Radioaktives Arzneimittel



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lutathera® 370 MBq/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die Gesamtmenge an Radioaktivität pro Einzeldosis-Durchstechflasche am Tag und zum Zeitpunkt der Infusion beträgt 7 400 MBq. Das Volumen der Lösung in der Durchstechflasche liegt aufgrund der volumetrisch fixierten Aktivität von 370 MBq/ml am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung im Bereich von 20,5 bis 25,0 ml, um am Tag und zum Zeitpunkt der Infusion die benötigte Menge an Radioaktivität bereitzustellen.

Physikalische Eigenschaften

Lutetium-177 hat eine Halbwertszeit von 6,647 Tagen. Lutetium-177 zerfällt durch β^--Strahlung zu stabilem Hafnium-177, wobei am häufigsten β^- (79,3 %) mit einer Maximalenergie von 0,498 MeV emittiert wird. Die durchschnittliche Beta-Energie beträgt ungefähr 0,13 MeV. Es wird auch eine geringe Gamma-Energie emittiert, beispielsweise bei 113 keV (6,2 %) und 208 keV (11 %).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält bis zu 0,14 mmol (3,2 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wichtige Sicherheitshinweise

Lutathera darf nur von Personen verabreicht werden, die zur Handhabung mit radioaktiven Arzneimitteln in bestimmten klinischen Bereichen berechtigt sind (siehe Abschnitt 6.6), sowie nach Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt.

Identifikation von Patienten

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.

Dosierung

Erwachsene
Das empfohlene Behandlungsschema von Lutathera für Erwachsene besteht aus 4 Infusionen mit jeweils 7 400 MBq. Das empfohlene Pausenintervall zwischen jeder Anwendung beträgt 8 Wochen (± 1 Woche).

Informationen zu Dosisanpassungen für das Management von schweren oder nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen sind im entsprechenden nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

Aminosäurenlösung
Zum Schutz der Nieren muss über 4 Stunden eine Aminosäurenlösung mit L-Lysin und L-Arginin intravenös verabreicht werden (Zusammensetzung siehe Tabellen 1 und 2). Die Infusion der Aminosäurenlösung muss 30 Minuten vor Beginn der Infusion mit Lutathera eingeleitet werden. Vorzugsweise werden die Aminosäurenlösung und Lutathera über einen separaten Venenzugang an jedem Arm des Patienten infundiert. Sind jedoch zwei intravenöse Zugänge aufgrund eines schlechten Venenzugangs oder aufgrund institutioneller/klinischer Präferenzen nicht möglich, können die Aminosäurenlösung und Lutathera mit einem Dreiwegeventil über denselben Zugang infundiert werden, wobei die Flussrate und die Aufrechterhaltung des Venenzugangs berücksichtigt

werden müssen. Die Dosis der Aminosäurenlösung sollte nicht verringert werden, auch wenn eine reduzierte Dosis von Lutathera verabreicht wird.

Aufgrund des niedrigeren zu infundierenden Volumens und der niedrigeren Osmolalität wird eine Aminosäurenlösung, die nur L-Lysin und L-Arginin in den in Tabelle 1 angegebenen Mengen enthält, als Arzneimittel der Wahl angesehen.

Die Aminosäurenlösung kann aus den Einzelbestandteilen gemäß den Grundsätzen der „Good Preparation Practises" zur Herstellung von sterilen Arzneimitteln im Krankenhaus und gemäß der in Tabelle 1 spezifizierten Zusammensetzung vorbereitet werden.

Tabelle 1 Zusammensetzung der aus mehreren Bestandteilen bestehenden Aminosäurenlösung

Bestandteil	Menge
L-Lysin HCl	25 g*
L-Arginin HCl	25 g**
9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, oder Wasser für Injektionszwecke	1 l
* entspricht 20,0 g L-Lysin ** entspricht 20,7 g L-Arginin	

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

Tabelle 2 Spezifikation von kommerziell verfügbaren Aminosäurenlösungen

Charakteristika	Spezifikation
L-Lysin HCl	Zwischen 18 und 25 g*
L-Arginin HCl	Zwischen 18 und 25 g**
Volumen	1 bis 2 l
Osmolalität	< 1 200 mOsmol/kg
* entspricht 14,4 bis 20 g L-Lysin ** entspricht 14,9 bis 20,7 g L-Arginin	

Behandlungsüberwachung
Vor jeder Anwendung und während der Behandlung mit Lutathera müssen Labortests durchgeführt werden, um den Zustand des Patienten zu beurteilen und um das Therapieprotokoll nach Bedarf anzupassen (Dosis, Infusionsintervall, Anzahl Infusionen) (siehe Tabelle 3).

Vor jeder Infusion sind mindestens folgende Labortests erforderlich:

- Hämatologie (Hämoglobin [Hb], Anzahl weißer Blutzellen mit Differentialblutbild, Plättchenzahl)
- Nierenfunktion (Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel)
- Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], Serumalbumin, International Normalised Ratio [INR] und Bilirubin)

Diese Labortests müssen mindestens einmal in den 2 bis 4 Wochen vor der Anwendung sowie kurz vor Anwendung von Lutathera durchgeführt werden. Es wird auch empfohlen, diese Tests nach der letzten Infusion von Lutathera alle 4 Wochen für eine Dauer von mindestens 3 Monaten und anschließend alle 6 Monate durchzuführen, um verzögert auftretende Nebenwirkungen erfassen zu können (siehe Abschnitt 4.8). Die Dosierung muss auf der Grundlage der Testergebnisse möglicherweise angepasst werden (siehe Tabelle 3).

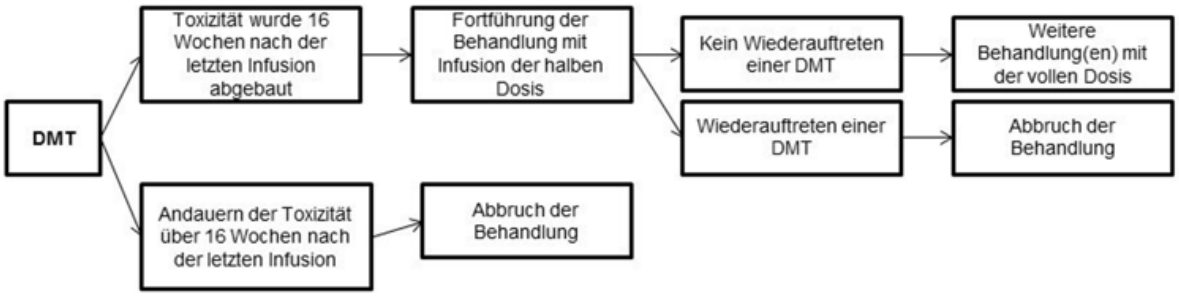
Dosisanpassung
Das Management von schweren oder nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Dosisunterbrechung (eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von 8 Wochen auf bis zu 16 Wochen), eine Dosisreduktion oder den dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Lutathera erfordern (siehe Tabelle 3 und Abbildung 1).

Tabelle 3 Empfohlene Dosisanpassung von Lutathera aufgrund von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad der Nebenwirkung	Dosisanpassung
Thrombozytopenie	Erstmaliges Auftreten von: Grad 2 (Blutplättchen <75-50 x 10^9/l) Grad 3 (Blutplättchen <50-25 x 10^9/l) Grad 4 (Blutplättchen <25 x 10^9/l)	Nächste Dosis erst nach vollständiger oder teilweiser Besserung (Grad 0 bis 1) verabreichen. Für Patienten mit vollständiger oder teilweiser Besserung Behandlung mit Lutathera mit 3 700 MBq (100 mCi) fortführen. Falls die reduzierte Dosis von Lutathera nicht zu einer Grad 2, 3 oder 4 Thrombozytopenie führt, bei der folgenden Behandlung mit Lutathera eine Dosis von 7 400 MBq (200 mCi) verabreichen. Bei einem erforderlichen Dosierungsintervall von mehr als 16 Wochen aufgrund einer Thrombozytopenie Grad 2 oder höher Lutathera dauerhaft absetzen.
	Wiederkehrend Grad 2, 3 oder 4	Lutathera dauerhaft absetzen.
Anämie und Neutropenie	Erstmaliges Auftreten von Anämie: Grad 3 (Hb <8,0 g/dl); Transfusion indiziert Grad 4 (lebensbedrohliche Konsequenzen) Erstmaliges Auftreten von Neutropenie: Grad 3 (absolute Neutrophilenzahl (ANC) <1,0-0,5 x 10^9/l) Grad 4 (ANC <0,5 x 10^9/l)	Nächste Dosis erst nach vollständiger oder teilweiser Besserung verabreichen (Grad 0, 1 oder 2). Für Patienten mit vollständiger oder teilweiser Besserung Behandlung mit Lutathera mit 3 700 MBq (100 mCi) fortführen. Falls die reduzierte Dosis von Lutathera nicht zu einer Grad 3 oder 4 Anämie oder Neutropenie führt, bei der folgenden Behandlung mit Lutathera eine Dosis von 7 400 MBq (200 mCi) verabreichen. Bei einem erforderlichen Dosierungsintervall von mehr als 16 Wochen aufgrund einer Anämie oder Neutropenie Grad 3 oder höher Lutathera dauerhaft absetzen.
	Wiederkehrend Grad 3 oder 4	Lutathera dauerhaft absetzen.
Renale Toxizität	Erstmaliges Auftreten von: • Kreatinin-Clearance weniger als 40 ml/min; Berechnung unter Benutzung der Cockcroft-Gault-Formel mit tatsächlichem Körpergewicht, oder • 40 %ige Erhöhung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert, oder • 40 %ige Absenkung der Serum-Kreatinin-Clearance im Vergleich zum Ausgangswert; Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel mit tatsächlichem Körpergewicht.	Nächste Dosis erst nach vollständiger Besserung oder Wiedererreichen des Ausgangswertes verabreichen. Für Patienten mit vollständiger Besserung oder Wiedererreichen des Ausgangswertes Behandlung mit Lutathera mit 3 700 MBq (100 mCi) fortführen. Falls die reduzierte Dosis von Lutathera nicht zu renaler Toxizität führt, bei der folgenden Behandlung mit Lutathera eine Dosis von 7 400 MBq (200 mCi) verabreichen. Bei einem erforderlichen Dosierungsintervall von mehr als 16 Wochen aufgrund von renaler Toxizität Lutathera dauerhaft absetzen.
	Wiederkehrende renale Toxizität	Lutathera dauerhaft absetzen.
Hepatotoxizität	Erstmaliges Auftreten von: • Hyperbilirubinämie gekennzeichnet durch Bilirubinwerte von mehr als 3-facher Erhöhung im Vergleich zur unteren Normgrenze (Grad 3 oder 4), oder • Albuminämie weniger als 30 g/l mit INR >1,5	Nächste Dosis erst nach vollständiger Besserung oder Wiedererreichen des Ausgangswertes verabreichen. Für Patienten mit vollständiger Besserung oder Wiedererreichen des Ausgangswertes Behandlung mit Lutathera mit 3 700 MBq (100 mCi) fortführen. Falls die reduzierte Dosis von Lutathera nicht zu Hepatotoxizität führt, bei der folgenden Behandlung mit Lutathera eine Dosis von 7 400 MBq (200 mCi) verabreichen. Bei einem erforderlichen Dosierungsintervall von mehr als 16 Wochen aufgrund von Hepatotoxizität Lutathera dauerhaft absetzen.
	Wiederkehrende Hepatotoxizität.	Lutathera dauerhaft absetzen

Jede andere Nebenwirkung Grad 3 oder Grad 4 nach CTCAE*[1]	Erstmaliges Auftreten von Grad 3 oder 4	Nächste Dosis erst nach vollständiger oder teilweiser Besserung verabreichen (Schweregrad 0 bis 2). Für Patienten mit vollständiger oder teilweiser Besserung Behandlung mit Lutathera mit 3 700 MBq (100 mCi) fortführen. Falls die reduzierte Dosis von Lutathera nicht zu einer Toxizität Grad 3 oder 4 führt, bei der folgenden Behandlung mit Lutathera eine Dosis von 7 400 MBq (200 mCi) verabreichen. Bei einem erforderlichen Dosierungsintervall von mehr als 16 Wochen aufgrund einer Nebenwirkung Grad 3 oder höher Lutathera dauerhaft absetzen.
	Wiederholt Grad 3 oder 4	Lutathera dauerhaft absetzen.
[1] Keine Dosisanpassung erforderlich bei hämatologischen Toxizitäten Grad 3 oder Grad 4, die ausschließlich auf Lymphopenie zurückzuführen sind. * CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute		

