

Lutathera 370 MBq/ml Infusionslösung

Zusammensetzung

Wirkstoff: Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid.

Hilfsstoffe: Essigsäure, Natriumacetat, Gentisinsäure, Ascorbinsäure, Penthetinsäure, Natriumchlorid 9 mg/ml, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Lutathera wird ausschliesslich intravenös verabreicht.

Lutathera wird als sterile, klare, farblose oder leicht gelbliche Infusionslösung mit einem pH von 4.5–6.0 angeboten.

Angaben zur Haltbarkeit:

Radiochemische Reinheit: Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid $\geq 95 \%$

Radionuklid-Reinheit: Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid $> 99.9 \%$

Radionuklid-Reinheit: Lutetium- 177m (^{177m}Lu) $< 0,1 \%$

1 ml Lösung enthält am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung 370 MBq Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid.

Die Gesamtaktivität pro Durchstechflasche am Tag und zum Zeitpunkt der Infusion beträgt 7'400 MBq.

Aufgrund der volumetrisch festgelegten Aktivität von 370 MBq/ml am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung, erfolgt die Anpassung der Gesamtaktivität am Tag und zum Zeitpunkt der Infusion durch Auffüllen der Durchstechflasche mit einem angepassten Volumen zwischen

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

20.5 und 25 ml pro Durchstechflasche, damit am Tag und zum Zeitpunkt der Infusion die erforderliche Menge Radioaktivität geliefert werden kann.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Lutathera ist zur Behandlung von metastatischen oder nicht resezierbaren, progressiven, gut differenzierten (G1 und G2) Somatostatinrezeptor-positiven gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP- NETs) bei Erwachsenen indiziert.

Dosierung/Anwendung

Das Arzneimittel ist ausschliesslich zur Verwendung in Krankenhäusern bestimmt. Aufgrund der Art des Arzneimittels und der während der Infusion verabreichten Menge an Radioaktivität muss sich der Patient nach der Behandlung während mindestens 48 Stunden in einem Isolierzimmer aufhalten (Verordnung des EDI über den Umgang mit radioaktivem Material). Lutathera darf nur von Personen verabreicht werden, die zur Handhabung mit radioaktiven Arzneimitteln in zugelassenen Bereichen berechtigt sind, sowie nach Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt. Die Vorsichtsmassnahmen der Strahlenschutzverordnung müssen eingehalten werden. Siehe die Abschnitte «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Sonstige Hinweise: Hinweise für die Handhabung/Strahlenschutz».

Bevor eine Behandlung mit Lutathera begonnen wird, muss mit Somatostatinrezeptor-Bildgebung (Szintigraphie oder Positronen-Emissions-Tomographie [PET]) die Überexpression dieser Rezeptoren im Tumorgewebe bestätigt werden, wobei die Aufnahme durch Tumorzellen mindestens so hoch wie die normale Aufnahme durch die Leber sein muss (Tumoraufnahme-Score ≥ 2).

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Dosierung

Erwachsene

Das empfohlene Behandlungsprotokoll beim Erwachsenen besteht aus 4 Verabreichungen per Infusion zu jeweils 7'400 MBq. Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Infusionen muss eine Pause von 8 Wochen eingehalten werden. Dieses Intervall kann im Falle von dosisabhängiger Toxizität (siehe **Tabelle 5**) auf 16 Wochen verlängert werden. Zum Schutz der Nierenfunktion muss für 4 Stunden eine Aminosäurenlösung intravenös verabreicht werden. Die Infusion der Aminosäurenlösung muss 30 Minuten vor Beginn der Verabreichung von mit Lutathera eingeleitet werden.

Aminosäurenlösung

Die Aminosäurenlösung kann, unter Berücksichtigung der guten Praxis zur Herstellung von sterilen Arzneimitteln des Krankenhauses und gemäss der in **Tabelle 1** spezifizierten Zusammensetzung, auf Anfrage hergestellt werden.

Tabelle 1 Zusammensetzung der Aminosäurenlösung für auf Anfrage zubereitete Lösungen

| Zusammensetzung | Menge |
|---|----------------------------------|
| L-Lysine HCl | 25 g (entspricht 20 g Lysin) |
| L-Arginine HCl | 25 g (entspricht 20.7 g Arginin) |
| Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0.9 %) für Injektionszwecke | 1 l |

Der pH der auf Anfrage zubereiteten Aminosäurenlösung gemäss der in **Tabelle 1** beschriebenen Zusammensetzung muss mit Natriumhydroxid (NaOH) auf einen Wert von 7.4 ± 0.2 angepasst werden.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Alternativ können einige kommerziell verfügbare Aminosäurenlösungen verwendet werden, wenn diese mit der in **Tabelle 2** beschriebenen Spezifikation übereinstimmen.

Tabelle 2 Spezifikation von kommerziell verfügbaren Aminosäurenlösungen

| Charakteristika | Spezifikation |
|-----------------|----------------------|
| Lysingehalt | Zwischen 18 und 24 g |
| Arginingehalt | Zwischen 18 und 24 g |
| Volumen | 1.5 l bis 2.2 l |
| Osmolarität | <1'050 mOsmol |

Angesichts der grossen Menge der Aminosäurenlösung und den bedeutenden Volumina, die handelsübliche Lösungen benötigen können, um die oben genannten Spezifikationen zu erfüllen, wird die auf Anfrage zubereitete Lösung aufgrund ihres geringeren Infusionsvolumens und der geringeren Osmolarität als Produkt der Wahl angesehen.

Überwachung der Behandlung

Vor jeder Anwendung und während der Behandlung müssen biologische Tests durchgeführt werden, um den Zustand des Patienten neu zu beurteilen und um das Therapieprotokoll allenfalls anzupassen (Dosis, Infusionsintervall, Anzahl Infusionen).

Minimal sind vor jeder Infusion folgende biologische Tests erforderlich:

- Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase [ALAT], Aspartat-Aminotransferase [ASAT], Albumin, Bilirubin)
- Nierenfunktion (Kreatinin und Schätzung der Kreatinin-Clearance)
- Hämatologie (Hämoglobin [Hb], weisses Blutbild, Plättchenzahl).

Diese Tests müssen mindestens einmal innerhalb von 2 bis 4 Wochen vor der Anwendung und kurz bevor der Anwendung durchgeführt werden. Es wird auch empfohlen, diese

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Analysen während mindestens 3 Monaten nach der letzten Infusion von Lutathera alle 4 Wochen, sowie anschliessend alle 6 Wochen durchzuführen, um mögliche verzögert auftretende unerwünschte Wirkungen zu entdecken (siehe Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen»). Die Dosierung kann aufgrund der Laborergebnisse möglicherweise angepasst werden.

Anpassung der Behandlung

Unter bestimmten Umständen kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Lutathera vorübergehend zu unterbrechen, die Dosis nach der ersten Anwendung anzupassen oder die Behandlung sogar endgültig abzubrechen (siehe **Tabelle 3**, **Tabelle 4**, **Tabelle 5** und **Abbildung 1**).

Tabelle 3 Kriterien für den endgültigen Abbruch einer Behandlung mit Lutathera

| |
|---|
| Die Gabe von Lutathera ist bei Patienten endgültig abzubrechen, bei denen Folgendes aufgetreten ist, oder die einem erhöhten Risiko unterliegen, dass folgende Störungen während der Behandlung auftreten könnten: |
| Schwere Herzinsuffizienz (definiert als Grad III oder IV gemäss NYHA-Klassifikation) |
| Schwangerschaft |
| Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe dieses Arzneimittels |
| Anhalten oder wiederholtes Auftreten von bestimmten unerwünschten Wirkungen dieses Arzneimittels, wie z. B. verzögerte hämatologische Toxizität Grad 3 und 4 (G3–G4) (siehe Tabelle 5). |

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Tabelle 4 Kriterien zur vorübergehenden Unterbrechung einer Behandlung mit Lutathera

| Die Behandlung mit Lutathera ist bei folgenden Umständen vorübergehend zu unterbrechen: | |
|---|---|
| Kriterium | Handlung |
| Auftreten einer zwischenzeitlichen Erkrankung (z. B. Harnwegsinfekt), die nach Einschätzung des Arztes die Risiken im Zusammenhang mit der Verabreichung von Lutathera erhöhten könnte. | Vorrübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Lösung oder zur Stabilisierung der Erkrankung. Die Behandlung kann nach Lösung oder Stabilisierung wiederaufgenommen werden. |
| Grosser chirurgischer Eingriff. | Bis 12 Wochen nach Datum des chirurgischen Eingriffs warten, bevor Lutathera verabreicht wird. |
| Auftreten von schweren oder für die Behandlung durch Lutathera spezifischen unerwünschten Wirkungen. | Siehe Tabelle 5 . |

Tabelle 5 Anweisungen zu Dosisanpassungen

| Anpassen der Dosierung von Lutathera bei Patienten, bei denen folgende schweren unerwünschten Wirkungen auftreten: | |
|--|--|
| Schwere unerwünschte Wirkungen Kriterien dosisabhängiger Toxizität (DMT) | Handlung |
| Trombozytopenie Grad 2 oder höher (CTCAE)**. | 1. Behandlung vorübergehend unterbrechen. 2. Die Laborwerte alle 2 Wochen überwachen und gegebenenfalls entsprechend behandeln; im Falle einer Niereninsuffizienz wird eine gute Hydrierung empfohlen, sofern diese nicht kontraindiziert ist. a. Wenn die beobachtete Toxizität über 16 Wochen nach der letzten Infusion hinaus andauert , muss die |
| Jegliche hämatologische Toxizität Grad 3 oder höher (CTCAE)** , mit Ausnahme einer Lymphopenie. | |
| Renale Toxizität, definiert als eine geschätzte Kreatinin-Clearance < 40 ml/min, oder eine 40 %-Steigerung des Serumkreatininspiegels im Vergleich zur Baseline mit einer Abnahme von über 40 % der Kreatinin-Clearance im Vergleich zur Baseline. | |

