

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lutathera 370 MBq/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 370 MBq luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi (*lutetium (^{177}Lu) oxodotreotidum*) kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal.

Üheannuselise viaali koguaktiivsus on 7400 MBq infusiooni kuupäeval ja kellaajal. Võttes arvesse fikseeritud mahuaktiivsust 370 MBq/ml kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal, jääb lahuse maht viaalis vahemikku 20,5 ml kuni 25,0 ml, et tagada vajalik radioaktiivsus infusiooni kuupäeval ja kellaajal.

Füüsikalised tunnused

Luteetsium-177 poolväärtusaeg on 6,647 päeva. Luteetsium-177 laguneb $\beta(-)$ -emissioonis stabiilseks hafnium-177, mille kõige suurem $\beta(-)$ -energia (79,3%) on maksimaalselt 0,498 MeV. Keskmise beetaenergia on ligikaudu 0,13 MeV. Kiirgub ka veidi gammaenergiat, näiteks tasemel 113 keV (6,2%) ja 208 keV (11%).

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks lahuse ml sisaldab kuni 0,14 mmol (32 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lutathera on näidustatud mitteopereeritavate või metastaatiliste progresseeruvate kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2) somatostatiini retseptoritele posttiivsete gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvaja (GEP-NET-d) raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Olulised ohutusjuhised

Lutatherat tohivad manustada ainult isikud, kellele on luba käsitleda radiofarmatseutilisi ravimeid vastavates kliinilistes asutustes (vt lõik 6.6), ja pärast seda, kui patsienti on hinnatud kvalifitseeritud arsti poolt.

Patsiendi tuvastamine

Enne ravi alustamist Lutatheraga peab somatostatiini retseptorite visualiseerimine (stsintigraafia või positronemissioontomograafia [PET]) kinnitama antud retseptorite liigekspressiooni kasvaja koes, kus kasvaja omastamisvõime on vähemalt sama hea kui normaalse maksa omastamisvõime.

Annustamine

Täiskasvanud

Täiskasvanute soovituslik Lutathera raviskeem koosneb neljast 7400 MBq infusioonist. Soovituslik intervall iga annuse vahel on 8 nädalat (± 1 nädal).

Teave annuse muutmise kohta raskete või talumatute kõrvaltoimete tekkimisel on toodud vastavas lõigus allpool.

Aminohapete lahus

Neerude kaitsmiseks tuleb intravenoosselt manustada lüsiini ja arginiini sisaldavat aminohapete lahust 4 tunni jooksul (vt koostis tabelites 1 ja 2). Aminohapete lahuse infusiooniga tuleb alustada 30 minutit enne Lutathera infusiooni. Eelismeetod on aminohapete lahuse ja Lutathera infusiooni manustamine eraldi veeniteede kaudu patsiendi kummassegi käsivarde. Ent kui kahte veeniteed ei ole võimalik rajada halva venoosse ligipääsu või raviausutuse/kliinilise eelistuse tõttu, võib aminohapete lahuse ja Lutathera infundeerida sama veenitee kaudu läbi kolmikkraani, võttes arvesse infusiooni kiirust ja venoosse ligipääsu säilimist. Aminohapete lahuse annust ei tohi vähendada, isegi kui manustatakse Lutathera vähendatud annus.

Tabelis 1 toodud kogustes ainult lüsiini ja arginiini sisaldavat aminohapete lahust loetakse eelistatud ravimpreparaadiks, sest infusiooni kogumaht on väiksem ja osmolaalsus madalam.

Aminohapete lahust võib valmistada seguna, järgides haigla steriilsete ravimite valmistamise häid tavasid ja vastavalt tabelis 1 toodud koostisele.

Tabel 1 Segatud aminohapete lahuse koostis

Aine	Kogus
Lüsiinvesinikkloriid	25 g*
Arginiinvesinikkloriid	25 g**
Naatriumkloriid 9 mg/ml (0,9%) süstelahus või süstevesi	1 l
*vastab 20,0 g lüsiinile **vastab 20,7 g arginiinile	

Alternatiivselt võib kasutada ka muid kaubanduslikult kättesaadavaid aminohapete lahuseid, juhul kui nad vastavad tabelis 2 kirjeldatud nõudmistele.

Tabel 2 Müügiks kättesaadavate aminohapete lahuste nõuded

Tunnused	Nõue
Lüsiinvesinikkloriid	18 ja 25 g vahel*
Arginiinvesinikkloriid	18 ja 25 g vahel**
Maht	1 l kuni 2 l
Osmolaalsus	< 1200 mOsmol/kg
*vastab 14,4...20 g lüsiinile **vastab 14,9...20,7 g arginiinile	

Ravi jälgimine

Enne igat manustamist ning ravi ajal Lutatheraga on vajalik sooritada laboratoorsed testid patsiendi seisundi hindamiseks ja vajadusel raviprotokolli kohandamiseks (annus, infusiooni intervall, infusioonide arv) (vt tabel 3).

Minimaalsed laboratoorsed analüüsid enne igat infusiooni on:

- Hematoloogia (hemoglobiin [Hb], leukotsüütide üld- ja diferentseeritud arv, trombotsüütide arv)
- Neerufunktsioon (seerumi kreatiniin ja kreatiniini kliirens Cockcrofti-Gaulti valemi abil)
- Maksafunktsioon (alaniini aminotransferaas [ALAT], aspartaadi aminotransferaas [ASAT], seerumi albumiin, rahvusvaheline normitud suhe [INR] ja bilirubiin)

Neid laboratoorseid analüüse tuleb teha vähemalt üks kord 2 kuni 4 nädala jooksul enne ravimi manustamist ja vahetult enne ravimi manustamist. Samuti on soovituslik teha antud analüüse iga 4 nädala tagant vähemalt 3 kuu jooksul pärast viimast Lutathera infusiooni ja pärast seda iga 6 kuu järel, et märgata võimalikke hilinenud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Analüüsitulemuste põhjal võib tekkida vajadus annust muuta (vt tabel 3).

Annuse muutmine

Raskete või talumatute kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja ravi ajutiselt katkestada (pikendada manustamisintervalli 8 nädalalt kuni 16 nädalani), annust vähendada või ravi Lutatheraga püsivalt lõpetada (vt tabel 3 ja joonis 1).

Tabel 3 Lutathera annuse muutmise soovitusel kõrvaltoimete korral

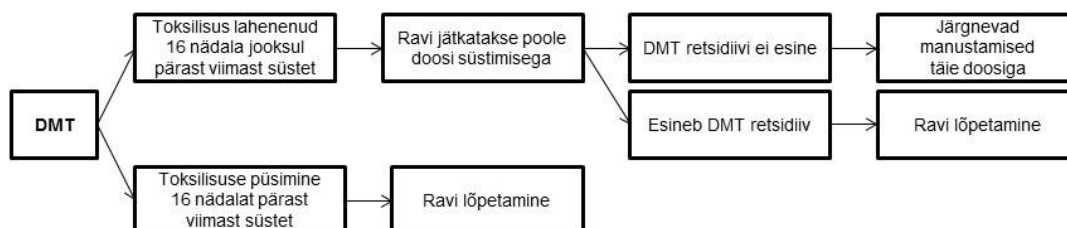
Kõrvaltoime	Kõrvaltoime raskus	Annuse muutmine
Trombotsütopeenia	Esmakordne esinemine: 2. aste (trombotsüüte < 75...50 x 10 ⁹ /l) 3. aste (trombotsüüte < 50...25 x 10 ⁹ /l) 4. aste (trombotsüüte < 25 x 10 ⁹ /l)	Katkestada ravimi manustamine kuni kõrvaltoime täieliku või osalise taandumiseni (aste 0...1). Kõrvaltoime täieliku või osalise taandumise järgselt alustada uuesti Lutathera manustamist annuses 3700 MBq (100 mCi). Kui vähendatud annuse manustamise järgselt ei teki 2., 3. või 4. astme trombotsütopeeniat, manustada Lutathera järgmise annusena 7400 MBq (200 mCi). Kui tekib 2. või kõrgema astme trombotsütopeenia, mille tõttu on vaja pikemat kui 16-nädalast manustamisintervalli, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.
	Korduv 2., 3. või 4. aste	Lõpetada alaliselt ravi Lutatheraga.
Aneemia ja neutropeenia	Aneemia esmakordne esinemine: 3. aste (Hb < 8 g/dl); näidustatud on vereülekanne 4. aste (eluohtlikud tagajärjed) Neutropeenia esmakordne esinemine: 3. aste (neutrofiilide absoluutarv [ANC] < 1,0...0,5 x 10 ⁹ /l) 4. aste (ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Katkestada ravimi manustamine kuni kõrvaltoime täieliku või osalise taandumiseni (aste 0, 1 või 2). Kõrvaltoime täieliku või osalise taandumise järgselt alustada uuesti Lutathera manustamist annuses 3700 MBq (100 mCi). Kui vähendatud annuse manustamise järgselt ei teki 3. või 4. astme aneemiat või neutropeeniat, manustada Lutathera järgmise annusena 7400 MBq (200 mCi). Kui tekib 3. või kõrgema astme aneemia või neutropeenia, mille tõttu on vaja pikemat kui 16-nädalast manustamisintervalli, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.
	Korduv 3. või 4. aste	Lõpetada alaliselt ravi Lutatheraga.