Abbildung 1 Anweisung für Dosisanpassungen im Überblick



DMT: Dosis-modifizierende Toxizität

Andere Gründe für die Erwägung einer vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung mit Lutathera sind das Auftreten einer interkurrenten Erkrankung (z. B. Harnwegsinfektion), die nach Ansicht des Arztes die mit der Verabreichung von Lutathera assoziierten Risiken erhöhen könnte und vor Wiederaufnahme der Behandlung abgeklungen oder stabilisiert sein sollte, oder größere chirurgische Eingriffe, wobei in diesem Fall die Behandlung nach dem Eingriff für 12 Wochen ausgesetzt werden sollte.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die klinische Erfahrung keine Unterschiede bezüglich der Reaktion zwischen älteren und jüngeren Patienten gezeigt hat. Weil aber bei älteren Patienten (≥70 Jahre alt) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hämatotoxizität beschrieben wurde, ist in dieser Population eine engmaschige Nachbeobachtung mit der Möglichkeit einer raschen Dosisanpassung empfohlen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine sorgfältige Abwägung der zu verabreichenden Radioaktivitätsmenge erforderlich, da sie einer höheren Strahlenexposition ausgesetzt sein könnten. Das pharmakokinetische Profil und die Sicherheit von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bei Baseline (Kreatinin-Clearance <30 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel) oder terminaler Niereninsuffizienz bei Baseline (Ausgangswert vor geplantem Therapiebeginn) wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Lutathera ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <40 ml/min bei Baseline (nach der Cockcroft-Gault-Formel) wird eine Behandlung mit Lutathera nicht empfohlen. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance ≥40 ml/min bei Baseline wird keine Dosisanpassung empfohlen. Da dieses Arzneimittel jedoch zu einem beträchtlichen Teil über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Nierenfunktion während der Behandlung häufiger überwacht werden, da bei diesen Patienten möglicherweise ein höheres Toxizitätsrisiko besteht.
Für weitere Einzelheiten zur Behandlung von Patienten mit renaler Toxizität, siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4.

Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine sorgfältige Abwägung der zu verabreichenden Radioaktivitätsmenge erforderlich, da sie einer höheren Strahlenexposition ausgesetzt sein könnten. Das pharmakokinetische Profil und die Sicherheit von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin >3 x ULN, unabhängig vom AST-Wert) bei Baseline wurden nicht untersucht. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und entweder Gesamtbilirubin >3 x ULN oder Albuminämie <30 g/l und INR >1,5 bei Baseline sollten erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung mit

Lutathera behandelt werden. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion bei Baseline ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für weitere Einzelheiten zur Behandlung von Patienten mit Hepatotoxizität, siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lutathera bei pädiatrischen Patienten im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1, 5.2 und 11 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

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

Hinweise für die Anwendung
Die empfohlene Dosis kann mittels Schwerkraftmethode, mit einer peristaltischen Infusionspumpe oder einer Spritzenpumpe verabreicht werden. Das behandelnde medizinische Fachpersonal kann auch andere Methoden anwenden, die als angemessen und sicher gelten, insbesondere wenn eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Bei Anwendung der Schwerkraftmethode oder der peristaltischen Infusionspumpe sollte Lutathera direkt aus dem Originalbehältnis infundiert werden. Wenn nach einer Dosisanpassung aufgrund einer Nebenwirkung eine reduzierte Dosis von Lutathera angewendet wird, sollte diese mit einer peristaltischen Infusionspumpe oder einer Spritzenpumpe verabreicht werden (siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2). Die Verabreichung einer reduzierten Lutathera-Dosis mit der Schwerkraftmethode kann dazu führen, dass ein falsches Volumen von Lutathera verabreicht wird, wenn die Dosis vor der Verabreichung nicht angepasst wird. Unabhängig von der Verabreichungsmethode müssen die Vorsichtsmaßnahmen für die Strahlensicherheit beachtet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die folgende Tabelle fasst das gesamte Verabreichungsverfahren einer Behandlung mit Lutathera zusammen:

Tabelle 4 Verfahren für die Verabreichung des Antiemetikums, der Aminosäurenlösung und von Lutathera

Verabreichte Mittel	Startzeit (min)	Infusionsrate (ml/h)	Dauer
Antiemetikum	Mindestens 30 Minuten vor der Aminosäurenlösung	Gemäß Fachinformation	Gemäß Fachinformation
Aminosäurenlösung, entweder aus vor Ort-Herstellung (1 l) oder kommerziell (1 bis 2 l)	0	250 bis 500 abhängig vom Volumen	4 Stunden
Lutathera mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke	30	Bis zu 400	30 ± 10 Minuten

Hinweise zur Vorbereitungsmethode und zu den Arten der intravenösen Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Hinweise für den Fall einer Paravasation, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bestehende oder vermutete Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.6).
- Nierenversagen mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenexposition durch den wahrscheinlichen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so berechnet werden, dass die erforderliche therapeutische Wirkung mit der geringstmöglichen Strahlendosis erzielt werden kann.

Angesichts des Wirkmechanismus und des Verträglichkeitsprofils von Lutathera wird davon abgeraten, bei Patienten mit Somatostatinrezeptor-negativen oder gemischten viszeralen Läsionen in der Somatostatinrezeptor-Bildgebung eine Behandlung mit Lutathera zu beginnen.

Knochenmarkstoxizität

Aufgrund der Möglichkeit von hämatologischen Nebenwirkungen muss das Blutbild vor Therapiebeginn, vor jeder Dosis von Lutathera während der Behandlung und bis zum Abklingen aller etwaigen Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit beeinträchtigter Knochenmarksfunktion und Patienten, die zuvor eine Chemotherapie oder eine externe Strahlentherapie (wobei mehr als 25 % des Knochenmarks betroffen sind) erhalten hatten, kann ein höheres Risiko für hämatologische Toxizität während der Behandlung mit Lutathera bestehen. Bei Patienten mit stark beeinträchtigter hämatologischer Funktion vor Thera-

piebeginn und während der Behandlung (z. B. Hb <4,9 mmol/l oder 8 g/dl, Thrombozyten <75 x 10^9/l oder Leukozyten <2 x 10^9/l) wird keine Behandlung empfohlen, es sei denn, es liegt ausschließlich eine Lymphopenie vor.

Myelodysplastisches Syndrom und akute Leukämie

Nach der Behandlung mit Lutathera wurden Fälle von spät auftretendem myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter Leukämie (AL) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); das Auftreten erfolgte etwa 29 Monate (9-45) nach der ersten Lutathera-Infusion für MDS und 55 Monate (32-125) nach der ersten Lutathera-Infusion für AL. Die Ätiologie dieser sekundären therapieassoziierten myeloiden Neoplasien (t-MNs) ist nicht geklärt. Faktoren wie Alter >70 Jahre, Niereninsuffizienz, Zytopenie bei Baseline, Anzahl vorheriger Therapien, frühere Exposition gegenüber Chemotherapeutika (insbesondere alkylierenden Substanzen) und frühere Strahlentherapie werden als mögliche Risiken und/oder prädiktive Faktoren für MDS/AL angesehen.

Nierentoxizität

Weil Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid beinahe ausschließlich über das Nierensystem ausgeschieden wird, muss zwingend eine begleitende Aminosäurenlösung verabreicht werden, die die Aminosäuren L-Lysin und L-Arginin enthält. Die Aminosäurenlösung wird helfen, die Rückresorption von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid durch die proximalen Tubuli zu vermindern; dies führt zu einer deutlichen Reduktion der absorbierten Dosis in der Niere (siehe Abschnitt 4.2). Wenn die empfohlene begleitende Aminosäurenlösung über eine Zeitdauer von 4 Stunden verabreicht wird, wurde eine Reduktion der Strahlenexposition in der Niere von ungefähr 47 % berichtet.

Patienten sollten aufgefordert werden, vor der Verabreichung von Lutathera, am Tag der Verabreichung und am Tag danach ausreichend Flüssigkeit aufzunehmen (z. B. 1 Glas Wasser stündlich) und häufig Wasser zu lassen.

Die durch Serumkreatinin und mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnete Kreatinin-Clearance bestimmte Nierenfunktion muss bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und mindestens im ersten Jahr nach der Behandlung überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei Baseline oder mit Anomalien der Nieren oder Harnwege kann ein erhöhtes Toxizitätsrisiko infolge der erhöhten Strahlenexposition vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min sollte auch ein erhöhtes Risiko für eine vorübergehende Hyperkaliämie aufgrund der Aminosäurenlösung in Betracht gezogen werden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die gleichzeitig verabreichte Aminosäurenlösung zur Nierenprotektion).

Hepatotoxizität

Da viele Patienten, die zur Therapie mit Lutathera überwiesen werden, Lebermetastasen aufweisen, werden zu Behandlungsbeginn häufig Patienten mit veränderten Basis-Leberfunktionswerten beobachtet. Bei Patienten mit Lebermetastasen oder bestehender fortgeschrittener Leberinsuffizienz kann ein erhöhtes Risiko für eine Lebertoxizität aufgrund der Strahlenbelastung vorliegen. Es wird deshalb empfohlen, ALT, AST, Bilirubin, Serumalbumin und INR während der Behandlung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeit

Bei Patienten, die mit Lutathera behandelt wurden, traten im Post-Marketing-Setting Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich einzelner Angioödeme) auf (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen muss die laufende Lutathera-Infusion sofort abgebrochen werden. Entsprechende Arzneimittel und Geräte, um derartige Reaktionen zu behandeln, sollten zum sofortigen Gebrauch verfügbar sein.

Übelkeit und Erbrechen

Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit der Behandlung, sollte mindestens 30 Minuten vor Beginn der Behandlung mit Lutathera ein intravenöser Bolus eines antiemetischen Arzneimittels injiziert werden, damit die volle antiemetische Wirksamkeit erreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung von Somatostatinanaloga

Somatostatin und seine Analoga binden kompetitiv an Somatostatinrezeptoren und können die Wirksamkeit von Lutathera beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Neuroendokrine hormonale Krisen

Nach einer Behandlung mit Lutathera können Krisen aufgrund exzessiver Ausschüttung von Hormonen oder bioaktiven Substanzen auftreten; deshalb sollte in einigen Fällen (z. B. Patienten mit schlechter medikamentöser Symptomkontrolle) eine Beobachtung der Patienten durch Hospitalisierung in Betracht gezogen werden. Die empfohlenen Behandlungen im Falle von hormonellen Krisen sind: intravenöse hochdosierte Somatostatinanaloga, intravenöse Flüssigkeit, Kortikosteroide und Korrektur von Elektrolytstörungen bei Patienten mit Diarrhö und/oder Erbrechen.

Tumorlyse-Syndrom

Ein Tumorlyse-Syndrom wurde nach Therapie mit Lutetium-177-haltigen Arzneimitteln beschrieben. Patienten mit Niereninsuffizienz in der Krankengeschichte und hoher Tumorlast sind möglicherweise einem erhöhten Risiko ausgesetzt und sollten mit besonderer Vorsicht behandelt werden. Nierenfunktion und Elektrolythaushalt sollten vor Beginn der Behandlung sowie während der Therapie überprüft werden.

Strahlenschutzrichtlinien

Mit Lutathera behandelte Patienten sollten während der Verabreichung und bis zum Erreichen der in den geltenden Gesetzen genannten Strahlungsgrenzwerte, meist für 4 bis 5 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels, von anderen isoliert werden. Die medizinische Fachperson muss bestimmen, wann ein Patient den Überwachungsbereich des Krankenhauses verlassen kann, d. h. wann die Strahlungsexposition für Dritte die behördlichen Grenzwerte nicht mehr überschreitet.

