatóstátínhlíðstæður getur verið að þú verðir beðin/n um að hætta og/eða breyta meðferðinni í stuttan tíma.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú ert ekki viss um hvort lyf sem þú notar sé eitt af þeim sem nefnd eru hér fyrir ofan.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða geislalæknum áður en lyfið er gefið.

Ekki má nota Lutathera á meðgöngu þar sem jónageislun er hættuleg fyrir fóstrið. Hætta verður brjóstagjöf meðan á meðferð með lyfinu stendur. Sé meðferð með Lutathera nauðsynleg meðan á brjóstagjöf stendur verður fyrst að venja barnið af brjósti.

Þú verður að láta lækinn og/eða geislalækinn vita áður en Lutathera er gefið ef þú gætir hugsanlega verið þunguð, hefur misst úr blæðingar eða ert með barn á brjósti.

Leiki einhver vafi á þessu er mikilvægt að leita ráða hjá geislalæknum eða öðrum heilbrigðisstarfsmanni sem hefur umsjón með ferlinu.

Kvenkynssjúklingar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Lutathera stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er lokið.

Karlkynssjúklingar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Lutathera stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð er lokið.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð athugar læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður hvort þú sért þunguð og framkvæmir þungunarpróf ef þörf krefur, áður en meðferð með Lutathera hefst.

Ef þú verður þunguð eða ef grunur er um þungun eftir að meðferð með Lutathera er hafin skaltu strax láta lækinn og/eða geislalækinn vita.

Geislun sem lyfið gefur frá sér getur hugsanlega dregið úr frjósemi þinni. Mælt er með ráðgjöf hjá erfðaráðgjafa ef þú vilt eignast börn eftir meðferð. Hægt er að bjóða þér upp á frystingu sæðis eða eggja sem valkost á undan meðferð.

Akstur og notkun véla

Talið er ólíklegt að Lutathera hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engu að síður skal taka tillit til almenns ástands þíns og hugsanlegra aukaverkana við meðferðinni áður en þú ekur eða notar vélar.

Lutathera inniheldur natríum

Lyfið inniheldur allt að 81,1 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 4% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig Lutathera er notað

Ströng lög gilda um notkun, meðhöndlun og förgun geislavirkra lyfja. Lutathera verður aðeins notað á sérstökum svæðum sem eru undir eftirliti. Þetta lyf verður aðeins meðhöndlað og gefið af starfsfólki sem er þjálfað og hæft til að nota það á öruggan hátt. Viðkomandi starfsfólk mun sýna sérstaka aðgát svo lyfið verði notað á öruggan hátt og mun upplýsa þig um það sem fram fer.

Hversu mikið Lutathera er gefið

Ráðlagður skammtur er 7.400 MBq (megabecquerel, einingin sem er notuð um geislavirkni) sem er gefið með einu innrennsli á um það bil 8 vikna fresti alls 4 sinnum.

Gjöf Lutathera og framkvæmd meðferðarinnar

Lutathera er gefið beint í bláæð.

Vegna geislunar frá lyfinu meðan á lyfjagjöf stendur verður að einangra þig frá öðrum sjúklingum sem ekki fá sömu meðferð. Læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður mun segja þér hvenær þú mátt fara af eftirlitssvæðinu á sjúkrahúsinu.

Til viðbótar við Lutathera verður þér gefið innrennsli með amínósýrum til að vernda nýrun. Þetta getur valdið ógleði og uppköstum og þess vegna færð þú einnig inndælingu með ógleðistillandi lyfi til að draga úr þessum einkennum áður en meðferðin hefst.

Tímalengd lyfjagjafarferlisins

Geislalæknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður mun upplýsa þig um venjulega tímalengd ferlisins. Innrennsli Lutathera tekur 30 ±10 mínútur, en lyfjagjafarferlið í heild tekur u.þ.b. 5 klukkustundir. Læknirinn mun reglulega fylgjast með ástandi þínu meðan á lyfjagjöfinni stendur.