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

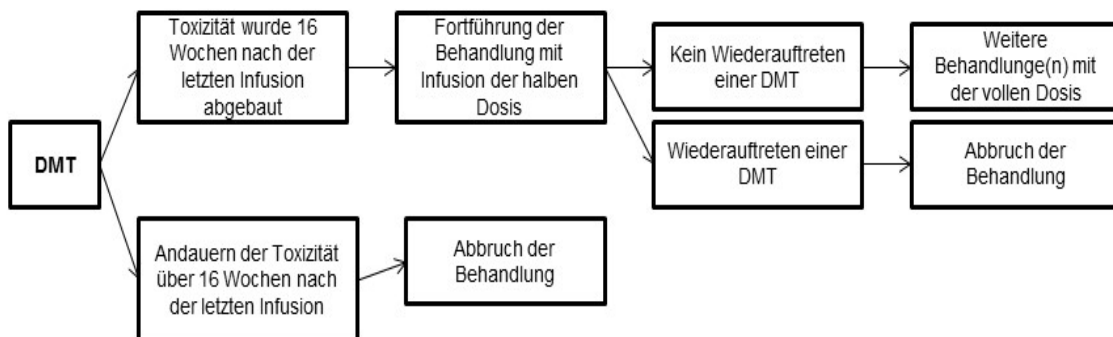
- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

| | |
|--|--|
| <p>Lebertoxizität mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entweder Bilirubinämie > 3-mal so gross wie die obere Normalgrenze, • Oder Hypoalbuminämie < 30 g/l mit einer reduzierten Prothrombinrate < 70 %. | <p>Behandlung mit Lutathera endgültig abgebrochen werden.</p> <p>b. Wenn sich die beobachtete Toxizität in den 16 Wochen nach der letzten Infusion zurückbildet, kann die Behandlung mit Lutathera unter Verabreichung einer um die Hälfte reduzierten Aktivität (3'700 MBq)* wieder aufgenommen werden.</p> <p>3. Wenn die halbe Dosis gut toleriert wird (d. h., kein Wiederauftreten einer DMT), sollten die weiteren Behandlungen mit der vollen Dosis (d. h. 7'400 MBq) erfolgen. Tritt als Folge der Verabreichung einer halben Dosis erneut eine Toxizität auf, muss die Behandlung mit Lutathera endgültig eingestellt werden.</p> |
| <p>Jede andere CTCAE mit einer Toxizität von Grad 3 oder Grad 4, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Behandlung mit Lutathera steht.</p> | |

* Die begleitende Infusion mit Aminosäuren wird immer in voller Dosierung angewandt (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

**CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute

Abbildung 1 Anweisungsschemata für Dosisanpassungen



Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

In den Ergebnissen klinischer Studien konnten keine Unterschiede bezüglich des Ansprechens zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet werden. Weil aber bei älteren Patienten (>70 Jahre alt) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hämatoxizität beschrieben wurde, ist in dieser Population eine engmaschige Beobachtung mit der Möglichkeit einer raschen Dosisanpassung empfohlen.

Niereninsuffizienz

Die zu verabreichende Aktivität muss bei diesen Patienten sorgfältig erwogen werden, weil eine erhöhte Strahlenbelastung auftreten kann. Das pharmakokinetische Profil von Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) wurde nicht untersucht. Infolgedessen ist die Behandlung dieser Patienten mit Lutathera kontraindiziert (siehe Abschnitt «Kontraindikationen»). Weil dieses Arzneimittel zu einem beträchtlichen Teil über die Nieren ausgeschieden wird, sollten Patienten mit mild bis mässig eingeschränkter Nierenfunktion während der Behandlung häufiger überwacht werden.

Für weitere Einzelheiten zur Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz, siehe die Abschnitte «Dosierung/Anwendung» (**Tabelle 5**) und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Einschränkung der Leberfunktion

Die zu verabreichende Aktivität muss bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz sorgfältig erwogen werden, weil eine erhöhte Strahlenbelastung auftreten kann. Das pharmakokinetische Profil von Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid bei Patienten mit einer

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

schweren Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Infolgedessen wird die Behandlung dieser Patienten mit Lutathera nicht empfohlen.

Für das bei Patienten mit schwacher bis mässiger Leberinsuffizienz anzuwendende Verfahren, siehe **Tabelle 5** im Abschnitt «Dosierung/Anwendung» und den Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet der GEP-NETs (mit Ausnahme von Neuroblastom, Neuroganglioblastom und Phäochromozytom) keinen relevanten Nutzen von Lutathera bei Kindern und Jugendlichen. Die Sicherheit und Wirksamkeit für Kinder unter 18 Jahren wurden nicht untersucht.

Prämedikation

Eine Prämedikation mit Antiemetika muss 30 Minuten vor Beginn der Infusion der Aminosäurenlösung verabreicht werden.

Gleichzeitige Anwendung von Somatostatinanaloga:

Vor Beginn der Behandlung mit Lutathera: Die Verabreichung von Somatostatinanaloga mit verzögerter Freisetzung (wie z. B. Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe (LAR)) ist mindestens 4 bis 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Lutathera zu unterbrechen.

Gegebenenfalls kann Octreotid mit kurzer Wirkungsdauer bis 24 Stunden vor der Verabreichung von Lutathera verabreicht werden (siehe Abschnitt «Interaktionen»).

Während der Behandlung mit Lutathera: Verabreichen von 30 mg Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe intramuskulär in den 4 bis 24 Stunden nach jeder Infusion von Lutathera.

Keine Verabreichung von Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe in den 4 bis 6 Wochen vor jeder Infusion von Lutathera. Zur Beherrschung der Krankheitssymptome während der Behandlung mit Lutathera kann dem Patienten Octreotid mit kurzer Wirkungsdauer

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

verabreicht werden; diese Verabreichung muss spätestens 24 Stunden vor jeder Infusion von Lutathera unterbrochen werden.

Nach der Behandlung mit Lutathera: Fortführen der Verabreichung von 30 mg Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe intramuskulär alle 4 Wochen nach Ende der Behandlung mit Lutathera, falls klinisch indiziert.

Art der Anwendung

Lutathera ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es handelt sich um ein gebrauchsfertiges radioaktives Arzneimittel zum Einmalgebrauch.

Lutathera muss durch langsame intravenöse Infusion über ungefähr 30 Minuten verabreicht werden, bei gleichzeitiger kontralateraler Infusion einer Aminosäurenlösung. Dieses Arzneimittel darf nicht als Bolus injiziert werden.

Für die Verabreichung von Lutathera wird die Infusionsmethode mittels Schwerkraft empfohlen. Während der Verabreichung sollten die empfohlenen Vorsichtsmassnahmen getroffen werden (siehe Abschnitt «Sonstige Hinweise: Hinweise für die Handhabung/den Strahlenschutz»).

Um den Patienten und das Personal vor ionisierenden Strahlen zu schützen, muss Lutathera direkt aus seinem Originalbehältnis (Durchstechflasche) verabreicht werden, der während der Infusion in seiner Bleiabdeckung verbleiben muss. Die Durchstechflasche darf nicht geöffnet und die Lösung nicht in ein anderes Behältnis umgefüllt werden. Während der Verabreichung sollte nur Einwegmaterial verwendet werden.

Das Arzneimittel sollte durch einen ausschliesslich für diese Infusion eingelegten intravenösen Katheter infundiert werden.

Anforderungen

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Lagerung der Durchstechflasche (vor, während und nach der Infusion)

- Entweder in einem Behältnis aus Polymethylmethacrylat (PMMA), einem transparenten Strahlenschutzbehältnis, das eine direkte visuelle Inspektion der Durchstechflasche erlaubt,
- oder im Bleibehältnis, in dem Lutathera geliefert wird.

Vorbereitung von Raum und Ausrüstung

- Verabreichungsraum:
 - Der Boden und die Möbel sollten mit Gewebepapier bedeckt werden, um eine versehentliche Kontaminierung zu vermeiden
- Zu verabreichende Arzneimittel:
 - Eine Durchstechflasche Lutathera
 - Ein Beutel Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0.9 %) für Injektionszwecke (500 ml)
 - Beutel mit Aminosäurenlösung
 - Antiemetika
- Pflegematerial und -ausrüstung:
 - Zwei (2) Infusionsständer
 - Eine (1) Langnadel (90 bis 100 mm)
 - Eine (1) Kurznadel
 - Zwei (2) intravenöse Infusionssets für Schwerkraftinfusion mit einer Klammer zur Regulierung oder zum Stopp des Flusses (eins zur Verabreichung von Lutathera, eins für die Verabreichung der Aminosäurenlösung)
 - Zwei (2) periphere intravenöse Kunststoffkatheter

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

- Eine (1) sterile Schlauchleitung mit Klammer zur Regulierung oder zum Unterbruch des Durchflusses
- Eine lange Pinzette (zur Handhabung der Durchstechflasche mit Lutathera, Kurz- und Langnadel, um die Strahlenexposition des Bedieners zu minimieren)
- Ein kalibriertes Messsystem für Radioaktivität (Aktivitätsmessgerät) und ein Geigerzähler zur Überprüfung der Radioaktivität von Lutathera.

Verfahren zur Schlauchverbindung mit der Lutathera-Durchstechflasche (siehe **Abbildung 2**)

- Die Schlauchleitung muss mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0.9 %) für Injektionszwecke vorbefüllt und dann mit einem vorher in den Arm des Patienten eingeführten Venenkatheter verbunden werden.
- Das Infusionsset muss mit dem Beutel Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0.9 %) für Injektionszwecke verbunden und durch Öffnen der Klammer vorbefüllt werden.
- Die Kurznadel muss mithilfe der langen Pinzette so in die Lutathera-Durchstechflasche eingeführt werden, dass sie die radioaktive Lösung nicht berührt. Das ermöglicht einen Druckausgleich und vermindert das Risiko eines Lecks.
- Die Kurznadel sollte dann mit dem vorbefüllten Infusionsset verbunden werden.
- Die Langnadel sollte mithilfe der langen Pinzette mit der vorbefüllten Schlauchleitung verbunden und dann in die Lutathera-Durchstechflasche eingeführt werden, so dass sie den Grund der Durchstechflasche berührt. Das ermöglicht eine vollständige Entnahme der radioaktiven Lösung.
- Der Durchfluss der radioaktiven Lösung muss mit den Klammern reguliert werden