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime raskus	Annuse muutmine
Nefrotoksilisus	Esmakordne esinemine: <ul style="list-style-type: none"> • kreatiniini kliirens alla 40 ml/min, arvatuna Cockcrofti-Gaulti valemi abil tegeliku kehakaalu põhjal, või • seerumi kreatiniinisalduse suurenemine 40% algväärtusest, või • kreatiniini kliirensi vähenemine 40% algväärtusest, arvatuna Cockcrofti-Gaulti valemi abil tegeliku kehakaalu põhjal. 	<p>Katkestada ravimi manustamine kuni kõrvaltoime taandumise või algväärtuse taastumiseni.</p> <p>Kõrvaltoime taandumise või algväärtuse taastumise järgselt alustada uuesti Lutathera manustamist annuses 3700 MBq (100 mCi). Kui vähendatud annuse manustamise järgselt ei teki nefrotoksilisust, manustada Lutathera järgmise annusena 7400 MBq (200 mCi).</p> <p>Kui tekib nefrotoksilisus, mille tõttu on vaja pikemat kui 16-nädalast manustamisintervalli, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.</p>
	Korduv nefrotoksilisus	Lõpetada alaliselt ravi Lutatheraga.
Hepatotoksilisus	Esmakordne esinemine: <ul style="list-style-type: none"> • bilirubineemia rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri (3. või 4. aste), või • albumineemia alla 30 g/l koos INR-iga > 1,5 	<p>Katkestada ravimi manustamine kuni kõrvaltoime taandumise või algväärtuse taastumiseni.</p> <p>Kõrvaltoime taandumise või algväärtuse taastumise järgselt alustada uuesti Lutathera manustamist annuses 3700 MBq (100 mCi). Kui vähendatud annuse manustamise järgselt ei teki hepatotoksilisust, manustada Lutathera järgmise annusena 7400 MBq (200 mCi).</p> <p>Kui tekib hepatotoksilisus, mille tõttu on vaja pikemat kui 16-nädalast manustamisintervalli, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.</p>
	Korduv hepatotoksilisus	Lõpetada alaliselt ravi Lutatheraga.
Igasugune muu CTCAE* 3. või 4. astme ravimi kõrvaltoime	3. või 4. astme esmakordne esinemine	<p>Katkestada ravimi manustamine kuni toksilisuse täieliku või osalise taandumiseni (aste 0...2).</p> <p>Toksilisuse täieliku või osalise taandumise järgselt alustada uuesti Lutathera manustamist annuses 3700 MBq (100 mCi). Kui vähendatud annuse manustamise järgselt ei teki 3. või 4. astme toksilisust, manustada Lutathera järgmise annusena 7400 MBq (200 mCi).</p> <p>Kui tekib 3. või kõrgema astme ravimi kõrvaltoime, mille tõttu on vaja pikemat kui 16-nädalast manustamisintervalli, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.</p>
	Korduv 3. või 4. aste	Lõpetada alaliselt ravi Lutatheraga.

¹ 3. või 4. astme hematoloogilise toksilisuse korral ei ole vaja annust muuta ainult lümfopenia tõttu.

* CTCAE: Kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid, Riiklik Vähiinstituut (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*)

Joonis 1 Annuse muutmise juhiste ülevaade



DMT: annust muutev toksilisus

Muud põhjused, miks kaaluda Lutathera manustamise ajutist katkestamist, hõlmavad kaasuva haiguse teket (nt kuseteede infektsioon), mille tõttu võivad arsti hinnangul suureneda Lutathera manustamisega seotud riskid ning mis peab ravi jätkamiseks olema taandunud või stabiliseerunud, või suurt operatsiooni, mille puhul tuleb ravi katkestada 12 nädalaks pärast operatsiooni kuupäeva.

Eripopulatsioonid

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada, sest kliinilise kogemuse käigus ei ole leitud eakate ja nooremate patsientide ravivastustes erinevusi. Kuid kuna eakatel patsientidel (≥ 70 -aastased) on kirjeldatud hematotoksilisuse esinemise suurenenud riski, on soovituslik antud populatsiooni sagedamini jälgida kiire annuse korrigeerimise (DMT) võimaldamiseks.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidele manustatavat aktiivset kogust tuleb hoolikalt kaaluda, kuna antud patsientidel on võimalik suurem ekspositsioon kiirgusele. Luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi farmakokineetilist profiili ja ohutust ravieelse raske neerukahjustuse (kreatiniini kliirens < 30 ml/min Cockcrofti-Gaulti valemi abil) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud. Ravi Lutatheraga on vastunäidustatud neerupuudulikkusega patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min (vt lõik 4.3). Ravi Lutatheraga ei soovitata patsientidele ravieelse kreatiniini kliirensiga < 40 ml/min (Cockcrofti-Gaulti valemi abil). Annuse kohandamine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle ravieelne kreatiniini kliirens on ≥ 40 ml/min. Ent kuna see ravim teadaolevalt eritub põhiliselt neerude kaudu, tuleb neerufunktsiooni ravi ajal sagedamini jälgida, sest nendel patsientidel võib olla suurem risk toksilisuse tekkeks.

Täiendavat teavet nefrotoksilisusega patsientide ravi kohta vt tabel 3 lõigus 4.2 ja lõik 4.4.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidele manustatavat aktiivset kogust tuleb hoolikalt kaaluda, kuna antud patsientidel on võimalik suurem ekspositsioon kiirgusele. Luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi farmakokineetilist profiili ja ohutust ravieelse tõsise maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin > 3 korda üle normi ülempiiri, hoolimata ASAT-i aktiivsusest) ei ole uuritud. Ravieelse maksakahjustusega patsiente, kellel on kas üldbilirubiin > 3 korda üle normi ülempiiri või albumineemia < 30 g/l ja INR $> 1,5$, tohib Lutatheraga ravida ainult pärast hoolikat kasu/riski suhte hindamist. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Täiendavat teavet hepatotoksilisusega patsientide ravi kohta vt tabel 3 lõigus 4.2 ja lõik 4.4.

Lapsed

Puudub Lutathera asjakohane kasutus lastel GEP-NET-de (v.a neuroblastoom, neuroanglioblastoom ja feokromotsütoom) ravi näidustusel.

Manustamisviis

Lutathera on mõeldud intravenoosseks kasutamiseks. See on kasutusvalmis radiofarmatseutiline ravim, mis on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Manustamisjuhised

Soovitusliku annuse manustamiseks võib kasutada gravitatsioonimeetodit, peristaltilise pumba meetodit või süstlapumba meetodit. Raviarstid võivad kasutada ka teisi meetodeid, mida peetakse sobivaks ja ohutuks, eriti kui vajalik on annuse vähendamine.

Kui kasutatakse gravitatsioonimeetodit või peristaltilise pumba meetodit, tuleb Lutatherat infundeerida otse originaalmahutist. Peristaltilise pumba meetodit või süstlapumba meetodit tuleb kasutada Lutathera vähendatud annuse manustamiseks pärast annuse muutmist kõrvaltoime tõttu (vt tabel 3 lõigus 4.2). Gravitatsioonimeetodi kasutamine Lutathera vähendatud annuse manustamiseks võib viia Lutathera ebaõige koguse saamiseni, kui annust ei kohandata enne manustamist. Hoolimata manustamismeetodist tuleb rakendada kiirgusohutuse ettevaatusabinõusid (vt lõik 6.6).

Järgnevas tabelis on kokkuvõtlikult esitatud kogu Lutathera manustamisprotseduur:

Tabel 4 Antiemeetikumi, aminohapete lahuse ja Lutathera manustamisprotseduur

Manustatavad ained	Algusaeg (min)	Infusioonikiirus (ml/h)	Kestus
Antiemeetikum	Vähemalt 30 minutit enne aminohapete lahust	Vastavalt ravimiteabele	Vastavalt ravimiteabele
Aminohapete lahus, kas ekstemporaalselt kokku segatud (1 l) või kommertsiaalsed (1 l kuni 2 l)	0	250...500 sõltuvalt mahust	4 tundi
Lutathera naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega	30	kuni 400	30 ± 10 minutit

Juhiseid valmistamismeetodi ja intravenoosete manustamismeetodite kohta vt lõik 12.