Meðferðareftirlit

Meðferð með Lutathera getur haft áhrif á blóðfrumur, lifur og nýru (sjá kafla 4). Læknirinn mun því biðja þig um að fara í reglulegar blóðprufur til að ganga úr skugga um að þú getir fengið þessa meðferð og meðan á meðferðinni stendur til að greina allar aukaverkanir eins snemma og auðið er. Ef þörf krefur verður rafvirkni hjartans einnig athuguð (með hjartalínuriti) áður en þú útskrifast af sjúkrahúsinu. Á grundvelli niðurstaðnanna getur læknirinn ákveðið að fresta, breyta eða stöðva meðferð með lyfinu ef þörf krefur.

Eftir gjöf á Lutathera

Þú verður beðin/n um að drekka nægilegt magn af vatni (t.d. 1 glas af vatni á hverjum klukkutíma) til að hafa þvaglát sem oftast á innrennslisdeginum og deginum á eftir, auk þess að reyna að hafa hægðir á hverjum degi til að flýta brotthvarfi lyfsins úr líkamanum.

Vegna þess að þetta lyf er geislavirkt verður þú að fylgja leiðbeiningunum hér að neðan til að lágmarka útsetningu annarra fyrir geislun nema læknirinn hafi gefið önnur fyrirmæli.

Á grundvelli núverandi þekkingar og reynslu á þessu sviði og eiginleika lyfsins er áætlað að heilsufarsáhættan fyrir þá sem búa með þér og almenning sé lítil.

Samgangur við aðra aðila á heimilinu

Þú ættir að takmarka mikla nálægð (innan við 1 metri) við fólk sem býr með þér í 7 daga eftir að þú færð Lutathera. Þú átt að sofa í öðru svefnherbergi en annað fólk í 7 daga eftir að þú færð Lutathera.

Samgangur við börn og/eða þungaðar konur

Eftir að þú færð Lutathera er sterklega mælt með því að þú takmarkir mikla nálægð (innan við 1 metri) við börn og/eða þungaðar konur við minna en 15 mínútur á dag í 7 daga. Þú átt að sofa í öðru svefnherbergi en börn og/eða þungaðar konur í 15 daga eftir að þú færð Lutathera.

Salernisnotkun

Eindregið er mælt með því að hafa hægðir á hverjum degi og nota hægðalyf ef nauðsyn krefur. Enn fremur skal drekka oft og reyna að hafa þvaglát sem oftast daginn sem þú færð meðferð og daginn eftir. Fylgdu ráðleggingum læknisins eða annars heilbrigðisstarfsmanns um hversu mikinn vökva þú átt að drekka.

Gæta skal sérstakrar varúðar til að forðast mengun í 7 daga eftir meðferð (þetta á við um alla sjúklinga, óháð kyni):

- Þú verður alltaf að sitja þegar þú notar salerni.
- Mikilvægt er að þú notir salernispappír í hvert sinn sem þú ferð á salernið.
- Þvoðu þér alltaf vel um hendurnar eftir salernisferðir.
- Skolaðu öllum þurrkum og/eða salernispappír niður í salernið strax eftir notkun.
- Skolaðu öllum pappírþurrkum og öðru slíku sem inniheldur líkamsúrþang, svo sem blóð, þvag og hægðir, niður í salernið. Hluti sem ekki má skola niður í salernið, svo sem dömubindi og sáraumbúðir, verður að setja í sér plastruslapoka (samkvæmt tilmælum í kaflanum „Ráðleggingar um förgun sorps“ hér að neðan).

Sturtuferðir og þvottur

Gerði sérstakar varúðarráðstafanir í 7 daga eftir meðferð:

- Farðu í sturtu daglega.
- Þvoðu nærföt, náttföt, lök og föt sem hafa að geyma svita, blóð eða þvag aðskilin frá þvotti annarra heimilismanna með venjulegu þvottakerfi. Ekki þarf að nota bleikiefni og ekki þarf fleiri skolanir.