Erläuterungen zur Formatvorlage

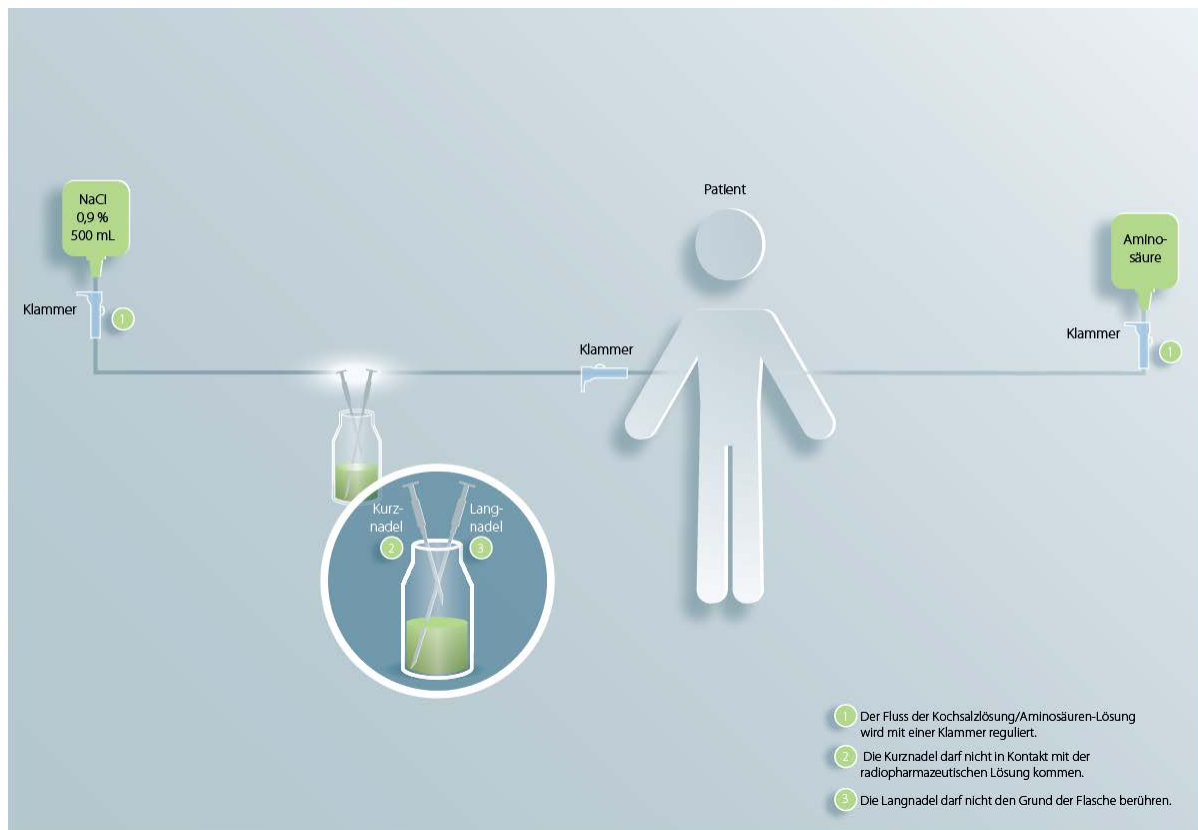
Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Abbildung 2 Schwerkraftinfusionsmethode – Schema der Schlauchverbindungen



Verabreichungsverfahren (Schwerkraftmethode)

Während der Infusion erhöht der Fluss der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0.9 %) für Injektionszwecke den Druck in der Durchstechflasche Lutathera, so dass der Fluss von Lutathera in den in eine periphere Vene des Patienten eingelegten Katheter erhöht wird. Während der Infusion sollten die Vitalzeichen sorgfältig überwacht werden.

1. Zwei intravenöse Kunststoffkatheter müssen in periphere Venen des Patienten eingelegt werden, je eine an jedem Arm.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

2. Die Katheter sollten mit den Infusionssets verbunden werden (eines für Lutathera, eines für die Aminosäurenlösung).
3. Eine Prämedikation mit Antiemetika muss 30 Minuten vor Beginn der Infusion der Aminosäurenlösung injiziert werden.
4. Die Verabreichung der Aminosäurenlösung sollte 30 Minuten vor Beginn der Lutathera-Infusion mit einer Infusionsrate von 250 bis 550 ml/h (abhängig vom Lösungstyp) begonnen werden. Die Aminosäurenlösung sollte über eine Zeitspanne von 4 Stunden verabreicht werden. Bei kommerziellen Lösungen wird von einer Infusionsrate von unter 320 ml/h abgeraten. Im Falle von starker Übelkeit oder von Erbrechen während der Infusion der Aminosäurenlösung, kann ein Antiemetikum einer anderen Stoffklasse verabreicht werden.
5. Die Radioaktivität in der Lutathera-Durchstechflasche muss unmittelbar vor der Infusion mit einem Aktivitätsmessgerät gemessen werden.
6. Die Lutathera-Infusion muss 30 Minuten nach Beginn der Infusion der Aminosäurenlösung mit einer Infusionsrate von ungefähr 400 ml/h (diese Infusionsrate dient als Referenzrate und kann abhängig vom venösen Status des Patienten angepasst werden) begonnen werden. Lutathera sollte über eine Zeitspanne von 20 bis 30 Minuten verabreicht werden. Über die gesamte Infusionsdauer muss ein konstanter Druck in der Durchstechflasche aufrechterhalten werden.
Die Verabreichung von Lutathera sollte durch das Öffnen der Schlauchverbindung, die mit der peripheren Vene des Patienten verbunden ist und anschliessendem Öffnen des mit dem Beutel Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0.9 %) für Injektionszwecke verbundene Infusionsset beginnen. Die Höhe der Infusionsständer ist so anzupassen, dass Druckerhöhungen oder -senkungen im Innern der Durchstechflasche ausgeglichen werden. Das Bewegen des Patientenarms sollte nach Möglichkeit vermieden werden (extreme Flexion oder Extension kann zur Venenkompression führen).

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

7. Der Fluss von Lutathera von der Durchstechflasche zum Patienten muss während der gesamten Infusion überwacht werden. Die Emission von Radioaktivität über dem Brustkorb des Patienten muss kurz nach Beginn der Infusion mit einem Geigerzähler überprüft werden, um sicherzustellen, dass Lutathera im Blutstrom vorhanden ist. Etwa alle 5 Minuten müssen auf Höhe des Brustkorbs des Patienten und der Durchstechflasche weitere Prüfungen radioaktiver Strahlung durchgeführt werden. Die radioaktive Strahlung auf Höhe des Brustkorbs des Patienten sollte während der Infusion laufend ansteigen, während die Strahlung aus der Lutathera-Durchstechflasche abnehmen sollte.
8. Um eine vollständige Gabe sicherzustellen muss die Lutathera-Durchstechflasche unter gleichmäßigem Druck gehalten werden. Der Spiegel der Lösung in der Durchstechflasche sollte während der gesamten Infusion gleich bleiben. Während der Verabreichung müssen die visuellen Kontrollen des Spiegels der Lösung wiederholt werden. Diese müssen direkt erfolgen (falls ein Behältnis aus PMMA verwendet wird) oder mit der langen Pinzette zur Manipulation der Durchstechflasche, falls das Bleibehältnis verwendet wird, in dem Lutathera geliefert wurde.
9. Die Infusion muss abgebrochen werden, sobald die radioaktive Strahlung aus der Durchstechflasche während mehrerer Minuten (oder zwei aufeinanderfolgenden Messungen) stabil bleibt. Dies ist der einzige Parameter, mit dem der Abschluss des Verfahrens bestimmt werden kann. Das für den Abschluss des Verfahrens notwendige Volumen an Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0.9 %) kann variieren.
10. Die insgesamt verabreichte Aktivität entspricht der vor der Infusion in der Durchstechflasche vorhandenen Aktivität abzüglich der nach der Infusion im Fläschchen verbleibenden Aktivität. Die Messung muss unter Verwendung eines Aktivitätsmessgeräts erfolgen.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Tabelle 6 fasst die im Verlauf einer Behandlung mit Lutathera unter Verwendung der Schwerkraftmethode notwendigen Verfahren zusammen.

Tabelle 6 Verabreichungsverfahren der Antiemetika, der Aminosäurenlösung und von Lutathera

| Verabreichte Mittel | Startzeit (min) | Infusionsrate (ml/h) | Dauer |
|---|-----------------|--|-------------------|
| Antiemetika | 0 | - | Bolus |
| Aminosäurenlösung: Auf Anfrage zubereitete Lösung (1 l) oder kommerzielle Lösung (1.5 bis 2.2 l). | 30 | 250–550 (nicht < 320 ml/h für kommerzielle Lösungen) | 4 Stunden |
| Lutathera mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0.9 %) für Injektionszwecke | 60 | 400 | 20 bis 30 Minuten |

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt «Sonstige Hinweise».

Hinweise zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Hinweise zur Empfehlungen im Falle einer Paravasation, siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

STRAHLENEXPOSITION

Die während den klinischen Studien zu Lutathera durchgeführten dosimetrischen Analysen haben zu folgenden Schlussfolgerungen geführt:

- Das kritische Organ ist das Knochenmark. Allerdings wurden mit der empfohlenen kumulativen Dosis von 29'600 MBq (4 Gaben von je 7'400 MBq) weder in der Erasmus-

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Studie der Phase I/II, noch in der Studie NETTER-1 der Phase III eine Korrelation zwischen der hämatologischen Toxizität und der insgesamt verabreichten Radioaktivität oder vom Knochenmark absorbierten Dosis beobachtet.

- Die Niere ist nicht ein kritisches Organ, wenn eine begleitende Infusion einer adäquaten Aminosäurenlösung durchgeführt wird.

Insgesamt stimmen die Ergebnisse der in der Studie NETTER-1 der Phase III und der Erasmus-Studie Phase I/II durchgeführten dosimetrischen Analysen überein und weisen darauf hin, dass ein Dosisregime von Lutathera (4 Gaben von 7'400 MBq) sicher ist.

Tabelle 7 Absorbierte Dosisschätzungen für Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid aus der Studie NETTER-1 der Phase III (Olinda)

| Organ | Vom Organ absorbierte Dosis (mGy/MBq) (n = 20) | |
|----------------------------|---|------|
| | Mittelwert | SD |
| Nebennieren | 0.04 | 0.02 |
| Gehirn | 0.03 | 0.02 |
| Brust** | 0.03 | 0.01 |
| Gallenblasenwand | 0.04 | 0.02 |
| Wand des unteren Dickdarms | 0.03 | 0.02 |
| Dünndarm | 0.03 | 0.02 |
| Magenwand | 0.03 | 0.02 |
| Wand des oberen Dickdarms | 0.03 | 0.02 |
| Herzwand | 0.03 | 0.02 |
| Nieren | 0.65 | 0.29 |
| Leber | 0.49 | 0.62 |
| Lunge | 0.03 | 0.01 |
| Muskel | 0.03 | 0.02 |
| Ovarien** | 0.03 | 0.01 |
| Pankreas | 0.04 | 0.02 |

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

| Organ | Vom Organ absorbierte Dosis (mGy/MBq) (n = 20) | |
|---------------------|---|------|
| | Mittelwert | SD |
| Rotes Knochenmark | 0.03 | 0.03 |
| Osteogene Zellen | 0.15 | 0.27 |
| Haut | 0.03 | 0.01 |
| Milz | 0.85 | 0.80 |
| Testikel* | 0.03 | 0.02 |
| Thymus | 0.03 | 0.02 |
| Schilddrüse | 0.03 | 0.02 |
| Blasenwand | 0.45 | 0.18 |
| Gebärmutter** | 0.03 | 0.01 |
| Gesamter Organismus | 0.05 | 0.03 |

*n=11 (nur männliche Patienten)

**n=9 (nur weibliche Patienten)

Die Strahlendosis für bestimmte Organe, die nicht notwendigermaßen Zielorgan der Therapie sind, kann durch die Krankheit ausgelöste pathophysiologische Veränderungen stark beeinflusst werden. Dies muss bei Verwendung dieser Informationen berücksichtigt werden.