Soovitavaid meetmeid ekstravasatsiooni korral vt lõik 4.4.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Teadaolev või kahtlustatav rasedus või kui rasedus ei ole välistatud (vt lõik 4.6).
- Neerupuudulikkus kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasulikkuse ja riski individuaalne hindamine

Iga patsiendi puhul peab võimalik kasu õigustama ekspositsiooni kiirgusele. Manustatav aktiivsus peaks olema igal juhul nii madal kui on võimalik vajaliku terapeutilise efekti saavutamiseks.

Arvestades Lutathera toimemehhanismi ja taluvusprofiili, ei ole soovitatav alustada ravi Lutatheraga patsientidel, kelle kasvaja vistseraalsed kolded on somatostatiini retseptorite kuvauuringu põhjal somatostatiini retseptoritele negatiivsed või osaliselt negatiivsed.

Müelosupressioon

Hematoloogiliste kõrvaltoimete tekkevõimaluse tõttu tuleb vererakkude arvu kontrollida enne ravi ja enne Lutathera iga annuse manustamist ravi ajal ning kuni igasuguse võimaliku toksilisuse taandumiseni (vt lõik 4.2). Lutatheraga ravi ajal võib hematoloogilise toksilisuse tekkerisk olla suurem patsientidel, kellel esinevad luuüdi funktsiooni häired ning kes on saanud eelnevat kemoteraapiat või väliskiiritusravi (mis hõlmas üle 25% luuüdist). Ravi ei ole soovitatav patsientidel, kellel on ravieelselt ja ravi ajal tõsiselt halvenenud vereloomefunktsioon (nt Hb < 4,9 mmol/l või 8 g/dl, trombotsüüte < 75 x 10⁹/l või leukotsüüte < 2 x 10⁹/l), välja arvatud juhul, kui see on tingitud ainult lümfoopeniast.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge leukeemia

Hilise algusega müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda leukeemia (ÄL) teket on täheldatud pärast ravi Lutatheraga (vt lõik 4.8), MDS-i puhul ligikaudu 29 kuud (9...45) ja ÄL-i puhul 55 kuud (32...125) pärast esimest Lutathera infusiooni. Nende raviga seotud sekundaarsete müeloidsete kasvajat (*therapy related secondary myeloid neoplasms*, t-MNs) etioloogia on ebaselge. MDS/ÄL-i potentsiaalsete riskide ja/või prognostiliste teguritena on välja toodud sellised tegurid nagu vanus > 70 aastat, neerufunktsiooni kahjustus, ravieelsed tsütopeeniad, eelnev ravikuuride arv, eelnev ekspositsioon kemoterapeutikumidele (eriti alküülivate ainetega) ja eelnev kiiritusravi.

Nefrotoksilisus

Kuna luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi peaaegu täielikult elimineeritakse neerude kaudu, on kohustuslik samaaegselt manustada ka aminohapete lahust, mis sisaldab aminohappeid lüsiini ja arginiini. Aminohapete lahus aitab vähendada luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi resorptsiooni proksimaalsetes tuubulites, mis tunduvalt vähendab neerudes neeldunud annust (vt lõik 4.2). On leitud, et neerude keskmine kiirguskoormus vähenes 47%, kui samaaegselt 4 tunni jooksul toimus soovitud aminohapete infusioon.

Patsiente tuleb julgustada tarbima piisavas koguses vedelikku (nt 1 klaas vett tunnis) ja urineerima tihti enne Lutathera manustamist, manustamise päeval ja manustamisele järgneval päeval.

Seerumi kreatiniini sisalduse ja Cockcrofti-Gaulti valemi abil arvatud kreatiniini kliirensi alusel määratud neerufunktsiooni tuleb hinnata enne ravi, ravi ajal ning vähemalt esimesel ravijärgsel aastal (vt lõik 4.2).

Suurenenud kiirguskoormuse tõttu võib nefrotoksilisuse risk olla suurenenud patsientidel, kellel on ravieelne neerukahjustus või neerude või kuseteede kõrvalekalded (vt lõik 4.2).

Patsientide puhul, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min, tuleb arvestada ka aminohapete lahusest tingitud mööduva hüpokaleemia suurenenud riskiga (vt „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud seoses neerude kaitsmiseks samaaegselt manustatava aminohapete lahusega“).

Hepatotoksilisus

Kuna paljudel patsientidel, kellele on näidustatud Lutathera ravi, esinevad maksas metastaasid, võib muutunud maksafunktsiooni algväärtustega patsientide jälgimine olla tavaline. Ekspositsiooni tõttu kiirgusele võib maksametastaaside või olemasoleva kaugelearenenud maksakahjustusega patsientidel olla suurem risk hepatotoksilisuse tekkeks. Seega on soovituslik ravi ajal jälgida ALAT, ASAT, bilirubiini, seerumi albumiini ja INR-i (vt lõik 4.2).

Ülitundlikkus

Ülitundlikkusreaktsioone (kaasa arvatud isoleeritud angioödeemi juhte) on turuletulekujärgselt täheldatud patsientidel, keda on ravitud Lutatheraga (vt lõik 4.8). Raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb toimuv Lutathera infusioon kohe katkestada. Ülitundlikkusreaktsioonide raviks peavad sobivad ravimid ja meditsiinivahendid vahetult käepärast olema.

Iiveldus ja oksendamine

Raviga seotud iivelduse ja oksendamise vältimiseks süstitakse intravenoosne antiemeetikumi boolus vähemalt 30 minutit enne aminohapete lahuse infusiooni alustamist, et saavutada maksimaalne antiemeetiline toime (vt lõik 4.2).

Somatostatiini analoogide samaaegne kasutamine

Somatostatiin ja selle analoogid seonduvad konkureerivalt somatostatiini retseptoritega ja võivad mõjutada Lutathera toimet (vt lõik 4.5).

Neuroendokriinsed hormonaalsed kriisid

Lutathera ravi järgselt võivad tekkida kriisid liigsest hormoonide või bioaktiivsete ainete vabanemisest, seega tuleb mõningatel juhtudel (nt patsiendid, kelle sümptomid on farmakoloogiliselt halvasti kontrollitud) kaaluda ka üleõist hospitaliseerimist patsientide jälgimise eesmärgil. Hormonaalsete kriiside korral on soovitatavad ravimeetodid: intravenoossed suures annuses somatostatiini analoogid, intravenoosne vedelikravi, kortikosteroidid ja elektrolüütide tasakaaluhäirete korrigeerimine kõhulahtisuse ja/või oksendamise korral.

Tuumori lüüsi sündroom

Pärast ravi luteetsium-177 sisaldavate ravimitega on teatatud tuumori lüüsi sündroomist. Suurem risk võib olla patsientidel, kellel on anamneesis neerupuudulikkus ja suurem kasvajakoomus, ning neid tuleb ravida suurema ettevaatusega. Nii enne ravi kui ka ravi ajal tuleb hinnata neerufunktsiooni ning elektrolüütide tasakaalu.

Kiirguskaitse reeglid

Lutatheraga ravitavaid patsiente tuleb hoida teistest inimestest eemal ravi manustamise ajal ja kuni kohaldatavate seadustega ettenähtud kiirguse piirmäärade saavutamiseni - tavaliselt 4-5 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Tervishoiutöötaja peab kindlaks määrama, millal patsient võib haigla kontrollitud alalt lahkuda, st kui ekspositsioon kiirgusele kolmandate isikutega ei ületa regulatiivseid piirmäärasid.

Patsienti tuleb julgustada eliminatsiooni hõlbustamiseks tarbima piisavas koguses vedelikku (nt 1 klaas vett tunnis) ja urineerima tihti enne Lutathera manustamist, manustamise päeval ja manustamisele järgneval päeval. Samuti tuleb patsienti julgustada iga päev soolesisu tühjendama ja vajadusel kasutama kõhulahtisteid. Uriini ja väljaheidet tuleb käsitleda vastavalt riiklikele eeskirjadele.

