

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 370 MBq lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide op de datum en het tijdstip van kalibratie.

De totale hoeveelheid radioactiviteit per injectieflacon voor éénmalig gebruik is 7.400 MBq op de datum en het tijdstip van de infusie. Gezien de vaste volumetrische activiteit van 370 MBq/ml op de datum en het tijdstip van kalibratie, varieert het volume van de oplossing in de injectieflacon tussen 20,5 en 25,0 ml om de vereiste hoeveelheid radioactiviteit op de datum en het tijdstip van de infusie te verschaffen.

Fysische eigenschappen

Lutetium-177 heeft een halfwaardetijd van 6,647 dagen. Lutetium-177 vervalt door emissie van β^- tot stabiel hafnium-177, waarbij het meest voorkomende β^- (79,3%) een maximale energie van 0,498 MeV heeft. De gemiddelde bèta-energie bedraagt ongeveer 0,13 MeV. Ook wordt er laagenergetische gammastraling uitgezonden, bijvoorbeeld van 113 keV (6,2%) en 208 keV (11%).

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat maximaal 0,14 mmol (3,2 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lutathera is geïndiceerd voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde, progressieve, goed gedifferentieerde (G1 en G2), somatostatinereceptor-positieve gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NETs) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Belangrijke veiligheidsinstructies

Lutathera mag uitsluitend worden toegediend door personen die bevoegd zijn om radiofarmaca te hanteren in aangewezen klinische omgevingen (zie rubriek 6.6) en na evaluatie van de patiënt door een gekwalificeerde arts.

Patiëntidentificatie

Alvorens de behandeling met Lutathera op te starten, moet beeldvorming van somatostatinerceptoren (scintigrafie of positronemissietomografie [PET]) de overexpressie van deze receptoren in het tumorweefsel bevestigen, waarbij de opname door de tumor ten minste even hoog moet zijn als de normale opname in de lever.

Dosering

Volwassenen

Het aanbevolen behandelingsschema voor Lutathera bij volwassenen bestaat uit 4 infusies van elk 7.400 MBq. Het aanbevolen interval tussen elke toediening is 8 weken (± 1 week).

Informatie over dosisaanpassingen om ernstige of ondraaglijke bijwerkingen te behandelen, wordt gegeven in de desbetreffende rubriek hieronder.

Aminozuuroplossing

Om de nieren te beschermen moet gedurende 4 uur een aminozuuroplossing die L-lysine en L-arginine bevat intraveneus worden toegediend (zie samenstelling in tabellen 1 en 2). De infusie van de aminozuuroplossing moet 30 minuten vóór aanvang van de infusie van Lutathera worden opgestart. Infusie van de aminozuuroplossing en Lutathera via een afzonderlijke veneuze toegangsweg in elk van de armen van de patiënt heeft de voorkeur. Als twee intraveneuze lijnen echter niet mogelijk zijn vanwege een slechte veneuze toegang of institutionele/klinische voorkeur, kunnen de aminozuuroplossing en Lutathera via dezelfde lijn via een driewegkraan worden geïnfundeerd, rekening houdend met de stroomsnelheid en het behoud van de veneuze toegang. De dosis van de aminozuuroplossing mag niet worden verlaagd, zelfs niet als een lagere dosis Lutathera wordt toegediend.

Een aminozuuroplossing die alleen L-lysine en L-arginine bevat in de hoeveelheden gespecificeerd in tabel 1, wordt gezien als het voorkeursgeneesmiddel vanwege het lagere totale volume dat geïnfundeerd moet worden en de lagere osmolaliteit.

De aminozuuroplossing kan worden bereid als magistrale bereiding, in overeenstemming met de goede praktijken van het ziekenhuis voor de bereiding van steriele geneesmiddelen en in overeenstemming met de samenstelling die staat vermeld in tabel 1.

Tabel 1 Samenstelling van de magistrale aminozuuroplossing

Stof	Hoeveelheid
L-lysine HCl	25 g*
L-arginine HCl	25 g**
0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie, of water voor injecties	1 liter
* gelijk aan 20,0 g L-lysine	
** gelijk aan 20,7 g L-arginine	

Er kunnen ook in de handel verkrijgbare aminozuuroplossingen worden gebruikt als ze in overeenstemming zijn met de specificatie die staat beschreven in tabel 2.

Tabel 2 Specificatie van in de handel verkrijgbare aminozuuroplossingen

Kenmerk	Specificatie
L-lysine HCl	Tussen 18 en 25 g*
L-arginine HCl	Tussen 18 en 25 g**
Volume	1 tot 2 liter
Osmolaliteit	< 1.200 mosmol/kg
* gelijk aan 14,4-20 g L-lysine ** gelijk aan 14,9-20,7 g L-arginine	

Monitoren van de behandeling

Vóór elke toediening en tijdens de behandeling met Lutathera zijn laboratoriumtests vereist om de toestand van de patiënt te beoordelen en het behandelprotocol indien nodig aan te passen (dosis, infusie-interval, aantal infusies) (zie tabel 3).

De laboratoriumtests die vóór elke infusie minimaal moeten worden uitgevoerd, zijn:

- Hematologie (hemoglobine [Hb], aantal witte bloedcellen met differentiële tellingen, aantal bloedplaatjes)
- Nierfunctie (serumcreatinine en creatinineklaring volgens Cockcroft-Gault-formule)
- Leverfunctie (alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT], serumalbumine, internationale genormaliseerde ratio [INR] en bilirubine)

Deze laboratoriumtests dienen te worden uitgevoerd ten minste eenmaal in de 2 tot 4 weken voorafgaand aan de toediening, en kort vóór de toediening. Er wordt ook aanbevolen om deze tests uit te voeren om de 4 weken gedurende ten minste 3 maanden na de laatste infusie van Lutathera en vervolgens om de 6 maanden, om mogelijke uitgestelde bijwerkingen te kunnen opsporen (zie rubriek 4.8). Het is mogelijk dat de dosering op basis van de testresultaten moet worden gewijzigd (zie tabel 3).

Dosiswijziging

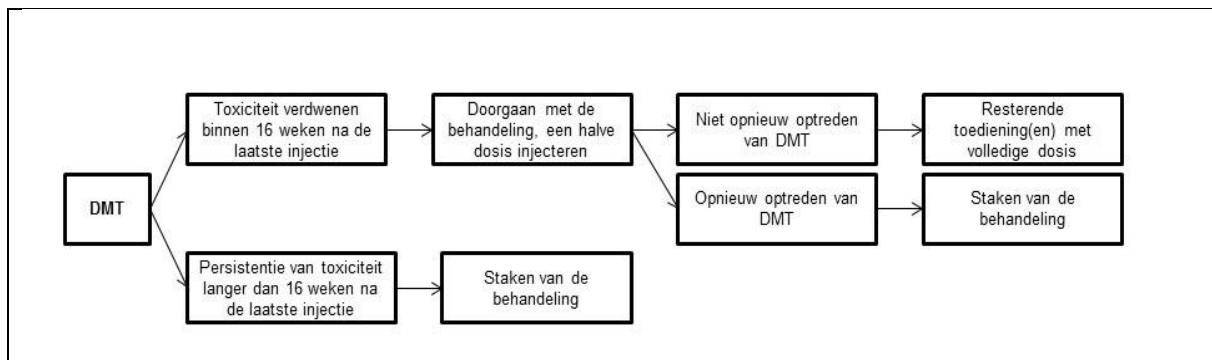
Voor de behandeling van ernstige of ondraaglijke bijwerkingen kan een tijdelijke onderbreking van de dosis (een verlenging van het doseringsinterval van 8 weken tot 16 weken), een dosisverlaging of permanente stopzetting van de behandeling met Lutathera nodig zijn (zie tabel 3 en figuur 1).

Tabel 3 Aanbevolen dosisaanpassingen van Lutathera bij het optreden van bijwerkingen

Bijwerking	Ernst van de bijwerking	Dosisaanpassing
Trombocytopenie	Eerste optreden van: Graad 2 (bloedplaatjes $< 75-50 \times 10^9/l$) Graad 3 (bloedplaatjes $< 50-25 \times 10^9/l$) Graad 4 (bloedplaatjes $< 25 \times 10^9/l$)	Onderbreek de dosis tot volledige of gedeeltelijke resolutie (graad 0 tot 1). Hervat Lutathera met 3.700 MBq (100 mCi) bij patiënten met volledige of gedeeltelijke resolutie. Als een verlaagde dosis niet leidt tot trombocytopenie van graad 2, 3 of 4, dien dan Lutathera toe in een hoeveelheid van 7.400 MBq (200 mCi) als volgende dosis. Staak Lutathera definitief voor trombocytopenie graad 2 of hoger waarvoor een doseringsinterval van meer dan 16 weken nodig is.
	Terugkerende graad 2, 3 of 4	Staak Lutathera definitief.
Anemie en neutropenie	Eerste optreden van anemie: Graad 3 (Hb $< 8,0$ g/dl); transfusie geïndiceerd Graad 4 (levensbedreigende situatie) Eerste optreden van neutropenie: Graad 3 (absoluut aantal neutrofielen [ANC] $< 1,0-0,5 \times 10^9/l$) Graad 4 (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$)	Onderbreek de dosis tot volledige of gedeeltelijke resolutie (graad 0, 1 of 2). Hervat Lutathera met 3.700 MBq (100 mCi) bij patiënten met volledige of gedeeltelijke resolutie. Als een verlaagde dosis niet leidt tot anemie of neutropenie van graad 3 of 4, dien dan Lutathera toe in een hoeveelheid van 7.400 MBq (200 mCi) als volgende dosis. Staak Lutathera definitief voor anemie en neutropenie van graad 3 of hoger waarvoor een doseringsinterval van meer dan 16 weken nodig is.
	Terugkerende graad 3 of 4	Staak Lutathera definitief.
Niertoxiciteit	Eerste optreden van: • Creatinineklaring van minder dan 40 ml/min, berekend met Cockcroft-Gault-formule met het werkelijke lichaamsgewicht, of • Een toename van 40% ten opzichte van de uitgangswaarde van de serumcreatinine, of • Een afname van 40% ten opzichte van de uitgangswaarde van de creatinineklaring, berekend met Cockcroft-Gault-formule met het werkelijke lichaamsgewicht	Onderbreek de dosis tot resolutie of terugkeer naar de uitgangswaarde. Hervat Lutathera met 3.700 MBq (100 mCi) bij patiënten met resolutie of terugkeer naar de uitgangswaarde. Als een verlaagde dosis niet leidt tot niertoxiciteit, dien dan Lutathera toe in een hoeveelheid van 7.400 MBq (200 mCi) als volgende dosis. Staak Lutathera definitief voor niertoxiciteit waarvoor een doseringsinterval van meer dan 16 weken nodig is.
	Terugkerende niertoxiciteit	Staak Lutathera definitief.

Levertoxiciteit	Eerste optreden van: - Bilirubinemie groter dan 3 keer de bovengrens van normaal (graad 3 of 4), of - Albuminemie minder dan 30 g/l met INR > 1,5	Onderbreek de dosis tot resolutie of terugkeer naar de uitgangswaarde. Hervat Lutathera met 3.700 MBq (100 mCi) bij patiënten met resolutie of terugkeer naar de uitgangswaarde. Als een verlaagde dosis Lutathera niet leidt tot levertoxiciteit, dien dan Lutathera toe in een hoeveelheid van 7.400 MBq (200 mCi) als volgende dosis. Staak Lutathera definitief voor levertoxiciteit waarvoor een doseringsinterval van meer dan 16 weken nodig is.
	Terugkerende hepatotoxiciteit	Staak Lutathera definitief.
Elke andere CTCAE* graad 3 of graad 4 bijwerking ¹	Eerste optreden van graad 3 of 4	Onderbreek de dosis tot volledige of gedeeltelijke resolutie (graad 0 tot 2). Hervat Lutathera met 3.700 MBq (100 mCi) bij patiënten met volledige of gedeeltelijke resolutie. Als een verlaagde dosis niet leidt tot toxiciteit van graad 3 of 4, dien dan Lutathera toe in een hoeveelheid van 7.400 MBq (200 mCi) als volgende dosis. Staak Lutathera definitief voor bijwerking van graad 3 of hoger waarvoor een doseringsinterval van meer dan 16 weken nodig is.
	Terugkerende graad 3 of 4	Staak Lutathera definitief.
¹ Geen dosisaanpassing vereist voor hematologische toxiciteiten graad 3 of graad 4 uitsluitend vanwege lymfopenie. * CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , National Cancer Institute		

Figuur 1 Overzicht van instructies voor dosiswijzigingen



DMT: *dosismodificerende toxiciteit*

Andere redenen om een tijdelijke onderbreking van de dosis Lutathera te overwegen, zijn onder meer het optreden van een bijkomende ziekte (bijv. urineweginfectie), die naar oordeel van de arts de risico's gerelateerd aan de toediening van Lutathera zou kunnen verhogen en die moet worden verholpen of gestabiliseerd voordat de behandeling kan worden hervat; of een grote operatie, in het geval waarvan de behandeling gedurende 12 weken na de operatiedatum moet worden onderbroken.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar of ouder aangezien klinische ervaring geen verschillen in responsen tussen ouderen en jongere patiënten heeft vastgesteld. Aangezien er een verhoogd risico op het ontstaan van hematotoxiciteit is beschreven bij oudere patiënten (≥ 70 jaar), is een nauwlettende follow-up in deze populatie echter raadzaam om de dosis snel aan te kunnen passen (DMT).

Nierfunctiestoornis

De toe te dienen activiteit aan patiënten met een nierfunctiestoornis dient zorgvuldig te worden overgewogen, aangezien deze patiënten mogelijk aan een verhoogde hoeveelheid straling worden blootgesteld. Er is geen onderzoek gedaan naar het farmacokinetische profiel en de veiligheid van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide bij patiënten die bij aanvang een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min met Cockcroft-Gault-formule) of terminale nierinsufficiëntie hebben. Behandeling met Lutathera bij patiënten met nierfalen met creatinineklaring < 30 ml/min is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Behandeling met Lutathera bij patiënten met een creatinineklaring < 40 ml/min bij aanvang (met Cockcroft-Gault-formule) wordt niet aanbevolen. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring ≥ 40 ml/min bij aanvang. Aangezien echter bekend is dat dit geneesmiddel hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden, dient de nierfunctie tijdens de behandeling vaker gecontroleerd te worden aangezien deze patiënten een groter risico op toxiciteit kunnen lopen. Voor aanvullende details over de behandeling van patiënten met niertoxiciteit, zie tabel 3 in rubriek 4.2 en rubriek 4.4.

Leverfunctiestoornis

De toe te dienen activiteit aan patiënten met een leverfunctiestoornis dient zorgvuldig te worden overgewogen, aangezien deze patiënten mogelijk aan een verhoogde hoeveelheid straling worden blootgesteld. Er is geen onderzoek gedaan naar het farmacokinetische profiel en de veiligheid van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis bij aanvang (totaal bilirubine > 3 maal de bovengrens van normaal, ongeacht het ASAT-niveau). Patiënten met leverinsufficiëntie bij aanvang met ofwel totaal bilirubine > 3 keer de bovengrens van normaal ofwel albuminemie < 30 g/l en INR $> 1,5$, mogen alleen met Lutathera worden behandeld na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis bij aanvang.

Voor aanvullende details over de behandeling van patiënten met levertoxiciteit, zie tabel 3 in rubriek 4.2 en rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Lutathera bij pediatrische patiënten voor de indicatie van behandeling van GEP-NETs (met uitzondering van neuroblastoom, neuroganglioblastoom en feochromocytoom).