Kontraindikationen

- Hinweis auf Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.
- Bestehende oder vermutete Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt «Schwangerschaft, Stillzeit»).
- Schwere Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Patienten mit Risikofaktoren

Bei Patienten mit einer der folgenden Störungen besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschte Wirkungen. Diese Patienten sollten während der Behandlung deshalb häufiger überwacht werden. Für den Fall von dosisabhängiger Toxizität, siehe **Tabelle 5**.

- Morphologische Anomalien der Nieren oder der Harnwege;
- Harninkontinenz;
- Milde bis mässige chronische Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min;
- Frühere Chemotherapie;
- Hämatologische Toxizität Grad 2 oder höher (CTCAE) vor Beginn der Behandlung, mit Ausnahme einer Lymphopenie;
- Knochenmetastasen;
- Vorausgegangene onkologische radiometabolische Behandlungen mit ^{131}I -Zusammensetzungen oder andere Therapien mit nicht abgeschirmten radioaktiven Quellen;
- Vorgeschichte anderer bösartiger Tumore, es sei denn, der Patient befinde sich seit mindestens 5 Jahren in Remission.

Aufgrund des Wirkmechanismus und des Toleranzprofils von Lutathera wird in folgenden Fällen nicht empfohlen, eine Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen»):

- Frühere äussere Strahlentherapie unter Einschluss von mehr als 25 % des Knochenmarks;
- Schwere Herzinsuffizienz Grad III oder IV gemäss NYHA-Klassifikation;
- Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min;

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

- Eingeschränkte hämatologische Funktion mit entweder: Hämoglobin <4.9 mmol/l (8 g/dl), Blutplättchen <75 g/l (75x10³/mm³), oder Leukozyten <2 g/l (2'000/mm³) (mit Ausnahme einer Lymphopenie);
- Leberinsuffizienz mit entweder Gesamtbilirubinämie >3-fache der normalen Obergrenze oder Albuminämie <30 g/l und <70 % gefallene Prothrombinrate;
- Patienten mit Somatostatinrezeptor-negativen oder gemischt viszeralen Läsionen, basierend auf Somatostatinrezeptor-Bildgebung (Tumoraufnahme-Score < 2).

Entscheidet sich der Arzt, die Behandlung einzuleiten, muss er den Patienten genau und angepasst über die Risiken der Verabreichung von Lutathera informieren. Die Dosierung kann je nach Zustand des Patienten nach Ermessen des Arztes angepasst werden.

Risiken im Zusammenhang mit der Strahlenexposition

Lutathera trägt zur kumulierten Gesamtstrahlenexposition des Patienten mit ionisierenden Strahlen bei. Die langfristige kumulierte Strahlenexposition kann mit einem erhöhten Krebsrisiko in Zusammenhang gebracht werden.

Die Radioaktivität kann im Urin bis zu 30 Tage nach der Verabreichung von Lutathera nachgewiesen werden. In Übereinstimmung mit der guten Praxis des Strahlenschutzes der Einrichtung und mit den Verfahren zur Betreuung der Patienten sind die Strahlenexposition der Patienten und des Gesundheitspersonals während und nach der Behandlung mit Lutathera zu minimisieren und die Kontakte mit der Umgebung zu begrenzen (siehe Abschnitt «Sonstige Hinweise: Hinweise für die Handhabung/den Strahlenschutz»).

Myelosuppression

In der Studie NETTER-1 wurden Fälle von Myelosuppression bei Patienten, die Lutathera mit Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe erhielten, häufiger beobachtet als bei Patienten,

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

die Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe in hoher Dosierung (alle Grade/Grad 3 oder 4): Anämie (81 %/0) versus (54 %/1 %); Thrombozytopenie (53 %/1 %) versus (17 %/0); und Neutropenie (26 %/3 %) versus (11 %/0). Die mediane Verzögerung bis zum Erreichen des Talpunktes der Blutplättchen betrug in der Studie NETTER-1 5.1 Wochen nach der ersten Dosis. Unter den 59 Patienten, die eine Thrombozytopenie entwickelten, erholte sich die Blutplättchenzahl bei 68 % der Betroffenen auf den ursprünglichen Spiegel oder bis zum Normalwert. Die mittlere Verzögerung der Erholung der Blutplättchen betrug 2 Monate. Fünfzehn der neunzehn Patienten, für die keine Erholung der Blutplättchen dokumentiert wurde, befanden sich in der Erholungsphase der Blutplättchen (nach der Talsohle). Unter diesen 15 Patienten erreichten 5 eine Erholung auf Grad 1, 9 eine solche auf Grad 2 und 1 auf Grad 3.

Überwachung des Blutbildes. Zeitweiliges Unterbrechen der Behandlung, Anpassung der Dosierung oder endgültiger Abbruch der Behandlung, je nach Schweregrad der unerwünschten Wirkungen (siehe Abschnitt: «Dosierung/Anwendung: Anpassung der Behandlung»).

Sekundäres myelodysplastisches Syndrom und akute Leukämie

Nach der Behandlung mit Lutathera wurden verzögert auftretende myelodysplastische Syndrome (MDS) und akute Leukämien (AL) beobachtet (siehe Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen»). In der Studie NETTER-1 wurden nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten bei 2.7 % der Patienten, die Lutathera mit Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe erhalten hatten, Fälle eines myelodysplastischen Syndroms beobachtet, nicht aber bei den Patienten, die Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe in hohen Dosen erhalten hatten. In der Erasmus-Studie entwickelten 15 Patienten (1.8 %) ein MDS und 4 Patienten (0.5 %) eine akute Leukämie. Die mediane Verzögerung des Auftretens eines MDS betrug 28 Monate (9 bis 41 Monate), und 55 Monate (32 bis 155 Monate) für die AL. Die Ätiologie dieser therapiebedingten sekundären Knochenmarkneoplasmen ist unbekannt.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Faktoren wie Alter >70 Jahre, Niereninsuffizienz, vorbestehende Zytopenie, Anzahl vorangehender Behandlungen, frühere Exposition gegenüber chemotherapeutischen Stoffen (insbesondere alkylierende Stoffe) und frühere Strahlentherapie werden als mögliche Risiken und/oder prädiktive Faktoren für MDS/AL angesehen.

Nierentoxizität

In der Erasmus-Studie entwickelten 8 Patienten (<1 %) 3 bis 36 Monate nach der Verabreichung von Lutathera eine Niereninsuffizienz. Zwei dieser Patienten wiesen eine zugrundeliegende Niereninsuffizienz oder Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz (insbesondere Diabetes oder Hypertonie) auf und benötigten eine Dialyse.

Verabreichen der Aminosäurenlösung vor, während und nach der Verabreichung von Lutathera (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung: Aminosäurenlösung»), um die Reabsorption von Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid durch die proximalen Tubuli und damit die Bestrahlung der Nieren zu verringern. Das Volumen der Aminosäurenlösung im Falle einer Anpassung der Dosis von Lutathera nicht verringern. Den Patienten ermutigen, sein Blase während und nach der Verabreichung von Lutathera so oft wie möglich zu leeren.

Überwachen von Serumkreatinin und der berechneten Kreatinin-Clearance.

Zeitweiliges Unterbrechen der Behandlung, Anpassung der Dosierung oder endgültiger Abbruch der Behandlung, je nach Schweregrad der unerwünschten Wirkungen (siehe Abschnitt: «Dosierung/Anwendung: Anpassung der Behandlung»).

Einschränkung der Leberfunktion

In der Erasmus-Studie wurden bei 2 Patienten (<1 %) tumorale Leberblutungen, ein Ödem oder eine Nekrose beobachtet, und einer von ihnen entwickelte eine Stauung und intrahepatische Cholestase. Da Lutathera bei vielen Patienten mit Lebermetastasen indiziert ist, weisen viele dieser Patienten eine veränderte Grundfunktion der Leber auf. Bei diesen Patienten kann aufgrund der Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen ein erhöhtes

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Risiko für eine Lebertoxizität beobachtet werden. Überwachung der Konzentration der Transaminasen, von Bilirubin und Serumalbumin während der Behandlung (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»).

Zeitweiliges Unterbrechen der Behandlung, Anpassung der Dosierung oder endgültiger Abbruch der Behandlung je nach Schweregrad der unerwünschten Wirkungen (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung: Anpassung der Behandlung»).

Neuroendokrine hormonale Krisen

Neuroendokrine hormonelle Krisen aufgrund der übermässigen Hormonsekretion oder von bioaktiven Substanzen, die sich durch Hitzewallungen, Durchfall, Bronchospasmus und Hypotonie äussern, traten bei 1 % der Patienten in der Erasmus-Studie typischerweise während der Behandlung mit Lutathera oder in den 24 Stunden nach dessen Verabreichung auf. Bei zwei Patienten (<1 %) wurden Fälle einer Hyperkalzämie berichtet. Deshalb muss in gewissen Fällen (z. B. Patienten mit einer schwachen pharmakologischen Kontrolle der Symptome) eine Hospitalisierung über Nacht zur Beobachtung der Patienten in Betracht gezogen werden.

Patienten im Falle von Hitzewallungen, Durchfall, Hypotonie, Bronchokonstriktion oder anderen Zeichen oder Symptomen im Zusammenhang mit einer neuroendokrinen Tumorerkrankung überwachen. Verabreichung von hohen Dosen von Somatostatinanaloga, von Kortikoiden und einer Lösung zur Rehydrierung per venöser Infusion.

Übelkeit und Erbrechen

Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit der Behandlung müssen 30 Minuten vor Beginn der Infusion der Aminosäurenlösung Antiemetika als Bolusinjektion verabreicht werden (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»).

Gleichzeitige Anwendung von Somatostatinanaloga

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Eine gleichzeitige Anwendung von kalten Somatostatinanaloga kann zur Symptomkontrolle der Erkrankung erforderlich sein (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»).

Strahlenschutzrichtlinien

Lutathera muss immer mittels eines ausschliesslich für diese Verabreichung eingelegten venösen Katheters verabreicht werden.

Die korrekte Lage des Katheters muss vor und während der Infusion kontrolliert werden, um eine Paravasation zu verhindern.