Tingimusel, et patsiendi nahk ei ole kontamineerunud, näiteks infusioonisüsteemi lekkimise või uriinipidamatuse tõttu, ei ole nahalt ja oksemassist radioaktiivset kontaminatsiooni oodata. Siiski on soovitatav standardsete hooldustööde või uuringute läbiviimisel meditsiiniseadmete või muude seadmete või teiste nahaga kokku puutuvate vahenditega (nt elektrokardiogramm [EKG]) järgida põhilisi kaitsemeetmeid, nagu näiteks kinnaste kandmine, materjali/elektroodi paigaldamine enne radiofarmatseutilist infusiooni, materjali/elektroodi vahetamine pärast mõõtmist ja lõpuks seadmete radioaktiivsuse jälgimine pärast kasutamist.

Enne haiglast väljakirjutamist peab patsiendile tutvustama vajalikke kiirguskaitse reegleid ja käitumist, mida tuleb järgida sama leibkonna ja üldise elanikkonnaga suhtlemisel, ning lisaks ka üldisi ettevaatusabinõusid, mida patsient peab pärast ravi järgima igapäevaste toimingute käigus (nagu on kirjeldatud järgmises lõigus ja pakendi infolehel), et minimeerida teiste inimeste ekspositsiooni kiirgusele.

Pärast iga manustamist tuleb järgida alltoodud üldisi soovitusi koos riiklike, kohalike ja raviastuses kehtivate protseduuride ja eeskirjadega:

- Lähikontakti (vähem kui 1 meeter) teiste inimestega tuleb piirata 7 päeva jooksul.
- Laste ja/või rasedate naiste lähikontakt (vähem kui 1 meeter) peab piirduma 15 minutiga päevas 7 päeva jooksul.
- Patsiendid peavad magama teistest inimestest eraldi magamistoas 7 päeva.
- Patsiendid peavad magama lastest ja/või rasedatest eraldi magamistoas 15 päeva.

Soovitavad meetmed ekstravasatsiooni korral

Tuleb kanda ühekordselt kasutatavaid veekindlaid kindaid. Ravimi infusioon tuleb koheselt katkestada ja manustamisvahend (kateeter jne) eemaldada. Tuleb teavitada nuklearmeditsiini arsti ja radiofarmatseuti.

Kõiki manustamisvahendi materjale tuleb säilitada, et mõõta jääradioaktiivsust ja tegelikult manustatud aktiivsust, et oleks võimalik kindlaks määrata ka neeldunud doos. Ekstravasatsiooni piirkond tuleb piiritleda kustumatu pliiatsiga ja võimaluse korral tuleb teha ka pilt. Samuti on soovitatav märkida ekstravasatsiooni aeg ja hinnanguline maht.

Lutathera infusiooni jätkamiseks on kohustuslik kasutada uut kateetrit, rajades veenitee kontralateraalset.

Ekstravasatsiooni poolele ei tohi manustada ühtegi teist ravimpreparaati.

Ravimi leviku kiirendamiseks ja kudedes peetumise vältimiseks on soovitatav suurendada verevoolu kahjustatud käe tõstmisega. Sõltuvalt juhtumist tuleb kaaluda ekstravasatsiooni vedeliku aspiratsiooni, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse süstimist või sooja kompressi või kuumavee koti kasutamist infusioonikohtades, et kiirendada vasodilatatsiooni.

Sümptomeid, eriti põletikku ja/või valu, tuleb ravida. Sõltuvalt olukorrast peab nuklearmeditsiini arst teavitama patsienti ekstravasatsioonist tingitud vigastustega seotud riskidest ning andma nõu potentsiaalse ravi ja vajalike järelkontrolli meetmete kohta. Ekstravasatsiooni piirkonda tuleb jälgida, kuni patsient on haiglast lahkunud. Sõltuvalt selle raskusastmest tuleb antud sündmus deklareerida kõrvaltoimena.

Uriinipidamatusega patsiendid

Esimese 2 päeva jooksul pärast selle ravimi manustamist tuleb radioaktiivse kontaminatsiooni leviku vältimiseks järgida erilisi ettevaatusabinõusid uriinipidamatusega patsientide käsitlemisel. See hõlmab mis tahes materjali käsitlemist, mis võib olla kontamineerunud uriiniga.

Ajumetastaasidega patsiendid

Efektivsuse andmed ajumetastaasidega patsientidel puuduvad, mistõttu nende patsientide puhul tuleb individuaalselt hinnata kasu riski suhet.

Sekundaarsed pahaloomulised kasvaja

Ekspositsioon ioniseerivale kiirgusele on seotud vähi tekkega ning võib põhjustada pärilike defektide teket. Terapeutilisest ekspositsioonist tulenev kiirgusdoos võib põhjustada vähktõve ja mutatsioonide esinemissageduse suurenemist. Kõikidel juhtudel on vaja tagada, et kiirgusekspositsioonist tingitud oht oleks väiksem kui haigusest endast tulenev oht.

Teised riskifaktoritega patsiendid

Patsiendid, kellel esineb ükskõik milline allpool toodud seisunditest, omavad suuremat kõrvaltoimete tekke riski. Seetõttu on soovitatav antud patsiente ravi ajal sagedamini jälgida. Annust muutva toksilisuse korral palun vt tabel 3.

- Luumetastaasid;
- Eelnevad onkoloogilised radiometaboolsed teraapiad ¹³¹I-ühenditega või ravi mis tahes muude varjestamata radioaktiivsete allikatega;
- Muud pahaloomulised kasvaja haigusloos, välja arvatud juhul, kui patsient on olnud remissioonis vähemalt viis aastat.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelisi naissoost patsiente tuleb juhendada, et nad kasutaksid efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast Lutathera viimast annust (vt lõik 4.6).

Meespatsiente, kellel on rasestumisvõimeline naissoost partner, tuleb juhendada, et nad kasutaksid efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast Lutathera viimast annust (vt lõik 4.6).

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud seoses neerude kaitsmiseks samaaegselt manustatava aminohapete lahusega

Hüperkaleemia

Arginiini ja lüsiini saavatel patsientidel võib tekkida seerumi kaaliumisisalduse mööduv suurenemine, mis tavaliselt normaliseerub 24 tunni jooksul pärast aminohapete lahuse infusiooni algust. Vähenenud kreatiiniini kliirensiga patsientidel võib olla suurem risk mööduva hüperkaleemia tekkeks (vt „Nefrotoksilisus“ lõigus 4.4).

Seerumi kaaliumisisaldust tuleb kontrollida enne igakordset aminohapete lahuse manustamist. Hüperkaleemia korral tuleb kontrollida hüperkaleemia esinemist patsiendi haigusloos ja samaaegselt kasutatavaid ravimeid. Enne infusiooni alustamist tuleb hüperkaleemia korrigeerida.

Eelnevalt esineva kliiniliselt olulise hüperkaleemia korral peab teine määramine enne aminohapete lahuse infusiooni kinnitama, et hüperkaleemia on edukalt korrigeeritud. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida hüperkaleemia nähtude ja sümptomite suhtes, milleks on nt hingeldus, nõrkus, tuimus, rindkerevalu ja häired südametöös (südame erutusjuhte- ja rütmihäired). Enne patsiendi lahkumist haiglast tuleb teha elektrokardiogramm (EKG).

Elutähtsaid näitajaid tuleb infusiooni ajal jälgida hoolimata seerumi kaaliumisisalduse algtasemest. Patsiente tuleb julgustada tarbima piisavas koguses vedelikku (nt 1 klaas vett tunnis) ja urineerima tihti enne Lutathera manustamist, manustamise päeval ja manustamisele järgneval päeval, et soodustada liigse kaaliumi eritumist.

Kui aminohapete lahuse infusiooni ajal tekivad hüperkaleemia sümptomid, tuleb rakendada sobivaid korrigeerivaid meetmeid. Raske sümptomaatilise hüperkaleemia korral tuleb kaaluda aminohapete lahuse infusiooni lõpetamist, võttes arvesse nefroproteksiooni *versus* ägeda hüperkaleemiaga seotud kasu/riski suhet.

Südamepuudulikkus

Mahu ülekoormusega seotud võimalike kliiniliste tüsistuste tõttu peab olema ettevaatlik arginiini ja lüsiini kasutamisel raske südamepuudulikkusega patsientidel, mida määratletakse New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) klassifikatsiooni järgi III või IV klassi südamepuudulikkusena. Raske (NYHA III või IV klassi) südamepuudulikkusega patsiente tohib ravida ainult pärast hoolikalt kasu/riski suhte hindamist, võttes arvesse aminohapete lahuse mahtu ja osmolaalsust.

Metaboolne atsidoos

Metaboolset atsidoosi on täheldatud mitut aminohapet sisaldavate lahuste manustamisel täieliku parenteraalse toitmise osana. Happe-aluse tasakaalu nihked muudavad ekstratsellulaarse/intratsellulaarse kaaliumi tasakaalu ja atsidoosi teket võib seostada plasma kaaliumisisalduse kiire suurenemisega.