Wijze van toediening

Lutathera is voor intraveneus gebruik. Het is een gebruiksklaar radiofarmacon, uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Toedieningsinstructies

De zwaartekrachtmethode, de peristaltische pompmethode of de spuitpompmethode kunnen worden gebruikt voor toediening van de aanbevolen dosis. Behandelende beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg kunnen andere methoden gebruiken die geschikt en veilig worden geacht, met name wanneer dosisverlaging vereist is.

Bij gebruik van de zwaartekrachtmethode of de peristaltische pompmethode moet Lutathera rechtstreeks vanuit de originele verpakking worden geïnfundeerd. De peristaltische pompmethode of de spuitpompmethode moet worden gebruikt bij toediening van een verlaagde dosis Lutathera na dosisaanpassing vanwege een bijwerking (zie tabel 3 in rubriek 4.2). Het gebruik van de zwaartekrachtmethode om een verlaagde dosis Lutathera toe te dienen, kan ertoe leiden dat het onjuiste volume Lutathera wordt toegediend als de dosis vóór toediening niet wordt aangepast. Voorzorgsmaatregelen voor stralingsveiligheid moeten in acht worden genomen, ongeacht de gebruikte toedieningsmethode (zie rubriek 6.6).

De volgende tabel vat de hele toedieningsprocedure voor Lutathera samen:

Tabel 4 Procedure voor toediening van het anti-emeticum, de aminozuuroplossing en Lutathera

Toegediende middelen	Starttijd (min)	Infusiesnelheid (ml/uur)	Duur
Anti-emeticum	Ten minste 30 minuten voorafgaand aan de aminozuuroplossing	Volgens voorschriftinformatie	Volgens voorschriftinformatie
Aminozuuroplossing, ofwel ex tempore bereid (1 liter) of in de handel verkrijgbaar (1 tot 2 liter)	0	250-500 afhankelijk van het volume	4 uur
Lutathera met 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie	30	Tot 400	30 ± 10 minuten

Voor instructies over de bereidingswijze en intraveneuze toedieningswijzen, zie rubriek 12.

Voor aanbevelingen in geval van extravasatie, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer een zwangerschap niet is uitgesloten (zie rubriek 4.6).
- Nierfalen met een creatinineklaring van < 30 ml/min.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om het vereiste therapeutische effect te bereiken.

Gezien het werkingsmechanisme en het tolerantieprofiel van Lutathera, wordt het niet aanbevolen om de behandeling met Lutathera te starten bij patiënten met somatostatinerceptor-negatieve of gemengde viscerale laesies volgens beeldvorming van de somatostatinerceptor.

Myelosuppressie

Vanwege de mogelijkheid van hematologische bijwerkingen, moet het bloedbeeld worden gecontroleerd bij aanvang en voorafgaand aan elke dosis Lutathera tijdens de behandeling en totdat de eventuele toxiciteit is verdwenen (zie rubriek 4.2). Patiënten met een verminderde beenmergfunctie en patiënten die eerder chemotherapie of externe radiotherapie hebben ondergaan (waarbij meer dan 25% van het beenmerg betrokken is), lopen mogelijk een hoger risico op hematologische toxiciteit tijdens behandeling met Lutathera. De behandeling van patiënten met een ernstig verminderde hematologische functie bij aanvang en tijdens de behandeling (bijv. Hb < 4,9 mmol/l of 8 g/dl, bloedplaatjes < $75 \times 10^9/l$, of leukocyten < $2 \times 10^9/l$) wordt niet aanbevolen, tenzij uitsluitend vanwege lymfopenie.

Myelodysplastisch syndroom en acute leukemie

Myelodysplastisch syndroom (MDS) met late aanvang en acute leukemie (AL) zijn waargenomen na behandeling met Lutathera (zie rubriek 4.8), die ongeveer 29 maanden (9-45) in het geval van MDS en 55 maanden (32-125) in het geval van AL na de eerste Lutathera-infusie optraden. De etiologie van deze therapiegerelateerde secundaire myeloïde neoplasma's (t-MNs) is onduidelijk. Factoren zoals leeftijd > 70 jaar, verminderde nierfunctie, cytopeniën bij aanvang, eerder aantal therapieën, eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (met name alkyliserende middelen) en eerdere radiotherapie worden gesuggereerd als mogelijke risico's en/of voorspellende factoren voor MDS/AL.

Niertoxiciteit

Omdat lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide vrijwel uitsluitend via het renale systeem wordt uitgescheiden, is het verplicht om gelijktijdig een aminozuuroplossing met de aminozuren L-lysine en L-arginine toe te dienen. De aminozuuroplossing zal helpen de reabsorptie van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide door de proximale tubuli te verminderen, hetgeen leidt tot een aanzienlijke vermindering van de dosis geabsorbeerd door de nieren (zie rubriek 4.2). Wanneer de aanbevolen gelijktijdige infusie van aminozuuroplossing wordt toegediend over een tijdspanne van 4 uur, is een gemiddelde vermindering van de blootstelling aan straling voor de nieren van ongeveer 47% gemeld.

Patiënten moeten worden aangemoedigd om gehydrateerd te blijven en regelmatig te plassen vóór, op de dag van en de dag na toediening van Lutathera (bijv. 1 glas water elk uur).

De nierfunctie, zoals bepaald door serumcreatinine en berekende creatinineklaring volgens Cockcroft-Gault-formule, moet worden beoordeeld bij het begin van, tijdens en ten minste gedurende het eerste jaar na de behandeling (zie rubriek 4.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie bij aanvang, of met afwijkingen van de nieren of urinewegen kunnen een verhoogd risico op toxiciteit lopen als gevolg van een verhoogde blootstelling aan straling (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min dient ook rekening te worden gehouden met een verhoogd risico op voorbijgaande hyperkaliëmie vanwege de aminozuuroplossing (zie Specifieke waarschuwingen en voorzorgen met betrekking tot de gelijktijdig toegediende nierbeschermende aminozuuroplossing).

Levertoxiciteit

Aangezien veel patiënten die worden doorgestuurd voor behandeling met Lutathera levermetastasen hebben, kan het gebruikelijk zijn om patiënten te zien die in het begin al een veranderde leverfunctie hebben. Patiënten met levermetastasen of reeds bestaande gevorderde leverfunctiestoornis lopen mogelijk een verhoogd risico op levertoxiciteit door blootstelling aan straling. Daarom wordt aanbevolen om tijdens de behandeling ALAT, ASAT, bilirubine, albumine in het serum en INR regelmatig te controleren (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheid

GevalLEN van overgevoelighedsreacties (inclusief geïsoleerde gevallen van angio-oedeem) zijn gemeld in de postmarketingsetting bij patiënten die met Lutathera werden behandeld (zie rubriek 4.8). In het geval van ernstige overgevoelighedsreacties, moet de lopende Lutathera-infusie onmiddellijk worden stopgezet. Geschikte geneesmiddelen en apparatuur om dergelijke reacties te behandelen, moeten beschikbaar zijn voor onmiddellijk gebruik.

Misselijkheid en braken

Om behandelingsgerelateerde misselijkheid en braken te voorkomen, dient ten minste 30 minuten voor aanvang van de infusie van de aminozuuroplossing een intraveneuze bolus met een anti-emeticum te worden geïnjecteerd om de volledige anti-emetische werkzaamheid te bereiken (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van somatostatineanalogen

Somatostatine en de analogen binden competitief aan somatostatinerceptoren en kunnen de werkzaamheid van Lutathera verstoren (zie rubriek 4.5).

Neuro-endocriene hormonale crises

Crises als gevolg van overmatige afgifte van hormonen of biologisch actieve stoffen kunnen optreden na behandeling met Lutathera, daarom dient in sommige gevallen een nacht observatie van patiënten in het ziekenhuis te worden overwogen (bijv. patiënten met een slechte farmacologische symptoombestrijding). In geval van hormonale crises zijn aanbevolen behandelingen: intraveneuze hooggedoseerde somatostatineanalogen, intraveneus vocht, corticosteroïden, en correctie van een verstoorde elektrolytenhuishouding bij patiënten met diarree en/of braken.

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom is gemeld na behandeling met geneesmiddelen die lutetium-177 bevatten. Patiënten met een voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie en een hoge tumorlast kunnen een hoger risico hebben en dienen met meer voorzichtigheid behandeld te worden. Bij aanvang van en tijdens de behandeling dienen de nierfunctie ende elektrolytenbalans te worden beoordeeld.

Regels voor bescherming tegen radioactieve straling

Patiënten die worden behandeld met Lutathera dienen uit de buurt van anderen te worden gehouden tijdens de toediening en totdat de door de toepasselijke wetgeving vastgelegde stralingsemissiegrenzen zijn bereikt, meestal binnen 4-5 uur na de toediening van het geneesmiddel. De zorgprofessional dient te bepalen wanneer de patiënt de gecontroleerde ruimte van het ziekenhuis mag verlaten, d.w.z. wanneer de blootstelling aan straling voor anderen de wettelijke drempels niet overschrijdt.

Patiënten moeten worden aangemoedigd om gehydrateerd te blijven (bijvoorbeeld 1 glas water per uur) en regelmatig te plassen vóór, op de dag van en de dag na toediening van Lutathera om de eliminatie te bevorderen. Zij dienen ook te worden aangemoedigd om elke dag ontlasting te hebben en zo nodig een laxermiddel te gebruiken. Urine en ontlasting dienen te worden verwijderd in overeenstemming met de nationale regelgeving.

Zolang de huid van de patiënt niet besmet is, zoals door lekkage van het infusiesysteem of door urine-incontinentie, is besmetting met radioactiviteit op de huid en in braaksel niet te verwachten. Er wordt echter aanbevolen om bij het uitvoeren van standaardzorg of onderzoeken met medische apparatuur of andere instrumenten die in contact komen met de huid (bijv. elektrocardiogram [ecg]), basisbeschermingsmaatregelen te nemen, zoals het dragen van handschoenen, het aanbrengen van het materiaal/de elektrode vóór aanvang van de radiofarmaceutische infusie, vervangen van het materiaal/de elektrode na de meting, en eventueel controleren van de radioactiviteit van de uitrusting na gebruik.

Voordat de patiënt wordt ontslagen, dient de patiënt te worden geïnstrueerd over de noodzakelijke regels voor bescherming tegen radioactieve straling bij contact met andere leden van hetzelfde huishouden en de algemene bevolking, en over de algemene voorzorgen die de patiënt tijdens dagelijkse activiteiten na de behandeling in acht moet nemen (zoals aangegeven in de volgende alinea en de bijsluiter) om blootstelling aan straling voor anderen tot een minimum te beperken.

Na elke toediening kunnen de volgende algemene aanbevelingen worden gevolgd, samen met nationale, lokale en institutionele procedures en regelgeving:

- Nauw contact (op minder dan 1 meter afstand) met andere mensen dient te worden beperkt gedurende 7 dagen.
- Voor kinderen en/of zwangere vrouwen moet het nauw contact (op minder dan 1 meter afstand) worden beperkt tot minder dan 15 minuten per dag gedurende 7 dagen.
- Patiënten dienen gedurende 7 dagen in een aparte slaapkamer te slapen die niet gedeeld wordt met anderen.
- Patiënten dienen gedurende 15 dagen in een aparte slaapkamer te slapen die niet gedeeld wordt met kinderen en/of zwangere vrouwen.

Aanbevolen maatregelen in geval van extravasatie

Waterproof wegwerphandschoenen dienen te worden gedragen. De infusie van het geneesmiddel moet onmiddellijk worden stopgezet en het toedieningshulpmiddel (katheter enz.) dient te worden verwijderd. De specialist voor nucleaire geneeskunde en de apotheker van het radioactieve geneesmiddel dienen te worden geïnformeerd.

Alle toedieningsmaterialen en -apparatuur dienen te worden bewaard om de resterende radioactiviteit en de daadwerkelijk toegediende activiteit te meten en de geabsorbeerde dosis dient te worden bepaald. Het gebied met extravasatie dient te worden afgetekend met een onuitwisbare pen en indien mogelijk dient er een foto van te worden gemaakt. Er wordt ook aanbevolen om de tijd van extravasatie en het geschatte volume van extravasatie te noteren.

Om de infusie van Lutathera voort te zetten is het verplicht om een nieuwe katheter te gebruiken en die indien mogelijk in een ader aan de contralaterale zijde te plaatsen.

Aan de zijde waar de extravasatie is opgetreden, kan geen aanvullend geneesmiddel worden toegediend.

Om de verspreiding van het geneesmiddel te versnellen en stagnering in weefsel te voorkomen, wordt aanbevolen de bloedsomloop te bevorderen door de aangedane arm omhoog te leggen. Afhankelijk van het geval kan aspiratie van de geëxtravaseerde vloeistof, een injectie met 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie om te spoelen en te verdunnen of het aanbrengen van warme kompressen of een hotpack op de infusieplaats om vasodilatatie te versnellen, worden overwogen.

Symptomen, in het bijzonder ontsteking en/of pijn, dienen te worden behandeld. Afhankelijk van de situatie dient de specialist voor nucleaire geneeskunde de patiënt te informeren over de risico's van letsel door extravasatie en advies te geven over de mogelijke behandeling en noodzakelijke follow-up. Het gebied met extravasatie moet regelmatig worden gecontroleerd totdat de patiënt is ontslagen uit het ziekenhuis. Afhankelijk van de ernst dient dit voorval te worden gemeld als bijwerking.

Patiënten met urine-incontinentie

Tijdens de eerste 2 dagen na toediening van dit geneesmiddel dienen speciale voorzorgsmaatregelen te worden genomen bij patiënten met urine-incontinentie om verspreiding van radioactieve besmetting te vermijden. Hieronder valt ook het hanteren van materialen die mogelijk met urine besmet zijn.

Patiënten met hersenmetastasen

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid bij patiënten met bekende hersenmetastasen, daarom moet bij deze patiënten het individuele baten-risicoprofiel worden beoordeeld.

Secundaire maligne neoplasma's

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met inductie van kanker en mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. De dosis straling als gevolg van therapeutische blootstelling kan resulteren in een hogere incidentie van kanker en mutaties. In alle gevallen is het noodzakelijk om ervoor te zorgen dat de risico's van de blootstelling aan straling kleiner zijn dan die van de ziekte op zich.

Andere patiënten met risicofactoren

Patiënten met een van de onderstaande aandoeningen zijn vatbaarder voor het ontwikkelen van bijwerkingen. Daarom wordt aanbevolen om dergelijke patiënten tijdens de behandeling vaker te controleren. Zie tabel 3 in het geval van dosisaanpassing vanwege toxiciteit.

- Botmetastasen;
- Eerdere oncologische radiometabole therapieën met ¹³¹I-verbindingen of enige andere therapie waarbij niet-afgeschermd radioactieve bronnen worden gebruikt;
- Voorgeschiedenis van andere kwaadaardige tumoren, tenzij wordt aangenomen dat de patiënt gedurende ten minste 5 jaar in remissie is.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten worden geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na de laatste dosis Lutathera (zie rubriek 4.6).

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden moeten worden geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na de laatste dosis Lutathera (zie rubriek 4.6).

Specifieke waarschuwingen en voorzorgen met betrekking tot de gelijktijdig toegediende nierbeschermende aminozuuroplossing

Hyperkaliëmie

Een voorbijgaande verhoging van de serumkaliumspiegels kan optreden bij patiënten die arginine en lysine krijgen, die gewoonlijk binnen 24 uur na het begin van de infusie van de aminozuuroplossing terugkeren naar normale waarden. Patiënten met een verminderde creatinineklaring kunnen een verhoogd risico lopen op voorbijgaande hyperkaliëmie (zie "Niertoxiciteit" in rubriek 4.4).