Patienten sollten dazu aufgefordert werden, vor der Verabreichung von Lutathera, am Tag der Verabreichung und am Tag danach ausreichend Flüssigkeit aufzunehmen (z. B. 1 Glas Wasser stündlich) und häufig Wasser zu lassen, um die Eliminierung zu erleichtern. Sie müssen auch dazu aufgefordert werden, jeden Tag ihren Darm zu entleeren und nötigenfalls ein Laxativum zu verwenden. Urin und Fäzes müssen gemäß den nationalen Vorgaben beseitigt werden.

Sofern die Haut des Patienten nicht durch ein Leck des Infusionssystems oder durch Harninkontinenz kontaminiert wurde, ist auf der Haut oder im Erbrochenen keine radioaktive Kontaminierung 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/der Elektroden vor Beginn der radioaktiven Infusion, Wechseln des Materials/der Elektroden nach der Messung und eventuell Überprüfen der Radioaktivität der Ausrüstung nach der Anwendung.

Vor Entlassung muss der Patient über die zu befolgenden Strahlenschutzverhaltensweisen bei Kontakt mit anderen Mitgliedern desselben Haushalts oder der allgemeinen Öffentlichkeit sowie über die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen informiert werden, die der Patient nach der Behandlung während der alltäglichen Aktivitäten einhalten sollte (wie im nächsten Abschnitt und in der Packungsbeilage angegeben), um die Strahlenexposition für andere zu minimieren.

Nach jeder Verabreichung können die folgenden allgemeinen Empfehlungen zusammen mit den nationalen, lokalen und institutseigenen Verfahren und Vorschriften berücksichtigt werden:

- Enger Kontakt (weniger als 1 m) zu anderen Personen ist für 7 Tage einzuschränken.
- Bei Kindern und/oder schwangeren Frauen ist enger Kontakt (weniger als 1 m) für 7 Tage auf maximal 15 Minuten pro Tag einzuschränken.
- Patienten müssen für 7 Tage von anderen Personen getrennt in einem separaten Schlafzimmer schlafen.
- Patienten sollten 15 Tage lang getrennt von Kindern und/oder schwangeren Frauen in einem separaten Schlafzimmer schlafen.

Empfohlene Maßnahmen im Falle einer Paravasation

Es müssen wasserfeste Einweghandschuhe getragen werden. 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.

Alles zur Verabreichung verwendete Material muss aufbewahrt werden, damit die residuelle Radioaktivität, die effektiv verabreichte Radioaktivität und die absorbierte Dosis bestimmt werden können. 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 Fortsetzung der Lutathera-Infusion muss zwingend ein neuer Katheter, möglicherweise über einen kontralateral gelegten Venenzugang, verwendet 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 isotonischer Natriumchloridlösung 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 im Zusammenhang mit einer Paravasationsverletzung stehenden Risiken aufklären und ihn bezüglich möglichen Behandlungsmöglichkeiten und notwendigen Nachsorgemaßnahmen beraten. Der Bereich der Paravasation muss überwacht werden, bis der Patient aus dem Krankenhaus entlassen wird. Je nach Schweregrad ist dieses Ereignis als Nebenwirkung zu deklarieren.

Patienten mit Harninkontinenz

Während der ersten 2 Tage nach Verabreichung dieses Arzneimittels müssen bei Patienten mit Harninkontinenz besondere Vorkehrungen getroffen werden, um eine Ausbreitung radioaktiver Kontaminierung zu vermeiden. Dazu gehört der Umgang mit allem möglicherweise durch Urin kontaminiertem Material.

Patienten mit Gehirnmetastasen

Für Patienten mit bekannten Gehirnmetastasen liegen keine Wirksamkeitsdaten vor; bei diesen Patienten ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unabdingbar.

Sekundäre maligne Neoplasien

Die Exposition mit ionisierender Strahlung wird mit Krebsinduktion und einem Potenzial zur Entwicklung von Erbschäden in Verbindung gebracht. Die aus einer therapeutischen Exposition resultierende Strahlendosis kann zu einer erhöhten Inzidenz von Krebs und von Mutationen führen. Es muss auf jeden Fall sichergestellt werden, dass die Risiken einer Strahlenexposition niedriger als die der Krankheit selbst liegen.

Andere Patienten mit Risikofaktoren

Patienten sind unter folgenden Voraussetzungen anfälliger für die Entwicklung von Nebenwirkungen. Daher wird empfohlen, solche Patienten während der Behandlung häufiger zu überwachen. Im Fall einer dosismodifizierenden Toxizität siehe Tabelle 3.

- Knochenmetastasen;
- vorausgegangene onkologische radiometabolische Behandlungen mit ^{131}I-Bestandteilen oder andere Therapien mit nicht abgeschirmten radioaktiven Quellen;
- anamnestisch bekannte andere maligne Tumorerkrankungen, es sei denn, der Patient befindet sich seit mindestens 5 Jahren in Remission.

Schwangerschaftsverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bis 7 Monate nach der letzten Lutathera-Dosis eine wirksame Schwangerschaftsverhütung zu praktizieren (siehe Abschnitt 4.6).

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bis 4 Monate nach der letzten Lutathera-Dosis eine wirksame Schwangerschaftsverhütung zu praktizieren (siehe Abschnitt 4.6).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die gleichzeitig verabreichte Aminosäurenlösung zur Nierenprotektion

Hyperkaliämie
Bei Patienten, die Arginin und Lysin erhalten, kann es zu einem vorübergehenden Anstieg des Serumkaliumspiegels kommen, der sich normalerweise innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion der Aminosäurenlösung wieder normalisiert. Bei Patienten mit verminderter Kreatinin-Clearance kann ein erhöhtes Risiko einer vorübergehenden Hyperkaliämie bestehen (siehe „Nierentoxizität" in Abschnitt 4.4).

Vor jeder Verabreichung einer Aminosäurenlösung muss der Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Im Fall einer Hyperkaliämie ist die Anamnese des Patienten in Bezug auf Hyperkaliämie und die Begleitmedikation zu prüfen. Eine Hyperkaliämie muss vor Beginn der Infusion entsprechend korrigiert werden.

Im Falle einer vorbestehenden klinisch relevanten Hyperkaliämie muss die erfolgreiche Korrektur der Hyperkaliämie mit einer erneuten Messung vor der Infusion der Aminosäurenlösung bestätigt werden. Der Patient ist engmaschig auf die Anzeichen und Symptome einer Hyperkaliämie, z. B. Dyspnoe, Schwäche, Taubheitsgefühl, Brustkorbschmerz und kardiale Manifestationen (Reizleitungsstörungen und Herzrhythmusstörungen) zu überwachen. Vor der Entlassung des Patienten sollte ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden.

Unabhängig vom Ausgangswert des Serumkaliumspiegels sind die Vitalzeichen während der Infusion zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, vor der Verabreichung, am Tag der Verabreichung und am Tag danach ausreichend Flüssigkeit aufzunehmen (z. B. 1 Glas Wasser stündlich) und häufig Wasser zu lassen, um die Eliminierung von überschüssigem Kalium zu unterstützen.

Falls sich während der Infusion der Aminosäurenlösung Symptome einer Hyperkaliämie entwickeln, müssen geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden. Bei einer schweren symptomatischen Hyperkaliämie sollte ein Abbruch der Infusion der Aminosäurenlösung erwogen werden; dabei ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen der Nierenprotektion einerseits und der akuten Hyperkaliämie andererseits zu berücksichtigen.

Herzinsuffizienz
Aufgrund des Potenzials für klinische Komplikationen im Zusammenhang mit Volumenüberlastung muss die Anwendung von Arginin und Lysin bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (definiert als Klasse III oder IV nach NYHA-[New-York-Heart-Association-]Klassifikation) mit Vorsicht erfolgen. Die Behandlung von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV) sollte nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, wobei das Volumen und die Osmolalität der Aminosäurenlösung zu berücksichtigen sind.

Metabolische Azidose
Eine metabolische Azidose wurde bei Patienten beobachtet, die im Rahmen einer totalen parenteralen Ernährung (TPE) komplexe Aminosäurenlösungen erhielten. Verschiebungen im Säure-Base-Gleichgewicht ändern das extra-/intrazelluläre Kaliumgleichgewicht und die Entwicklung einer metabolischen Azidose kann mit einem raschen Anstieg der Kaliumkonzentration im Plasma einhergehen.

Spezifische Warnhinweise

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält bis zu 3,5 mmol (81,1 mg) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Vorsichtsmaßnahmen bezüglich möglicher Gefahren für die Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Somatostatinanaloga

Somatostatin und seine Analoga binden kompetitiv an Somatostatinrezeptoren und können die Wirksamkeit von Lutathera beeinträchtigen. Die Verabreichung von lang-wirksamen Somatostatinanaloga sollte deshalb innerhalb von 30 Tagen vor der Verabreichung dieses Arzneimittels vermieden werden. Nötigenfalls können Patienten bis zu 24 Stunden vor der Verabreichung von Lutathera mit kurz wirkenden Somatostatinanaloga behandelt werden.

Glukokortikoide

Es gibt Hinweise, dass Glukokortikoide eine Down-Regulation der Somatostatinrezeptoren des Subtyps 2 (SSTR2) verursachen können. Deshalb sollte im Sinne einer Vorsichtsmaßnahme während der Behandlung mit Lutathera auf die wiederholte Verabreichung von hohen Dosierungen von Glukokortikoiden verzichtet werden. Patienten mit einer Vorgeschichte einer chronischen Verwendung von Glukokortikoiden sollten sorgfältig auf eine genügende Somatostatinrezeptor-Expression hin untersucht werden. Es ist nicht bekannt, ob die intermittierende Anwendung von Glukokortikoiden zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen während der Verabreichung von Lutathera zu einer SSTR2-Down-Regulation führen könnte. Aus Gründen der Vorsicht sind Glukokortikoide auch als präventive antiemetische Behandlung zu vermeiden. Sollte die vor der Infusion von Aminosäurenlösung verabreichte Behandlung zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen unzureichend gewesen sein, kann eine einzelne Dosis eines Glukokortikoids gegeben werden, sofern dies nicht vor oder innerhalb einer Stunde nach dem Ende der Lutathera-Infusion geschieht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und 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 Zweifeln über eine mögliche Schwangerschaft (falls eine Monatsblutung ausgeblieben ist, die Regel sehr unregelmäßig ist etc.) müssen der Patientin alternative Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird, angeboten werden (sofern es diese gibt). Vor der Verwendung von Lutathera muss eine Schwangerschaft mit einem adäquaten/validierten Test ausgeschlossen werden.

Schwangerschaftsverhütung bei Männern und Frauen

Lutathera kann bei Verabreichung während der Schwangerschaft das ungeborene Kind schädigen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Lutathera-Dosis eine wirksame Schwangerschaftsverhütung zu praktizieren.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Lutathera-Dosis eine wirksame Schwangerschaftsverhütung zu praktizieren.

Schwangerschaft

Es wurden keine Studien zur Reproduktionsfunktion bei Tieren mit Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid durchgeführt.

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des ungeborenen Kindes. 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 (siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert. Schwangere Frauen sind auf das Risiko für das ungeborene Kind hinzuweisen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid in die Muttermilch übergeht.
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

Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um die Wirkungen von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid auf die männliche und weibliche Fertilität bestimmen zu können. Die ionisierende Strahlung von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid kann möglicherweise temporär toxische Wirkungen auf weibliche und männliche Gonaden ausüben. Wenn der Patient nach der Behandlung Kinder haben möchte, ist

eine genetische Beratung angezeigt. Eine Kryokonservierung von Spermien oder Eizellen vor der Behandlung kann als Option diskutiert werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lutathera hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nichtsdestotrotz muss das Allgemeinbefinden und mögliche Nebenwirkungen der Behandlung berücksichtigt werden, bevor ein Fahrzeug geführt wird oder Maschinen bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamt-Sicherheitsprofil von Lutathera basiert auf gepoolten Daten von Patienten aus klinischen Studien (NETTER-1 Phase III und Erasmus Phase I/II, holländische Patienten), ebenso auf Daten aus der NETTER-P Phase II Studie und aus den Compassionate-Use-Programmen.

Die häufigsten Nebenwirkungen 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/Erbrechen wird vermischt durch die emetische Wirkung der zum Schutz der Nieren gleichzeitig verabreichten Aminosäurenlösung.