Der Patient muss gemäss den Strahlenschutzrichtlinien in einer Einrichtung behandelt werden, die für die therapeutische Verwendung von offenen Strahlenquellen zugelassen ist. Der behandelte Patient muss während der Verabreichung von Lutathera und bis zum Erreichen der Grenzwerte der entsprechenden Strahlung gemäss gültiger Strahlenschutzverordnung (Verordnung des EDI über den Umgang mit radioaktivem Material) von den anderen Patienten isoliert, in einem separaten Zimmer untergebracht und von seinen Angehörigen getrennt werden; dies dauert in der Regel 4–5 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels. Der Facharzt für Nuklearmedizin muss bestimmen, wann ein Patient den Überwachungsbereich des Krankenhauses verlassen kann, d. h., wann die Strahlungsexposition für Dritte die behördlichen Grenzwerte nicht mehr überschreitet. Die Hospitalisierung und die Entlassung des Patienten nach der Therapie mit radioaktiven Stoffen muss in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Strahlenschutzverordnung sowie der Verordnung des EDI über den Umgang mit radioaktivem Material erfolgen.

Der Patient muss dazu aufgefordert werden, nach der Verabreichung von Lutathera so viel wie möglich zu urinieren. Patienten müssen instruiert werden, am Tag der Infusion und am Folgetag beträchtliche Mengen Wasser zu sich zu nehmen (1 Glas pro Stunde), um die Eliminierung zu erleichtern. Der Patient muss ebenfalls ermutigt werden, täglich zu stuhlen

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

und gegebenenfalls ein Abführmittel zu verwenden. Urin und Fäzes müssen gemäss den nationalen Vorgaben beseitigt werden.

Solange die Haut des Patienten nicht durch ein Leck der Infusion oder durch Harninkontinenz kontaminiert wurde, ist auf der Haut oder im Erbrochenen keine radioaktive Kontamination zu erwarten. Werden Standarduntersuchungen oder Behandlungen mit Medizinprodukten oder anderen Geräten durchgeführt, die in Kontakt mit der Haut gelangen (z. B. Elektrokardiogramm (EKG)), so sind trotzdem grundlegende Schutzvorkehrungen zu treffen, wie das Tragen von Handschuhen, Installation des Materials und der Elektroden vor Beginn der radioaktiven Infusion, Wechseln des Materials und der Elektroden nach der Messung und eventuell Messen der Radioaktivität der Ausrüstung nach der Anwendung.

Der Facharzt für Nuklearmedizin ist in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Strahlenschutzverordnung gehalten, dem Patienten vor Entlassung im Einzelgespräch die Verhaltensregeln im Umgang mit Angehörigen sowie Dritten bezüglich Strahlenschutz sowie die allgemeinen Vorsichtsmassnahmen zu erläutern, die dieser in seinem Alltag nach der Behandlung zu befolgen hat, um die Strahlenbelastung der Personen in seiner Umgebung so gering wie möglich zu halten.

Der nähere Kontakt mit anderen Personen muss während 7 Tagen nach der Verabreichung von Lutathera vermieden werden. Für Kinder und schwangere Frauen muss der Kontakt unter Einhaltung einer Minimaldistanz von 1 Meter auf maximal 15 Minuten täglich beschränkt werden. Patienten müssen während 7 Tagen in einem separaten Schlafzimmer schlafen; bei schwangeren Partnerinnen oder Kindern sollte diese Zeitspanne auf 15 Tage verlängert werden.

Empfohlene Massnahmen im Falle einer Paravasation

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Tragen von wasserdichten Wegwerfhandschuhen. Die Infusion des Arzneimittels muss unverzüglich gestoppt und das zur Anwendung verwendete Gerät (Katheter, usw.) entfernt werden. Der Facharzt für Nuklearmedizin und der Radiopharmakologe müssen informiert werden.

Das Verabreichungsmaterial muss aufbewahrt werden, damit die verbleibende Radioaktivität gemessen und die effektiv verabreichte Aktivität und eventuell die absorbierte Dosis bestimmt werden kann. Der Bereich der Paravasation muss mit einem unauslöschlichen Stift markiert werden; nach Möglichkeit sollte eine Fotografie erstellt werden. Es wird auch empfohlen, den Zeitpunkt der Paravasation und das geschätzte Paravasationsvolumen aufzuzeichnen.

Zur Weiterführung der Infusion von Lutathera muss in jedem Fall ein neuer Katheter in einer gegenüberliegenden Vene eingelegt werden.

Auf derselben Seite, an der die Paravasation aufgetreten ist, darf kein weiteres Arzneimittel verabreicht werden.

Zur Beschleunigung der Dispersion des Arzneimittels und zur Verhinderung der Stockung im Gewebe sollte der Blutfluss durch Hochlagern des betroffenen Armes erhöht werden. Je nach Fall sollte die Aspiration des Paravasats, eine Spülinjektion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0.9 %) oder die Anwendung warmer Kompressen oder eines Heizkissens am Ort der Infusion in Betracht gezogen werden, um die Vasodilatation zu beschleunigen.

Symptome, insbesondere Entzündung und/oder Schmerzen müssen behandelt werden. Je nach Situation muss der Facharzt für Nuklearmedizin den Patienten über die Risiken im Zusammenhang mit einer Paravasation aufklären und ihn zu möglichen Behandlungen sowie den weiteren zu befolgenden Schritten beraten. Der Bereich der Paravasation muss überwacht werden, bis der Patient aus dem Krankenhaus entlassen wird. Je nach Schweregrad ist dieses Ereignis als unerwünschten Wirkungen zu deklarieren.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Patienten mit Harninkontinenz

Bei Patienten mit Harninkontinenz empfiehlt es sich, während den ersten beiden Tagen nach der Verabreichung von Lutathera spezielle Vorkehrungen zu treffen, um eine radioaktive Kontaminierung zu vermeiden. Dazu gehört das Hantieren mit allem möglicherweise durch Urin kontaminiertem Material.

Patienten mit Gehirnmetastasen

Zur Wirksamkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen liegen keine Daten vor. Das Nutzen Risikoabwägung muss bei diesen Patienten infolgedessen individuell beurteilt werden.

Sekundäre maligne Neoplasmen

Die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen kann die Entwicklung von Krebs und Erbleiden begünstigen. Die Strahlenbelastung durch eine therapeutische Exposition kann zu einer erhöhten Inzidenz von Krebs und von Genmutationen führen. In all diesen Fällen muss sichergestellt werden, dass die Risiken im Zusammenhang mit der Strahlenbelastung niedriger als die Risiken der Erkrankung selbst sind.

Für zu treffende Vorsichtsmassnahmen im Zusammenhang mit Umweltrisiken, siehe Abschnitt «Sonstige Hinweise».

Interaktionen

Somatostatin und seine Analoga binden kompetitiv an Somatostatinrezeptoren. Die Behandlung mit lang wirksamen Somatostatinanaloga muss infolgedessen 4 bis 6 Wochen vor der Behandlung mit Lutathera unterbrochen werden. Nötigenfalls können Patienten während der 4 Wochen bis 24 Stunden vor der Infusion von Lutathera mit kurz wirkenden Somatostatinanaloga behandelt werden.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Es konnte gezeigt werden, dass Glukokortikosteroide eine Verringerung der Expression des Somatostatinrezeptors sst2 bewirken können. Deshalb sollte im Sinne einer Vorsichtsmassnahme während der Behandlung mit Lutathera auf die wiederholte Verabreichung von hohen Dosierungen von Glukokortikosteroiden verzichtet werden. Die Expression von Somatostatinrezeptoren muss insbesondere bei Patienten kontrolliert werden, die über längere Zeit mit Glukokortikosteroiden behandelt wurden. Es ist nicht erwiesen, ob medikamentöse Wechselwirkungen mit zeitweilig zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen verwendeten Glukokortikosteroiden während der Behandlung mit Lutathera bestehen. Deshalb sind Glukokortikosteroide als präventive antiemetische Behandlung zu vermeiden. Sollten vorher andere Behandlungen von Übelkeit und Erbrechen unzureichend gewesen sein, kann eine einzelne Dosis Kortikosteroide gegeben werden, sofern dies nicht vor oder innerhalb einer Stunde ab Ende der Lutathera-Infusion geschieht.

Das Fehlen einer Inhibition oder einer signifikanten Induktion humaner CYP450-Enzyme, die Absenz einer spezifischen Interaktion mit P Glycoprotein (Efflux-Transporter) sowie mit OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 und BCRP-Transportern in präklinischen Studien legen nahe, dass das Risiko von anderen Arzneimittel-Interaktionen mit Lutathera wenig wahrscheinlich ist.

Schwangerschaft, Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel angewendet werden soll, dann ist es wichtig, vorher festzustellen, ob sie schwanger ist oder nicht. Bei einer Frau, bei der eine Regelblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft angenommen werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Bei Unsicherheit hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (keine Regelblutung, Regelblutung unregelmässig usw.) sollten Methoden

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

ohne ionisierende Strahlung (falls vorhanden) in Betracht gezogen werden. Vor der Verwendung von Lutathera muss eine Schwangerschaft mit einem adäquaten/validierten Test ausgeschlossen werden.

Schwangerschaftsverhütung bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Lutathera und für 6 Monate ab Ende der Behandlung müssen geeignete Massnahmen getroffen werden, um eine Schwangerschaft zu verhindern; dies gilt für Patienten beider Geschlechts.

Schwangerschaft

Es wurden keine Tierversuche zur Bestimmung der Wirkungen von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid auf die Reproduktion und die embryofetale Entwicklung durchgeführt. Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Bestrahlung des Fötus. Die Verwendung von Lutathera während einer bestätigten oder vermuteten Schwangerschaft oder wenn eine solche nicht ausgeschlossen wurde, ist aufgrund des Risikos im Zusammenhang mit ionisierender Strahlung kontraindiziert (siehe Abschnitt «Kontraindikationen»).

Stillzeit

Es ist nicht erwiesen, ob Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid in die mütterliche Milch übertritt. Ein Risiko für das gestillte Kind im Zusammenhang mit ionisierender Strahlung kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit diesem Arzneimittel vermieden werden. Wenn eine Behandlung von Lutathera während der Stillzeit notwendig ist, muss abgestillt werden.

Fertilität

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Es wurden keine Tierstudien zur Bestimmung der Wirkungen von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid auf die Fertilität der beiden Geschlechter durchgeführt. Die ionisierenden Strahlen von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid können toxische Wirkungen auf die weiblichen und männlichen Gonaden haben und zu einer vorübergehenden oder endgültigen Infertilität führen. Wenn der Patient nach der Behandlung Kinder haben möchte, ist eine genetische Beratung angezeigt. Als Option kann den Patienten vor der Behandlung die Kryokonservierung von Spermien oder Eiern vorgeschlagen werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Lutathera hat keinen Einfluss oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Trotzdem müssen vor dem Lenken von Fahrzeugen oder der Bedienung von Maschinen der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten und mögliche unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung berücksichtigt werden.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamt-Sicherheitsprofil von Lutathera basiert auf gepoolten Daten von Patienten aus klinischen Studien (NETTER 1 Phase III und holländischen Patienten aus Erasmus Phase I/II) und aus dem Compassionate Use Program.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei Patienten, denen Lutathera verabreicht wurde, waren Übelkeit und Erbrechen; dies trat bei Beginn der Infusion bei 58,9 % bzw. bei 45,5 % der Patienten auf. Die Kausalität von Übelkeit und Erbrechen mischt sich mit den Übelkeit auslösenden Wirkungen der zeitgleichen Infusion von Aminosäuren zum Schutz der Nieren.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Aufgrund der Knochenmarkstoxizität von Lutathera hingen die am häufigsten erwarteten unerwünschten Wirkungen mit der hämatologischen Toxizität zusammen: Thrombozytopenie (25 %), Lymphopenie (22.3 %), Anämie (13.4 %) und Panzytopenie (10.2 %).