De serumkaliumspiegels moeten vóór elke toediening met aminozuuroplossing worden getest. In geval van hyperkaliëmie moet de voorgeschiedenis van hyperkaliëmie en co-medicatie van de patiënt worden gecontroleerd. Hyperkaliëmie moet dienovereenkomstig worden gecorrigeerd voordat de infusie wordt gestart.

In het geval van reeds bestaande klinisch significante hyperkaliëmie, dient een tweede controle voorafgaand aan de infusie van de aminozuuroplossing te bevestigen dat hyperkaliëmie met succes is gecorrigeerd. De patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hyperkaliëmie, bijv. dyspnoe, zwakte, gevoelloosheid, pijn op de borst en cardiale manifestaties (geleidingsstoornissen en hartritmestoornissen). Voordat de patiënt wordt ontslagen, moet een electrocardiogram (ECG) worden gemaakt.

De vitale functies moeten tijdens de infusie worden gecontroleerd, ongeacht de serumkaliumspiegels bij aanvang. Patiënten moeten aangemoedigd worden om gehydrateerd te blijven (bijvoorbeeld 1 glas water per uur) en regelmatig te plassen vóór, op de dag van en de dag na toediening om de eliminatie van overtollig serumkalium te vergemakkelijken.

Als hyperkaliëmiësymptomen optreden tijdens de infusie van de aminozuuroplossing, moeten passende corrigerende maatregelen worden genomen. In geval van ernstige symptomatische hyperkaliëmie dient stopzetting van de infusie met aminozuuroplossing te worden overwogen, waarbij rekening moet worden gehouden met de risico-batenverhouding van nierbescherming versus acute hyperkaliëmie.

Hartfalen

Vanwege de kans op klinische complicaties die verband houden met volume-overbelasting, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van arginine en lysine bij patiënten met ernstig hartfalen gedefinieerd als klasse III of klasse IV in de NYHA-classificatie (*New York Heart Association*). Patiënten met ernstig hartfalen gedefinieerd als klasse III of klasse IV in de NYHA-classificatie mogen alleen worden behandeld na een zorgvuldige afweging van de baten en risico's, waarbij rekening wordt gehouden met het volume en de osmolaliteit van de aminozuuroplossing.

Metabole acidose

Metabole acidose is waargenomen bij complexe aminozuuroplossingen die werden toegediend als onderdeel van protocollen voor totale parenterale voeding (TPN). Verschuivingen in het zuur-base-evenwicht veranderen de balans van extracellulair-intracellulair kalium en de ontwikkeling van acidose kan gepaard gaan met een snelle stijging van het plasmakalium.

Bijzondere waarschuwingen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat maximaal 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Voor voorzorgsmaatregelen in verband met risico's voor het milieu, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Somatostatine-analogen

Somatostatine en de analogen ervan binden competitief aan somatostatinerceptoren en kunnen de werkzaamheid van Lutathera verstoren. Daarom dient toediening van langwerkende somatostatineanalogen binnen 30 dagen vóór de toediening van dit geneesmiddel vermeden te worden. Indien nodig kunnen patiënten worden behandeld met kortwerkende somatostatineanalogen tot 24 uur vóór de toediening van Lutathera.

Glucocorticoïden

Er zijn enkele aanwijzingen dat glucocorticoïden down-regulatie van subtype 2 somatostatinerceptoren (SSTR2) kunnen veroorzaken. Daarom dient herhaalde toediening van hoge doses glucocorticoïden tijdens behandeling met Lutathera uit voorzichtigheid vermeden te worden. Patiënten met een voorgeschiedenis van chronisch gebruik van glucocorticoïden dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op voldoende expressie van somatostatinerceptoren. Het is niet bekend of het intermitterende gebruik van glucocorticoïden ter voorkoming van misselijkheid en braken tijdens de toediening van Lutathera SSTR2-downregulatie zou kunnen veroorzaken. Uit voorzorg dienen glucocorticoïden ook als preventieve anti-emetische behandeling vermeden te worden. In het geval dat de behandeling die voorafgaand aan de infusie van de aminozuuroplossing wordt toegediend tegen misselijkheid en braken onvoldoende blijkt te zijn, kan één glucocorticoïddosis worden gebruikt, op voorwaarde dat deze niet wordt gegeven vóór het opstarten of binnen één uur na het einde van de Lutathera-infusie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer toediening van radiofarmaca aan een vrouw die zwanger kan worden, wordt overwogen, is het belangrijk om vast te stellen of de vrouw zwanger is. Van iedere vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat ze zwanger is, totdat het tegendeel is aangetoond. Bij enige twijfel over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, of erg onregelmatig menstrueert enz.) dienen alternatieve technieken zonder ioniserende straling (als die er zijn) aan de patiënt te worden aangeboden. Vóór het gebruik van Lutathera dient een zwangerschap te worden uitgesloten met een adequate/gevalideerde test.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Lutathera kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw.

Vrouwelijke vruchtbare patiënten moeten worden geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na de laatste dosis Lutathera.

Mannelijke patiënten met vruchtbare vrouwelijke partners moeten worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na de laatste dosis Lutathera.

Zwangerschap

Met lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide zijn geen onderzoeken naar de voortplantingsfunctie bij dieren uitgevoerd.

Indien er procedures met radionucliden bij zwangere vrouwen worden uitgevoerd, krijgt de foetus ook een dosis straling. Vanwege het risico dat is verboden aan de ioniserende straling is het gebruik van Lutathera gecontra-indiceerd tijdens een vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer zwangerschap niet is uitgesloten (zie rubriek 4.3). Zwangere vrouwen moeten worden gewezen op het risico voor een foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico als gevolg van ioniserende straling voor baby's die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding dient te worden vermeden tijdens behandeling met dit geneesmiddel. Indien behandeling met Lutathera tijdens de borstvoeding noodzakelijk is, moet het kind van de borst worden afgewend.

Vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de effecten van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen te bepalen. Ioniserende straling van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide kan mogelijk tijdelijke toxische effecten op vrouwelijke en mannelijke geslachtsklieren hebben. Als de patiënt na de behandeling kinderen wenst te krijgen, wordt genetisch advies aanbevolen. Als optie voor patiënten kan vóór de behandeling invriezen van sperma of eicellen worden besproken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lutathera heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Niettemin moet rekening gehouden worden met de algemene toestand van de patiënt en de mogelijke bijwerkingen van de behandeling voordat de patiënt voertuigen gaat besturen of machines gaat bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van Lutathera is gebaseerd op gepoolde gegevens van patiënten uit klinische onderzoeken (NETTER-1 fase III en Erasmus fase I/II Nederlandse patiënten) en uit 'compassionate use'-programma's.

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij patiënten die met Lutathera werden behandeld, waren misselijkheid en braken, wat optrad in het begin van de infusie bij respectievelijk 58,9% en 45,5% van de patiënten. De oorzakelijkheid van misselijkheid/braken wordt vertekend door het emetische effect van de gelijktijdige aminozuuroplossing die wordt toegediend om de nieren te beschermen.

Door de beenmergtoxiciteit van Lutathera hielden de meeste verwachte bijwerkingen verband met hematologische toxiciteit: trombocytopenie (25%), lymfopenie (22,3%), anemie (13,4%), pancytopenie (10,2%).

Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen die werden gemeld, waren vermoeidheid (27,7%) en verminderde eetlust (13,4%).

Op het moment van de definitieve NETTER-1-analyse, na een mediane follow-upduur van 76 maanden in elke onderzoeksarm, bleef het veiligheidsprofiel consistent met eerder gerapporteerde data.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden vermeld in tabel 5 volgens frequentie en MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC). De frequenties zijn gecategoriseerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 5 Frequentie van bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken en postmarketingbewaking

MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Conjunctivitis Ademhalingsweginfectie Cystitis Pneumonie Herpes zoster Oftalmische herpes zoster Griep Stafylokokkeninfecties Streptokokkenbacteriëmie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Refractaire cytopenie met dysplasie in verschillende cellijnen (myelodysplastisch syndroom)	Acute myeloïde leukemie Acute leukemie Chronische myelomonocyttaire leukemie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ² Lymfopenie ³ Anemie ⁴ Pancytopenie	Leukopenie ⁵ Neutropenie ⁶	Refractaire cytopenie met unilineage dysplasie Nefrogene anemie Beenmergfalen Trombocytopenische purpura	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	Angio-oedeem
Endocriene aandoeningen		Secundaire hypothyreoïdie	Hypothyreoïdie Diabetes mellitus Carcinoidcrisis Hyperparathyreoïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Hyperglykemie Dehydratie Hypomagnesiëmie Hyponatriëmie	Hypoglykemie Hypernatriëmie Hypofosfatemie Tumorlyssyndroom Hypercalciëmie Hypocalciëmie Hypoalbuminemie Metabole acidose	
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Angst Hallucinatie Desoriëntatie	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Dysgeusie Hoofdpijn ¹⁰ Lethargie Syncope	Formicatie Hepatische encefalopathie Paresthesie Parosmie Somnolentie Ruggenmergcompressie	
Oogaandoeningen			Oogaandoeningen	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen		Elektrocardiogram QT verlengd	Atriale fibrillatie Hartkloppingen Myocardinfarct Angina pectoris Cardiogene shock	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie ⁷ Overmatig blozen Opvlieger Hypotensie	Vasodilatatie Perifere koude Bleekheid Orthostatische hypotensie Flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu	Orofaryngeale pijn Pleurale effusie Sputum toegenomen Verstikkingsgevoel	

Maagdarmslaandoeningen	Nausea Braken	Abdominale distensie Diarree Abdominale pijn Constipatie Bovenbuikpijn Dyspepsie Gastritis	Droge mond Flatulentie Ascites Gastro-intestinale pijn Stomatitis Bloederige feces Abdominaal ongemak Ingewandenobstructie Colitis Pancreatitis acuut Rectale hemorragie Melaena Buikpijn onderaan Bloedbraken Hemorragische ascites Ileus	
Lever- en galaandoeningen		Hyperbilirubinemie ⁹	Pancreatische enzymen verlaagd Hepatocellulair letsel Cholestase Levercongestie Leverfalen	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia	Rash Droge huid Zwelling aangezicht Hyperhidrose Pruritus gegeneraliseerd	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Skeletspierstelselpijn ⁸ Spierspasmen		
Nier- en urinewegaandoeningen		Acuut nierletsel Hematurie Nierfalen Proteinurie	Leukocyturie Urine-incontinentie Glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd Renale aandoening Acuut pre-nierfalen Nierfunctie verminderd	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ¹	Injectieplaatsreactie ¹¹ Oedeem perifeer Pijn op de toedieningsplaats Koude rillingen Influenza-achtige ziekte	Injectieplaatsgezwel Borstongemak Borstkaspijn Pyrexie Malaise Pijn Sterfgevallen Gevoel abnormaal	
Onderzoeken		Bloedcreatinine verhoogd GGT* verhoogd ALAT** verhoogd ASAT*** verhoogd AF**** in bloed verhoogd	Bloedkalium verlaagd Bloedureum verhoogd Geglycosyleerde hemoglobine verhoogd Hematocriet verlaagd Eiwit in urine Gewicht verlaagd Bloedcreatinefosfokinase verhoogd Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd Bloedcatecholaminen c-reactieve proteïne verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Sleutelbeenbreuk	
Chirurgische en medische verrichtingen		Transfusie	Buikholtdrainage Dialyse Maag-darmtubeplaatsing Stentplaatsing Abscesdrainage Beenmergkweek Poliepectomie	

Sociale omstandigheden			Fysieke handicap	
-------------------------------	--	--	------------------	--

¹ Inclusief asthenie en vermoeidheid

² Inclusief trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd

³ Inclusief lymfopenie en lymfocytentelling verlaagd

⁴ Inclusief anemie en hemoglobine verlaagd

⁵ Inclusief leukopenie en witte bloedceltelling verlaagd

⁶ Inclusief neutropenie en neutrofielentelling verlaagd

⁷ Inclusief hypertensie en hypertensieve crisis

⁸ Inclusief artralgie, pijn in extremiteit, rugpijn, botpijn, flankpijn, pijn skeletspierstelsel van borst en nek

⁹ Inclusief bloedbilirubine verhoogd en hyperbilirubinemie

¹⁰ Inclusief hoofdpijn en migraine

¹¹ Inclusief injectieplaatsreactie, hypersensibiliteit op de injectieplaats, injectieplaatsverharding, zwelling van injectieplaats

*Gamma-glutamyltransferase

**Alanineaminotransferase

***Aspartaataminotransferase

****Alkalische fosfatase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myelosuppressie

Meestal milde/matige beenmergtoxiciteit (myelo-/hematotoxiciteit) manifesteerde zich met reversibele/voorbijgaande reducties van bloedtellingen die alle cellijnen aantast (cytopenieën in alle combinaties, d.w.z. pancytopenie, bicytopenieën, geïsoleerde monocytopenieën – anemie, neutropenie, lymfocytopenie en trombocytopenie). Ondanks een waargenomen aanzienlijke selectieve B-cel-depletie, treedt na peptidereceptor-radionuclidetherapie (PRRT) geen stijging van het aantal infectieuze complicaties op.

Gevallen van irreversibele hematologische pathologieën, d.w.z. premaligne en maligne bloedneoplasmata (d.w.z. respectievelijk myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie) zijn gemeld na behandeling met Lutathera.

In NETTER-1 trad het dieptepunt van de bloedplaatjes op na een mediaan van 5,1 maanden na de eerste dosis. Van de 59 patiënten die trombocytopenie ontwikkelden, had 68% herstel van de bloedplaatjes tot het uitgangsniveau of normale niveaus. De mediane tijd tot herstel van bloedplaatjes was 2 maanden. Vijftien van de negentien patiënten bij wie het herstel van bloedplaatjes niet was gedocumenteerd, hadden na het dieptepunt nog een bloedplaatjestelling.

Niertoxiciteit

Lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide wordt uitgescheiden door de nieren.

De trend op lange termijn van progressieve achteruitgang van de glomerulaire filtratiefunctie, aangetoond in de klinische studies, bevestigt dat aan Lutathera gerelateerde nefropathie een chronische nierziekte is die zich geleidelijk over maanden of jaren na blootstelling ontwikkelt. Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis wordt vóór aanvang van de behandeling met Lutathera een individuele baten-risicobeoordeling aanbevolen. Voor meer details zie rubriek 4.2 (tabel 3 en de subrubriek "Nierfunctiestoornis") en rubriek 4.4. Het gebruik van Lutathera is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierfalen met creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubriek 4.3).

Neuro-endocriene hormonale crises

Hormonale crises die verband houden met de afgifte van biologisch actieve stoffen (waarschijnlijk als gevolg van lysis van de neuro-endocriene tumorcellen) zijn zelden waargenomen en verdwenen na een aangewezen medische behandeling (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met Lutathera is onwaarschijnlijk aangezien dit geneesmiddel wordt geleverd als eenmalige dosis en gebruiksklaar product met een vooraf bepaalde hoeveelheid radioactiviteit en het wordt toegediend door personen die bevoegd zijn om radiofarmaca te hanteren na evaluatie van de patiënt door een gekwalificeerde arts. In geval van overdosering wordt een toename in de frequentie van de bijwerkingen die verband houden met radioactiviteit verwacht.