Aufgrund der Knochenmarkstoxizität von Lutathera hingen die am häufigsten erwarteten Nebenwirkungen mit der hämatologischen Toxizität zusammen: Thrombozytopenie (25 %), Lymphopenie (22,3 %), Anämie (13,4 %) und Panzytopenie (10,2 %).

Weitere sehr häufige Nebenwirkungen waren Müdigkeit (27,7 %) und Appetitverlust (13,4 %).

Zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse von NETTER-1, nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 76 Monaten in jedem Studienarm, entsprach das Sicherheitsprofil nach wie vor dem bereits berichteten Profil.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden in Tabelle 5 nach Häufigkeit und MedDRA-Systemorganklasse (SOC) aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt kategorisiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (≥1/10 000, <1/1 000), sehr selten (<1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 5 Aus klinischen Studien und Überwachung nach Markteinführung berichtete Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Konjunktivitis Infektion der Atemwege Zystitis Pneumonie Herpes zoster Ophthalmischer Herpes zoster Grippe Staphylokokken-Infektion Streptokokken-Bakteriämie	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (myelodysplastisches Syndrom)	Akute myeloische Leukämie Akute Leukämie Chronische myelomonozytäre Leukämie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie[2] Lymphopenie[3] Anämie[4] Panzytopenie	Leukopenie[5] Neutropenie[6]	Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie Nephrogene Anämie Knochenmarksinsuffizienz Thrombozytopenische Purpura	
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität	Angioödem
Endokrine Erkrankungen		Sekundäre Hypothyreose	Hypothyreose Diabetes mellitus Karzinoide Krise Hyperparathyreose	

Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Hyperglykämie Dehydrierung Hypomagnesiämie Hyponatriämie	Hypoglykämie Hypernatriämie Hypophosphatämie Tumorlyse-Syndrom Hyperkalzämie Hypokalzämie Hypalbuminämie Metabolische Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Angstzustände Halluzinationen Desorientierung	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Dysgeusie Kopfschmerzen[10] Lethargie Synkope	Ameisenlaufen Hepatische Enzephalopathie Parästhesie Parosmie Schläfrigkeit Spinale Nervenkompression	
Augenerkrankungen			Augenerkrankungen	
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 Engegefühl im Hals	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Abdominales Völlegefühl Diarrhö Abdominale Schmerzen Verstopfung Oberbauchschmerzen Dyspepsie Gastritis	Mundtrockenheit Flatulenz Aszites Gastrointestinale Schmerzen Stomatitis Hämatochezie Abdominales Unwohlsein Intestinale Obstruktion Colitis Akute Pankreatitis Rektale Blutung Meläna Unterbauchschmerzen Hämatemesis Hämorrhagischer Aszites Ileus	
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie[9]	Verminderte Pankreasenzyme Hepatozelluläre Schädigung Cholestase Hepatische Kongestion Leberversagen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Alopezie	Hautausschlag Trockene Haut Schwellung im Gesicht Hyperhidrose Generalisierter Pruritus	

Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskuloskelettale Schmerzen[8] Muskelspasmen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Akute Nierenschädigung Hämaturie Nierenversagen Proteinurie	Leukozyturie Harninkontinenz Verminderte glomeruläre Filtrationsrate Nierenstörung Akute prärenale Insuffizienz Niereninsuffizienz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit[1]	Reaktion an der Injektionsstelle[11] Peripheres Ödem Schmerzen am Verabreichungsort Schüttelfrost Grippe-ähnliche Erkrankung	Schwellung an der Injektionsstelle Unwohlsein im Brustkorb Brustschmerzen Pyrexie Malaise Schmerzen Tod Wahrnehmungsstörung	
Untersuchungen		Erhöhtes Blutkreatinin Erhöhte GGT* Erhöhte ALT** Erhöhte AST*** Erhöhte Blut-ALP****	Verminderte Kaliumwerte im Blut Erhöhter Harnstoff im Blut Erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin Verminderter Hämatokrit Protein im Urin Gewichtsverlust Erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut Erhöhte Laktat-Dehydrogenase im Blut Blutkatecholamine Erhöhtes C-reaktives Protein	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Fraktur des Schlüsselbeins	
Chirurgische und medizinische Eingriffe		Transfusion	Bauchhöhlendrainage Dialyse Einlage einer gastrointestinalen Sonde Stenteinlage Abszessdrainage Knochenmarksgewinnung Polypektomie	
Soziale Umstände			Physische Behinderung	

[1] Inklusive Asthenie und Fatigue
[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, Muskuloskelettale 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
*Gamma-Glutamyltransferase
**Alanin-Amino-Transferase
***Aspartat-Amino-Transferase
****Alkalische Phosphatase

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Knochenmarkstoxizität
Überwiegend leichte/mittelschwere Knochenmarkstoxizität (Myelo-/Hämatotoxizität) manifestiert mit reversibler/vorübergehender Verminderung in der Blutzellzahl aller Typen (Zytopenien in allen Kombinationen, d. h. Panzytopenie, Bizytopenien, isolierte Monozytopenien – Anämie, Neutropenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie). Trotz einer beobachteten signifikanten selektiven B-Zell-Verringerung, trat nach Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) keine Erhöhung der Rate von infektiösen Komplikationen auf. Nach Behandlung mit Lutathera wurden Fälle von irreversiblen hämatologischen Pathologien, d. h. prämaligne und maligne Blutneoplasien (d. h. Myelodysplastisches Syndrom bzw. akute myeloide Leukämie) beobachtet.

In der NETTER-1-Studie trat der Thrombozyten-Nadir im Median 5,1 Monate nach der ersten Dosis auf. Von den 59 Patienten, bei denen sich eine Thrombozytopenie entwickelte, kam es bei 68 % zu einer Erholung der Thrombozyten auf den Ausgangswert oder normale Werte. Die mediane Zeit bis zur Erholung der Thrombozyten betrug 2 Monate. Bei fünfzehn der neunzehn Patienten, bei denen keine Erholung der Thrombozytenzahl dokumentiert wurde, wurden Thrombozytenzahlen nach dem Nadir festgestellt.

Nierentoxizität
Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid wird durch die Niere ausgeschieden.

Der langfristige Trend einer progressiven glomerulären Filtrationsfunktionsstörung in den klinischen Studien bestätigt, dass es sich bei der Lutathera-bedingten Nephropathie um eine chronische Nierenerkrankung handelt, die sich progressiv über Monate oder Jahre nach der Exposition entwickelt. Bei Patienten mit milder oder moderater Niereninsuffizienz wird vor der Behandlung mit Lutathera eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse empfohlen. Für weitere Einzelheiten siehe Abschnitt 4.2 (Tabelle 3 und Unterabschnitt „Einschränkung der Nierenfunktion") und Abschnitt 4.4. Die Verwendung von Lutathera bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Neuroendokrine hormonale Krisen
Hormonale Krisen in Verbindung mit der Freisetzung von bioaktiven Substanzen (möglicherweise als Folge einer Lyse von neuroendokrinen Tumorzellen) wurden selten beobachtet und verschwanden nach adäquater medizinischer Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Basierend auf veröffentlichter Literatur und auf klinischen Daten von 11 Jugendlichen mit Somatostatinrezeptor-positiven GEP-NET oder Phäochromozytom oder Paragangliom (PPGL), die in die NETTER-P-Studie eingeschlossen worden waren, wurden keine neuen Sicherheitssignale berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Lutathera ist unwahrscheinlich, weil dieses Arzneimittel als Einmaldosis und gebrauchsfertiges Arzneimittel mit einer vordefinierten Menge an Radioaktivität geliefert wird und von Personen verabreicht wird, die zum Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln befugt sind, nachdem der Patient von einem qualifizierten Arzt beurteilt wurde. Im Falle einer Überdosierung ist eine Erhöhung der Häufigkeit von Nebenwirkungen in Relation zur Radiotoxizität zu erwarten.

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

Die folgenden Labortests sollten während der folgenden 10 Wochen wöchentlich durchgeführt werden:

- Hämatologische Überwachung: weiße Blutzellen mit Differentialblutbild, Plättchen und Hämoglobin
- Überwachung der Blutchemie: Serumkreatinin und Glykämie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Therapeutische Radiotherapeutika, Verschiedene Radiotherapeutika, ATC-Code: V10XX04

Wirkmechanismus

Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid hat eine hohe Affinität für Somatostatinrezeptoren des Subtyps 2 (SSTR2). Es bindet an maligne Zellen, die SSTR2 überexprimieren.

Lutetium-177 ist ein β^--emittierendes Radionuklid mit einem maximalen Penetrationsbereich im Gewebe von 2,2 mm (mittlerer Penetrationsbereich von 0,67 mm), was zur Abtötung von Zieltumorzellen führt, bei gleichzeitig begrenzter Wirkung auf benachbarte normale Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei der verwendeten Konzentration (insgesamt ca. 10 µg/ml, sowohl für die freie als auch die radiomarkierte Form), übt das Peptid Oxodotreotid keine klinisch relevante pharmakodynamische Wirkung aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

NETTER-1

Die NETTER-1-Phase-III-Studie war eine stratifizierte, multizentrische, randomisierte, Vergleichs-kontrollierte Open-Label-Parallelgruppenstudie, in der die Behandlung mit
Lutathera (4 Dosen mit jeweils 7 400 MBq, eine Dosis alle 8 Wochen [±1 Woche]) bei gleichzeitiger Verabreichung einer Aminosäurenlösung und bestmöglicher unterstützender Behandlung (Octreotid mit verlängerter Wirkstoffabgabe [LAR] 30 mg nach jeder Lutathera-Dosis und alle 4 Wochen nach Abschluss der Lutathera-Behandlung zur Symptomkontrolle, ersetzt durch Octreotid mit schneller Wirkstofffreisetzung im 4-Wochen-Intervall 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 (*progression-free survival*, PFS), beurteilt durch RECIST-Kriterien (*Response evaluation criteria in solid tumours* RECIST v1.1) und basierend auf einer verblindeten Beurteilung durch ein unabhängiges Gutachtergremium (*blinded independent review committee,* BIRC). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte schlossen objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), allgemeines Überleben (*overall survival,* OS), Zeit bis zur Tumorprogression (*time to tumour progression,* TTP), Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels und gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life,* HRQoL) mit ein.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse waren 229 Patienten randomisiert, um entweder Lutathera (n=116) oder hochdosiertes Octreotid LAR (n=113) zu erhalten. Die demographischen Merkmale und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen gut ausgeglichen, mit einem medianen Alter von 64 Jahren und einem Anteil von 82,1 % Kaukasiern in der allgemeinen Population.

Zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse (Cut-off-Datum 24. Juli 2015) betrug die Zahl der zentral bestätigten Krankheitsprogressionen oder Todesfälle im Lutathera-Arm 21 und im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm 70 (Tabelle 6). Das PFS war zwischen den Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (p <0,0001). Das mediane PFS im Lutathera-Arm wurde zum Cut-off-Datum nicht erreicht, während das mediane PFS im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm 8,5 Monate betrug. Die Hazard Ratio (HR) für den Lutathera-Arm im Vergleich zum Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm betrug 0,18 (95%-KI: 0,11; 0,29), was einer 82%igen Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes zugunsten des Lutathera-Arms entspricht.