Fólk með skerta hreyfigetu

Fólk sem er rúmfast eða hefur skerta hreyfigetu þarf helst að fá aðstoð umönnunaraðila. Ráðlagt er að þegar aðstoð er veitt á baðherbergi sé umönnunaraðilinn með einnota hanska í 7 daga eftir lyfjagjöf. Ef um er að ræða notkun sérstaks lækningabúnaðs (svo sem holleggs, stómapoka, bejju eða vatnsstúts) sem gæti mengast af líkamsvökva sjúklings verður að tæma það strax í salerni og síðan þrifa það. Umönnunaraðilar sem þrifa uppköst, blóð, þvag eða hægðir verða að vera með plasthanska, sem skal síðan farga í sér plastruslapoka (samkvæmt tilmælum í kaflanum „Ráðleggingar um förgun sorps“ hér að neðan).

Ráðleggingar um förgun sorps

Öllum hlutum sem þarf að henda skal fargað í sér plastruslapoka sem einungis á að nota í þessum tilgangi. Haldið plastruslapokunum aðskildum frá öðru heimilissorpi og geymið þá þar sem börn og dýr ná ekki til.

Starfsmaður sjúkrahússins mun segja þér hvernig og hvenær þú losar þig við þessa ruslapoka. Hugsanlegt er að þú verðir beðin/n um að koma með ruslapokana aftur á meðferðarstaðinn, en annars má farga ruslapokunum eins og öðru heimilissorpi eftir 70 daga.

Sjúkrahúsvist og bráðamóttaka

Þúfir þú af einhverjum ástæðum á læknishjálpi að halda í bráðatilviki eða vistast óvænt á sjúkrahúsinu á fyrstu 3 mánuðunum eftir meðferðina skaltu upplýsa heilbrigðisstarfsmennina um eðli, dagsetningu og skammt geislavirku meðferðarinnar. Til að þetta sé auðveldara skaltu ávallt hafa útskriftarbréf sjúkrahússins meðferðis.

Ferðalög

Hafðu útskriftarbréf sjúkrahússins ávallt meðferðis þegar þú ert á ferðalagi, í a.m.k. 3 mánuði eftir meðferð.

Aðrar varúðarráðstafanir

Læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður mun segja þér hvort þú þarft að gera aðrar sérstakar varúðarráðstafanir eftir að þú hefur fengið þetta lyf. Leitið til læknisins eða geislalæknisins ef spurningar vakna.

Ef notaður er stærri skammtur af Lutathera en mælt er fyrir um

Ofskömmun er ólíkleg vegna þess að þú munt aðeins fá einn skammt af Lutathera, sem er nákvæmlega stýrt af geislalækninum eða öðrum heilbrigðisstarfsmanni sem hefur umsjón með lyfjagjöfinni. Ef ofskömmun á sér samt stað færðu viðeigandi meðferð.

Vakni frekari spurningar um notkun Lutathera skal leita til geislalæknisins eða annars heilbrigðisstarfsmanns sem hefur umsjón með lyfjameðferðinni.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir Lutathera eru aðallega tengdar geislavirkni.

Algengasta aukaverkunin sem hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með Lutathera eru áhrif á beinmerg. Þetta getur leitt til fækkunar á mismunandi gerðum blóðfrumna, einkum rauðra blóðfrumna (sem flytja súrefni frá lungum til líffæra), blóðflagna (sérstakar frumur sem hjálpa blóðinu að storkna) og annarra blóðfrumna svo sem hvíttra blóðfrumna (sem hjálpa til við að verjast sýkingum). Þetta gerist hjá mörgum sjúklingum og er oft tímabundið. Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur fækkun blóðfrumna þó verið langvarandi og/eða varanleg.