In geval van toediening van een overdosis straling met Lutathera dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis indien mogelijk te worden gereduceerd door de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam te verhogen door middel van frequente mictie of geforceerde diurese en frequent legen van de blaas gedurende de eerste 48 uur na de infusie. Het kan nuttig zijn om de effectieve dosis die werd toegepast te schatten.

De volgende laboratoriumtests dienen gedurende de volgende 10 weken elke week te worden uitgevoerd:

- Hematologische monitoring: aantal witte bloedcellen met differentiële tellingen, bloedplaatjes, en hemoglobine
- Monitoring bloedchemie: serumcreatinine en glykemie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Therapeutische radiofarmaca, overige therapeutische radiofarmaca, ATC-code: V10XX04

Werkingsmechanisme

Lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide heeft een hoge affiniteit voor subtype 2-somatostatinerceptoren (SSTR2). Het bindt aan maligne cellen met een overexpressie van SSTR2.

Lutetium-177 is een β^- emitterend radionuclide met een maximale penetratiediepte in weefsel van 2,2 mm (gemiddelde penetratiediepte van 0,67 mm), waardoor de beoogde tumorcellen afsterven, met een beperkt effect op de naburige normale cellen.

Farmacodynamische effecten

Bij de gebruikte concentratie (ongeveer 10 $\mu\text{g/ml}$ in totaal, voor zowel vrije als radioactief gelabelde vormen), oefent het peptide oxodotreotide geen klinisch relevant farmacodynamisch effect uit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

NETTER-1

De NETTER-1 fase III-studie was een multicentrische, gestratificeerde, open-label, gerandomiseerde, met referentiemiddel gecontroleerde studie met parallelle groepen om behandeling met Lutathera (4 doses van 7.400 MBq, één dosis om de 8 weken [± 1 week]) gelijktijdig toegediend met een aminozuuroplossing en de beste ondersteunende zorg (octreotide met langwerkende afgifte [LAR, *long-acting release*] 30 mg na elke dosis Lutathera en elke 4 weken na voltooiing van de behandeling met Lutathera voor symptoombestrijding, vervangen door kortwerkend octreotide in het 4 weken durende interval vóór de toediening van Lutathera) te vergelijken met hoge-dosis-octreotide LAR (60 mg om de 4 weken) bij patiënten met inoperabele, progressieve, somatostatine-receptor-positieve carcinoïde tumoren van het middelste deel van de darm. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*), geëvalueerd met de responsevaluatiecriteria bij solide tumoren (RECIST v1.1), gebaseerd op geblindeerde beoordeling door een onafhankelijke beoordelingscommissie. De secundaire werkzaamheidseindpunten waren objectief responspercentage (ORR, *objective response rate*), totale overleving (OS, *overall survival*), tijd tot tumorprogressie (TTP, *time to tumour progression*), veiligheid en verdraagbaarheid van het geneesmiddel en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL, *health related quality of life*).

Op het moment van de primaire analyse werden 229 patiënten gerandomiseerd naar Lutathera (n=116) of hoge-dosis-octreotide LAR (n=113). Zowel de demografische en ziektekenmerken bij aanvang waren in evenwicht tussen de behandelarmen met een mediane leeftijd van 64 jaar en 82,1% blanken in de algemene populatie.

Op het moment van de primaire PFS-analyse (afkapdatum 24 juli 2015) bedroeg het aantal centraal bevestigde gevallen van ziekteprogressie of sterfgevallen 21 voorvallen in de Lutathera-arm en 70 voorvallen in de hoge-dosis-octreotide LAR-arm (tabel 6). De PFS verschilde significant ($p < 0,0001$) tussen de behandelarmen. De mediane PFS voor de Lutathera-arm werd niet bereikt op de afkapdatum en de mediane PFS van de hoge-dosis-octreotide LAR-arm bedroeg 8,5 maanden. De hazardratio (HR) voor de Lutathera-arm vergeleken met de hoge-dosis-octreotide LAR-arm bedroeg 0,18 (95%-BI: 0,11; 0,29), wat wijst op een reductie van 82% in het risico op ziekteprogressie of overlijden in het voordeel van de Lutathera-arm.

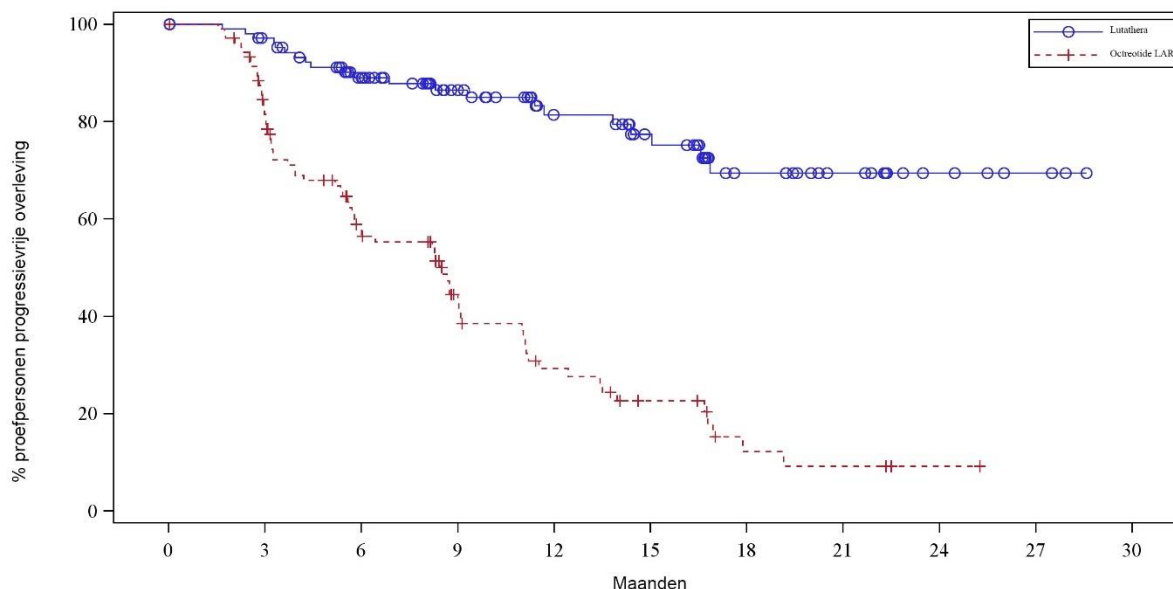
Tabel 6 Waargenomen PFS in de NETTER-1 fase III-studie bij patiënten met progressieve carcinoïde tumoren in het middelste deel van de darm – afkapdatum 24 juli 2015 (volledige analyseset [FAS, *full analysis set*], N=229)

	Behandeling	
	Lutathera en octreotide LAR	Hoge-dosis-octreotide LAR
n	116	113
Patiënten met voorvallen	21	70
Gecensureerde patiënten	95	43
Mediaan in aantal maanden (95%-BI)	Niet bereikt	8,5 (5,8; 9,1)
p-waarde van de logrank- toets	< 0,0001	
Hazardratio (95%-BI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: aantal patiënten, BI: betrouwbaarheidsinterval.

De PFS Kaplan-Meiergrafiek voor de volledige analyseset (FAS) bij de afkapdatum 24 juli 2015 wordt weergegeven in figuur 2.

Figuur 2 PFS Kaplan-Meiercurves voor patiënten met progressieve carcinoïde tumoren in het middelste deel van de darm – afkapdatum 24 juli 2015 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N=229)



Bij de afkapdatum voor de post-hoc statistische analyse (afkapdatum 30 juni 2016) inclusief twee extra gerandomiseerde patiënten (N=231), bedroeg het aantal centraal bevestigde gevallen van ziekteprogressie of sterfgevallen 30 voorvallen in de Lutathera-arm en 78 voorvallen in de hoge-dosis-octreotide LAR-arm (tabel 7). De PFS verschilde significant ($p < 0,0001$) tussen de behandelarmen. De mediane PFS voor de Lutathera-arm bedroeg 28,4 maanden en de mediane PFS voor de hoge-dosis-octreotide LAR 8,5 maanden. De hazardratio voor de Lutathera-arm vergeleken met de hoge-dosis-octreotide LAR-arm bedroeg 0,21 (95%-BI: 0,14; 0,33), wat wijst op een reductie van 79% van het risico op ziekteprogressie of overlijden in het voordeel van de Lutathera-arm.

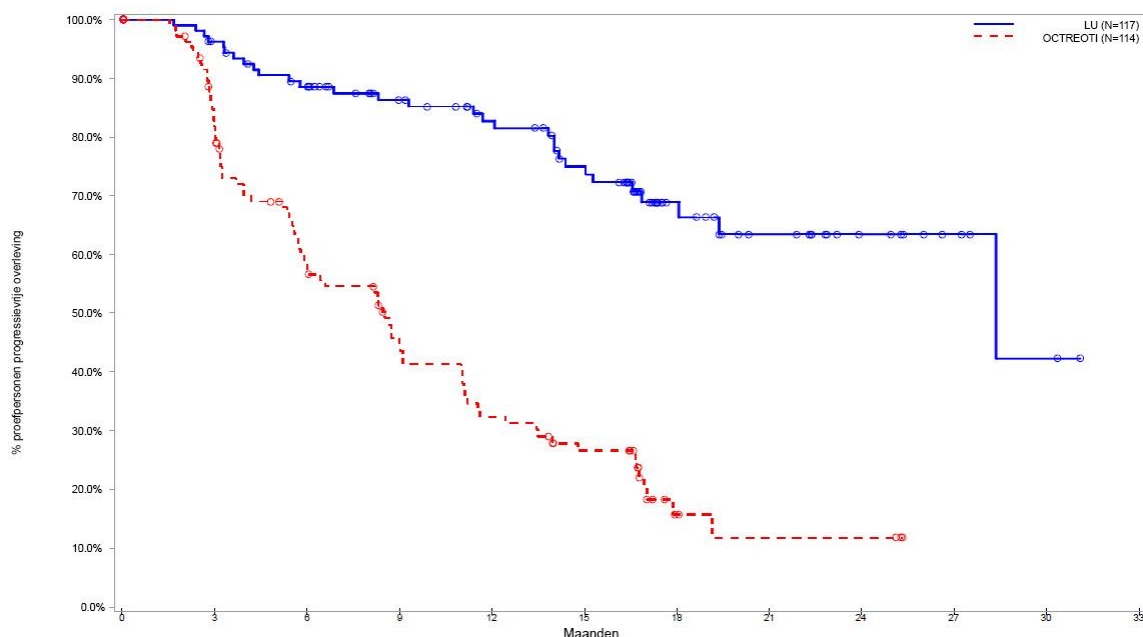
Tabel 7 Waargenomen PFS in de NETTER-1 fase III-studie bij patiënten met progressieve carcinoïde tumoren in het middelste deel van de darm - afkapdatum 30 juni 2016 (volledige analyseset (FAS, full analyses set), N=231)

	Behandeling	
	Lutathera en octreotide LAR	Hoge-dosis-octreotide LAR
n	117	114
Patiënten met voorvallen	30	78
Gecensureerde patiënten	87	36
Mediaan in aantal maanden (95%-BI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-waarde van de logrank-toets	< 0,0001	
Hazardratio (95%-BI)	0,214 (0,139; 0,330)	

n: aantal patiënten, BI: betrouwbaarheidsinterval, NE: niet geschat.

De PFS Kaplan-Meiergrafiek voor de FAS bij de afkapdatum 30 juni 2016 wordt weergegeven in figuur 3.

Figuur 3 PFS Kaplan-Meiercurves voor patiënten met progressieve carcinoïde tumoren in het middelste deel van de darm – afkapdatum 30 juni 2016 (NETTER-1 fase III-studie; FAS, N=231)

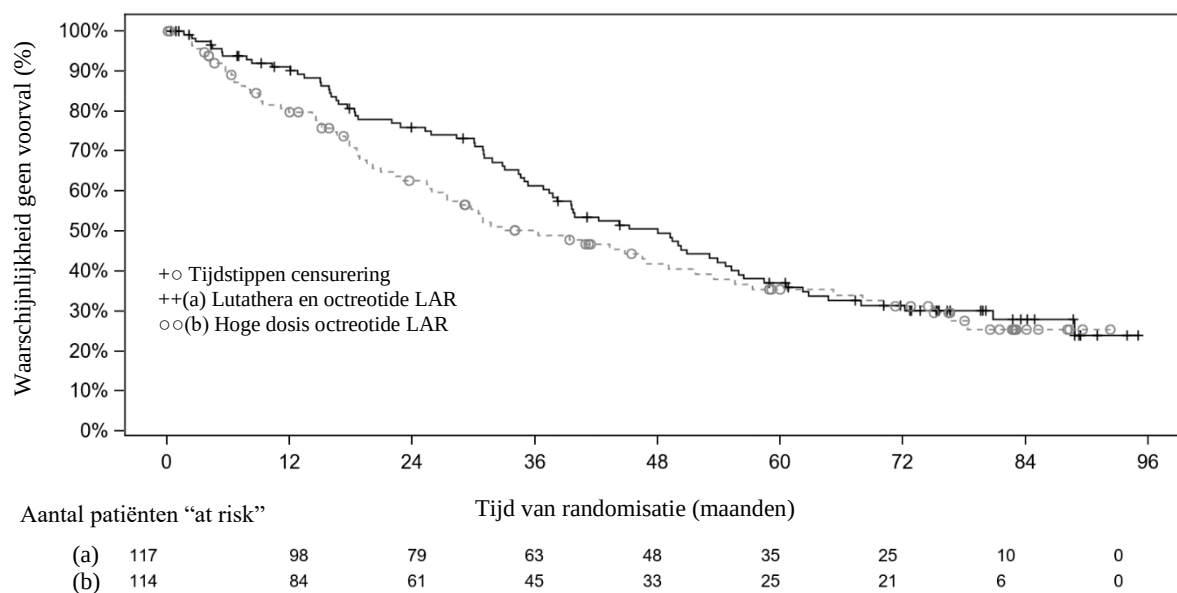


Op het moment van de tussentijdse OS-analyse (afkapdatum 24 juli 2015) waren er 17 sterfgevallen in de Lutathera-arm en 31 sterfgevallen in de hoge-dosis-octreotide LAR-arm, wat een HR opleverde van 0,459 (99,9915%-BI: 0,140; 1,506) in het voordeel van de Lutathera-arm. De mediane OS werd op de afkapdatum niet bereikt in de Lutathera-arm, terwijl deze in de hoge-dosis-octreotide LAR-arm 27,4 maanden was. De tussentijdse OS-resultaten bereikten geen statistische significantie. Een update die ongeveer een jaar later werd uitgevoerd (afkapdatum 30 juni 2016) met twee extra gerandomiseerde patiënten (N=231) toonde een vergelijkbare trend met 28 sterfgevallen in de Lutathera-arm en 43 sterfgevallen in de hoge-dosis-octreotide LAR-arm, wat resulteerde in een HR van 0,536 in het voordeel van de Lutathera-arm. De mediane OS werd op de afkapdatum nog steeds niet bereikt in de Lutathera-arm, terwijl deze in de hoge-dosis-octreotide LAR-arm 27,4 maanden was.