Müdigkeit (27.7 %) und Appetitverlust (13.4 %) wurden als weitere häufig auftretende unerwünschte Wirkungen gemeldet.

Zusammenfassende Tabelle der unerwünschten Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen werden in **Tabelle 8** nach Häufigkeit und der Klassifikation der Organsysteme (MedDRA) aufgeführt. Die Häufigkeiten wurden gemäss der folgenden Konvention eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$ bis $< 1/1'000$), sehr selten ($< 1/10'000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 8 Aus klinischen Studien und Nachbeobachtung nach Markteinführung berichtete Häufigkeit von unerwünschte Wirkungen

| Systemorganklassen gemäss MedDRA | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|---|-------------|--------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | Konjunktivitis Infektion der Atemwege Zystitis Pneumonie Herpes zoster Ophthalmischer Herpes zoster Grippe Staphylokokken-Infektionen Streptokokken-Bakteriämien |

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

| Systemorganklassen gemäss MedDRA | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|--|--|--|---|
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschliesslich Zysten und Polypen) | | Refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie (Myelodysplastisches Syndrom) | Akute myeloide Leukämie Akute Leukämie Chronisch myelomonozytische Leukämie |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Thrombozytopenie (25 %)² Lymphopenie (22.3 %)³ Anämie (13.4 %)⁴ Panzytopenie (10.2 %) | Leukopenie⁵ Neutropenie⁶ | Refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie Nephrogene Anämie Knochenmarks-Insuffizienz Thrombozytopenie purpura |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Hypersensitivität |
| Endokrine Erkrankungen | | Sekundäre Hypothyreose | Hypothyreose Diabetes mellitus Karzinoide Krise Hyperparathyreose |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Verminderter Appetit (13,4%) | Hyperglykämie Dehydrierung Hypomagnesiämie Hyponatriämie | Hypoglykämie Hypernatriämie Hypophosphatämie Tumorlyse-Syndrom Hyperkalzämie Hypokalzämie Hypoalbuminämie Metabolische Azidose |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Schlafstörungen | Angstzustände Halluzinationen Desorientierung |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Schwindel Dysgeusie Kopfschmerzen¹⁰ | Ameisenlaufen Hepatische Enzephalopathie |

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

| Systemorganklassen gemäss MedDRA | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|---|---|--|--|
| | | Lethargie Synkope | Parästhesie Parosmie Schläfrigkeit Rückenmarkskompression |
| Augenerkrankungen | | | Störungen des Auges |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | Schwindel |
| Herzerkrankungen | | QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm | Vorhofflimmern Palpitationen Myokardinfarkt Angina pectoris Kardiogener Schock |
| Gefässerkrankungen | | Hypertonie ⁷ Erröten Hitzewallungen Hypotonie | Vasodilatation Peripheres Kältegefühl Blässe Orthostatische Hypotonie Phlebitis |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Dyspnoe | Oropharyngeale Schmerzen Pleuraerguss Vermehrtes Sputum Druckgefühl |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit (58.9 %) Erbrechen (45.5 %) | Abdominales Völlegefühl Diarrhö Abdominale Schmerzen Verstopfung Oberbauchschmerzen Dyspepsie | Mundtrockenheit Flatulenz Aszites Gastrointestinale Schmerzen Stomatitis Hämatochezie Darmbeschwerden Intestinale Obstruktion |

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Formatvorlage Fachinformation (DE) gem. AMZV Art. 13, Anhang 4

| Systemorganklassen gemäss MedDRA | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|--|-------------|---|--|
| | | Gastritis | Colitis Akute Pankreatitis Rektale Blutung Melanea Unterbauchschmerzen Hämatemesis Hämorrhagischer Aszites Ileus |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Hyperbilirubinämie ⁹ | Verminderte Pankreasenzyme Hepatozelluläre Schädigung Cholestase Leberstauung Einschränkung der Leberfunktion |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebe s | | Alopecie | Hautausschlag Trockene Haut Schwellung im Gesicht Hyperhidrose Generalisierter Pruritus |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung en | | Muskuloskelettale Schmerzen ⁸ Muskelspasmen | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Akute Niereninsuffizienz Hämaturie Niereninsuffizienz Proteinurie | Leukozyturie Harninkontinenz Verminderte glomeruläre Filtrationsrate Nierenstörung Akute funktionelle Niereninsuffizienz Niereninsuffizienz |

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

| Systemorganklassen gemäss MedDRA | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|---|------------------------------------|---|--|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Müdigkeit (27.7 %) ¹ | Reaktion am Injektionsort ¹¹ Peripheres Ödem Schmerzen am Verabreichungsort Schüttelfrost Grippeähnliche Erkrankung | Masse am Injektionsort Unwohlsein im Brustkorb Brustschmerzen Fieber Malaise Schmerzen Tod Gefühlsstörung |
| Untersuchungen | | Erhöhung des Kreatinins im Blut [Erkrankungen der Nieren und der Harnwege] Erhöhung der GGT* [Leber und Gallenerkrankungen] Erhöhung der ALAT* [Leber- und Gallenerkrankungen] Erhöhung der ASAT* [Leber- und Gallenerkrankungen] Erhöhung der ALP* [Leber- und Gallenerkrankungen] | Erniedrigtes Kalium im Serum [Erkrankungen der Nieren und der Harnwege] Erhöhung des Harnstoffs im Blut [Erkrankungen der Nieren und Harnwege] Erhöhung des glykosylierten Hämoglobins [Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen] Erniedrigter Hämatokrit [Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems] Proteinurie [Erkrankungen der Nieren und Harnwege] Gewichtsverlust [Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort] |

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

| Systemorganklassen gemäss MedDRA | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|---|-------------|-------------|--|
| | | | Konzentrationserhöhung der Kreatinin- Phosphokinase im Serum [Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen] Konzentrationserhöhung der Lactat- Dehydrogenase im Serum [Muskuloskelettale und systemische Erkrankungen] Erhöhung der Blutkatecholamine [Hormonelle Erkrankungen] Erhöhung des C- reaktiven Proteins [Infektionen und parasitäre Erkrankungen] |
| Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | Klavikulafraktur |
| Medizinische und chirurgische Eingriffe | | Transfusion | Bauchhöhlendrainage Dialyse Einlage einer gastrointestinalen Sonde Stenteinlage Abszessdrainage |

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

| Systemorganklassen gemäss MedDRA | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|--|-------------|--------|---------------------------------------|
| | | | Knochenmarksgewinnung Polypektomie |
| Soziale und umweltbezogene Merkmale | | | Physische Behinderung |

¹ Inklusive Asthenie und Erschöpfung

² Inklusive Thrombozytopenie und verminderte Plättchenzahl

³ Inklusive Lymphopenie und verminderte Lymphozytenzahl

⁴ Inklusive Anämie und vermindertes Hämoglobin

⁵ Inklusive Leukopenie und Verminderung der Zahl weisser Blutkörperchen

⁶ Inklusive Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl

⁷ Inklusive Hypertonie und hypertensive Krise

⁸ Inklusive Arthralgie, Extremitätenschmerzen, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, Muskuloskeletale Brustschmerzen und Nackenschmerzen

⁹ Inklusive erhöhtes Blutbilirubin und Hyperbilirubinämie

¹⁰ Inklusive Kopfschmerzen und Migräne

¹¹ Inklusive Reaktion am Verabreichungsort, Verhärtung am Injektionsort, Schwellung am Injektionsort

* Erhöhung Gamma- Glutaryltransferase

** Alanin-Amino-Transferase

*** Aspartat-Amino-Transferase

**** Alkalin-Phosphatase

Überdosierung

Bis heute wurde von kein Fall einer Überdosierung gemeldet.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Eine Überdosierung mit Lutathera ist unwahrscheinlich, weil dieses Arzneimittel als «Einmaldosis» und «gebrauchsfertiges» Arzneimittel mit einer vordefinierten Menge an Radioaktivität geliefert wird. Im Falle einer Überdosierung ist eine Erhöhung der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen mit Bezug zur Radiotoxizität zu erwarten.

Im Falle der Verabreichung einer Überdosis von Lutathera sollte die vom Patienten aufgenommene Strahlendosis durch Erhöhung der Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch forcierte Diurese oder häufige Miktion und häufiger Blasenentleerung während der ersten 48 Stunden nach Infusion so weit wie möglich reduziert werden. Es ist hilfreich, die verabreichte wirksame Dosis abzuschätzen.

Es ist zu empfehlen, die folgenden Tests während der folgenden 10 Wochen wöchentlich durchzuführen:

- Hämatologische Überwachung: weisses Blutbild, Plättchen und Hämoglobin;
- Überwachung der Blutchemie: Serumkreatinin und Glykämie.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: V10XX04

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere therapeutische Arzneimittel

Physikalische Eigenschaften

Lutetium (^{177}Lu) zerfällt mit einer Halbwertszeit von 6.647 Tagen zu stabilem Hafnium (^{177}Hf) und emittiert hauptsächlich β -Strahlung mit einer maximalen Energie von 0.497 MeV. Die durchschnittliche β -Energie beträgt 0.13 MeV. Es wird auch Photonen-Strahlung (γ) von 0.113 MeV (6.2 %) und 0.208 MeV (11 %) freigesetzt.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid wird unter Verwendung von ^{177}Lu hergestellt und enthält eine kleine Menge des metastabilen Lutetium-Kernisomers ($^{177\text{m}}\text{Lu}$). Das Isomer $^{177\text{m}}\text{Lu}$ hat eine Halbwertszeit von 160.44 Tagen. Das Isomer $^{177\text{m}}\text{Lu}$ zerfällt teilweise (22.8 %) durch isomeren Übergang unter Emission von Gammastrahlung und Elektrokonversion zum Grundzustand von Lu^{-177} , und teilweise (77.2 %) durch Abgabe von Betastrahlung (40.8 keV) zu metastabilem Hafnium- 177 ($^{177\text{m}}\text{Hf}$), das durch mehrfache Gammaemission und Elektrokonversion sofort zu stabilem ^{177}Hf zerfällt. Bezüglich allen aus der Verwendung von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid entstehenden radioaktiven Abfällen muss für eine entsprechende Entsorgung das Vorhandensein und die Menge dieses speziellen Isomers beachtet werden.

Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik:

Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid hat eine hohe Affinität für Subtyp 2 Somatostatinrezeptoren (sst2). Es bindet spezifisch an maligne Zellen, die sst2-Rezeptoren überexprimieren.

Lutetium- 177 (^{177}Lu) ist ein β -emittierendes Radionuklid mit einem maximalen Penetrationsbereich im Gewebe von etwa 2.2 mm (mittlerer Penetrationsbereich von 0.67 mm), der ausreichend ist, um Zieltumorzellen abzutöten bei gleichzeitig begrenzter Wirkung auf benachbarte normale Zellen.

Bei der verwendeten Konzentration (insgesamt ca. 10 $\mu\text{g/ml}$, sowohl für die freie als auch die radiomarkierte Form), übt das Peptid Oxodotreotid keine klinisch relevante pharmakodynamische Wirkung aus.

Klinische Wirksamkeit:

Die Studie NETTER 1 der Phase III war eine randomisierte, multizentrische, Vergleichskontrollierte offene Parallelgruppenstudie, in der die Behandlung mit Lutathera (4 Dosen mit jeweils 7'400 MBq alle 8 Wochen) bei gleichzeitiger Verabreichung einer Aminosäurenlösung

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

und bestmöglicher unterstützender Behandlung (Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe [LAR] 30 mg alle 4 Wochen zur Symptomkontrolle, ersetzt durch Octreotid mit verkürzter Wirkstoffabgabe in 4–6-Wochen-Intervallen vor der Verabreichung von Lutathera) mit hochdosiertem Octreotid mit LAR (60 mg alle 4 Wochen) bei Patienten mit inoperablen, progressiven, Somatostatinrezeptor-positiven karzinoiden Tumoren des Mitteldarms verglichen wurde. Der primäre Endpunkt für die Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt durch RECIST-Kriterien (RECIST 1.1) und basierend auf einer unabhängigen radiologischen Beurteilung. Sekundäre Endpunkte schlossen objektive Ansprechrates (ORR), allgemeines Überleben (OS), Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels und Lebensqualität (QoL) mit ein.

Zweihunderteinunddreissig (231) Patienten wurden randomisiert, um entweder Lutathera (n = 117) oder Octreotid LAR (n = 114) zu erhalten. Die Randomisierung wurde durch den Punktwert der Octreoscan®-Szintigraphie (Grad 2, 3 und 4) und die längste Dauer der vom Patienten vor der Randomisierung erhaltenen konstanten Dosis (d. h. ≤6 oder >6 Monate) stratifiziert. Demographie sowie Patienten- und Krankheitscharakteristika waren zwischen den beiden Studienarmen sehr ausgeglichen, mit einem medianen Alter von 64 Jahren und einem Anteil von 82.1 % Kaukasier in der allgemeinen Population.

Die Ergebnisse der Schlussanalyse gemäss Prüfplan (Cutoff-Datum 24. Juli 2015) sind in **Tabelle 9** dargestellt.

Tabelle 9 Beobachtetes PFS in der Studie NETTER-1 der Phase III bei Patienten mit progressivem karzinoiden Mitteldarmtumor – (volles Analyseset (FAS), n = 229)

| | Behandlung | |
|---------------------------|------------|---------------|
| | Lutathera | Octreotid LAR |
| N | 116 | 113 |
| Patienten mit Ereignissen | 21 | 70 |
| Ausgeschlossene Patienten | 95 | 43 |

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

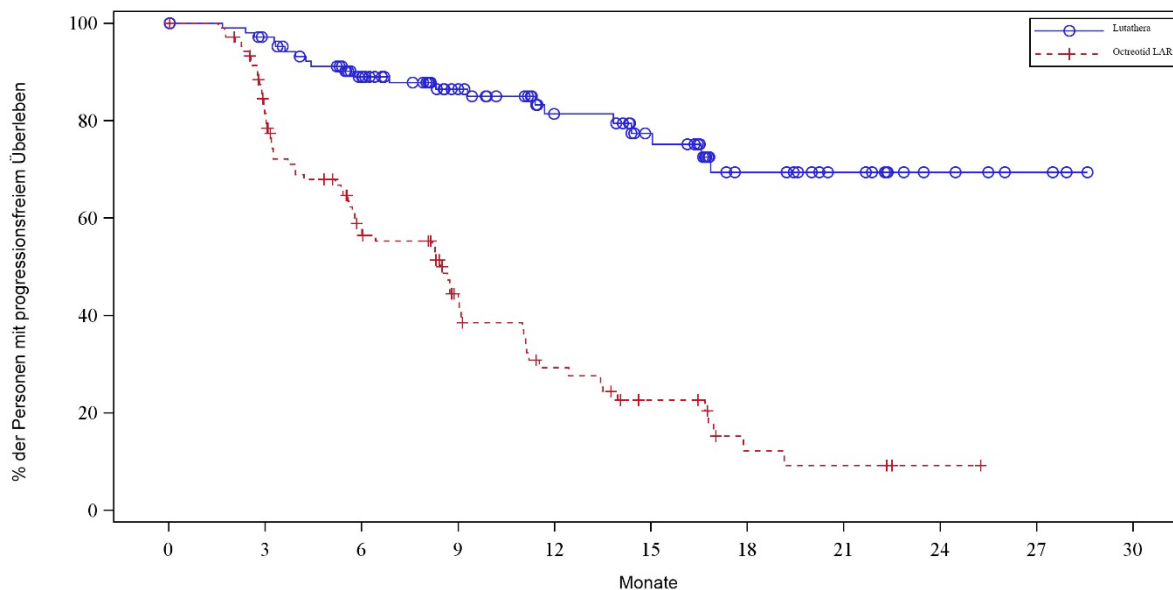
- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

| | | |
|---------------------------|----------------|----------------------|
| Median Monate (95 %-CI) | Nicht erreicht | 8.5 (5.8 ; 9.1) |
| p-Wert des Log-Rank-Tests | | <0.0001 |
| Hazard ratio (95 %-CI) | | 0.177 (0.108; 0.289) |

n: Anzahl Patienten, CI: Konfidenzintervall.

Die Kaplan-Meier-Grafik des PFS für das volle Analyseset (FAS) ist in **Abbildung 3** dargestellt.

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurven des PFS von Patienten mit progressivem karzinoidem Mitteldarmtumor – (Studie Netter-1 der Phase III; FAS, n = 229)



In Bezug zum allgemeinen Überleben (OS) zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse (Cutoff-Datum 24. Juli 2015) waren im Lutathera-Arm 17, im Octreotid LAR 60 mg-Arm 31 Todesfälle aufgetreten und die Hazard-Ratio betrug 0.459 zugunsten von Lutathera, erreichte aber die Signifikanzschwelle für die Zwischenanalyse nicht (HR 99,9915 %, CI: 0.140; 1.506). Das mediane OS betrug im Octreotid LAR-Arm 27.4 Monate und wurde im Lutathera-Arm noch nicht erreicht. Eine ungefähr ein Jahr später (Cutoff-Datum 30. Juni 2016) durchgeführte Aktualisierung zeigte einen ähnlichen Trend mit 28 Todesfällen im

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Lutathera-Arm und 43 Todesfällen im Octreotid LAR 60 mg-Arm, einer HR von 0.536, und einem mittleren OS von 27.4 Monaten im Octreotid LAR-Arm, das im Lutathera-Arm weiterhin nicht erreicht wurde. Die endgültige OS-Analyse ist nach 158 kumulativen Todesfällen vorgesehen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQOL) wurde unter Verwendung des Lebensqualitätsfragebogens der Europäische Organisation zur Erforschung und Behandlung von Krebs (EORTC QLQ-C30) (allgemeines Instrument) und seinem Modul für neuroendokrine Tumoren (EORTC QLQ-GI.NET-21) beurteilt.

Die Ergebnisse weisen für mit Lutathera behandelte Patienten (im Vergleich zum Behandlungsarm Octreotid LAR) auf eine Verbesserung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis zur Woche 84 hin.

Neuroendokrine gastro-enteropankreatische Tumoren exprimieren Somatostatin-Rezeptoren (GEP-NETs)

Die Wirksamkeit von Lutathera bei Patienten mit neuroendokrinen gastro-enteropankreatischen Tumoren, die Somatostatinrezeptoren exprimieren, wurden in der klinischen, monozentrischen, nicht vergleichenden, offenen Erasmus-Studie untersucht, in der das therapeutische Protokoll von Lutathera aus 4 intravenösen Verabreichungen von jeweils 7'400 MBq, zusammen mit einer Aminosäurenlösung bestand. Lutathera wurde erstmals im Rahmen eines in einem einzigen Zentrum in den Niederlanden durchgeführten «compassionate program» gemäss einem allgemeinen, vektorisierten Protokoll zur inneren Radiotherapie verabreicht. Ein späteres auf Lutathera zugeschnittenes Protokoll wurde acht Jahre nach Beginn überarbeitet und erlaubte die Erhebung von retrospektiven Daten auch ohne spezifische Beschreibung der Gesamtwirkung und der untersuchten Hypothese. Insgesamt wurden 360 über lange Zeit nachbeobachtet, die zu Beginn einen neuroendokrinen gastro-enteropankreatischen Tumor hatten (des Mitteldarms 183, Pankreas

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

133, Bronchien 19, unterer Verdauungstrakt 13, oberer Verdauungstrakt ohne Bronchien und Pankreas 12). Das mittlere Alter betrug 58.9 Jahre, 50.8 % waren Männer, 99.4 % wiesen beim Octreoscan eine Tumorfixation von ≥ 2 (5.6 (2)/62.8 % (3)/31.1 % (4)) auf, 71.4 % hatten einen Karnofsky-Index ≥ 90 und 52 % eine Begleitmedikation mit Somatostatin-Analoga. Die durch den Prüfarzt bestimmte objektive Ansprechrate als Hauptkriterium der Wirksamkeit betrug 45 % (95 % CI: 40,50). Der Median der Ansprechdauer lag bei 16.3 Monaten (95 % CI: 12.2, 17.8). Die höchste objektive Ansprechrate wurde bei Patienten mit neuroendokrinen Pankreastumoren festgestellt (61 %, 95 % CI: 52, 69), die geringste Ansprechrate bei neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms (33 %, 95 % CI: 27, 41).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat von der Verpflichtung zur Einreichung der Ergebnisse von Studien mit Lutathera in allen Untergruppen der pädiatrischen Population in der Indikation zur Behandlung von GEP-NETs (mit Ausnahme von Neuroblastom, Geuroganglioblastom und Phäochromozytom) abgesehen (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»).