Því getur fækkun á ýmsum gerðum blóðfrumna skapað hættu á blæðingum, þreytu, mæði og sýkingum. Ef þetta gerist hjá þér gæti lækningin ákveðið að fresta meðferðinni, breyta henni eða stöðva hana.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Láttu lækningu vita tafarlaust ef þú færð alvarlegar aukaverkanir.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Blæðing eða mar kemur fram af minna tilefni en venjulega (hugsanleg einkenni fækkunar blóðflagna) (blóðflagnafæð)
- Sýkingar með einkennum eins og hita, sárindum í hálsi eða sárum í munni (hugsanleg einkenni fækkunar hvíttra blóðfrumna) (eitelfrumnafeð)
- Þreyta, máttleysi, fól húð eða mæði (hugsanleg einkenni fækkunar rauðra blóðfrumna) (blóðleysi)
- Þreyta, máttleysi, fól húð, mæði, blæðing eða mar sem kemur fram af minna tilefni en venjulega eða erfitt er að stoppa blæðinguna og sýkingar með einkennum eins og hita, kuldaþrolli, sárindum í hálsi eða sárum í munni (hugsanleg einkenni fárra blóðfrumna) (blóðfrumnafeð)

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Krabbamein í beinmerg vegna vanmyndaðra blóðfrumna eða frumna sem ekki starfa eðlilega, ásamt einkennum blóðleysis, eitelfrumnafeðar, daufkyrningafæðar og/eða blóðflagnafæðar (mergmisvöxtur)
- Sýkingar með einkennum eins og hita, sárindum í hálsi eða sárum í munni (hugsanleg einkenni fækkunar á hvítum blóðfrumum) (hvítfrumnafeð og daufkyrningafæð)
- Þyngdaraukning, þreyta, hárlós, vöðvaslappleiki, kuldatilfinning (hugsanleg einkenni vanvirks skjaldkirtils) (vanvirkni í skjaldkirtli af völdum undirliggjandi sjúkdóms)
- Þorsti, minnkað þvagmagn, þyngdartap, þurr og rjóð húð, þirringur (hugsanleg einkenni vökvaskorts)
- Tímabundið meðvitundarleysi sem lagast af sjálfu sér (yfirið)
- Óreglulegur hjartsláttur (breyting á rafvirkni hjartans) (lenging QT bils á hjartalínuriti)
- Sundl, vægur svimi (hugsanleg einkenni lágs blóðþrýstings)
- Þvaglát sjaldnar en venjulega eða minna þvagmagn en venjulega (hugsanleg einkenni nýrnasjúkdóma) (nýrnabilun og bráður nýrnaskaði)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Særindi í hálsi, nefrennsli, erfiðleikar eða sársauki við öndun og hiti (hugsanleg einkenni sýkingar í öndunarvegi)
- Hósti, erfiðleikar eða sársauki við öndun, hvæsandi öndun, verkur í brjósti við öndun, hiti (hugsanleg einkenni sýkingar í neðri öndunarvegi) (lungnabólga)
- Útbrot með smáum vökvafylltum blöðrum, koma fram á rauðri húð, einkenni veirusýkingar sem getur hugsanlega verið alvarleg (ristill)
- Veirusýking í augum (augnristill)
- Stafýlókokkasýkingar
- Bakteríur í blóðinu (streptókokka bakteríudreyri)