Op het moment van de definitieve OS-analyse, die plaatsvond 5 jaar nadat de laatste patiënt gerandomiseerd was (N=231, afkapdatum 18 januari 2021), was de mediane follow-upduur 76 maanden in elke onderzoekarm. Er waren 73 sterfgevallen in de Lutathera-arm (62,4%) en 69 sterfgevallen in de hoge-dosis-octreotide LAR-arm (60,5%), wat een HR opleverde van 0,84 (95%-BI: 0,60; 1,17; p [niet-gestratificeerde log-rank-test] = 0,3039, tweezijdig) in het voordeel van de Lutathera-arm. De mediane OS was verlengd in klinisch relevante mate met 11,7 maanden bij patiënten die waren gerandomiseerd naar de Lutathera-arm in vergelijking met patiënten die waren gerandomiseerd naar hoge-dosis-octreotide LAR, met een mediane OS van 48,0 maanden (95%-BI: 37,4; 55,2) en 36,3 maanden (95%-BI: 25,9; 51,7), respectievelijk. De uiteindelijke OS-resultaten bereikten geen statistische significantie. In de hoge-dosis-octreotide LAR-arm ontving 22,8% van de patiënten een daaropvolgende radioligandtherapie (inclusief lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide) binnen 24 maanden na randomisatie, en 36% van de patiënten kreeg daaropvolgende radioligandtherapie op de definitieve afkapdatum voor OS, wat samen met andere factoren de OS in deze subgroep van patiënten kan hebben beïnvloed.

De Kaplan-Meier-grafiek voor OS voor de FAS op de afkapdatum 18 januari 2021 wordt weergegeven in figuur 4.

Figuur 4 Kaplan-Meier-curves voor OS voor patiënten met progressieve carcinoïde tumoren in het middelste deel van de darm – afkapdatum 18 januari 2021 (NETTER-1 fase III-onderzoek; FAS, N=231)



In aanwezigheid van niet-proportionele risico's werd een aanvullende gevoeligheidsanalyse (beperkte gemiddelde overlevingstijd) uitgevoerd op het moment van de definitieve OS-analyse om het behandel-effect verder te schatten (tabel 8). 60 maanden na randomisatie was het gemiddelde OS-voordeel 5,1 maanden (95%-BI: -0,5; 10,7) langer in de Lutathera-arm vergeleken met de hoge-dosis-octreotide LAR-arm.

Tabel 8 OS door middel van beperkte gemiddelde overlevingstijd (RMST, *restricted mean survival time*) waargenomen in de NETTER-1 fase III-studie bij patiënten met progressieve carcinoïde tumoren in het middelste deel van de darm (FAS, N=231)

		Lutathera en octreotide LAR n=117	Hoge-dosis-octreotide LAR n=114
24 maanden	Sterfgevallen, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95%-BI)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Verschil (95%-BI)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 maanden	Sterfgevallen, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95%-BI)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Verschil (95%-BI)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 maanden	Sterfgevallen, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95%-BI)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Verschil (95%-BI)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 maanden	Sterfgevallen, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95%-BI)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Verschil (95%-BI)	5,1 (-0,5; 10,7)	

De gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) is beoordeeld aan de hand van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) (generiek instrument) en de neuro-endocriene tumormodule (EORTC QLQ-GI.NET-21).

De resultaten wijzen op een verbetering van de algemene globale gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven tot week 84 voor patiënten in de Lutathera-arm in vergelijking met patiënten in de hoge-dosis-octreotide LAR-arm.

ERASMUS

De Erasmus fase I/II-studie was een monocentrische, open-label studie met één arm ter evaluatie van de werkzaamheid van Lutathera (4 doses van elk 7.400 MBq, één dosis om de 8 weken), gelijktijdig toegediend met een aminozuuroplossing bij patiënten met somatostatinerceptor-positieve tumoren. De mediane leeftijd van de in de studie ingeschreven patiënten bedroeg 59 jaar. De meeste patiënten waren Nederlanders (811) en de resterende patiënten (403) inwoners van verschillende Europese en niet-Europese landen. De hoofdanalyse omvatte 811 Nederlandse patiënten met verschillende somatostatinerceptor-positieve neuro-endocriene tumortypes (NETs). De ORR (inclusief complete respons [CR] en partiële respons [PR] volgens de RECIST-criteria) en de duur van de respons (DoR, *duration of response*) voor de FAS Nederlandse populatie met gastro-entero-pancreatische (GEP) en bronchiale NETs (360 patiënten) alsook per tumortype worden weergegeven in tabel 9.

Tabel 9 Beste respons, ORR en DoR waargenomen in de Erasmus fase I/II-studie bij Nederlandse patiënten met GEP en bronchiale NETs – (FAS, N=360)

Tumortype	N	CR		PR		SZ		ORR			DoR (maanden)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	95%-BI	Mediaan	95%-BI	
Alle NETs*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Bronchiaal	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Pancreatisch	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Eerste deel van de darm**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Middelste deel van de darm	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Laatste deel van de darm	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

CR = complete respons; PR = partiële respons; SZ = stabiele ziekte; ORR = objectief responspercentage (CR+PR); DoR = duur van de respons

* Omvat eerste deel van de darm, middelste deel van de darm en laatste deel van de darm; ** Andere NETs van het eerste deel van de darm dan bronchiaal en pancreatisch

De totale mediane PFS en OS voor de FAS Nederlandse populatie met GEP en bronchiale NETs alsook per tumortype worden weergegeven in tabel 10.

Tabel 10 PFS en OS waargenomen in de Erasmus fase I/II-studie bij Nederlandse patiënten met GEP en bronchiale NETs – (FAS, N=360)

		PFS			OS		
		Tijd (maanden)			Tijd (maanden)		
		Mediaan	95%-BI		Mediaan	95%-BI	
Alle NETs*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronchiaal	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancreatisch	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Eerste deel van de darm**	12	43,9	10,9	ND	NR	21,3	ND
Middelste deel van de darm	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Laatste deel van de darm	13	29,4	18,9	35,0	NR	ND	ND

PFS = progressievrije overleving; OS = totale overleving; ND = niet gedetecteerd, NR = niet bereikt

* Omvat eerste deel van de darm, middelste deel van de darm en laatste deel van de darm; ** Andere NETs van het eerste deel van de darm dan bronchiaal en pancreatisch

In de Erasmus fase I/II-studie kregen 188 patiënten (52%) wel gelijktijdig octreotide LAR tijdens de behandeling met Lutathera en 172 patiënten (48%) niet. Er werd geen statistisch significant verschil in PFS gezien tussen de subgroep van patiënten die geen octreotide LAR kreeg (25,4 maanden [95%-BI 22,8; 30,6]) en de subgroep van patiënten die wel een gelijktijdige behandeling met octreotide LAR kreeg (30,9 maanden [95%-BI 25,6; 34,8]) ($p = 0,747$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lutathera in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van GEP-NETs (met uitzondering van neuroblastoom, neuroganglioblastoom en feochromocytoom) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Dit geneesmiddel wordt intraveneus toegediend en is onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

Een analyse uitgevoerd met humaan plasma om de mate van plasma-eiwitbinding van niet-radioactieve verbinding (lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide) te bepalen toonde aan dat ongeveer 50% van de verbinding is gebonden aan plasma-eiwitten.

Transchelatie van lutetium 177 van lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide in serumeiwitten is niet waargenomen.

Opname door organen

Binnen vier (4) uur na de toediening vertoont het distributiepatroon van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide een snelle opname in de nieren, tumorlaesies, lever en milt, en bij sommige patiënten in de hypofyse en in de schildklier. De gelijktijdige toediening van een aminozuuroplossing vermindert de opname in de nieren, en bevordert de eliminatie van radioactiviteit (zie rubriek 4.4). Uit onderzoek naar biologische distributie is gebleken dat lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide snel uit het bloed wordt geklaard.

Biotransformatie

Er is bewijs uit de analyse van urinemonsters van 20 patiënten die waren opgenomen in de NETTER-1 fase III-substudie met dosimetrie, farmacokinetiek en ecg, dat lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide in geringe mate wordt gemetaboliseerd en hoofdzakelijk wordt uitgescheiden als intacte verbinding via de renale route.

Analyses met behulp van hogedrukvlloeistofchromatografie (HPLC, *high performance liquid chromatography*) uitgevoerd op urinemonsters die maximaal 48 uur na de infusie werden verzameld, toonden bijna 100% onveranderd lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide aan in de meeste geanalyseerde monsters (waarbij de laagste waarde meer dan 92% was). Dit wijst erop dat de verbinding hoofdzakelijk als intacte verbinding in de urine wordt uitgescheiden.

Dit bewijs bevestigt wat eerder werd waargenomen in de Erasmus fase I/II-studie, waarbij HPLC-analyse van een urinemonster dat 1 uur na de toediening van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide werd afgenomen bij één patiënt die 1,85 MBq lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide kreeg, aangaf dat het grootste gedeelte (91%) onveranderd werd uitgescheiden.

Deze bevindingen worden onderbouwd door gegevens over het *in-vitro*-metabolisme in humane hepatocyten, waarbij geen metabole afbraak van lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide werd waargenomen.

Eliminatie

Gebaseerd op de gegevens die werden verzameld tijdens de Erasmus fase I/II- en de NETTER-1 fase III-studie, wordt lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide voornamelijk uitgescheiden via de nieren: 60% van het geneesmiddel wordt uitgescheiden in de urine binnen 24 uur, en ongeveer 65% binnen 48 uur na de toediening.

Ouderen

Het farmacokinetische profiel bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

In vitro evaluatie van interactiepotentieel

Metabolische en transporter gebaseerde interactie

De afwezigheid van remming of significante inductie van de humane CYP450-enzymen en de afwezigheid van specifieke interactie met P-glycoproteïne (effluxtransporter) of OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3- en BCRP-transporters in preklinische onderzoeken, suggereert dat Lutathera een lage kans geeft op het veroorzaken van significante metabolische- of transporter-gemedieerde interacties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologisch onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat één intraveneuze injectie van maximaal 4 550 MBq/kg goed werd verdragen en er werden geen sterfgevallen waargenomen. Bij het testen van de 'koude' verbinding (niet-radioactief lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide) als enkelvoudige intraveneuze injectie bij ratten en honden in doses van maximaal 20 000 $\mu\text{g/kg}$ (ratten) en 3 200 $\mu\text{g/kg}$ (honden), werd de 'koude' verbinding (niet-radioactief lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide) door beide diersoorten goed verdragen en werden er geen sterfgevallen waargenomen. Met 4 herhaalde toedieningen, eenmaal om de 2 weken, van 1 250 $\mu\text{g/kg}$ van de 'koude' verbinding bij ratten en 80 $\mu\text{g/kg}$ bij honden werd geen toxiciteit waargenomen. Dit geneesmiddel is niet bestemd voor regelmatige of continue toediening.

Er zijn geen onderzoeken naar mutageniteit en carcinogeniciteit op lange termijn uitgevoerd. Niet-klinische gegevens over de 'koude' verbinding (niet-radioactief lutetium (^{175}Lu)-oxodotreotide) duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aziijnzuur
Natriumacetaat
Gentisinezuur
Ascorbinezuur
Pentetinezuur
Natriumchloride
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

72 uur na de datum en het tijdstip van kalibratie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen ioniserende straling (loden afscherming).

Radiofarmaca dienen te worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze injectieflacon van type 1-glas, afgesloten met een broombutylrubberen stop en een aluminium verzegeling.

Elke injectieflacon bevat een volume dat varieert van 20,5 tot 25,0 ml oplossing, overeenkomend met een activiteit van 7.400 MBq op de datum en het tijdstip van de infusie.

De injectieflacon is ter bescherming in een afschermende loodcontainer geplaatst.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, het gebruik, de verplaatsing en verwijdering zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Radiofarmaca moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

De injectieflacon of de loodcontainer mogen niet worden gebruikt als deze op enig moment tijdens de bereiding van het geneesmiddel beschadigd zijn.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en bestraling van de operators tot een minimum wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

Het is noodzakelijk om waterproof handschoenen te dragen en geschikte aseptische technieken te volgen bij hantering van het geneesmiddel.

De toediening van radiofarmaca brengt risico's met zich mee voor andere personen, door externe straling of door besmetting via gemorst(e) urine, braaksel enz. Daarom dienen stralingsbeschermende voorzorgsmaatregelen te worden genomen, conform de landelijke regelgeving.

Waarschijnlijk resulteert deze bereiding voor de meeste patiënten in een relatief hoge stralingsdosis. De toediening van 7.400 MBq kan leiden tot een aanzienlijk gevaar voor de omgeving.

Dit kan een probleem vormen voor anderen die in hetzelfde huishouden wonen als de personen die een behandeling ondergaan, of voor het algemene publiek, afhankelijk van de toegediende mate van activiteit, daarom dienen de regels voor bescherming tegen radioactieve straling te worden gevolgd (zie rubriek 4.4). Wat de activiteit die door patiënten wordt afgegeven betreft, dienen geschikte voorzorgsmaatregelen in overeenstemming met de nationale voorschriften te worden genomen, om besmettingen te voorkomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Lutetium-177 voor Lutathera kan worden bereid met behulp van twee verschillende bronnen van stabiele nucliden (lutetium-176 of ytterbium-176), wat resulteert in een verschillend afvalbeheer. De gebruiker moet de verstrekte documentatie raadplegen vóór het gebruik van Lutathera, om een passend afvalbeheer te garanderen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1226/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2017
Datum van laatste verlenging: 8 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

De volgende conclusies over behandeling met Lutathera werden getrokken uit evaluaties van stralingsdosimetrie in klinische studies:

- Het cruciale orgaan is het beenmerg. Met de aanbevolen cumulatieve dosis Lutathera van 29.600 MBq (4 toedieningen van 7.400 MBq) is echter in zowel de Erasmus fase I/II-studie als in de NETTER-1 fase III-studie geen correlatie tussen hematologische toxiciteit en de totale toegediende radioactiviteit of door het beenmerg geabsorbeerde dosis waargenomen.
- De nieren zijn geen cruciale organen als gelijktijdige infusie van een geschikte aminozuuroplossing wordt uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

In het algemeen komen de resultaten van de dosimetrische analyse die werd uitgevoerd in de NETTER-1 fase III-dosimetriesubstudie en in de Erasmus fase I/II-studie overeen en wijzen ze erop dat het doseringsschema van Lutathera (4 toedieningen van 7.400 MBq) veilig is.

Tabel 11 Schattingen van geabsorbeerde doses voor lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide uit de NETTER-1 fase III-studie (Olinda-uitvoer)

Orgaan	Door het orgaan geabsorbeerde dosis per eenheid activiteit (mGy/MBq) (n = 20)	
	Gemiddelde	SD
Bijnieren	0,037	0,016
Hersenen	0,027	0,016
Borsten	0,027	0,015
Galblaaswand	0,042	0,019
Wand onderste deel dikke darm	0,029	0,016
Dunne darm	0,031	0,015
Maagwand	0,032	0,015
Wand bovenste deel dikke darm	0,032	0,015
Hartwand	0,032	0,015
Nieren	0,654	0,295
Lever*	0,299	0,226
Longen	0,031	0,015
Spier	0,029	0,015
Eierstokken***	0,031	0,013
Alvleesklier	0,038	0,016
Rood beenmerg	0,035	0,029
Osteogene cellen	0,151	0,268
Huid	0,027	0,015
Milt	0,846	0,804
Testes**	0,026	0,018
Thymus	0,028	0,015
Schildklier	0,027	0,016
Urineblaaswand	0,437	0,176
Uterus***	0,032	0,013
Hele lichaam	0,052	0,027

*n=18 (twee patiënten uitgesloten omdat de door de lever geabsorbeerde dosis vertekend was door de opname door levermetastasen)

**n=11 (uitsluitend mannelijke patiënten)

***n=9 (uitsluitend vrouwelijke patiënten)

De stralingsdosis voor specifieke organen, die mogelijk niet het doelorgaan van de therapie zijn, kan aanzienlijk worden beïnvloed door pathofysiologische veranderingen die worden veroorzaakt door het ziekteproces. Bij gebruik van de volgende informatie dient hiermee rekening te worden gehouden.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

De gebruiker moet de verstrekte documentatie raadplegen vóór het gebruik van Lutathera, om een passend afvalbeheer te garanderen (zie rubriek 6.6).