Erihoiatused

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab kuni 3,5 mmol (81,1 mg) naatriumi viaalis, mis on võrdne 4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Keskkonnaohuga seotud ettevaatusabinõud on toodud lõigus 6.6.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Somatostatiini analoogid

Somatostatiin ja selle analoogid ühinevad konkureerivalt somatostatiini retseptoritega ning võivad mõjutada Lutathera toimet. Seetõttu tuleb pikatoimeliste somatostatiini analoogide manustamist vältida 30 päeva jooksul enne selle ravimi manustamist. Lühitoimeliste somatostatiini analoogidega ravi vajaval patsiendil tuleb nimetatud ravi lõpetada mitte hiljem kui 24 tundi enne Lutathera manustamist.

Glükokortikoidid

On tõendeid, et glükokortikoidid võivad indutseerida somatostatiini 2. alatüübi retseptorite (SSTR2) ekspressiooni allaregulatsiooni. Seega tuleb ettevaatusena Lutathera ravi ajal hoiduda glükokortikoidide suurte annuste korduvast manustamisest. Patsiente, kellel on anamneesis krooniline glükokortikoidide kasutamine, tuleb hoolikalt hinnata piisava somatostatiini retseptori ekspressiooni suhtes. Ei ole teada, kas glükokortikoidide vahelduv kasutamine iivelduse ja oksendamise ära hoidmiseks Lutathera manustamise ajal võib indutseerida SSTR2 allaregulatsiooni. Ettevaatusena tuleb glükokortikoidide vältida ka ennetava antiemeetilise ravina. Juhul, kui enne aminohapete lahuse infusiooni iivelduse ja oksendamise vältimiseks manustatud ravi osutub ebatõhusaks, võib üksikut glükokortikoidi annust kasutada tingimusel, et seda ei manustata enne Lutathera infusiooni alustamist ega ühe tunni jooksul peale infusiooni lõppu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Kui radiofarmatseutilist preparaati plaanitakse manustada fertiilses eas naisele, on oluline selgitada välja, kas patsient on rase. Kuni pole teisiti tõestatud, tuleb igat naissoost patsienti, kellel on menstruatsioon vahele jäänud, käsitleda kui rasedat. Kui kahtlete, kas patsient on rase (kui naissoost patsiendil on menstruatsioon vahele jäänud või see on väga ebaregulaarne vms), tuleb patsiendile pakkuda alternatiivseid meetodeid, mis ei kasuta ioniseerivat kiirgust (kui need on olemas). Enne Lutathera kasutamist tuleb rasedus välistada, kasutades asjakohaseid/kehtivaid teste.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasedale manustatuna võib Lutathera põhjustada lootekahjustust.

Rasestumisvõimelisi naissoost patsiente tuleb juhendada, et nad kasutaksid efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast Lutathera viimast annust.

Meespatsiente, kellel on rasestumisvõimeline naissoost partner, tuleb juhendada, et nad kasutaksid efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast Lutathera viimast annust.

Rasedus

Loomade reproduktiivsuuringuid luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidiga ei ole tehtud.

Rasedatel naistel teostatud radionukliididega protseduurid kiiritavad ka loodet. Teadaoleva või kahtlustatava raseduse korral või kui rasedus ei ole välistatud, on vastunäidustatud Lutathera kasutamine ioniseeriva kiirgusega seotud riskide tõttu (vt lõik 4.3). Rasedaid tuleb teavitada ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiid eritub rinnapiima. Ioniseeriva kiirgusega seotud risk rinnaga toidetavale lapsele ei ole välistatud. Imetamist tuleb selle ravimiga ravi ajal vältida. Kui Lutathera ravi on vajalik rinnaga toitmise ajal, tuleb laps rinnapiimast võõrutada.

Fertiilsus

Loomkatseid luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi mõjust mees- ja naissoo viljakusele ei ole tehtud. Luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi ioniseeriv kiirgus võib potentsiaalselt avaldada ajutist toksilist mõju nais- ja meessugurakkudele. Geneetiku konsultatsioon on soovitatav, kui patsient soovib pärast ravi lõpetamist saada lapsi. Patsientidega võib arutada sperma või munarakkude kriokonservatsiooni võimalust enne ravi alustamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lutathera ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Sellest hoolimata tuleb enne rooli taha istumist või masinatega töötamist arvesse võtta patsiendi üldist seisundit ja ravimi võimalikke kõrvaltoimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lutathera üldine ohutusprofiil põhineb kliiniliste uuringute (NETTER-1 III faasi ja Erasmus I/II faasi Hollandi patsiendid) ja kaasnevate ravimite kasutamise programmide kogutud andmetel.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed Lutatherat saanud patsientidel olid iiveldus ja oksendamine, mis ilmnesid infusiooni alguses vastavalt 58,9% ja 45,5% patsientidest. Iivelduse/oksendamise põhjust on seostatud neerude kaitsmiseks samaaegselt manustatava aminohapete lahuse emeetilise efektiga.

Lutathera luuüdi toksilisuse tõttu olid kõige tõenäolisemad kõrvaltoimed seotud hematoloogilise toksilisusega: trombotsütopeenia (25%), lümfopeenia (22,3%), aneemia (13,4%), pantsütopeenia (10,2%).

Teiste väga sagedaste kõrvaltoimete hulka kuuluvad väsimus (27,7%) ja isu vähenemine (13,4%).

NETTER-1 uuringu lõppanalüüsi ajal, pärast mediaanset 76-kuulist jälgimisperioodi igas ravirühmas, jäi ohutusprofiil kooskõlla eelnevalt teatatuga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 5 vastavalt sagedusele ja MedDRA organsüsteemi klassidele (SOC). Sagedused on jaotatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 5 Kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest uuringutest teatatud kõrvaltoimete sagedus

MedDRA Organsüsteemi Klassid (SOC)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			Konjunktiviit Hingamisteede infektsioon Tsüstiit Pneumoonia Herpes zoster Oftalmiline herpes zoster Gripp Stafülokokkide infektsioonid Streptokokiline bakterieemia	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Refraktaarne tsütopeenia koos multilineaarse düsplaasiaga (müelodüsplastiline sündroom)	Äge müeloidleukeemia Äge leukeemia Krooniline müelomonotsütaarne leukeemia	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia ² Lümfopeenia ³ Aneemia ⁴ Pantsütopeenia	Leukopeenia ⁵ Neutropeenia ⁶	Refraktaarne tsütopeenia unilineaarse düsplaasiaga Nefrogeenne aneemia Luuüdi puudulikkus Trombotsütopeeniline purpur	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	Angioödeem
Endokriinsüsteemi häired		Sekundaarne hüpotüreoidism	Hüpotüreoidism Suhkurtõbi Kartsinoidsündroom Hüperparatüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Hüperglükeemia Dehüdratsioon Hüpomagneseemia Hüponatreemia	Hüperglükeemia Hüpernatreemia Hüpofosfaateemia Kasvaja lüüsi sündroom Hüperkaltseemia Hüpokaltseemia Hüpoalbumineemia Metaboolne atsidoos	
Pühhaatrilised häired		Unehäired	Ärevus Hallutsinatsioon Desorientatsioon	
Närvisüsteemi häired		Pearinglus Düsgeusia Peavalu ¹⁰ Letargia Sünkoop	Formikatsioon Hepaatiline entsefalopaatia Paresteesia Parosmia Unisus Seljaaju kompressioon	
Silma kahjustused			Silmakahjustused	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus	
Südame häired		Pikenenud QT elektrokardiogrammil	Kodade virvendus Palpitatsioonid Müokardiinfarkt Stenokardia Kardiogeenne šokk	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon ⁷ Õhetused Kuumahood Hüpotensioon	Vasodilatatsioon Perifeerne külmus Kahvatus Ortostaatiline hüpotensioon Flebiit	