- Viðvarandi þreyta, tíðar eða alvarlegar sýkingar, að blæða auðveldlega, þyngdartap (hugsanleg einkenni krabbameins í beinmerg) (brátt mergfrumuhvítblæði, bráðahvítblæði og langvinnt mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði)
- Krabbamein í beinmerg sem veldur vanmynduðum blóðfrumum eða frumum sem ekki starfa eðlilega, ásamt einkennum blóðleysis (þrálát frumufæð með einlínumisvexti)
- Blóðleysi af völdum nýrnasjúkdóms (nýrnatengt blóðleysi)
- Verkir í beinum eða beinbrot, þreyta, auknar sýkingar, breytingar á tíðni þvagláta, ringlun, þorsti, ógleði eða uppköst, þyngdartap (hugsanleg einkenni beinmergsbilunar)
- Blæðing og/eða mar undir húð (hugsanleg einkenni blóðflagnafæðar) (blóðflagnafæðarpurpuri)
- Útbrot, kláði, ofsakláði, mæði eða erfiðleikar við öndun, hvæsandi öndun eða hósti, vægur svimi, sundl, breytingar á stigum meðvitundar, lágþrýstingur, með eða án vægs útbreidds kláða, roði í húð, bólga í andliti/hálsi, blámi á vörum, tungu eða húð (einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða) (ofnæmi)
- Mikill þorsti, mikið þvagmagn, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi, þreyta (einkenni mikils magns sykurs í blóði) (sykursýki)
- Roðnun, roði í andliti og skyndileg hitasteypa í andliti sem stundum er ruglað saman við hitakóf tengd breytingaskeiði, niðurgangur, hraður hjartsláttur, hvæsandi öndun, skyndilegt blóðþrýstingsfall (hugsanleg einkenni krabbalífkiskreppu (carcinoid crisis))
- Ógleði, svitamyndun, máttleysi, sundl, skjálfti, höfuðverkur (einkenni lágs blóðsykurs)
- Hröð og grunn öndun, ringlun, þreyta, höfuðverkur, syfja, lystarleysi, gula, aukinn hjartsláttartíðni, hugsanleg einkenni efnaskiptablóðsýringar sem kemur fram þegar líkaminn framleiðir umframmagn af sýru eða þegar nýrun fjarlægja ekki nægilega mikla sýru úr líkamanum (efnaskiptablóðsýring)
- Að sjá, skynja eða heyra hluti sem eru ekki til staðar (ofskynjanir)
- Breytt stig meðvitundar vegna lifrabilunar (hugsanlegt einkenni lifrarheilakvilla)
- Þrýstingur á mænutaugar sem getur verið af völdum æxlis eða annarrar meinsemdar (samfall hryggjarliða)
- Óreglulegur hjartsláttur (gáttatif)
- Skyndilegur verkur fyrir brjósti ásamt þrýstingi, þreyta, óreglulegur hjartsláttur (hugsanleg einkenni hjartaáfalls) (hjartadrep)
- Verkur fyrir brjósti ásamt þrýstingi (hugsanleg einkenni hjartavandamáls) (hjartaöng)
- Að hníga niður vegna hjartavandamáls sem á sama tíma getur fylgt andnað, fölvi, kaldur sviti og munnþurrkur (hjartalost)
- Sundl, yfirlið þegar staðið er upp, blóðþrýstingsfall þegar staðið er (réttstöðulágþrýstingur)
- Æð bólgnar eða verður rauð (einkenni bláæðabólgu)
- Brjóstverkur, hósti, hiksti, hröð öndun (einkenni vökvasöfnunar milli vefjalaga sem þekja holið á milli lungna og brjósthol) (fleiðruvökvi)
- Bólga í kvið vegna vökvasöfnunar (skinholsvökvi)
- Hægðatregða, þaninn kviður, kviðverkir (garnateppa)
- Niðurgangur, kviðverkir, hiti (hugsanleg einkenni ristilbólgu)
- Uppköst, ropi, verkir í efri og neðri hluta kviðar, með eða án ógleði og uppkasta (hugsanleg einkenni bólgu í brisi) (bráð brisbólga)
- Blóðug uppköst (blóðuppköst)
- Bráðir verkir og bólga í kvið vegna vökvasöfnunar (skinholsvökvi vegna blæðingar)
- Kviðverkir, almennur lasleiki (garnastífla)
- Lækkuð gildi brisensíma í blóði
- Gul húð og augu, ógleði, lystarleysi, dökkt þvag (einkenni lifrarsjúkdóms) (lifrarfrumuskaði)
- Gul augu eða húð (einkenni lifrarsjúkdóms) (gallteppa)
- Blóðsókn í lifur
- Lifrabilun
- Brátt forstig nýrnabilunar
- Dauði
- Viðbeinsbrot

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Protí í andliti/hálsi og/eða öndunarerfiðleikar (einkenni ofnæmisbjúgs)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan. Láttu lækninn eða annan heilbrigðisstarfsmann vita ef þessar aukaverkanir verða alvarlegar.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Lystarleysi
- Ógleði
- Uppköst
- Þreyta