Bereidingsinstructies

- Gebruik een aseptische techniek en stralingsafscherming bij het toedienen van de Lutathera-oplossing. Gebruik een tang bij het hanteren van de injectieflacon om blootstelling aan straling te minimaliseren.
- Inspecteer het product vóór toediening visueel onder een afscherming op deeltjes en verkleuring. Gooi de injectieflacon weg als er deeltjes en/of verkleuring aanwezig zijn.
- Inspecteer de verpakking op beschadigingen en gebruik een gekalibreerd radioactiviteitsmeetsysteem om vast te stellen of er radioactieve besmetting aanwezig is. Gebruik het product niet als de integriteit van de injectieflacon of de loden container is aangetast.
- Injecteer de Lutathera-oplossing niet rechtstreeks in een andere intraveneuze oplossing.
- Bevestig de hoeveelheid radioactiviteit van Lutathera die aan de patiënt is toegediend met een gekalibreerd radioactiviteitsmeetsysteem vóór en na elke toediening van Lutathera om te bevestigen dat de werkelijke hoeveelheid toegediende radioactiviteit gelijk is aan de geplande hoeveelheid.
- Dien Lutathera niet toe als een intraveneuze bolus.
- Monitor kort na het begin van de infusie de radioactiviteitsemisatie van de patiënt met behulp van een gekalibreerd radioactiviteitsmeetsysteem om er zeker van te zijn dat de dosis wordt toegediend. Tijdens de infusie zou de radioactiviteitsemisatie van de patiënt gestaag moeten toenemen, terwijl die van de Lutathera-injectieflacon zou moeten afnemen.
- Zorgvuldige monitoring van de vitale functies van de patiënt tijdens de infusie wordt aanbevolen.

Intraveneuze toedieningswijzen

Instructies voor de zwaartekrachtmethode (met behulp van een klem of een infuuspomp)

1. Steek een naald van 2,5 cm, 20 gauge (korte naald) in de Lutathera-injectieflacon en verbind via een katheter met 500 ml 0,9% steriele natriumchloride-oplossing (gebruikt om de Lutathera-oplossing tijdens de infusie te transporteren). Zorg ervoor dat de korte naald de Lutathera-oplossing in de injectieflacon niet raakt en sluit deze korte naald niet rechtstreeks aan op de patiënt. Laat de natriumchloride-oplossing niet in de injectieflacon met Lutathera stromen voordat de Lutathera-infusie is gestart en injecteer de Lutathera-oplossing niet rechtstreeks in de natriumchloride-oplossing.
2. Steek een tweede naald van 9 cm, 18 gauge (lange naald) in de Lutathera-injectieflacon en zorg ervoor dat deze lange naald tijdens de gehele infusie de bodem van de Lutathera-injectieflacon raakt en er aan vastzit. Verbind de lange naald met de patiënt door middel van een intraveneuze katheter die voorgevuld is met 0,9% steriele natriumchloride-oplossing en die wordt gebruikt voor de Lutathera-infusie bij de patiënt.
3. Gebruik een klem of een infuuspomp om de stroom van de natriumchloride-oplossing via de korte naald in de injectieflacon met Lutathera te regelen. De natriumchlorideoplossing die via de korte naald in de injectieflacon komt, zal de Lutathera-oplossing van de injectieflacon naar de patiënt brengen via de intraveneuze katheter die is aangesloten op de lange naald gedurende een totale duur van 30 ± 10 minuten, met een infusiesnelheid van maximaal 400 ml/uur. De infusie moet beginnen met een lagere snelheid van <100 ml/uur gedurende de eerste 5 tot 10 minuten en moet daarna worden verhoogd afhankelijk van de veneuze status van de patiënt. Gedurende de gehele infusie dient een constante druk in de flacon te worden gehandhaafd.
4. Zorg er tijdens de infusie voor dat het niveau van de oplossing in de injectieflacon met Lutathera constant blijft door herhaalde directe visuele controle wanneer een doorzichtige, afgeschermd container wordt gebruikt, of door een tang te gebruiken om de injectieflacon te hanteren wanneer de loden transportcontainer wordt gebruikt.
5. Monitor de stroom Lutathera van de injectieflacon naar de patiënt tijdens de gehele infusie.

6. Koppel de injectieflacon los van de lange naaldlijn en klem de natriumchloride-oplossingslijn af zodra het niveau van radioactiviteit gedurende ten minste vijf minuten stabiel is.
7. Doe na de infusie een intraveneuze spoeling van 25 ml 0,9% steriele natriumchloride-oplossing door de intraveneuze katheter naar de patiënt.

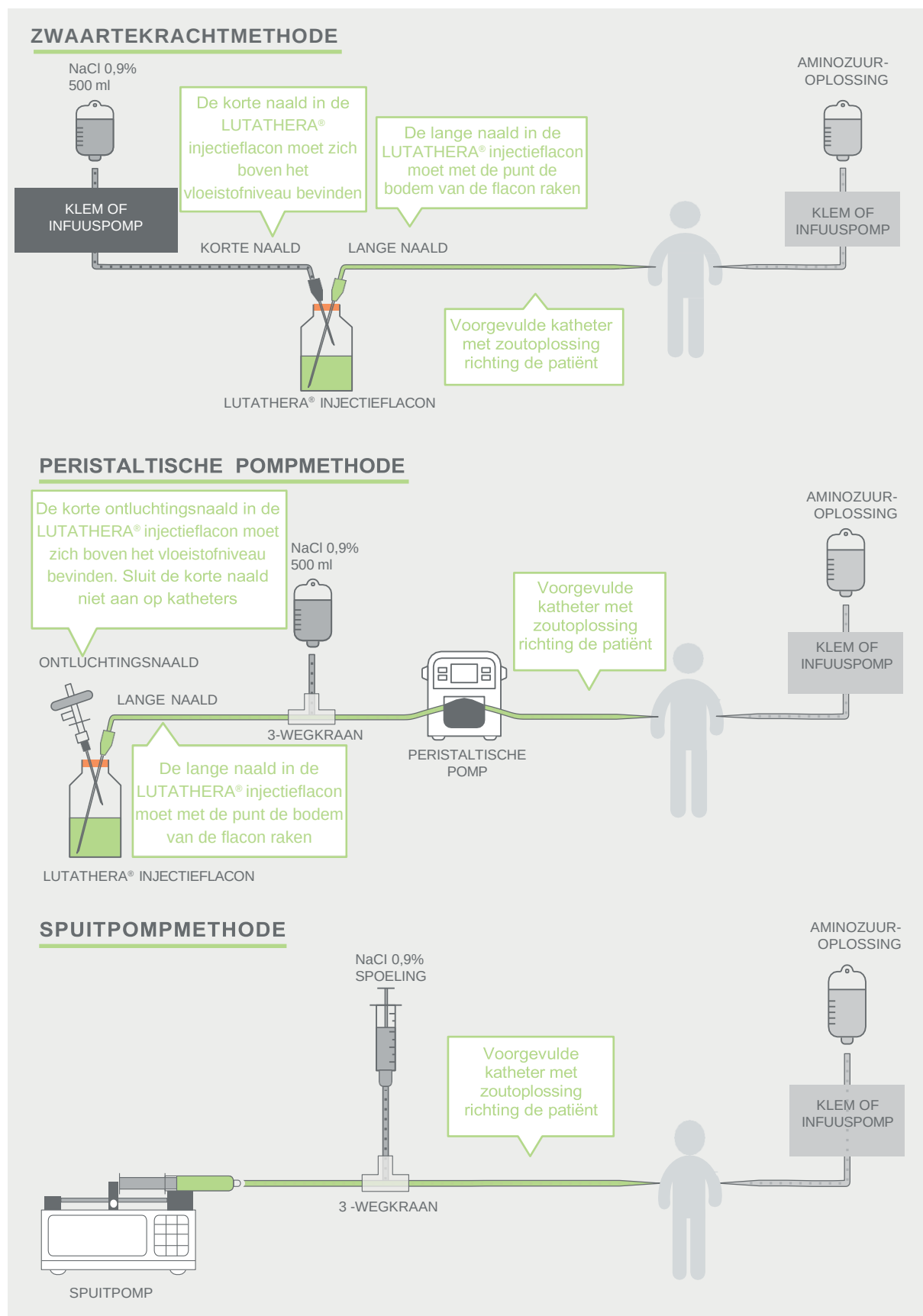
Instructies voor de peristaltische pompmethode

1. Steek een gefilterde naald van 2,5 cm, 20 gauge (korte ontluchtingsnaald) in de injectieflacon met Lutathera. Zorg ervoor dat de korte naald de Lutathera-oplossing in de injectieflacon niet raakt en sluit de korte naald niet rechtstreeks aan op de patiënt of op de peristaltische pomp.
2. Steek een tweede naald van 9 cm, 18 gauge (lange naald) in de Lutathera-injectieflacon en zorg ervoor dat de lange naald tijdens de gehele infusie de bodem van de Lutathera-injectieflacon raakt en er aan vastzit. Sluit de lange naald en een 0,9% steriele natriumchloride-oplossing aan op een 3-wegkraan via een geschikte slang.
3. Sluit de uitgang van de driewegkraan aan op de slang die aan de ingangszijde van de peristaltische pomp is geïnstalleerd volgens de instructies van de fabrikant van de pomp.
4. Vul de lijn door de driewegkraan te openen en de Lutathera-oplossing door de slang te pompen totdat deze de uitgang van de kraan bereikt.
5. Vul de intraveneuze katheter die op de patiënt zal worden aangesloten door de 3-wegkraan te openen voor de 0,9% steriele natriumchloride-oplossing en de 0,9% steriele natriumchloride-oplossing te pompen totdat deze uit het uiteinde van de katheterslang komt.
6. Sluit de gevulde intraveneuze katheter aan op de patiënt en stel de driewegkraan zo in dat de Lutathera-oplossing in lijn staat met de peristaltische pomp.
7. Infundeer een geschikt volume Lutathera-oplossing gedurende een periode van 30 ± 10 minuten om de gewenste radioactiviteit af te geven.
8. Wanneer de gewenste Lutathera-radioactiviteit is toegediend, stopt u de peristaltische pomp en verandert u de stand van de driewegkraan zodat de peristaltische pomp in lijn is met de 0,9% steriele natriumchloride-oplossing. Start de peristaltische pomp opnieuw en infundeer een intraveneuze spoeling van 25 ml 0,9% steriele natriumchloride-oplossing via de intraveneuze katheter naar de patiënt.

Instructies voor de spuitpompmethode

1. Trek een geschikt volume Lutathera-oplossing op om de gewenste radioactiviteit af te geven met behulp van een wegwerpspuit met een spuitbescherming en een steriele wegwerpnaald van 9 cm, 18 gauge (lange naald). Om het opzuigen van de oplossing te vergemakkelijken, is het mogelijk om een gefilterde naald van 2,5 cm, 20 gauge (korte ontluchtingsnaald) te gebruiken om de weerstand van de onder druk staande injectieflacon te verminderen. Zorg ervoor dat de korte naald de Lutathera-oplossing in de injectieflacon niet raakt.
2. Plaats de spuit in de afgeschermdde pomp en sluit een driewegkraan aan tussen de spuit en een intraveneuze katheter die voorgevuld is met een 0,9% steriele natriumchlorideoplossing en die wordt gebruikt voor de toediening van Lutathera aan de patiënt.
3. Infundeer een geschikt volume Lutathera-oplossing gedurende een periode van 30 ± 10 minuten om de gewenste radioactiviteit af te geven.
4. Wanneer de gewenste Lutathera-radioactiviteit is afgegeven, stopt u de spuitpomp en verandert u de stand van de driewegkraan om de spuit door te spoelen met 25 ml 0,9% steriele natriumchloride-oplossing. Start de spuitpomp opnieuw.
5. Nadat het spoelen van de spuit is voltooid, voert u een intraveneuze spoeling uit met 25 ml 0,9% steriele natriumchloride-oplossing via de intraveneuze katheter naar de patiënt.

Figuur 5 Overzicht toedieningswijzen



Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Lutathera in elke lidstaat, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de bevoegde nationale instantie over de inhoud en de opzet van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten, en alle andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma heeft als doel de kennis van patiënten te vergroten over het risico van radiotoxiciteit door beroepsmatige blootstelling en onopzettelijke blootstelling aan peptidereceptor radionuclidetherapie, en om informatie te verstrekken over de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen om onnodige blootstelling voor henzelf en de mensen in hun omgeving tot een minimum te beperken.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat alle patiënten/verzorgers die naar verwachting Lutathera krijgen toegediend, in elke lidstaat waar Lutathera op de markt wordt gebracht, toegang hebben tot voorlichtingsmateriaal voor patiënten of dat het aan hen wordt verstrekt, met daarbij:

- De bijsluiter
- Patiëntengids

De patiëntengids moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Korte inleiding tot de behandeling en de toedieningsprocedure
- Informatie over de voorzorgsmaatregelen die de patiënt dient te nemen voor, tijdens en na de toedieningsprocedure, in het ziekenhuis en thuis, om onnodige blootstelling aan straling voor henzelf en de mensen in hun omgeving tot een minimum te beperken.
- Informatie dat PRRT tijdens of na de behandeling ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, en dat elke bijwerking aan de arts dient te worden gemeld.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**AFSCHERMENDE LOODCONTAINER****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie
lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml bevat 370 MBq lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide op het tijdstip van kalibratie.
Volumetrische activiteit op het tijdstip van kalibratie: 370 MBq/ml - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumacetaat, gentsinezuur, ascorbinezuur, pentetinezuur, natriumchloride, natriumhydroxide, water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

Injectieflacon nr.: {X}

Volume: {Y} ml

Activiteit op het tijdstip van infusie: {Z} MBq - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Injectieflacon voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen ioniserende straling (loden afscherming).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1226/001

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie
lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Injectieflacon voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacon nr.: {X}
Volume: {Y} ml
Volumetrische activiteit op het tijdstip van kalibratie: 370 MBq/ml - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}
Activiteit op het tijdstip van infusie: {Z} MBq - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

6. OVERIGE



Fabrikant

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

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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of andere zorgverlener onder wiens toezicht deze procedure plaatsvindt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lutathera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lutathera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Lutathera?

Lutathera bevat lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide. Dit geneesmiddel is een radiofarmaceutisch product. Het is alleen bedoeld voor therapie.

Waarvoor wordt Lutathera gebruikt?

Lutathera wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met bepaalde tumoren (gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren), die niet door middel van een operatie volledig uit uw lichaam verwijderd kunnen worden, die in uw lichaam zijn uitgezaaid (gemetastaseerd) en die niet meer reageren op uw huidige behandeling.

Hoe werkt Lutathera?

Het geneesmiddel is alleen effectief als de tumoren somatostatinerceptoren op het oppervlak van hun cellen hebben. Lutathera bindt met deze receptoren en zendt rechtstreeks in de tumorcellen radioactiviteit uit, waardoor ze afsterven.

Het gebruik van Lutathera betekent dat u aan hoeveelheden radioactiviteit wordt blootgesteld. Uw arts en de specialist voor nucleaire geneeskunde zijn van mening dat het klinische voordeel dat u bij de procedure met het radiofarmacon heeft, groter is dan het risico van de straling.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger, denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, of het is niet bevestigd dat u niet zwanger bent.
- Uw nierfunctie is ernstig verminderd.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt toegediend.