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe	Orofaringeaalne valu Pleuraefusioon Rõgaeritus suurenenud Lämbumise tunne	
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine	Kõhu distensioon Kõhulahtisus Kõhuvalu Kõhukinnisus Ülakõhuvalu Düspepsia Gastriit	Kuiv suu Kõhupuhitus Astsiit Seedetrakti valu Stomatiit Veriroe Ebamugavustunne kõhus Soole obstruktsioon Koliit Äge pankreatiit Rektaalne hemorraagia Meleena Alakõhuvalu Veriokse Hemorraagiline astsiit Iileus	
Maksa ja sapiteede häired		Hüperbilirubineemia	Pankrease ensüümid vähenenud Hepatotsellulaarne vigastus Kolestaas Maksa ülekoormus Maksapuudulikkus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia	Lööve Kuiv nahk Turses nägu Hüperhidroos Üldine pruritus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihasskeletivalu ⁸ Lihasspasmid		
Neerude ja kuseteede häired		Äge neeruvigastus Hematuuria Neerupuudulikkus Proteinuuria	Leukotsütopeenia Uriinipidamatus Glomerulaarfiltratsiooni kiirus vähenenud Neeruhäired Äge prerenaalne puudulikkus Neerukahjustus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ¹	Süstekoha reaktsioon ¹¹ Perifeersed tursed Valu manustamiskohas Külmavärinad Gripitaoline haigus	Süstekoha mass Ebamugavustunne rindkere Rindkerevalu Pürektsia Halb enesetunne Valu Surmad Ebanormaalne tunne	
Uuringud		Vere kreatiniini sisaldus suurenenud GGT* suurenenud ALAT** suurenenud ASAT*** suurenenud Vere ALP**** suurenenud	Vere kaaliumisisalduse langus Uurea sisalduse tõus veres Glükeeritud hemoglobiini tõus Hematokriti vähenemine Valk uriinis Kehakaalu langus Kreatiini fosfokinaasi tõus veres Vere laktaadi dehüdrogenaasi tõus Vere katehoolamiinid C-reaktiivse valgu tõus	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Küünarluu murd	

Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid		Transfusioon	Kõhuõõne drenaaž Dialüüs Seedetrakti sondi sisestamine Stendi paigaldamine Abstsessi dreneerimine Luuüdi võtmine Polüpektoomia	
Sotsiaalsed tingimused			Füüsiline puue	

¹ Hõlmab asteeniat ja väsimust

² Hõlmab trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist

³ Hõlmab lümfopeniat ja lümfotsüütide arvu vähenemist

⁴ Hõlmab aneemiat ja hemoglobiini vähenemist

⁵ Hõlmab leukopeeniat ja valgete vereliblede arvu vähenemist

⁶ Hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist

⁷ Hõlmab hüpertensiooni ja hüpertensiivset kriisi

⁸ Hõlmab artralgiat, jäsemete valu, seljavalu, luuvalu, küljevalu, luu-lihaskonna valu rinnus ja kaelavalu

⁹ Hõlmab veres bilirubiini tõusu ja hüperbilirubineemiat

¹⁰ Hõlmab peavalu ja migreeni

¹¹ Hõlmab süstekoha reaktsiooni, süstekoha ülitundlikkust, süstekoha induratsiooni, süstekoha paistetust

* Gamma glutamüültransferaas

** Alaniini aminotransferaas

*** Aspartaadi aminotransferaas

**** Aluseline fosfataas

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müelosupressioon

Enamasti kerge/mõõdukas luuüdi toksilisus (müelo-/hematotoksilisus) avaldub pöörduva/mööduva vererakkude vähenemisega, mis hõlmab kõiki rakuliine (tsütopeeniat kõiki kombinatsioone, s.t. pantsütopeeniat, bitsütopeeniat, isoleeritud monotsütopeeniat - aneemia, neutropeeniat, lümfotsütopeeniat ja trombotsütopeeniat). Vaatamata märkimisväärsele selektiivsele B-rakkude vähenemisele ei teki pärast peptiidretseptorite radionukliidteraapiat (PRRT) infektsioonide komplikatsioonide arvu suurenemist. Pärast Lutathera ravi on täheldatud pöördumatute hematoloogiliste patoloogiate, s.t. premaliigsete ja maliigsete vere kasvajat (s.o müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia) juhtusid.

Uuringus NETTER-1 oli trombotsüütide madalaima taseme esinemisaja mediaan 5,1 kuud pärast esimest annust. 59 patsiendist, kellel tekkis trombotsütopeeniat, 68%-l taastus trombotsüütide arv ravieelse või normaalse tasemeni. Trombotsüütide arvu taastumisaja mediaan oli 2 kuud.

Viisteistkümmel patsiendil üheksateistkümmest, kellel trombotsüütide taastumist ei dokumenteeritud, esinesid madalaima taseme järgsed trombotsüütide arvu väärtused.

Nefrotoksilisus

Luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiid elimineeritakse neerude kaudu.

Kliinilistes uuringutes demonstreeritud progresseeruva glomerulaarfiltratsiooni funktsiooni languse pikaajaline progressioon kinnitab, et Lutatheraga seotud nefropaatia on krooniline neeruhaigus, mis areneb järk-järgult kuude või aastate jooksul pärast ekspositsiooni ravimile. Enne Lutathera ravi kerge või keskmise raskusega neerupuudulikkusega patsientidel soovitatakse individuaalset kasu-riski hindamist. Lisateavet vt lõik 4.2 (tabel 3 ja alalõik „Neerukahjustus“) ja lõik 4.4. Lutathera kasutamine on vastunäidustatud neerupuudulikkusega patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min (vt lõik 4.3).

Neuroendokriinsed hormonaalsed kriisid

Bioaktiivsete ainete vabanemisega seotud hormonaalseid kriise (tõenäoliselt neuroendokriinsete kasvajakarude lüüsi) on harva täheldatud ning lahenedid pärast asjakohase ravi rakendamist (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lutatheraga on üleannustamine ebatõenäoline, sest seda ravimit tarnitakse ühekordse annusena ja see on kohe kasutamiseks valmis, mis sisaldab eelnevalt kindlaks määratud radioaktiivsuse kogust, ning seda manustavad isikud, kellel on luba käsitleda radiofarmatseutilisi ravimeid, pärast patsiendi hindamist vastava väljaõppe saanud arsti poolt. Üleannustamise korral on oodata radiotoksilisusega seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist.

Lutathera kiirgusdoosi üleannustamise korral tuleb neeldumiskoosi patsiendile võimalikult vähendada, suurendades radionukliidi eliminatsiooni kehast sagedase urineerimise või sunnitud diureesi ja sagedase põie tühjendamise teel esimese 48 tunni jooksul pärast infusiooni. Abi võib olla manustatud efektiivdoosi hindamisest.

Järgmise 10 nädala jooksul tuleb iga nädala järel kontrollida järgmisi laboratoorseid teste:

- Hematoloogiline seire: leukotsüütide üld- ja diferentseeritud arv, trombotsüüdid ja hemoglobiin.
- Vere keemiline seire: seerumi kreatiniin ja glükeemia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: terapeutilised radiofarmatseutikumid, teised terapeutilised radiofarmatseutikumid, ATC-kood: V10XX04

Toimemehhanism

Luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidil on kõrge afiinsus somatostatiini 2. alatüübi retseptoritele (SSTR2). See seondub kasvajakudede, milles esineb SSTR2 üleekspressioon.

Luteetsium-177 on β kiirgust kiirgav radionukliid, mille maksimaalne kudedesse tungimise sügavus on 2,2 mm (keskmine tungimise sügavus on 0,67 mm), põhjustades kasvaja sihtrakkude surma ning avaldades piiratud mõju normaalsetele naaberrakkudele.

Farmakodünaamilised toimed

Kasutatud kontsentratsioonil (ligikaudu 10 $\mu\text{g/ml}$ kokku nii tavalise kui ka radioaktiivse märgisega vormi puhul) ei oma oksodotreotiidi peptiid kliiniliselt olulisi farmakoloogilisi toimeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

NETTER-1

NETTER-1 III faasi uuring oli mitmekeskuseline stratifitseeritud avatud randomiseeritud võrreldava kontrolliga paralleelse rühma uuring, milles võrreldi omavahel ravi Lutatheraga (4 annust 7400 MBq, üks annus iga 8 nädala [\pm 1 nädala] järel) koos aminohapete lahusega ning parimat toetavat ravi (pikatoimelise vabanemisega [*long acting release*, LAR] oktreotiid 30 mg pärast igat Lutathera annust ja pärast ravi lõppu Lutatheraga iga 4 nädala järel sümptomite kontrollimiseks, asendatud lühitoimelise oktreotiidiga 4 nädalat enne Lutathera manustamist) suures annuses LAR oktreotiidiga (60 mg iga 4 nädala tagant), mitteopereeritavate progresseeruvate somatostatiini retseptoritele positiivsete soole keskosa halvloomuliste kasvajatega patsientidel. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), mida hindas sõltumatu pimehindamise komitee soliidtuumorite ravivastuse kriteeriumide alusel (*response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST v1.1). Sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid objektiivset ravivastust (*objective response rate*, ORR), üldist elulemust (*overall survival*, OS), aega kasvaja progresseerumiseni (*time to tumour progression*, TTP), ravimi ohutust ja talutavust ning tervisega seotud elukvaliteeti (*health-related quality of life*, HRQoL).