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Mikill þorsti, mikið þvagmagn, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi (einkenni mikils magns sykurs í blóði)
- Svefntruflanir
- Sundl
- Truflun á bragðskyni (bragðskynstruflun)
- Höfuðverkur
- Orkuleysi, þreyta (svefnþrunging)
- Höfuðverkur, sundl (einkenni háls blóðþrýstings)
- Andlitsroði og hitasteypur
- Mæði, erfið öndun (andþyngsli)
- Bólga, seddutilfinning
- Niðurgangur
- Magaverkur
- Hægðatregða
- Verkur í efri hluta maga
- Meltingartruflanir, verkur eða óþægileg tilfinning fyrir miðju í efri hluta magans (meltingarónot)
- Magaverkur, ógleði (magabólga)
- Gul húð og augu, hugsanleg einkenni óeðlilega mikils magns gallitarefnis (gallrauða) í blóði
- Hárlos
- Verkir í vöðvum, beinum eða liðum
- Vöðvakrampar
- Blóð í þvagi
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á þvagi (sermisprótein til staðar)
- Húðviðbrögð eins og roði eða bólga og verkur á stungustað
- Bólgnar hendur, ökkjar eða fætur (bjúgur í útlimum)
- Verkur á stungustað
- Kuldahrollur
- Þreyta, kuldahrollur, særindi í hálsi, lið- eða vöðvaverkir (flensulík veikindi)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Útferð úr auga ásamt kláða, roða og bólgu (einkenni tárubólgu)
- Sársaukafull og tíð þvaglát (hugsanleg einkenni blóðrubólgu)
- Flensueinkenni eins og þreyta, kuldahrollur, særindi í hálsi, lið- og vöðvaverkir (inflúensa)
- Þyngdaraukning, þreyta, hárlos, vöðvaslappleiki, kuldatilfinning (einkenni vanvirks skjaldkirtils) (skjaldvakabrestur)
- Bein- og liðverkir, óhófleg þvaglát, kviðverkir, máttleysi, þreyta (einkenni ofvirks kalkkirtils) (kalkvakaóhóf)
- Ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, skýjað þvag, þreyta og/eða óþægindi í liðum í tengslum við óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum - mikið magn kalíums, þvagsýru og fosfórs og lítið magn kalsíums í blóði (einkenni deyjandi krabbameinsfrumna) (æxlislýsuheilkenni)

- Mikil tilfinningaleg vanlíðan, áhyggjur (kvíði)
- Vistarfiring
- Að finnast skordýr vera skríða á húðinni
- Náladofi (stungu-, sviða-, fiðrings- eða dofatilfinning)
- Truflun á lyktarskyni (lyktarglöp)
- Syfja (svefnhöfgi)
- Augnsjúkdómar
- Sundl, tilfinning fyrir því að allt snúist (svimi)
- Hraður eða óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttarónot)
- Roði og/eða hitasteypur í andliti vegna vikkunar æða (æðavíkkun)
- Kuldi á höndum og fótum
- Föl húð (fölví)
- Særindi í hálsi (verkur í munni og koki)
- Aukin hrákamyndun
- Köfnunartilfinning
- Munnþurrkur
- Vindgangur
- Verkir í meltingarvegi
- Sár í munni ásamt bólgu í tannholdi (munnbólga)
- Skær rautt blóð í hægðum (blóð í hægðum)
- Magaóþægindi
- Blæðing frá endaparmi
- Svartar hægðir (sortusaur)
- Verkir í neðri hluta kviðar
- Útbrot
- Húðþurrkur
- Bólga í andliti
- Mikil svitamyndun (ofsviti)
- Útbreiddur kláði
- Óeðlilegar niðurstöður þvagrannsóknna (hvítfrumur til staðar)
- Ósjálfráður þvagleki (þvagleki)
- Rannsóknaniðurstöður sem benda til nýrnasjúkdóms (minnkaður gaukulsíunarhraði)
- Nýrnasjúkdómur
- Skerðing á nýrnastarfsemi
- Óeðlilegt hersli, þroti eða hnútur á húðinni á stungustaðnum (þykkun á stungustað)
- Þreyta, óþægindi fyrir brjósti, verkur, hjartsláttarónot (hugsanleg einkenni hjartasjúkdóms) (óþægindi fyrir brjósti)
- Brjóstverkur
- Hiti
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Verkir
- Óvanaleg líðan
- Þyngdartap
- Líkamleg fötlun