Pharmakokinetik

Absorption

Das Arzneimittel wird intravenös verabreicht und ist sofort und vollständig bioverfügbar.

Aufnahme in die Organe

4 Stunden nach Verabreichung zeigt das Verteilungsmuster von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid eine rasche Aufnahme in Nieren, Tumorerläsionen, Leber und Milz, sowie bei einigen Patienten in die Hypophyse und die Schilddrüse. Die gleichzeitige Verabreichung einer Aminosäurenlösung reduziert die renale Fixierung und begünstigt damit die Eliminierung des radioaktiven Produkts (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Biodistributionsstudien zeigen, dass Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid rasch aus der Blutzirkulation eliminiert wird.

Eine mit menschlichem Plasma zur Bestimmung des Ausmasses der Plasmaproteinbindung von nicht-radioaktiven Zusammensetzungen (Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid) durchgeführte Analyse zeigte, dass ungefähr 50 % der Zusammensetzung an Plasmaproteine gebunden wird.

Es konnte keine Trans-Chelation von Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid zu Serumproteinen beobachtet werden.

Biotransformation

In der Analyse von Urinproben von 20 Patienten aus der Substudie zu Dosimetrie, Pharmakokinetik und EKG der Studie NETTER 1 der Phase III wurde nachgewiesen, dass Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid schwach metabolisiert und im Wesentlichen als in unveränderter Form über den Nierenweg ausgeschieden wird.

An bis zu 48 Stunden nach Infusion erhobenen Urinproben durchgeführte HPLC-Analysen zeigten eine radiochemische Reinheit von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid von nahezu 100 % in den meisten analysierten Proben (mit einem Tiefstwert der radiochemischen Reinheit grösser als 92 %), was darauf hinweist, dass das Produkt grösstenteils in unveränderter Form im Urin ausgeschieden wird.

Diese Ergebnisse bestätigen die in der vorgängigen Erasmus-Studie der Phase I/II gewonnenen Erkenntnisse, in der die HPLC-Analyse von 1 Stunde nach Verabreichung von 1.85 MBq Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid von einem Patienten entnommenen Urinproben, nachwies, dass der Hauptanteil (91 %) unverändert ausgeschieden wurde.

Diese Befunde werden durch in vitro-Metabolismusdaten in menschlichen Hepatozyten unterstützt, in denen keine metabolische Degradation von Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid beobachtet wurde.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Elimination

Basierend auf den während der Erasmus-Studie der Phase I/II und der Studie NETTER 1 der Phase III erhobenen Daten wird Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid primär durch Ausscheidung über die Niere eliminiert: In den ersten 24 Stunden nach der Verabreichung wird ungefähr 60 %, in den ersten 48 Stunden ungefähr 65 % des Arzneimittels über den Urin eliminiert.

Ältere Patienten

Es wurde kein pharmakokinetisches Profil für ältere Patienten (≥75 Jahre) erstellt. Es sind keine Daten verfügbar.

Präklinische Daten

Toxikologische Studien an Ratten haben gezeigt, dass eine einzelne intravenöse Injektion von bis zu 4'550 MBq/kg gut toleriert wurde; es gab keine Todesfälle. Bei Prüfung der nicht-radioaktiven Verbindung (nicht-radioaktives Lutetium (175Lu)-Oxodotreotid) als einzelne intravenöse Injektion an Ratten und Hunden bei Dosierungen von bis zu 20'000 µg/kg (Ratten) und 3'200 µg/kg (Hunde) zeigte sich, dass die nicht-radioaktive Verbindung bei beiden Spezies gut verträglich war und es keine Todesfälle gab. Bei der wiederholten Verabreichung von vier Dosen der kalten Verbindung alle zwei Wochen bzw. von 1'250 µg/kg bei der Ratte und von 80 µg/kg beim Hund wurde keinerlei Toxizität beobachtet. Dieses Arzneimittel ist nicht zur regelmässigen oder fortgesetzten Verabreichung gedacht. Es wurden keine Mutagenitätsstudien und Langzeitstudien zur Kanzerogenität durchgeführt. Die präklinischen Daten der nicht-radioaktiven Verbindung (nicht-radioaktives Lutetium (175Lu)-Oxodotreotid) lassen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Sonstige Hinweise

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit den unter Abschnitt «Dosierung/Anwendung» aufgeführten nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden

Haltbarkeit

Dieses Arzneimittel darf ab dem Zeitpunkt der Kalibrierung höchstens während 72 Stunden gelagert werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor ionisierender Strahlung zu schützen (Bleiabschirmung).

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Die Lagerung von Radiopharmaka muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften über radioaktive Produkte erfolgen.

Hinweise für die Handhabung/Strahlenschutz

Die Verwendung von radioaktiven Stoffen beim Menschen wird durch die Strahlenschutzverordnung geregelt. Für die Verwendung radioaktiver Stoffe ist eine vorgängig eingeholte Sondergenehmigung des Bundesamtes für Gesundheit erforderlich.

Lutathera darf nur von in zugelassenen Einrichtungen autorisierten Personen in Empfang genommen, verwendet und verabreicht werden. Die Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, der Transport und die Entsorgung von Lutathera unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörden.

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

Lutathera darf nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Die Lösung muss vor der Verwendung visuell überprüft werden, um das Fehlen von Schäden oder Kontaminierung sicherzustellen. Es dürfen nur klare und partikelfreie Lösungen verwendet werden. Die Sichtprüfung der Lösung muss zum Schutz vor Strahlung hinter einer Abschirmung durchgeführt werden. Die Durchstechflasche darf nicht geöffnet werden.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Handhabung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit des Behältnisses oder der Durchstechflasche beeinträchtigt wird, darf es nicht verwendet werden.

Der Gehalt an Radioaktivität in der Durchstechflasche muss vor der Infusion mit einem Aktivitätsmessgerät gemessen werden, um sicherzustellen, dass die Menge an zu verabreichender Radioaktivität der geplanten Menge zum Zeitpunkt der Infusion entspricht. Die Anwendung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontaminierung des Arzneimittels und einer Strahlenexposition des Anwenders auf ein Minimum beschränkt wird. Eine ausreichende Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Es müssen wasserfeste Handschuhe getragen und geeignete aseptische Methoden angewandt werden, wenn dieses Arzneimittel gehandhabt wird.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder durch Kontaminierung durch Körperflüssigkeiten, wie Urin, Stuhl, Erbrochenem usw. einen Risikofaktor für andere Personen dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Die Gesamtdosis an der Oberfläche und die akkumulierten Dosen hängen von vielen Faktoren ab. Messungen am Standort und während der Arbeit sind unabdingbar und sollten zur genaueren und aufschlussreichen Ermittlung der Gesamtstrahlendosis, der das Personal ausgesetzt ist, durchgeführt werden. Das medizinische Personal ist angehalten, die Dauer

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

des engen Kontakts mit Patienten, die Lutathera erhalten haben, zu begrenzen. Die Verwendung von Überwachungsbildschirmen zur Patientenbeobachtung wird empfohlen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von ^{177}Lu muss insbesondere eine interne Kontamination vermieden werden. Zur Vermeidung von direktem Kontakt mit dem radioaktiven Arzneimittel (Durchstechflasche, Spritze) müssen qualitativ hochwertige (Latex/Nitril) Handschuhe getragen werden. Zur Minimierung der Strahlenexposition müssen immer die Prinzipien Zeit, Distanz und Abschirmung (Reduktion der Manipulationen der Durchstechflasche und Verwendung des durch den Hersteller mitgelieferten Materials) befolgt werden.

Diese Zubereitung führt bei den meisten Patienten zu einer relativ hohen Strahlendosis. Die Verabreichung von 7'400 MBq kann zu einer bedeutenden Belastung für die Umgebung führen.

Dies kann für die engen Familienmitglieder der behandelten Personen oder für die Öffentlichkeit bedeutsam sein, abhängig vom verabreichten Aktivitätsniveau. Die Strahlenschutzregeln müssen dementsprechend zwingend befolgt werden (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Bezüglich der von Patienten eliminierten Aktivität müssen in Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften geeignete Vorsichtsmassnahmen getroffen werden, um jegliche Kontamination zu verhindern.

Entsorgung der Abfälle:

Dieses Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe; alle Reste des Arzneimittel sowie das im Rahmen der Zubereitung oder der Verabreichung von Lutathera verwendete Material muss als radioaktiver Abfall behandelt werden und muss entsprechend der gültigen lokalen Richtlinien entsorgt werden.

Lutathera kann Spuren von Lutetium- $^{177\text{m}}$ ($^{177\text{m}}\text{Lu}$ <0.1 %, Halbwertszeit 160.44 Tage) enthalten. Das Vorhandensein von $^{177\text{m}}\text{Lu}$ muss bei der Entsorgung der Abfälle berücksichtigt

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt

werden. Die Abfälle müssen ab dem Verfalldatum korrekt gelagert werden, bis die Werte von ^{177}Lu und der möglichen Spuren von $^{177\text{m}}\text{Lu}$ unter den in Anhang 2 der Strahlenschutzverordnung festgelegten Werten liegen. Die Abfälle können anschliessend unter Befolgung der gesetzlichen Bestimmungen der Schweiz entsorgt werden.

Zulassungsnummer

66580

Packungen

Klare, farblose Durchstechflasche aus Glas Typ I, verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummipropfen und mit einer Aluminiumkapsel versiegelt.

Jede Durchstechflasche enthält ein variierendes Volumen von 20.5 bis 25.0 ml Lösung, entsprechend einer Aktivität von 7'400 MBq am Tag und zum Zeitpunkt der Infusion.

Die Durchstechflasche ist zur Abschirmung von einem Bleibehältnis umschlossen.

Abgabekategorie A.

Zulassungsinhaberin

Advanced Accelerator Applications International SA

4 rue de la Tour-de-l'Île

1204 – Genf

Schweiz

Stand der Information

Januar 2019

Erläuterungen zur Formatvorlage

Folgende fakultative Kapitel fehlen in der Auflistung:

- Kurzcharakteristikum
- Herstellerin

Weitere Hinweise zur richtigen Erstellung einer FI auf der bestehenden Formatvorlage:

- Bilder nur im Format jpg, png (kein gif) ins Dokument einfügen
- Kein Objekt (z.B. Bild in Bild) in Text integrieren
- Tabellen und Bilder nicht über den definierten Seitenrand hinaus einfügen
- Überschriften von Tabellen nicht in die Tabelle integrieren
- Die FI nicht als Tabelle formatieren (Grund: innerhalb einer Tabelle werden die Kapiteltexte nicht erkannt)
- Die FI möglichst als .docx abspeichern
- Kopf- und Fusszeilen werden beim Hochladen der FI / PI nicht berücksichtigt