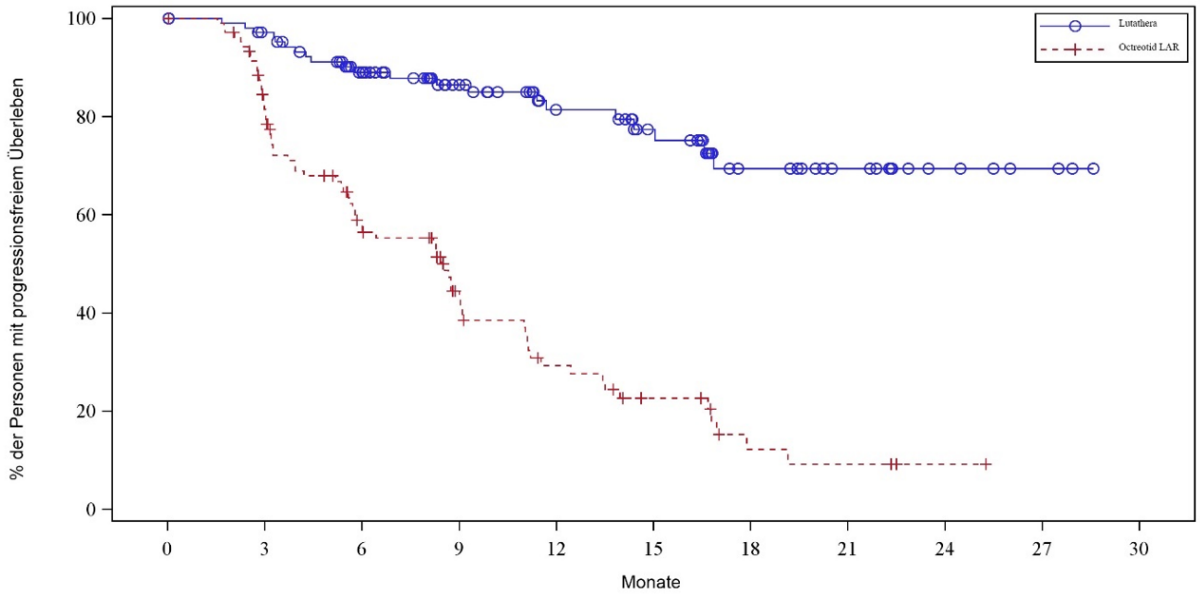
Tabelle 6 Beobachtetes PFS in der NETTER-1-Phase-III-Studie bei Patienten mit progressiven karzinoiden Mitteldarmtumoren – Cut-off-Datum 24. Juli 2015 (volles Analyseset [FAS], N = 229)

	Behandlung	
	Lutathera und Octreotid LAR	Hochdosiertes Octreotid LAR
N	116	113
Patienten mit Ereignissen	21	70
Ausgeschlossene Patienten	95	43
Median in Monaten (95%-KI)	Nicht erreicht	8,5 (5,8; 9,1)
p-Wert des Log-Rank-Tests	<0,0001	
Hazard Ratio (95%-KI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: Anzahl Patienten, KI: Konfidenzintervall.

Die PFS Kaplan-Meier-Grafik für das volle Analyseset (*full analysis set,* FAS) am Cut-off-Datum 24. Juli 2015 ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2 PFS Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit progressiven karzinoiden Mitteldarmtumoren – Cut-off-Datum 24. Juli 2015 (Netter-1 Phase-III-Studie; FAS, N = 229)



Zum Zeitpunkt des Cut-off-Datums für die post-hoc statistische Analyse (Cut-off-Datum 30. Juni 2016), die zwei zusätzliche randomisierte Patienten einschloss (N=231), betrug die Zahl der zentral bestätigten Krankheitsprogressionen oder Todesfälle im Lutathera-Arm 30 und im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm 78 (Tabelle 7). PFS war zwischen den Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (p < 0,0001). Das mediane PFS im Lutathera-Arm betrug 28,4 Monate und das mediane PFS im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm 8,5 Monate. Die Hazard Ratio für den Lutathera-Arm im Vergleich zum Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm betrug 0,21 (95%-KI: 0,14; 0,33), was einer 79%igen Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes zugunsten des Lutathera-Arms entspricht.

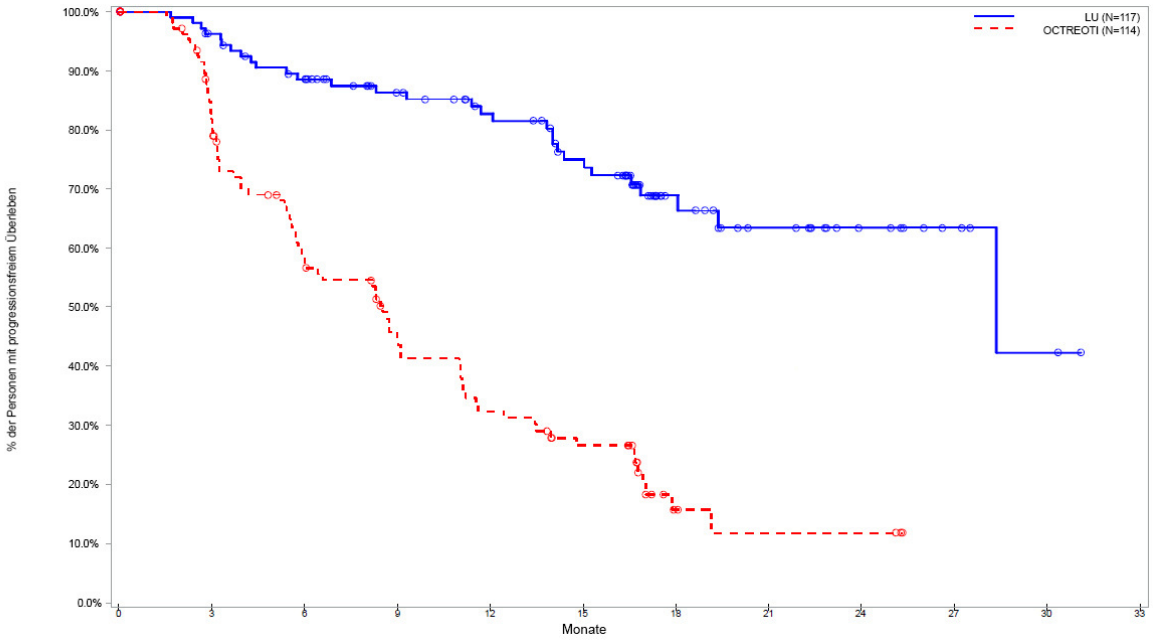
Tabelle 7 Beobachtetes PFS in der NETTER-1-Phase-III-Studie bei Patienten mit progressiven karzinoiden Mitteldarmtumoren – Cut-off-Datum 30. Juni 2016 (FAS, N = 231)

	Behandlung	
	Lutathera und Octreotid LAR	Hochdosiertes Octreotid LAR
N	117	114
Patienten mit Ereignissen	30	78
Ausgeschlossene Patienten	87	36
Median in Monaten (95%-KI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-Wert des Log-Rank-Tests	<0,0001	
Hazard Ratio (95%-KI)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: Anzahl Patienten, KI: Konfidenzintervall.

Die PFS Kaplan-Meier-Grafik für das FAS am Cut-off-Datum 30. Juni 2016 ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3 PFS Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit progressiven karzinoiden Mitteldarmtumoren – Cut-off-Datum 30. Juni 2016 (Netter-1-Phase-III-Studie; FAS, N = 231)

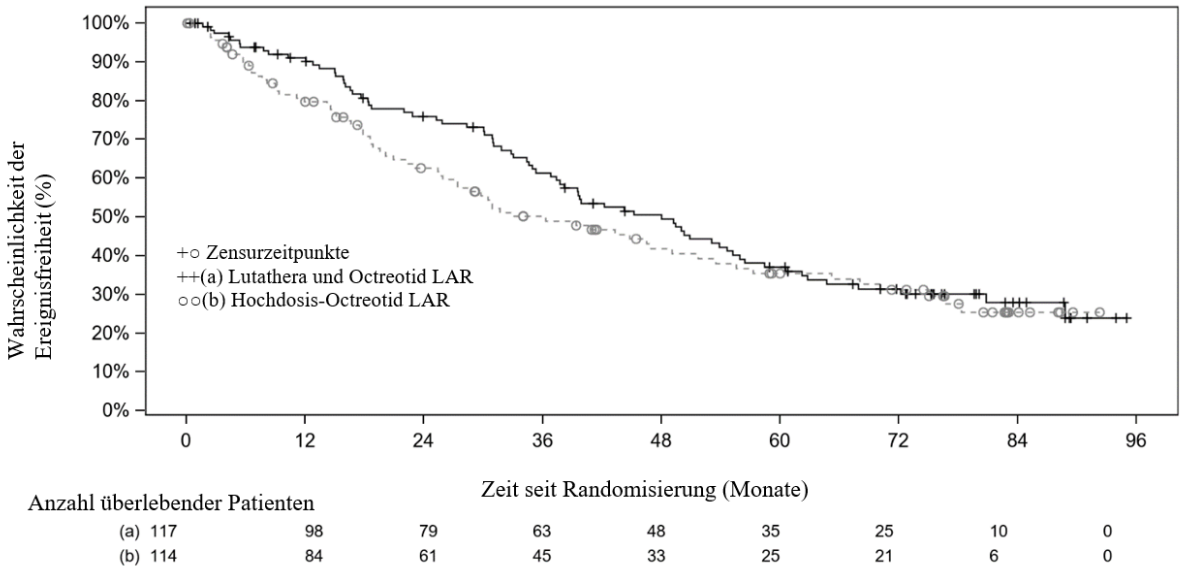


Zum Zeitpunkt der OS-Zwischenauswertung (Cut-off-Datum 24. Juli 2015) wurden im Lutathera-Arm 17 Todesfälle und im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm 31 Todesfälle verzeichnet, was einer HR von 0,459 (99,9915%-KI: 0,140; 1,506) zugunsten des Lutathera-Arms entspricht. Das mediane OS wurde im Lutathera-Arm zum Cut-off-Datum nicht erreicht, während es im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm bei 27,4 Monaten lag. Die OS-Zwischenergebnisse erreichten keine statistische Signifikanz. Eine rund ein Jahr später vorgenommene Aktualisierung (Cut-off-Datum 30. Juni 2016), die zwei zusätzliche randomisierte Patienten einschloss (N=231), zeigte mit 28 Todesfällen im Lutathera-Arm und 43 Todesfällen im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm einen ähnlichen Trend, was einer HR von 0,536 zugunsten des Lutathera-Arms entspricht. Das mediane OS wurde im Lutathera-Arm zum Cut-off-Datum noch immer nicht erreicht, während es im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm bei 27,4 Monaten lag.

Zum Zeitpunkt der abschließenden OS-Analyse, die 5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten stattfand (N=231, Cut-off-Datum 18. Januar 2021), belief sich die mediane Nachbeobachtungsdauer in beiden Studienarmen auf 76 Monate. Es wurden 73 Todesfälle im Lutathera-Arm (62,4 %) und 69 Todesfälle im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm (60,5 %) dokumentiert, was einer HR von 0,84 zugunsten des Lutathera-Arms entspricht (95%-KI: 0,60; 1,17; nicht-stratifizierter Log-rank-Test p=0,3039, zweiseitig). Das mediane OS fiel bei Patienten, die für den Lutathera-Arm randomisiert wurden, in klinisch relevantem Maß um 11,7 Monate länger aus als bei Patienten, die für den Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm randomisiert wurden; das mediane OS belief sich dabei auf 48,0 Monate (95%-KI: 37,4; 55,2) bzw. 36,3 Monate (95%-KI: 25,9; 51,7). Die abschließenden OS-Ergebnisse erreichten keine statistische Signifikanz. Im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm hatten 22,8 % der Patienten innerhalb von 24 Monaten nach Randomisierung eine nachfolgende Radioligandentherapie (einschließlich Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid) und 36 % der Patienten bis zum Cut-off-Datum der abschließenden OS-Analyse eine nachfolgende Radioligandentherapie) erhalten, was gemeinsam mit anderen Faktoren das OS in dieser Untergruppe von Patienten beeinflusst haben könnte.

Die Kaplan-Meier-OS-Graphik für das FAS zum Cut-off-Datum 18. Januar 2021 ist in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4 Kaplan-Meier-OS-Kurven für Patienten mit progressiven karzinoiden Mitteldarmtumoren – Cut-off-Datum 18. Januar 2021 (NETTER-1-Phase-III-Studie; FAS, N=231)



Bei Vorliegen nicht-proportionaler Hazards wurde zum Zeitpunkt der abschließenden OS-Analyse eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse (eingeschränkte mittlere Überlebenszeit; Restricted Mean Survival Time, RMST) durchgeführt, um den Behandlungseffekt weiter zu schätzen (Tabelle 8). 60 Monate nach der Randomisierung war der mittlere OS-Vorteil im Lutathera-Arm im Vergleich zum Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm um 5,1 Monate länger (95%-KI: -0,5; 10,7).