- Het kan secundaire bloedkanker (myelodysplastisch syndroom of acute leukemie) veroorzaken, wat in zeldzame gevallen nog enkele jaren na afloop van uw behandeling met Lutathera kan optreden.

Als een van de onderstaande punten voor of tijdens de behandeling met Lutathera op u van toepassing is, vertel dit dan aan uw arts of andere zorgverlener:

- als u zwakte, vermoeidheid, kortademigheid, slechte concentratie, infecties, koorts, gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen dan normaal of moeilijkheden met het stoppen van het bloeden (tekenen en klachten van myelosuppressie) heeft of heeft gehad.
- als u in de afgelopen 5 jaar een ander soort kanker, botmetastasen of eerdere antikankerbehandeling (chemotherapie) of bestralingstherapie heeft gehad.
- als u last heeft of heeft gehad van gezwollen voeten en enkels, te veel of te weinig urine, jeuk of moeite om op adem te komen (tekenen en klachten van chronische nierziekte).
- als u een jeukende gele huid heeft of heeft gehad of als het wit van uw ogen geel wordt, als u last heeft van misselijkheid of braken, vermoeidheid, verlies van eetlust, pijn in de rechterbovenhoek van uw maagstreek (buik), donkere of bruine urine, of als u sneller dan normaal bloedingen of blauwe plekken krijgt (tekenen en klachten van een leveraandoening).
- als u kortademigheid, zwakte, gevoelloosheid, pijn op de borst, hartkloppingen of een abnormaal hartritme heeft (tekenen en klachten van hoge kaliumspiegels in het bloed, ook wel hyperkaliëmie genoemd).
- als u kortademigheid, ademhalingsmoeilijkheden tijdens het liggen of zwelling van de voeten of benen heeft (tekenen en klachten van hartfalen).
- als uw nier- of urinewegstelsel niet goed ontwikkeld is.
- als u moeite heeft uw plas op te houden (urine-incontinentie).

Vertel het uw arts of andere zorgverlener onmiddellijk als u een van de volgende verschijnselen ervaart na de start van de behandeling met Lutathera:

- zwelling van gezicht/keel en/of moeite met ademen (tekenen en symptomen van angio-oedeem).
- blozen, diarree, moeite met ademen met piepende ademhaling of hoesten, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd (tekenen en symptomen van neuro-endocriene hormooncrisis), die kunnen optreden binnen de eerste 24 uur na toediening van Lutathera.
- als u zich moe voelt, geen eetlust heeft, veranderingen in uw hartslag voelt, moeite heeft met helder denken (tekenen en symptomen van metabole acidose).
- als u spierkrampen, spierzwakte, verwardheid of kortademigheid heeft (tekenen en symptomen van tumorlyssyndroom). Behandeling met Lutathera (lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide) kan tumorlyssyndroom veroorzaken als gevolg van een snelle afbraak van tumorcellen. Dit kan resulteren in afwijkende uitslagen van bloedtests, een onregelmatige hartslag, nierfalen of insulinen binnen een week na de behandeling. Uw arts zal bloedtests laten uitvoeren om u op dit syndroom te controleren.

Tenzij uw arts van mening is dat het klinische voordeel van de behandeling groter is dan de mogelijke risico's, krijgt u dit geneesmiddel niet als:

- u eerder al een behandeling met uitwendige bestraling op meer dan 25% van uw beenmerg heeft gekregen.
- uw hartfunctie ernstig verminderd is.
- uw aantallen bloedcellen ernstig aangetast zijn.
- uw leverfunctie ernstig verminderd is.
- blijkt dat uw tumor niet voldoende somatostatinerceptoren heeft.

Voordat u Lutathera krijgt toegediend, moet u

- veel water drinken om de eerste uren na het infuus zo vaak mogelijk te kunnen plassen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel zijn niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Neem contact op met uw arts of specialist voor nucleaire geneeskunde als u jonger bent dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lutathera nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken, waaronder geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen? Vertel dat dan uw arts of specialist voor nucleaire geneeskunde, omdat ze van invloed kunnen zijn op uw behandeling. Dit geldt in het bijzonder voor somatostatineanalogen of glucocorticoïden (ook wel corticosteroïden genoemd). Als u somatostatineanalogen gebruikt, kan u worden gevraagd om uw behandeling voor een korte periode stop te zetten en/of aan te passen.

Vraag uw arts of apotheker als u niet zeker weet of uw geneesmiddel een van de bovengenoemde geneesmiddelen is.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of specialist voor nucleaire geneeskunde voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

Lutathera is gecontra-indiceerd voor gebruik bij zwangere vrouwen omdat ioniserende straling gevaarlijk is voor het ongeboren kind. Borstvoeding moet gestopt worden tijdens behandeling met dit geneesmiddel. Indien behandeling met Lutathera tijdens de periode van borstvoeding noodzakelijk is, moet het kind van de borst af worden gewend (gespeend).

U moet uw arts en/of specialist voor nucleaire geneeskunde vóór de toediening van Lutathera inlichten als de mogelijkheid bestaat dat u zwanger bent, als u een menstruatie heeft overgeslagen of als u borstvoeding geeft.

Bij twijfel is het belangrijk om uw specialist voor nucleaire geneeskunde of een andere zorgverlener te raadplegen die toezicht op de procedure zal houden.

Vrouwelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Lutathera en gedurende 7 maanden na voltooiing van de behandeling.

Mannelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na voltooiing van de behandeling.

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, zal uw arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg controleren of u zwanger bent en, indien nodig, een zwangerschapstest uitvoeren voordat de behandeling met Lutathera wordt gestart.

Als u zwanger wordt of denkt zwanger te zijn na het starten van de behandeling met Lutathera, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts en/of nucleair geneeskundige.

De straling die van het geneesmiddel komt, kan uw vruchtbaarheid verminderen. Als u na de behandeling kinderen wenst te krijgen, wordt aangeraden om advies in te winnen bij een arts gespecialiseerd in erfelijkheid. Vóór de behandeling kan aan u worden voorgesteld om uw sperma of eicellen in te vriezen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat Lutathera invloed heeft op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen. Er moet echter wel rekening gehouden worden met uw algemene toestand en de mogelijke bijwerkingen van de behandeling voordat u een voertuig gaat besturen of machines gaat bedienen.

Lutathera bevat natrium

Dit middel bevat maximaal 81,1 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Er zijn strenge wetten voor het gebruiken, hanteren en verwijderen van radiofarmaca (radioactief gemerkte verbindingen). Lutathera zal alleen worden gebruikt in speciale gecontroleerde ruimten. Dit geneesmiddel wordt alleen gehanteerd en aan u gegeven door mensen die zijn opgeleid om het middel veilig te gebruiken. Deze personen letten speciaal op het veilige gebruik van dit geneesmiddel en houden u op de hoogte van wat ze doen.

Hoeveel Lutathera wordt gegeven?

De aanbevolen dosis is 7.400 MBq (megabecquerel, de eenheid die wordt gebruikt om de mate van radioactiviteit in uit te drukken), die als een enkele infusie ongeveer eenmaal per 8 weken wordt gegeven, in totaal 4 keer.

Toediening van Lutathera en uitvoering van de procedure

Lutathera wordt rechtstreeks in een ader toegediend.

Vanwege de straling die tijdens de toedieningsprocedure door dit geneesmiddel wordt uitgezonden, moet u apart gehouden worden van andere patiënten die niet dezelfde behandeling krijgen. De arts of een andere zorgverlener zal u laten weten wanneer u de gecontroleerde ruimte van het ziekenhuis kunt verlaten.

Naast Lutathera krijgt u ook een infusie met aminozuren om uw nieren te beschermen. Hierdoor kan misselijkheid en braken ontstaan en daarom krijgt u vóór aanvang van de behandeling ook een injectie met een anti-misselijkheidsmiddel, om te helpen deze klachten te verminderen.

Duur van de toedieningsprocedure

Uw specialist voor nucleaire geneeskunde of een andere zorgverlener zal u informeren over de gebruikelijke duur van de procedure.

De infusie van Lutathera duurt 30 ± 10 minuten, maar de volledige toedieningsprocedure duurt ongeveer 5 uur. Uw arts zal gedurende de toediening uw toestand regelmatig controleren.

Monitoren van de behandeling

Behandeling met Lutathera kan een invloed hebben op de bloedcellen, de lever en de nieren (zie rubriek 4). Daarom zal uw arts u vragen regelmatig bloedtests te ondergaan om te controleren of u geschikt bent om deze behandeling te krijgen, en gedurende de behandeling om eventuele bijwerkingen zo vroeg mogelijk op te sporen. Indien nodig wordt ook de elektrische activiteit van uw hart gecontroleerd voordat u uit het ziekenhuis wordt ontslagen (met een test die een elektrocardiogram of ECG wordt genoemd). Aan de hand van de resultaten kan uw arts beslissen uw behandeling met dit geneesmiddel indien nodig uit te stellen, aan te passen of stop te zetten.

Na de toediening van Lutathera

U wordt gevraagd om voldoende water te drinken (b.v. 1 glas water per uur), om het voor u mogelijk te maken op de dag van de infusie en de dag erna zo vaak mogelijk te kunnen plassen, en te proberen om iedere dag ontlasting te hebben, om het geneesmiddel uit uw lichaam te verwijderen.

Omdat dit geneesmiddel radioactief is, moet u de hieronder beschreven instructies opvolgen om blootstelling aan straling voor anderen tot een minimum te beperken tenzij u andere instructies krijgt van uw arts.

Gebaseerd op de huidige kennis en ervaring op dit gebied en de eigenschappen van dit geneesmiddel, zijn de gezondheidsrisico's voor uw huisgenoten en het algemene publiek naar schatting klein.

Contact met andere huisgenoten

U dient nauw contact (minder dan 1 meter) met andere leden van uw huishouden te beperken, gedurende 7 dagen nadat u Lutathera heeft gekregen. Nadat u Lutathera heeft gekregen, moet u 7 dagen in een aparte slaapkamer slapen, gescheiden van andere mensen.

Contact met kinderen en/of zwangere vrouwen

Nadat u Lutathera heeft gekregen, wordt sterk aanbevolen om nauw contact (minder dan 1 meter) met kinderen en/of zwangere vrouwen te beperken tot minder dan 15 minuten per dag, gedurende 7 dagen. Nadat u Lutathera heeft gekregen, moet u 15 dagen gescheiden van kinderen en/of zwangere vrouwen slapen, dus in een aparte slaapkamer.

Gebruik van toiletten

Er wordt sterk aanbevolen om iedere dag ontlasting te hebben en om indien nodig een laxermiddel te gebruiken. Verder moet u veel drinken en zo vaak mogelijk proberen te plassen op de dag dat u de behandeling krijgt en de dag erna. Volg het advies van uw arts of andere zorgverlener over hoeveel u moet drinken.

Neem speciale voorzorgsmaatregelen om besmetting te voorkomen gedurende 7 dagen na de behandeling (deze gelden voor alle patiënten, ongeacht uw geslacht):

- U moet altijd zitten als u naar het toilet gaat.
- Het is essentieel dat u elke keer als u naar het toilet gaat toiletpapier gebruikt.
- Was altijd goed uw handen na gebruik van het toilet.
- Spoel alle doekjes en/of het toiletpapier direct na gebruik door het toilet.
- Spoel eventuele tissues of andere voorwerpen die lichaamsafval bevatten, zoals bloed, urine en ontlasting, door het toilet. Artikelen die niet door het toilet kunnen worden gespoeld, zoals maandverband en verband, moeten in aparte plastic afvalzakken worden gedaan (zie de paragraaf 'Aanbevelingen voor afvalverwijdering' hieronder).

Douchen en de was

Neem gedurende 7 dagen na de behandeling speciale voorzorgsmaatregelen:

- Neem elke dag een douche,
- Was uw ondergoed, pyjama, lakens en andere kleding die zweet, bloed of urine bevatten apart van de was van andere huisgenoten, en gebruik een standaard wasprogramma. U hoeft geen bleekmiddel te gebruiken en u hoeft de was niet extra te spoelen.

Mensen met verminderde mobiliteit

Patiënten die bedlegerig of minder mobiel zijn, krijgen bij voorkeur hulp van een zorgverlener. Het wordt zorgverleners aanbevolen om tijdens hulpverlening in de badkamer en wc wegwerphandschoenen te dragen gedurende 7 dagen na de toediening. Alle speciale medische hulpmiddelen die besmet kunnen raken door lichaamsvloeistoffen (zoals katheters, stomazakjes, ondersteken, waterspuiten) moeten onmiddellijk in het toilet geleegd worden en daarna gereinigd worden. Zorgverleners die helpen bij het opruimen van braaksel, bloed, urine of ontlasting, moeten plastic handschoenen dragen, die daarna weggegooid moeten worden in een aparte plastic afvalzak (zie de paragraaf 'Aanbevelingen voor afvalverwijdering' hieronder).

Aanbevelingen voor afvalverwijdering

Alle spullen die weggegooid moeten worden, moeten in een aparte plastic afvalzak worden gedaan die alleen hiervoor wordt gebruikt. Houd de plastic afvalzakken apart van het andere huishoudelijke afval en weg van kinderen en dieren.

Een personeelslid van het ziekenhuis zal u vertellen waar u deze afvalzakken moet laten.

Ziekenhuisopname en spoedeisende hulp

Indien u om wat voor reden dan ook spoedeisende medische hulp nodig heeft of onverwacht in het ziekenhuis wordt opgenomen in de 3 maanden na uw behandeling, moet u het zorgpersoneel inlichten over de aard, de datum en de dosis van uw radioactieve behandeling. Neem altijd uw ontslagbrief mee om dit gemakkelijker te maken.

Reizen

Neem altijd ten minste 3 maanden na uw behandeling uw ontslagbrief met u mee als u op reis gaat.

Andere voorzorgsmaatregelen

De arts of andere zorgverlener zal u laten weten of u nog andere speciale voorzorgen moet treffen nadat u dit geneesmiddel gekregen heeft. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of specialist voor nucleaire geneeskunde.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Een overdosis is onwaarschijnlijk omdat u slechts één dosis Lutathera krijgt toegediend die precies is afgemeten door de specialist voor nucleaire geneeskunde of andere zorgverlener die toeziet op de procedure. In geval van een overdosis krijgt u echter de daarvoor aangewezen behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de specialist voor nucleaire geneeskunde of andere zorgverlener die toeziet op de procedure.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen van Lutathera houden voornamelijk verband met radioactiviteit.

De vaakst voorkomende bijwerking die wordt gezien bij patiënten die worden behandeld met Lutathera is het effect op het beenmerg. Dit kan leiden tot een afname van het aantal van verschillende soorten bloedcellen, voornamelijk van de rode bloedcellen (verantwoordelijk voor het vervoeren van zuurstof van de longen naar de verschillende organen), de bloedplaatjes (speciale cellen die helpen bij de bloedstolling), en andere bloedcellen zoals witte bloedcellen (helpen bij de bestrijding van infecties). Dit gebeurt bij veel patiënten en is meestal tijdelijk. In zeldzame gevallen kan de afname van het aantal bloedcellen echter langdurig en/of blijvend zijn.