Esmase analüüsi ajal said 229 patsienti randomiseeritult kas Lutatherat (n=116) või suures annuses 60 mg LAR oktreotiidi (n=113). Demograafilised näitajad ja ravieelsed haiguse tunnused olid ravirühmade vahel tasakaalus, vanuse mediaaniga 64 aastat ja üldpopulatsioonist 82,1% olid euroopiidse rassi esindajad.

Esmase PFS analüüsi ajal (24. juuli 2015 vaheandmed) oli tsentraalselt kinnitatud haiguse progresseerumise või surmade arv Lutathera rühmas 21 ja suures annuses LAR oktreotiidi rühmas 70 (tabel 6). PFS-id erinesid märkimisväärselt ($p < 0,0001$) ravirühmade vahel. Andmete kogumise lõppkuupäevaks ei saavutatud Lutathera rühmas PFS-i mediaani, samal ajal kui suures annuses LAR oktreotiidi rühmas oli mediaan 8,5 kuud. Lutathera riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) võrreldes suures annuses LAR oktreotiidiga oli 0,18 (95% CI: 0,11...0,29), mis näitab Lutathera rühma kasuks 82% võrra väiksemat riski haiguse progresseerumiseks või surmaks.

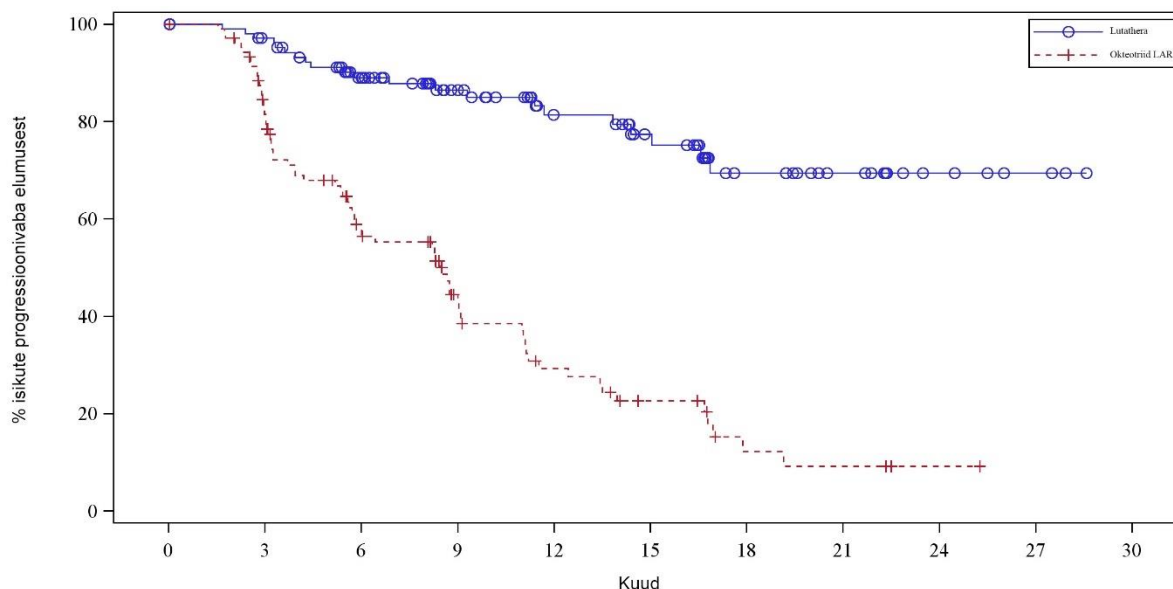
Tabel 6 Progressioonivaba elulemus, mida täheldati NETTER-1 III faasi uuringus seedetrakti ülaosa progresseeruvate kartsinoidsete kasvajatega patsientidel – 24. juuli 2015 vaheandmed (täielik analüüside komplekt [FAS], N=229)

	Ravi	
	Lutathera ja oktreotiid LAR	Suures annuses oktreotiid LAR
N	116	113
Patsiendid	21	70
Tsenseeritud patsiendid	95	43
Mediaan kuudes (95% CI)	Ei jõutud	8,5 (5,8...9,1)
Logaritmiline astaktesti p-väärtus		<0,0001
Riskitiheduste suhe (95% CI)		0,177 (0,108...0,289)

N: patsientide arv, CI: usaldusvahemik

PFS Kaplan-Meieri graafik täieliku analüüsi komplektiga (*full analysis set*, FAS) vaheandmete kuupäevaga 24. juuli 2015 on kujutatud joonisel 2.

Joonis 2 Progressioonivaba elumuse Kaplan Meieri diagramm seedetrakti ülaosa progresseeruvate kartsinoidsete kasvajatega patsientidel - 24. juuli 2015 vaheandmed (NETTER-1 III faasi uuring; FAS, N=229)



Statistilise *post-hoc* analüüsi lõpus (30. juuni 2016 vaheandmed), sealhulgas kahe täiendavalt randomiseeritud patsiendi andmetega (N=231), esines tsentraalselt kinnitatud haiguse progresseerumist või surmasid Lutathera rühmas 30 ja suures annuses LAR oktreotiidi rühmas 78 juhul (tabel 7). PFS-id erinesid märkimisväärselt ($p < 0,0001$) ravirühmade vahel. Lutathera rühmas oli PFSi mediaan 28,4 kuud, samal ajal kui PFSi mediaan suures annuses LAR oktreotiidi rühmas oli 8,5 kuud. Lutathera riskitiheduste suhe võrreldes suures annuses LAR oktreotiidiga oli 0,21 (95% CI: 0,14...0,33), mis näitab Lutathera rühma kasuks 79% võrra väiksemat riski haiguse progresseerumiseks või surmaks.

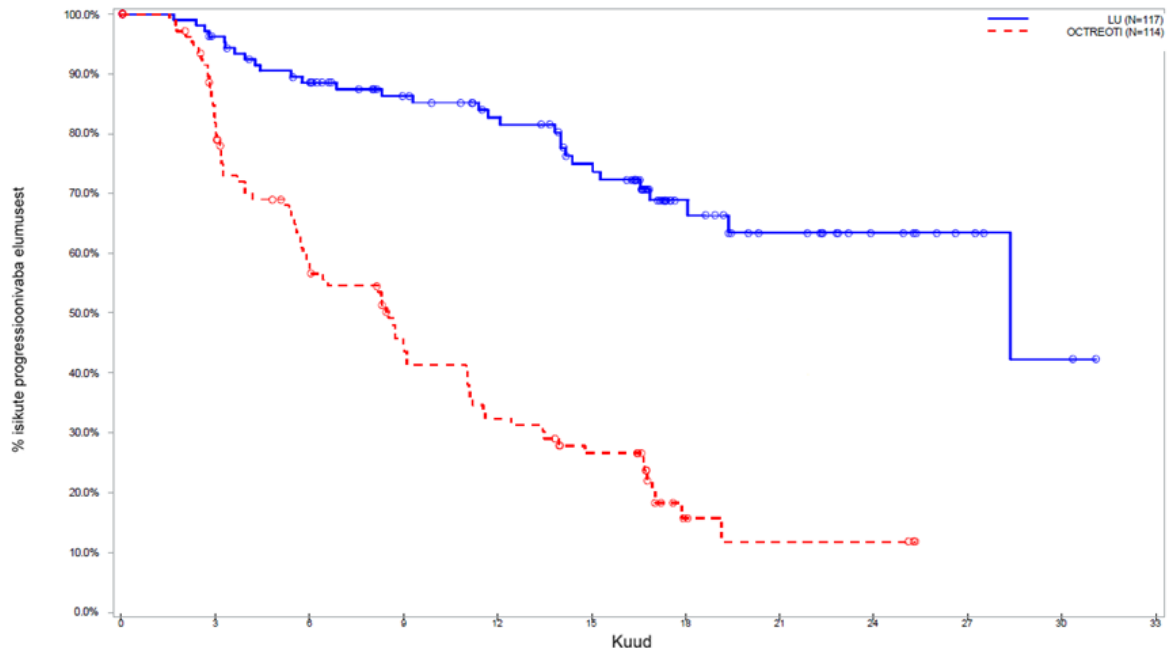
Tabel 7 Progressioonivaba elumuse, mida täheldati NETTER-1 III faasi uuringus seedetrakti ülaosa progresseeruvate kartsinoidsete kasvajatega patsientidel – 30. juuni 2016 vaheandmed (FAS), N=231)

	Ravi	
	Lutathera ja oktreotiid LAR	Suures annuses oktreotiid LAR
N	117	114
Sündmustega patsiendid	30	78
Tsenseeritud patsiendid	87	36
Mediaan kuudes (95% CI)	28,4 (28,4...NE)	8,5 (5,8...11,0)
Logaritmiline astaktesti p-väärtus	<0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,214 (0,139...0,330)	

N: patsientide arv, CI: usaldusvahemik

PFS Kaplan-Meieri graafik FAS vaheandmete kuupäevaga 30. juuni 2016 on kujutatud joonisel 3.