Tabelle 8 OS nach eingeschränkter mittlerer Überlebenszeit (RMST) in der NETTER-1-Phase-III-Studie an Patienten mit progressiven karzinoiden Mitteldarmtumoren (FAS, N=231)

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) wurde unter Verwendung des Lebensqualitätsfragebogens der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (EORTC QLQ-C30) (allgemeines Instrument) und seines Moduls für neuroendokrine Tumore (EORTC QLQ-GI.NET-21) beurteilt.

Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der allgemeinen globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 84 für Patienten im Lutathera-Arm, im Vergleich zu den Patienten im Hochdosis-Octreotid-LAR-Arm.

ERASMUS

Die Erasmus-Phase-I/II-Studie war eine monozentrische, offene Einzelarmstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Lutathera (4 Dosen zu jeweils 7 400 MBq, eine Dosis alle 8 Wochen) bei gleichzeitiger Verabreichung einer Aminosäurenlösung bei Patienten mit Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren. Das mediane Alter der in die Studie aufgenommenen Patienten betrug 59 Jahre. Die meisten Patienten waren Holländer (811), die übrigen (403) stammten aus verschiedenen europäischen und nicht-europäischen Ländern. Die Hauptanalyse umfasste 811 holländische Patienten mit verschiedenen Somatostatinrezeptor-positiven neuroendokrinen Tumortypen (NETs). Die ORR (inklusive vollständiges Ansprechen [CR] und teilweises Ansprechen [PR] gemäß RECIST Kriteri-

en) und Dauer des Ansprechens (DoR) für die FAS holländische Population mit gastroenteropankreatischen (GEP) und bronchialen NETs (360 Patienten) und geordnet nach Tumortyp ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Bestes Ansprechen, ORR und DoR in der Erasmus-Phase-I/II-Studie bei holländischen Patienten mit GEP und bronchialen NETs – (FAS, N = 360)

	N	CR		PR		SD		ORR				DoR (Monate)		
Tumortyp		N	%	N	%	N	%	N	%	95 %-KI		Median	95 %-KI	
Alle NETs*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	16,3	12,2	17,8
Bronchial	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Pankreatisch	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Vorderdarm**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Mitteldarm	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Hinterdarm	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

CR = Gesamtes Ansprechen; PR = Partielles Ansprechen; SD = stabile Erkrankung; ORR = Objektive Ansprechrate (CR+PR); DoR = Dauer des Ansprechens

* Einschließlich Vorder-, Mittel- und Hinterdarm; ** Vorderdarm-NETs, aber nicht bronchial und pankreatisch

Das mediane PFS und OS insgesamt für die FAS holländische Population mit GEP und bronchialen NETs und pro Tumortyp werden in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10 PFS und OS in der Erasmus-Phase-I/II-Studie bei holländischen Patienten mit GEP und bronchialen NETs – (FAS, N = 360)

		PFS Zeit (Monate)			OS Zeit (Monate)		
		Median	95%-KI		Median	95%-KI	
Alle NETs*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronchial	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pankreatisch	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Vorderdarm**	12	43,9	10,9	ND	NR	21,3	ND
Mitteldarm	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Hinterdarm	13	29,4	18,9	35,0	NR	ND	ND

PFS = Progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben; ND = Nicht festgestellt; NR = Nicht erreicht

* Einschließlich Vorder-, Mittel- und Hinterdarm; ** Vorderdarm-NETs, aber nicht bronchial und pankreatisch

In der Erasmus-Phase-I/II-Studie erhielten 188 Patienten (52 %) während der Behandlung mit Lutathera begleitendes Octreotid LAR, 172 (48 %) erhielten kein begleitendes Octreotid LAR. Zwischen der Subgruppe an Patienten, die kein Octreotid LAR (25,4 Monate [95%-KI 22,8; 30,6]) erhalten hatten, und der Subgruppe an Patienten, die eine Begleitbehandlung mit Octreotid LAR (30,9 Monate [95%-KI 25,6; 34,8]) erhalten hatten, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im PFS festgestellt werden (p = 0,747).

Kinder und Jugendliche

NETTER-P

Die NETTER-P Phase II Studie war eine multizentrische, offene Einarm-Studie, um die Sicherheit und Dosimetrie von Lutathera bei Jugendlichen mit Somatostatinrezeptor-positiven GEP-NET oder PPGL im Alter von 12 bis <18 Jahren zu beurteilen. Die Behandlung umfasste 4 Dosen von Lutathera mit jeweils 7 400 MBq (200 mCi), wobei eine Dosis alle 8 Wochen [±1 Woche]) bei gleichzeitiger Verabreichung einer Aminosäurenlösung von 2,5% Arginin und 2,5% Lysin gegeben wurde.

Die primären Endpunkte umfassten die Messung der absorbierten Strahlendosis am Zielorgan (siehe Abschnitt 11) und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Laborwert-Toxizitäten nach der erstmaligen Gabe von Lutathera in der gepoolten GEP-NET und PPGL-Population. Alle Wirksamkeitsendpunkte waren explorativ.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse (Cut-off-Datum 12. März 2024) waren 11 Patienten mit Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren in der Studie, davon 4 mit GEP-NET und 7 mit PPGL. Die Patienten hatten ein medianes Alter von 15 Jahren (Spanne: 13 bis 17 Jahre), 6 waren weiblich. Der Mittelwert der verabreichten Zyklen an Lutathera war 3,6 (± 0,9), wobei 9 Patienten (4 GEP-NET, 5 PPGL) 4 Zyklen, 1 PPGL Patient 3 Zyklen und 1 PPGL Patient 1 Zyklus an Lutathera erhielten. Gemäß des NETTER-P Studienprotokolls zu Kriterien für eine Dosismodifikation wurde bei 2 PPGL Patienten nach dem ersten Zyklus eine 50%ige Dosisreduktion durchgeführt, da die geschätzte kumulative Organdosis für die Niere 29 Gy überstieg.

Von 4 GEP-NET Patienten wurden zwei als G1 und zwei als G2 Tumore eingeordnet. Alle GEP-NET Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. Alle 4 Patienten mit GEP-NET wurden operiert und hatten ≥1 Line an vorheriger antineoplastischer Behandlung erhalten. Alle PPGL Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung, davon 5 Patienten mit extra-adrenalem Paragangliom und 2 Patienten mit adrenalem Phäochromozytom. Zwei dieser Patienten wurde vorher unilateral eine Niere entfernt. Sechs der PPGL Patienten erhielten eine vorherige antineoplastische Behandlung.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse (Cut-off-Datum 12. März 2024) lagen für 9 Patienten Daten zum Gesamtansprechen vor (3 mit GEP-NET und 6 mit PPGL), wobei die beste Gesamtansprechrate (best overall response, BOR) eine stabile Erkrankung war.

Einer der drei GEP-NET-Patienten hatte 3 Monate nach der Verabreichung der letzten Dosis eine fortschreitende Erkrankung und schied aus der Studie aus. Der vierte GEP-NET-Patient hatte einen Tumor, der durch CT/MRT nicht beurteilbar war. Einer der PPGL-Patienten brach die Behandlung nach Entscheidung des Arztes nach dem ersten Zyklus ab und blieb zur Langzeitnachbeobachtung in der Studie. Zehn von elf Patienten blieben in der Studie und waren ohne Tumorprogression am Leben.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Lutathera bei jugendlichen Patienten mit GEP-NET oder PPGL in der NETTER-P-Studie entsprach dem aus der erwachsenen GEP-NET-Population berichteten. Es liegen allerdings derzeit keine Langzeit-Sicherheitsdaten für jugendliche Patienten aus der NETTER-P-Studie vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lutathera bei pädiatrischen Patienten im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lutathera eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in den pädiatrischen Altersklassen von der Geburt bis zu 12 Jahren in der Behandlung von GEP-NETs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Es wurde keine Transchelation von Lutetium-177 aus Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid in Serumproteine beobachtet.

Verteilung in den Organen

Innerhalb von vier Stunden nach Verabreichung zeigt das Verteilungsmuster von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid eine rasche Aufnahme in Nieren, Tumorläsionen, Leber und Milz, sowie bei einigen Patienten in die Hypophyse und die Schilddrüse. Die gleichzeitige Verabreichung von Aminosäurenlösung vermindert die Aufnahme in die Niere und verbessert die Eliminierung von Radioaktivität (siehe Abschnitt 4.4). Biodistributionsstudien zeigen, dass Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid rasch aus dem Blut entfernt wird.

Biotransformation

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

An bis zu 48 Stunden nach Infusion erhobenen Urinproben durchgeführte Hochleistungs-Flüssig-Chromatographie (HPLC)-Analysen zeigten unverändertes Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid von nahezu 100 % in den meisten Proben (mit einem Tiefstwert größer als 92 %), was darauf hinweist, dass der Arzneistoff zum Großteil in intakter Form im Urin ausgeschieden wird.

Dieses Ergebnis bestätigt, was bereits zuvor in der Erasmus-Phase-I/II-Studie beobachtet wurde: Die HPLC-Analyse einer 1 Stunde nach Verabreichung von Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid von einem Patienten entnommenen Urinprobe, der 1,85 MBq Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid erhielt, wies darauf hin, dass der Hauptanteil (91 %) unverändert ausgeschieden wurde.

Diese Befunde werden durch *In-vitro*-Metabolismusdaten in menschlichen Hepatozyten unterstützt, in denen kein metabolischer Abbau von Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid beobachtet wurde.

Elimination

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche (Alter 12 Jahre bis <18 Jahre)

Pharmakokinetische Daten wurden von 11 Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit Somatostatinrezeptor-positiven GEP-NET oder PPGL gesammelt, die in die NETTER-P-Studie eingeschlossen worden waren und die Erwachsenendosierung erhielten. Diese Daten lagen im Bereich der Werte bei Erwachsenen, mit einer mittleren AUC_{inf} von 35,8 ng.h/ml (VK 12,5%), einer mittleren CL von 6,0 l/h (VK 11,5%) und einer mittleren C_{max} von 10,3 ng/ml (VK 5,2%), die am Ende der Lutathera-Infusion auftrat.

In-vitro-Beurteilung des Wechselwirkungspotentials

Metabolische und Transporter-vermittelte Wechselwirkungen
Da weder eine Hemmung noch eine signifikante Induktion der menschlichen CYP450-Enzyme festgestellt wurde und in präklinischen Studien keine spezifischen Wechselwirkungen mit P-Glycoprotein (Efflux-Transporter) oder den Transportern OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 und BCRP auftraten, dürfte die Wahrscheinlichkeit gering sein, dass Lutathera signifikante metabolische oder transportervermittelte Wechselwirkungen verursacht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 (^{175}Lu)-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 (nicht-radioaktives Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid) bei beiden Spezies gut verträglich war und es keine Todesfälle gab. Bei 4 wiederholten Verabreichungen, einmal alle 2 Wochen von 1 250 µg/kg der nicht-radioaktiven Verbindung an Ratten und 80 µg/kg an Hunden wurde keine Toxizität beobachtet. Dieses Arzneimittel ist nicht zur regelmäßigen oder fortgesetzten Verabreichung gedacht.

Es wurden keine Mutagenitätsstudien und Langzeitstudien zur Kanzerogenität durchgeführt.
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten der nicht-radioaktiven Verbindung (nicht-radioaktives Lutetium (^{175}Lu)-Oxodotreotid) keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure
Natriumacetat
Gentisinsäure
Ascorbinsäure
Pentetsäure
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

72 Stunden ab Tag und Zeitpunkt der Kalibrierung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

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

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Durchstechflasche aus Glas Typ I, verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel.

Jede Durchstechflasche enthält ein Volumen im Bereich 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.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörden.