Als gevolg van een afname van het aantal van verschillende soorten bloedcellen kunt u risico lopen op bloedingen, vermoeidheid, kortademigheid en infecties. Als dit bij u optreedt, kan uw arts beslissen de toediening van de behandeling uit te stellen, aan te passen of stop te zetten.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Als u ernstige bijwerkingen ervaart, **vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.**

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen dan normaal of moeite hebben om het bloeden te stoppen (mogelijke tekenen van een laag aantal bloedplaatjes) (trombocytopenie)
- Infecties met tekenen zoals koorts, keelpijn of mondzweren (mogelijke tekenen van een laag aantal witte bloedcellen) (lymfopenie)
- Moeheid, zwakte, bleke huid of kortademigheid (mogelijke tekenen van een laag aantal rode bloedcellen) (bloedarmoede)
- Moeheid, zwakte, bleke huid, kortademigheid, gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen dan normaal of moeilijkheden om bloedingen te stoppen en infecties met tekenen zoals koorts, koude rillingen, keelpijn of mondzweren (mogelijke tekenen van een laag aantal bloedcellen) (pancytopenie)

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Beenmergkanker wat leidt tot slecht gevormde of niet goed werkende bloedcellen met tekenen en klachten van bloedarmoede, lymfopenie, neutropenie en/of trombocytopenie (myelodysplastisch syndroom)
- Infecties met tekenen zoals koorts, keelpijn of mondzweren (mogelijke tekenen van een laag aantal witte bloedcellen) (leukopenie en neutropenie)
- Gewichtstoename, vermoeidheid, haaruitval, spierzwakte, het koud hebben (mogelijke tekenen van een traag werkende schildklier) (secundaire hypothyreoïdie)

- Dorst, minder urine, gewichtsverlies, droge rode huid, prikkelbaarheid (mogelijke tekenen van uitdroging)
- Tijdelijk, zelfbeperkt bewustzijnsverlies gevolgd door spontaan herstel (syncope)
- Onregelmatige hartslag (verandering in de elektrische activiteit van het hart) (QT op elektrocardiogram verlengd)
- Duizeligheid, licht gevoel in het hoofd (mogelijke tekenen van lage bloeddruk) (hypotensie)
- Minder vaak plassen dan normaal of veel kleinere hoeveelheden urine dan normaal (mogelijke tekenen van nierproblemen) (nierfalen en acuut nierletsel)

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Keelpijn, loopneus, moeilijke of pijnlijke ademhaling en koorts (mogelijke tekenen van een luchtweginfectie)
- Hoesten, moeilijke of pijnlijke ademhaling, piepende ademhaling, pijn op de borst bij het ademen, koorts (mogelijke klachten van infectie van de onderste luchtwegen) (longontsteking)
- Uitslag van kleine met vloeistof gevulde blaren die verschijnen op een rode huid, tekenen van een virale infectie die mogelijk ernstig kan zijn (herpes zoster)
- Virale infectie van de ogen (oftalmische herpes zoster)
- Infecties met stafylokokken (een bepaald soort bacterie)
- Aanwezigheid van bacteriën in het bloed (streptokokkenbacteriëmie)
- Aanhoudende vermoeidheid, vaak voorkomende of ernstige infecties, gemakkelijk bloeden, gewichtsverlies (mogelijke klachten van beenmergkanker) (acute myeloïde leukemie, acute leukemie en chronische myelomonocytische leukemie)
- Beenmergkanker die leidt tot slecht gevormde of niet goed werkende bloedcellen met tekenen en klachten van bloedarmoede (refractaire cytopenie met unilineage dysplasie)
- Bloedarmoede als gevolg van een nierziekte (nefrogene anemie)
- Botpijn of botbreuken, vermoeidheid, toegenomen infecties, veranderingen in hoe vaak u moet plassen, verwardheid, dorst, misselijkheid of braken, gewichtsverlies (mogelijke klachten van beenmergfalen)
- Bloeding en/of blauwe plekken onder de huid (mogelijke tekenen van een laag aantal bloedplaatjes) (trombocytopenische purpura)
- Uitslag, jeuk, galbulten, kortademigheid of ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of hoesten, licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, veranderingen in bewustzijnsniveau, lage bloeddruk (hypotensie), met of zonder milde algemene jeuk, rood worden van de huid, zwelling van het gezicht/keel, blauwe verkleuring van de lippen tong of huid (tekenen van ernstige allergische reactie) (overgevoeligheid)
- Overmatige dorst, hoge urineproductie, toegenomen eetlust met gewichtsverlies, vermoeidheid (tekenen van een hoog suikergehalte in het bloed) (diabetes mellitus)
- Blozen in het gezicht, roodheid en een plots opkomend warm gevoel in het gezicht, wat soms wordt verward met opvliegers tijdens de menopauze, diarree, een snelle hartslag, piepende ademhaling, een plotselinge daling van de bloeddruk (mogelijke tekenen van een carcinoïde crisis)
- Misselijkheid, zweten, zwakte, duizeligheid, beven, hoofdpijn (teken van een laag suikergehalte in het bloed) (hypoglykemie)
- Snelle en oppervlakkige ademhaling, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, slaperigheid, gebrek aan eetlust, geelzucht, versnelde hartslag, mogelijke tekenen dat uw bloed zuur wordt wat optreedt wanneer het lichaam overmatige hoeveelheden zuur produceert of wanneer de nieren niet genoeg zuur uit het lichaam verwijderen (metabole acidose)
- Dingen zien, voelen of horen die er niet zijn (hallucinatie)
- Veranderd bewustzijnsniveau als gevolg van leverfalen (mogelijke tekenen van hepatische encefalopathie)
- Druk op de zenuwen van het ruggenmerg die kan worden veroorzaakt door een tumor of andere weefselschade (compressie van het ruggenmerg)
- Onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren)
- Plotselinge en drukkende pijn op de borst, vermoeidheid, onregelmatige hartslag (mogelijke klachten van een hartaanval) (myocardinfarct)

- Drukkende pijn op de borst (mogelijke klachten van hartproblemen) (angina pectoris)
- Instorting veroorzaakt door een hartprobleem, waarbij u kortademig en bleek kunt worden, koud zweet en een droge mond kunt krijgen (cardiogene shock)
- Duizeligheid, flauwvallen bij het opstaan, daling van de bloeddruk bij het opstaan (orthostatische hypotensie)
- Zwelling en roodheid van een ader (tekenen van flebitis)
- Pijn op de borst, hoesten, hikken, snelle ademhaling (tekenen van vochtophoping tussen de weefselslagen die de longen en borstholte bekleden) (pleurale effusie)
- Zwelling van de buik door vochtophoping (ascites)
- Verstopping, gezwollen buik, buikpijn (darmobstructie)
- Diarree, buikpijn, koorts (mogelijke tekenen van ontsteking van de dikke darm) (colitis)
- Braken, boeren, buikpijn boven en onder, met of zonder misselijkheid en braken (mogelijke tekenen van ontsteking van de alvleesklier) (acute pancreatitis)
- Bloed braken (hematemese)
- Plotselinge pijn en zwelling van de buik door vochtophoping (hemorragische ascites)
- Buikpijn, algemeen gevoel van onwel zijn (ileus)
- Verlaagde bloedspiegels van pancreasenzymen (pancreasenzymen verlaagd)
- Gele huid en ogen, misselijkheid, verlies van eetlust, donkere urine (tekenen van leverproblemen) (hepatocellulair letsel)
- Gele ogen of huid (tekenen van leverproblemen) (cholestase)
- Leverstuwung (levercongestie)
- Leverfalen
- Plotseling pre-nierfalen
- Dood
- Sleutelbeenfractuur

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Zwelling van het gezicht of de keel en/of ademhalingsmoeilijkheden (tekenen en klachten van angio-oedeem)

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen zijn onder meer de hierna genoemde bijwerkingen. Als deze bijwerkingen ernstig worden, vertel dit dan aan uw arts of andere zorgverlener.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Verlies van eetlust
- Misselijkheid
- Braken
- Moeheid (vermoeidheid)

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Overmatige dorst, hoge urineproductie, meer eetlust met gewichtsverlies (tekenen van een hoog suikergehalte in het bloed) (hyperglykemie)
- Slaapstoornis
- Duizeligheid
- Verstoorde smaakzin (dysgeusie)
- Hoofdpijn
- Gevoel dat u weinig energie heeft, vermoeidheid (lethargie)
- Hoofdpijn, duizeligheid (tekenen van hoge bloeddruk) (hypertensie)
- Overmatig blozen en opvliegers
- Kortademigheid, moeizame ademhaling (dyspneu)
- Zwelling, vol gevoel in de buik
- Diarree
- Buikpijn
- Verstopping

- Pijn in de bovenbuik
- Verstoorde spijsvertering (indigestie), pijn of een onprettig gevoel in het bovenste middengedeelte van uw maag (dyspepsie)
- Maagpijn, misselijkheid (gastritis)
- Gele huid en ogen, mogelijke klachten van grote hoeveelheden galpigment (bilirubine) in het bloed
- Haaruitval (alopecia)
- Pijn in spieren, botten of gewrichten
- Spierspasmen
- Bloed in de urine
- Abnormale resultaten van urinetests (aanwezigheid van serumeiwitten)
- Huidreactie zoals roodheid of zwelling en pijn op de injectieplaats
- Gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- Pijn op de injectieplaats
- Rillingen
- Vermoeidheid, koude rillingen, keelpijn, gewrichts- of spierpijn (griepachtige ziekte)

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Afscheiding uit het oog met jeuk, roodheid en zwelling (tekenen van conjunctivitis)
- Pijnlijk en vaak plassen (mogelijke klachten van blaasontsteking) (cystitis)
- Griepklachten zoals vermoeidheid, koude rillingen, keelpijn, gewrichts- of spierpijn (influenza)
- Gewichtstoename, vermoeidheid, haaruitval, spierzwakte, het koud hebben (tekenen van een traag werkende schildklier) (hypothyreoïdie)
- Bot- en gewrichtspijn, overmatig plassen, buikpijn, zwakte, vermoeidheid (verschijnselen van overactieve bij schildklier) (hyperparathyreoïdie)
- Misselijkheid, kortademigheid, onregelmatige hartslag, troebele urine, vermoeidheid en/of ongemak in de gewrichten geassocieerd met abnormale laboratoriumwaarden - hoge kalium-, urinezuur- en fosforwaarden en lage calciumwaarden in het bloed (tekenen van afstervende tumorcellen) (tumorlyssyndroom)
- Overmatig emotioneel leed, verontrust zijn (angst)
- Verwardheid (desoriëntatie)
- Een gevoel alsof er insecten over de huid kruipen (formicatie)
- Gevoel van tintelingen (prikkend, branderig, tintelend of verdovend gevoel) (paresthesie)
- Een verstoord reukvermogen (parosmie)
- Slaperigheid (slaperigheid)
- Oogproblemen
- Duizeligheid, met draaierig gevoel (vertigo)
- Snelle of onregelmatige hartslag (hartkloppingen)
- Roodheid en/of blozen in het gezicht als gevolg van verwijding van bloedvaten (vasodilatatie)
- Koude handen en voeten
- Bleke huid (bleekheid)
- Keelpijn (orofaryngeale pijn)
- Grotere hoeveelheid opgehoest slijm (verhoogd sputum)
- Gevoel van verstikking
- Droge mond
- Winderigheid
- Pijn van maag-darmkanaal
- Zweetjes in de mond met ontsteking van het tandvlees (stomatitis)
- Helderrood bloed in de ontlasting (hematochezia)
- Buikpijn (abdominaal ongemak)
- Bloedverlies uit de anus (rectale bloeding)
- Zwarte ontlasting (melaena)
- Pijn in de onderbuik
- Uitslag

- Droge huid
- Zwelling van het gezicht
- Overmatig zweten (hyperhidrose)
- Jeuk over het hele lichaam (gegeneraliseerde pruritus)
- Afwijkende resultaten van urinetests (aanwezigheid van leukocyten)
- Onvrijwillig urineverlies (urine-incontinentie)
- Testresultaat dat wijst op nierproblemen (glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd)
- Nierprobleem
- Nierfunctiestoornis
- Ongewone verharding, zwelling of knobbel op de injectieplaats
- Vermoeidheid, ongemak op de borst, hartkloppingen (mogelijke tekenen van een hartprobleem) (borstongemak)
- Pijn op de borst
- Koorts (pyrexie)
- Zich algemeen onwel voelen (malaise)
- Pijn
- Zich niet goed voelen
- Gewichtsverlies
- Fysieke handicap

Tijdens de behandeling met Lutathera kunt u ook bijwerkingen krijgen van afwijkende resultaten van bloedonderzoek, die uw arts informatie kunnen geven over het functioneren van sommige delen van uw lichaam.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Hoge gehalten aan de volgende enzymen:
 - Gamma-glutamyltransferase, alanine-aminotransferase, aspartaataminotransferase, bloed-alkalisch fosfatase
- Hoog creatininegehalte in het bloed
- Laag magnesium- en natriumgehalte in het bloed

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Hoge gehalten aan de volgende enzymen:
 - Creatinefosfokinase in het bloed dat kan duiden op spierbeschadiging, zoals van het hart
 - Lactaatdehydrogenase in het bloed dat informatie geeft over de gezondheid van bepaalde organen
- Lage gehalten aan kalium, fosfaat, calcium en albumine in het bloed
- Hoge gehalten aan natrium, calcium, ureum, geglycosyleerd hemoglobine, catecholamines en c-reactief proteïne in het bloed
- Laag aantal rode bloedcellen in uw bloed (hematocriet verlaagd)
- Aanwezigheid van proteïne in urine

Tijdens de behandeling met Lutathera kunt u ook chirurgische/medische ingrepen ondergaan

Vaak

- Bloedtransfusie

Soms

- Om vloeistof af te voeren uit de peritoneale holte, de ruimte tussen de buikwand en organen (drainage van de buikholte)
- Om uw bloed te filteren om uw lichaam te ontdoen van schadelijke afvalstoffen, extra zout en water (dialyse)
- Om een stent te plaatsen
- Om een abces te verwijderen
- Voor het inbrengen van een buis in het maag-darmkanaal

- Om stamcellen uit uw beenmerg te oogsten (verzamelen) (beenmergoogst)
- Voor het verwijderen van bultjes (poliepen) uit de binnenkant van de dikke darm (polypectomie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of nucleair geneeskundige arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

U hoeft dit geneesmiddel niet te bewaren. Dit geneesmiddel wordt onder de verantwoordelijkheid van de specialist bewaard in een geschikte omgeving. Radiofarmaca worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor de specialist.

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum en -tijd. Die vindt u op het etiket na EXP.
- Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen ioniserende straling (loden afscherming).

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide. Eén ml oplossing voor infusie bevat 370 MBq lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide op de datum en het tijdstip van kalibratie.
- De andere stoffen in dit middel zijn azijnzuur, natriumacetaat, gentisinezuur, ascorbinezuur, pentetinezuur, natriumchloride, natriumhydroxide, water voor injecties (zie rubriek 2 'Lutathera bevat natrium').

Hoe ziet Lutathera eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lutathera is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing voor infusie, geleverd in een transparante, kleurloze type I-glazen injectieflacon, afgesloten met een broombutylrubberen stop en verzegeld met een aluminium zegel.

Elke injectieflacon bevat een volume variërend van 20,5 tot 25,0 ml oplossing, overeenkomend met een activiteit van 7.400 MBq op de datum en het tijdstip van infusie.

De injectieflacon is in een afschermende loodcontainer geplaatst.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

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

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Sverige AB
Puh/Tel: +46 8 732 32 00

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De volledige SPC van Lutathera is meegeleverd als apart document in de verpakking van het product, met als doel om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aanvullende wetenschappelijke en praktische informatie te verstrekken met betrekking tot de toediening en het gebruik van dit radiofarmacon.

Raadpleeg de SPC.