Meðan á meðferð með Lutathera stendur geta komið fram aukaverkanir sem koma fram sem óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknunum sem geta gefið læknum vísbendingar um starfsemi sumra líffæra þinna.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Há gildi eftirtalinna ensíma:
 - Gammaglútamýltransferasa, alanín-amínótransferasa, aspartat-amínótransferasa, alkalísks fosfatasa í blóði
- Há gildi kreatíníns í blóði
- Lág gildi magnesíums og natríums í blóði

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Há gildi eftirtalinna ensíma:
 - Kreatín fosfókínasa í blóði sem getur bent til vöðvaskemmda, t.d. á hjarta
 - Laktat dehydógenasa í blóði sem segir til um heilbrigði ákveðinna líffæra
- Lág gildi kalíums, fosfats, kalsíums og albúmíns í blóði
- Há gildi natríums, kalsíums, þvagefnis, sykraðs blóðrauða, katekólamína og CRP (c-reactive protein) í blóði
- Lág gildi rauðra blóðfrumna (lækkað blóðkornahlutfall)
- Prótein í þvagi

Meðan á meðferð með Lutathera stendur gætir þú þurft á skurðaðgerð/læknisaðgerð að halda

Algengar

- Blóðgjöf

Sjaldgæfar

- Að tæma vökva úr lífhimnuholi, svæðið milli kviðveggar og líffæra
- Að sía blóðið til að losna við skaðleg úrgangsefni, umframmagn af salti og vatn (skilun)
- Ísetning stoðnets
- Tæming graftarígerðar
- Ísetning slöngu í meltingarfæri
- Að safna stofnfrumum úr beinmerg (beinmergssöfnun)
- Að fjarlægja sepa innan úr ristli, einnig kallað digurgirmi (sepanám)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða geislalækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig Lutathera er geymt

Þú þarft ekki að geyma lyfið. Lyfið er geymt á ábyrgð sérfræðings á viðeigandi stað. Geislavirk lyf verður að geyma í samræmi við gildandi reglur um geislavirk efni.

Eftirfarandi upplýsingar eru aðeins ætlaðar sérfræðingnum:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Lutathera eftir fyrningardagsetningu og tímasetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP.
- Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn jónandi geislun (blývörn).

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lutathera inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíð. Einn ml af innrennslislausn inniheldur 370 MBq af lútesín (^{177}Lu) oxodótreótíði á degi og tíma kvörðunar.
- Önnur innihaldsefni eru: ediksýra, natríumasetat, díhýdroxýbensósýra (gentisic sýra), askorbínsýra, pentetsýra, natríumklóríð, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, „Lutathera inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Lutathera og pakkingastærðir

Lutathera er tær, litlaus eða aðeins gulleit innrennslislausn sem er afhent í glæru, litlausu hettuglasi úr gleri af tegund I, sem er lokað með brómóbútyl gúmmítappa og álinnsigli.

Hvert hettuglas inniheldur rúmmál á bilinu 20,5 til 25,0 ml af lausn, sem svarar til 7.400 MBq virkni á degi og tíma innrennslis.

Hettuglasið er geymt í blýíláti til geislavarnar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

M.G.P. spol. s r.o.
Tel: +420 602 303 094

Magyarország

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

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Tel: +49 911 2730

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Italia

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Tel: +39 0125 561211

Κύπρος

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 22920 63900

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

Nederland

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

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Advanced Accelerator Applications
Francija
Tel: +33 1 55 47 63 00

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Samantektin á eiginleikum lyfs fyrir Lutathera er afhent sem sérstakt skjal í umbúðum lyfsins, en tilgangur hennar er að veita heilbrigðisstarfsmönnum aðrar vísindalegar og hagnýtar upplýsingar til viðbótar um gjöf og notkun þessa geislavirka lyfs.

Nánari upplýsingar er að finna í samantektinni á eiginleikum lyfsins.