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

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

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

Die Anwendung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition des Anwenders auf ein Minimum beschränkt wird. 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 einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder durch Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

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 andere Menschen, die im selben Haushalt leben wie die behandelten Personen, oder für die Öffentlichkeit bedeutsam sein, abhängig vom verabreichten Aktivitätsniveau, weshalb die Strahlenschutzregeln beachtet werden müssen (siehe Abschnitt 4.4). Bezüglich der von Patienten eliminierten Aktivität müssen in Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um jegliche Kontamination zu verhindern.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Lutetium-177 für Lutathera kann aus zwei verschiedenen Quellen stabiler Nuklide hergestellt werden (entweder Lutetium-176 oder Ytterbium-176), was zu einer unterschiedlichen Abfallentsorgung führt. Der Anwender muss vor der Verwendung von Lutathera die zur Verfügung gestellte Dokumentation einsehen, um eine angemessene Abfallentsorgung sicherzustellen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1226/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. DOSIMETRIE

Die folgenden Schlussfolgerungen zur Behandlung mit Lutathera wurden aus während klinischen Studien durchgeführten Auswertungen der Strahlendosimetrie abgeleitet:

- Das kritische Organ ist das Knochenmark. Allerdings wurde mit der empfohlenen kumulativen Dosis von 29 600 MBq (4 Gaben von je 7 400 MBq) weder in der Erasmus-Phase-I/II- noch in der NETTER-1-Phase-III-Studie eine Korrelation zwischen der hämatologischen Toxizität und der insgesamt verabreichten Radioaktivität oder vom Knochenmark absorbierten Dosis beobachtet.
- Die Niere ist kein kritisches Organ, wenn eine begleitende Infusion einer adäquaten Aminosäurenlösung durchgeführt wird (siehe Abschnitt 4.2).

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

Tabelle 11 Absorbierte Dosisschätzungen für Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid aus der NETTER-1 Phase-III-Studie (Olinda Output)

Organ	Vom Organ absorbierte Dosis pro Einheit Aktivität (mGy/MBq) (n = 20)	
	Mittelwert	SD
Nebennieren	0,037	0,016
Gehirn	0,027	0,016
Brust	0,027	0,015
Gallenblasenwand	0,042	0,019
Untere Dickdarmwand	0,029	0,016
Dünndarm	0,031	0,015
Magenwand	0,032	0,015
Obere Dickdarmwand	0,032	0,015
Herzwand	0,032	0,015
Nieren	0,654	0,295
Leber*	0,299	0,226
Lunge	0,031	0,015
Muskeln	0,029	0,015
Ovarien***	0,031	0,013
Pankreas	0,038	0,016
Rotes Knochenmark	0,035	0,029
Osteogene Zellen	0,151	0,268
Haut	0,027	0,015
Milz	0,846	0,804
Testes**	0,026	0,018
Thymus	0,028	0,015
Schilddrüse	0,027	0,016
Harnblasenwand	0,437	0,176
Uterus***	0,032	0,013
Gesamter Körper	0,052	0,027

*n = 18 (zwei Patienten ausgeschlossen, da die von der Leber absorbierte Dosis durch die Aufnahme in Lebermetastasen verzerrt wurde)
**n = 11 (nur männliche Patienten)
***n = 9 (nur weibliche Patienten)

Die Strahlendosis für bestimmte Organe, die möglicherweise nicht Zielorgan der Therapie sind, kann durch den Krankheitsprozess ausgelöste pathophysiologische Veränderungen stark beeinflusst werden. Dies muss bei Verwendung der folgenden Informationen berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosimetrie von Lutetium (^{177}Lu) Oxodotreotid bei Jugendlichen wurde in 4 GEP-NET- und 6 PPGL-Patienten (Altersbereich: 12 bis <18 Jahre) untersucht, die in die Phase-II-NETTER-P-Studie eingeschlossen waren. Die Dosimetrie wurde gesammelt, um das Biodistributionsprofil von Lutetium (^{177}Lu) Oxodotreotid zu definieren und die Ganzkörper- und Organstrahlendosimetrie zu berechnen, wobei besonderes Augenmerk auf die Strahlenabsorptionsdosis für kritische Organe (z.B. Nieren und Knochenmark) gelegt wurde.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der geschätzten Strahlenabsorptionsdosen für Jugendliche in der NETTER-P-Studie sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12 Absorbierte Dosisschätzungen für Lutetium (^{177}Lu)-Oxodotreotid aus der NETTER-P Phase-II-Studie für Jugendliche von 12 Jahren und älter (n=10)

Organ	Vom Organ absorbierte Dosis pro Einheit Aktivität (mGy/MBq)		Berechnete absorbierte Dosis für 4 x 7,4 GBq (29,6 GBq kumulierte Aktivität) (Gy)		Theoretische kumulierte absorbierte Dosis (Gy)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Min-Max
Nebennieren	0,045	0,011	1,3	0,3	0,64-1,7
Gehirn	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Brüste[a]	0,018	0,005	0,5	0,2	0,37-0,75
Oesophagus	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,93
Augen	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Gallenblasenwand	0,030	0,010	0,9	0,3	0,48-1,5
Herzwand	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,92
Nieren	0,778	0,280	23,0	8,3	14-40
Absteigender Dickdarm	0,273	0,074	8,1	2,2	4,6-12
Leber	0,210	0,205	6,2	6,1	2,4-23
Lungenflügel	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,91
Osteogene Zellen	0,045	0,017	1,3	0,5	0,64-2,1
Eierstöcke[b]	0,026	0,007	0,8	0,2	0,49-1,0
Pankreas	0,027	0,006	0,8	0,2	0,46-1,1
Hypophyse[c]	1,114	0,425	33,0	12,6	18-56
Prostata[d]	0,025	0,006	0,7	0,2	0,62-0,98
Rektum	0,277	0,076	8,2	2,2	4,8-12
Rotes Knochenmark (Blut)[e]	0,026	0,005	0,8	0,1	0,55-1,0
Rotes Knochenmark (Bildgebung)[e]	0,057	0,027	1,7	0,8	0,70-2,8
Aufsteigender Dickdarm	0,156	0,041	4,6	1,2	2,7-6,5
Speicheldrüsen	0,033	0,017	1,0	0,5	0,38-1,7
Dünndarm	0,045	0,011	1,3	0,3	0,85-1,9
Milz	0,742	0,275	22,0	8,1	8,3-34
Magenwand	0,026	0,006	0,8	0,2	0,44-1,0
Hoden[d]	0,020	0,005	0,6	0,1	0,50-0,81
Thymus	0,022	0,006	0,6	0,2	0,39-0,88
Schilddrüse	0,027	0,017	0,8	0,5	0,38-2,2
Harnblasenwand	0,552	0,089	16,4	2,6	14-20
Uterus[b]	0,030	0,008	0,9	0,2	0,59-1,2
Gesamter Körper	0,040	0,010	1,2	0,3	0,66-1,6

[a] n=5 (nur weibliche Patientinnen).

[b] n=6 (nur weibliche Patientinnen).

[c] n=9 (3 GEP-NET, 6 PPGL). Die Dosimetrie-Schätzungen für die Hypophyse wurden nur durchgeführt, wenn die Aufnahme der Hypophyse auf den planaren Bildern deutlich zu erkennen war. Aufgrund der geringen Größe der Hypophyse, der Verfügbarkeit zur Quantifizierung nur aus planaren Bildern und der Interferenz durch Aktivität in der Nasenschleimhaut können die Schätzungen mit einer großen Unsicherheit verbunden sein.

[d] n=4 (nur männliche Patienten).

[e] Die Dosimetrie-Schätzungen für das rote Knochenmark wurden entweder unter Verwendung der Radioaktivität im Blut oder durch Bildgebung und Skalierung eines repräsentativen Bereichs der Lendenwirbelsäule bestimmt.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Der Anwender muss vor der Verwendung von Lutathera die zur Verfügung gestellte Dokumentation einsehen, um eine angemessene Abfallentsorgung sicherzustellen (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise für die Vorbereitung

- Achten Sie bei der Verabreichung der Lutathera-Lösung auf eine aseptische Technik und eine Strahlenabschirmung. Verwenden Sie beim Umgang mit der Durchstechflasche eine Zange, um die Strahlenbelastung zu minimieren.
- Vor der Verabreichung ist das Produkt hinter einem Schutzschirm einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen zu unterziehen. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn Partikel und/oder Verfärbungen erkennbar sind.

- Prüfen Sie die Verpackung auf Beschädigungen und testen Sie mit einem kalibrierten Radioaktivitätsmesssystem, ob eine radioaktive Kontamination vorliegt. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn die Unversehrtheit der Durchstechflasche oder des Bleibehältnisses beeinträchtigt ist.
- Injizieren Sie die Lutathera-Lösung nicht direkt in eine andere Lösung zur intravenösen Anwendung.
- Überprüfen Sie vor und nach jeder Verabreichung von Lutathera mit einem kalibrierten Radioaktivitätsmesssystem die dem Patienten verabreichte Menge an Radioaktivität aus Lutathera, um sicherzustellen, dass die tatsächlich verabreichte Radioaktivität der geplanten Menge entspricht.
- Verabreichen Sie Lutathera nicht als intravenösen Bolus.
- Beobachten Sie kurz nach Beginn der Infusion die vom Patienten emittierte Radioaktivität mit einem kalibrierten Radioaktivitätsmesssystem, um sicherzustellen, dass die Dosis tatsächlich zugeführt wird. Während der Infusion sollte die vom Patienten emittierte Radioaktivität stetig ansteigen, während die von der Lutathera-Durchstechflasche emittierte Radioaktivität abnehmen sollte.
- Es wird empfohlen, während der Infusion die Vitalzeichen des Patienten sorgfältig zu überwachen.

Arten der intravenösen Anwendung

Hinweise zur Schwerkraftmethode (mit Verwendung einer Klemme oder Infusionspumpe)

1. Führen Sie eine 2,5 cm lange 20-Gauge-Nadel (kurze Nadel) in die Durchstechflasche mit Lutathera ein und schließen Sie sie über einen Katheter an 500 ml einer sterilen 0,9%igen Natriumchloridlösung an (die während der Infusion dem Transport der Lutathera-Lösung dient). Achten Sie darauf, dass die kurze Nadel die Lutathera-Lösung in der Durchstechflasche nicht berührt und schließen Sie diese kurze Nadel nicht direkt an den Patienten an. Sorgen Sie dafür, dass die Natriumchloridlösung vor Beginn der Lutathera-Infusion nicht in die Durchstechflasche mit Lutathera fließt, und injizieren Sie die Lutathera-Lösung nicht direkt in die Natriumchloridlösung.
2. Führen Sie eine zweite Nadel von 9 cm Länge und 18-Gauge (lange Nadel) in die Durchstechflasche mit Lutathera ein und achten Sie darauf, dass diese lange Nadel während der gesamten Infusion den Boden der Lutathera-Durchstechflasche berührt und dort gesichert ist. Verbinden Sie die lange Nadel über einen Venenkatheter, der mit 0,9%iger steriler Natriumchloridlösung gefüllt ist und für die Lutathera-Infusion beim Patienten verwendet wird, mit dem Patienten.
3. Regulieren Sie den Fluss der Natriumchloridlösung in die Lutathera-Durchstechflasche über die kurze Nadel mit einer Klemme oder einer Infusionspumpe. Die Natriumchloridlösung, die durch die kurze Nadel in die Durchstechflasche gelangt, transportiert die Lutathera-Lösung aus der Durchstechflasche über den mit der langen Nadel verbundenen Venenkatheter zum Patienten, wobei die Gesamtdauer der Infusion bei 30 ± 10 Minuten und die Infusionsrate bei bis zu 400 ml/h liegt. Die Infusionsrate sollte in den ersten 5 bis 10 Minuten der Infusion niedriger sein (<100 ml/h) und dann je nach Venenstatus des Patienten erhöht werden. Während der gesamten Infusion sollte in der Durchstechflasche ein gleichmäßiger Druck aufrechterhalten werden.
4. Stellen Sie während der Infusion sicher, dass der Flüssigkeitsspiegel in der Lutathera-Durchstechflasche konstant bleibt, indem Sie mehrmals eine direkte Sichtkontrolle durchführen, (wenn ein transparentes, abgeschirmtes Behältnis verwendet wird), oder indem Sie die Durchstechflasche mit einer Zange anfassen (wenn das Bleiversandbehältnis verwendet wird).
5. Überwachen Sie während der gesamten Infusion den Fluss von Lutathera aus der Durchstechflasche zum Patienten.
6. Trennen Sie die Durchstechflasche von der Leitung mit der langen Nadel und klemmen Sie die Leitung der Natriumchloridlösung ab, sobald der Gehalt an Radioaktivität seit mindestens fünf Minuten stabil ist.
7. Im Anschluss an die Infusion nehmen Sie eine intravenöse Spülung mit 25 ml einer sterilen 0,9%igen Natriumchloridlösung über den Venenkatheter des Patienten vor.

Hinweise zur peristaltischen Infusionspumpe

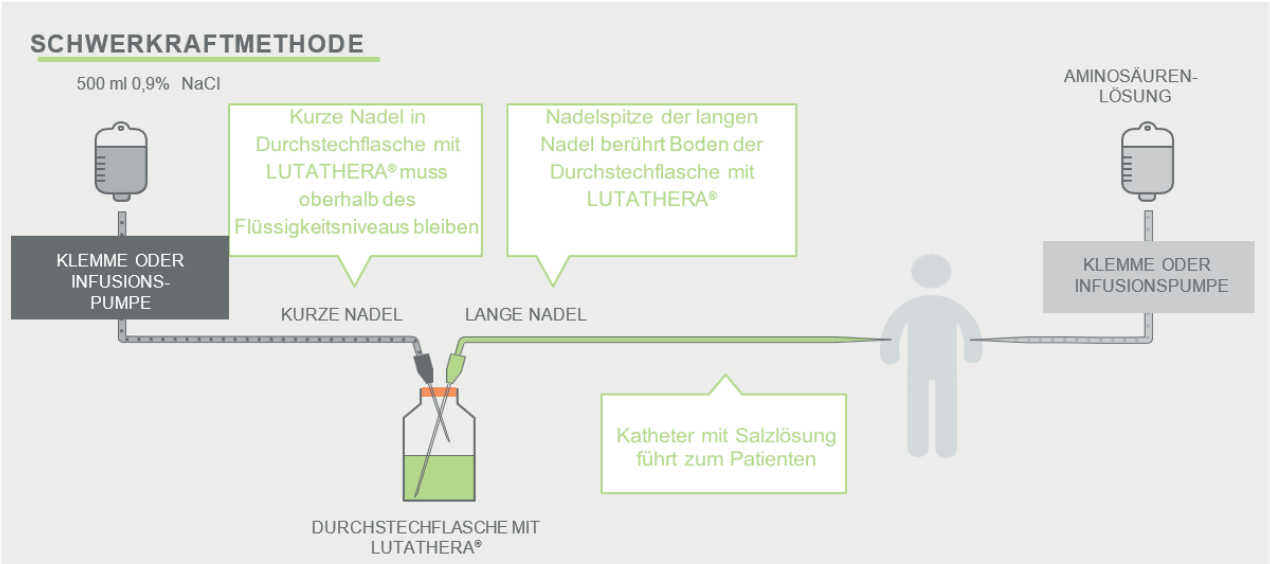
1. Führen Sie eine 2,5 cm lange gefilterte 20-Gauge-Nadel (kurze Entlüftungsnadel) in die Durchstechflasche mit Lutathera ein. Achten Sie darauf, dass die kurze Nadel die Lutathera-Lösung in der Durchstechflasche nicht berührt und schließen Sie diese kurze Nadel nicht direkt an den Patienten oder die peristaltische Infusionspumpe an.
2. Führen Sie eine zweite Nadel von 9 cm Länge und 18-Gauge (lange Nadel) in die Durchstechflasche mit Lutathera ein und achten Sie darauf, dass diese lange Nadel während der gesamten Infusion den Boden der Lutathera-Durchstechflasche berührt und dort gesichert ist. Verbinden Sie die lange Nadel und eine sterile 0,9%ige Natriumchloridlösung über eine geeignete Leitung mit einem 3-Wege-Hahnventil.
3. Verbinden Sie den Ausgang des 3-Wege-Hahnventils gemäß den Anweisungen des Pumpenherstellers mit der Leitung, die an der Eingangsseite der peristaltischen Infusionspumpe installiert ist.
4. Füllen Sie die Leitung, indem Sie das 3-Wege-Hahnventil öffnen und die Lutathera-Lösung durch die Leitung pumpen, bis sie den Ausgang des Ventils erreicht.
5. Füllen Sie den Venenkatheter, der mit dem Patienten verbunden wird, indem Sie das 3-Wege-Hahnventil zur sterilen 0,9%igen Natriumchloridlösung öffnen und pumpen, bis diese am Ende der Katheterleitung austritt.
6. Schließen Sie den vorgefüllten Venenkatheter an den Patienten an und stellen Sie das 3-Wege-Hahnventil so ein, dass die Lutathera-Lösung an der peristaltischen Infusionspumpe ausgerichtet ist.
7. Infundieren Sie das der gewünschten Radioaktivität entsprechende Volumen der Lutathera-Lösung über einen Zeitraum von 30 ± 10 Minuten.
8. Sobald die gewünschte Radioaktivität aus Lutathera verabreicht wurde, stoppen Sie die peristaltische Infusionspumpe und stellen dann das 3-Wege-Hahnventil so ein, dass die peristaltische Infusionspumpe an der sterilen 0,9%igen Natriumchlo-

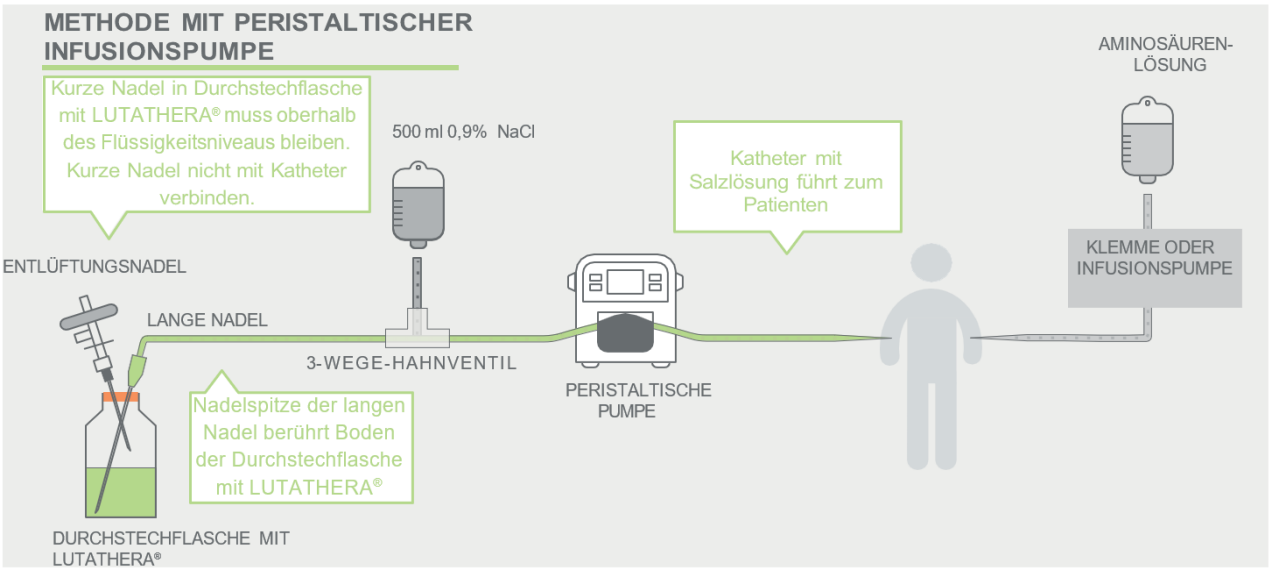
ridlösung ausgerichtet ist. Starten Sie die peristaltische Infusionspumpe neu und infundieren Sie eine intravenöse Spülung mit 25 ml einer sterilen 0,9%igen Natriumchloridlösung über den Venenkatheter des Patienten.

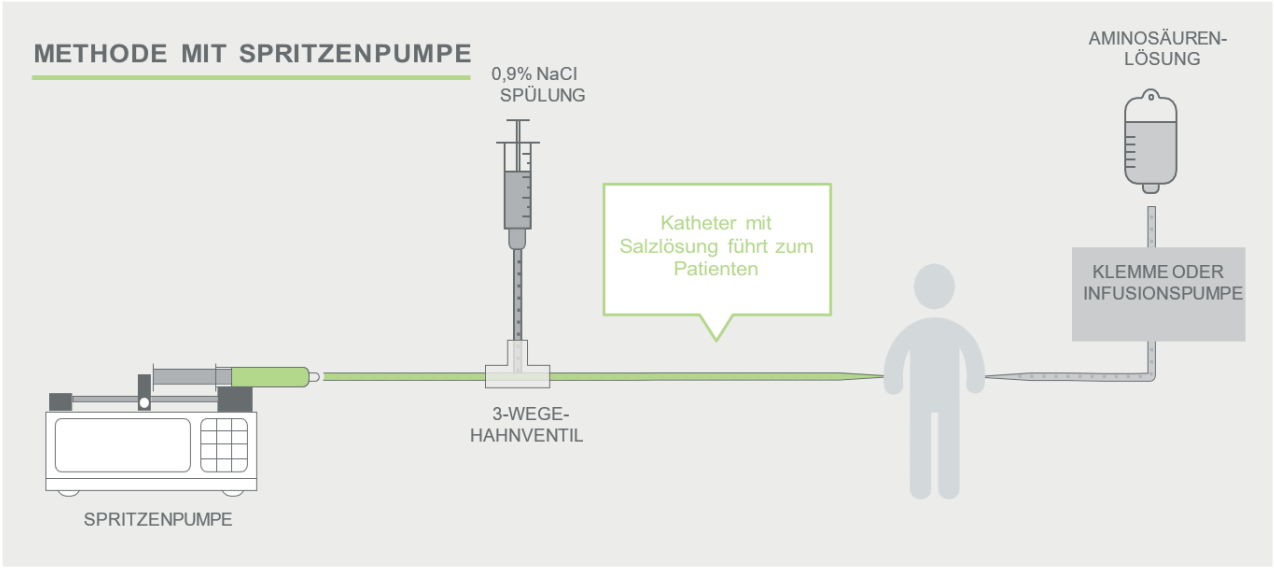
Hinweise zur Spritzenpumpe

1. Ziehen Sie mit einer Einwegspritze, die mit einer Spritzenabschirmung und einer sterilen Einwegnadel mit 9 cm Länge und 18-Gauge (lange Nadel) versehen ist, ein der gewünschten Radioaktivität entsprechendes Volumen der Lutathera-Lösung auf. Um die Entnahme der Lösung zu erleichtern, kann eine 2,5 cm lange gefilterte 20-Gauge-Nadel (kurze Entlüftungsnadel) verwendet werden, um den Widerstand der unter Druck stehenden Durchstechflasche zu verringern. Achten Sie darauf, dass die kurze Nadel die Lutathera-Lösung in der Durchstechflasche nicht berührt.
2. Setzen Sie die Spritze in die abgeschirmte Pumpe ein und schließen Sie ein 3-Wege-Hahnventil zwischen der Spritze und einem Venenkatheter an, der mit 0,9%iger steriler Natriumchloridlösung gefüllt ist und für die Verabreichung von Lutathera an den Patienten verwendet wird.
3. Infundieren Sie das der gewünschten Radioaktivität entsprechende Volumen der Lutathera-Lösung über einen Zeitraum von 30 ± 10 Minuten.
4. Sobald die gewünschte Radioaktivität aus Lutathera verabreicht wurde, stoppen Sie die Spritzenpumpe und stellen das 3-Wege-Hahnventil so ein, dass die Spritze mit 25 ml einer sterilen 0,9%igen Natriumchloridlösung gespült wird. Starten Sie die Spritzenpumpe neu.
5. Nach dem Spülen der Spritze nehmen Sie eine intravenöse Spülung mit 25 ml einer sterilen 0,9%igen Natriumchloridlösung über den Venenkatheter des Patienten vor.

Abbildung 5 Anwendungsarten im Überblick







Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

13. VERKAUFSABGRENZUNG: VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Deutschland
Verschreibungspflichtig

Österreich
Rezeptpflichtig, wiederholte Abgabe verboten, Abgabe nur an Inhaber einer Bewilligung für den Umgang mit radioaktiven Stoffen gemäß Strahlenschutzgesetz.

14. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

15. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 14) angefordert oder von der Website www.novartis.de/lutathera-rm heruntergeladen werden.

V008