Joonis 3 Progressioonivaba elumuse Kaplan-Meieri diagramm seedetrakti ülaosa progresseeruvate kartsinoidsete kasvajatega patsientidel - 30. juuni 2016 vaheandmed (NETTER-1 III faasi uuring; FAS, N=231)

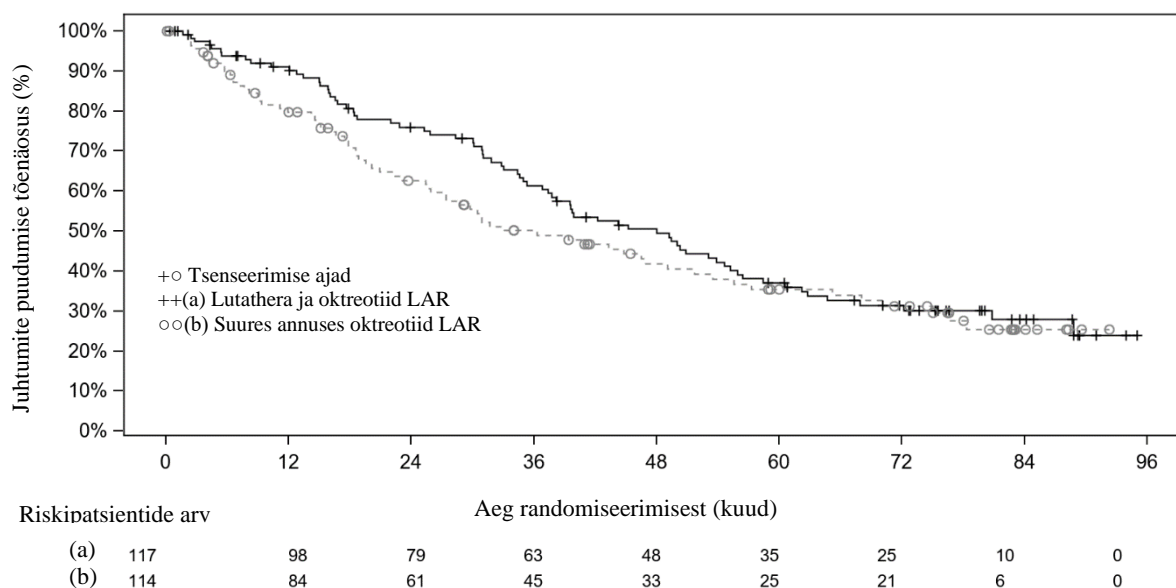


Üldise elulemuse vahepealse analüüsi ajal (24. juuli 2015 vaheandmed) esines Lutathera rühmas 17 surma ja suures annuses oktreotiid LAR rühmas 31 surma, mis annab HR väärtuseks 0,459 (99,9915% CI: 0,140...1,506) Lutathera rühma kasuks. Lutathera rühmas ei saavutatud vaheandmete kuupäevaks üldise elulemuse mediaani, samas kui suures annuses oktreotiid LAR rühmas oli see 27,4 kuud. Üldise elulemuse vahepealsetes tulemustes ei saavutatud statistilist olulisust. Ligikaudu üks aasta hiljem teostatud uuendatud analüüs (30. juuni 2016 vaheandmed), koos kahe täiendavalt randomiseeritud patsiendi andmetega (N=231), näitas sarnast trendi, kus Lutathera rühmas esines 28 surma ja suures annuses oktreotiid LAR rühmas 43 surma, mis annab HR väärtuseks 0,536 Lutathera rühma kasuks. Lutathera rühmas ei saavutatud vaheandmete kuupäevaks ikka veel üldise elulemuse mediaani, samas kui suures annuses oktreotiid LAR rühmas oli see 27,4 kuud.

Lõpliku üldise elulemuse analüüsi ajal, mis teostati 5 aastat pärast viimase patsiendi randomiseerimist (N=231, 18. jaanuar 2021 vaheandmed), oli mediaanne jälgimisperioodi kestus mõlemas uuringurühmas 76 kuud. Lutathera rühmas esines 73 surma (62,4%) ja suures annuses oktreotiid LAR rühmas 69 surma, mis annab HR väärtuseks 0,84 (95% CI: 0,60...1,17; kahepoolne stratifitseerimata logaritmiline astaktest $p=0,3039$) Lutathera rühma kasuks. Mediaanne üldine elulemus pikenes kliiniliselt olulisel määral 11,7 kuud Lutathera rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes suures annuses oktreotiid LAR rühma randomiseeritud patsientidega, mediaanne üldine elulemus oli vastavalt 48,0 kuud (95% CI: 37,4...55,2) ja 36,3 kuud (95% CI: 25,9...51,7). Lõplikes üldise elulemuse tulemustes ei saavutatud statistilist olulisust. Suures annuses oktreotiid LAR rühmas sai 22,8% patsientidest järgnevalt ravi radioligandiga (sealhulgas luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidiga) 24 kuu jooksul alates randomiseerimisest ja 36% patsientidest sai järgnevalt ravi radioligandiga lõpliku üldise elulemuse vaheandmete kogumise ajal, mis võisid teiste tegurite hulgas mõjutada üldist elulemust selles patsientide alarühmas.

Üldine elulemus Kaplan-Meieri diagramm FAS järgi 18. jaanuar 2021 vaheandmete põhjal on toodud joonisel 4.

Joonis 4 Üldine elulemus Kaplani-Meieri diagramm seedetrakti ülaosa progresseeruvate kartsinoidsete kasvajatega patsientidel – 18. jaanuar 2021 vaheandmed (NETTER-1 III faasi uuring; FAS, N=231)



Ebaproportsionaalsete riskide olemasolul teostati täiendav tundlikkuse analüüs (piiratud keskmine elulemuse aeg) lõpliku üldise elulemuse analüüsi ajal, et hinnata veelgi ravitoimet (tabel 8). 60 kuu möödumisel randomiseerimisest oli Lutathera rühmas keskmine üldine elulemus 5,1 kuud (95% CI: -0,5...10,7) pikem kui suures annuses oktreotiid LAR rühmas.

Tabel 8 Üldine elulemus piiratud keskmise elulemuse aja järgi (*restricted mean survival time, RMST*), mida täheldati NETTER-1 III faasi uuringus seedetrakti ülaosa progresseeruvate kartsinoidsete kasvajatega patsientidel (FAS, N=231)

		Lutathera ja oktreotiid LAR N=117	Suures annuses oktreotiid LAR N=114
24 kuud	Surmad, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95% CI)	21,2 (20,2...22,3)	19,3 (18,0...20,7)
	Erinevus (95% CI)	1,9 (0,1...3,6)	
36 kuud	Surmad, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95% CI)	29,7 (27,7...31,6)	26,0 (23,7...28,3)
	Erinevus (95% CI)	3,7 (0,7...6,7)	
48 kuud	Surmad, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95% CI)	36,2 (33,4...39,0)	31,5 (28,3...34,8)
	Erinevus (95% CI)	4,6 (0,3...8,9)	
60 kuud	Surmad, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95% CI)	41,2 (37,6...44,9)	36,1 (31,9...40,4)
	Erinevus (95% CI)	5,1 (-0,5...10,7)	

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati Euroopa vähiuuringute ja -ravi organisatsiooni elukvaliteediküsimustiku (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30*) (üldinstrument) ja selle neuroendokriinsete kasvajate mooduli (*EORTC QLQ-GI.NET-21*) abil.

Tulemused viitavad, et suures annuses oktreotiid LARi rühma patsientidega võrreldes paranes Lutatheraga ravirühma patsientide üldine tervisega seotud elukvaliteet kuni 84. nädalani.

ERASMUS

Erasmus I/II faasi uuring oli ühekeskuseline ühe rühmaga avatud uuring, et hinnata Lutathera efektiivsust (neli 7400 MBq annust, üks annus iga 8 nädala tagant) aminohapete lahusega koosmanustamisel somatostatiini retseptoritele positiivsete kasvajatega patsientidel. Antud uuringus osalenud patsientide vanuse mediaan oli 59 aastat. Enamus patsiente olid hollandlased (811), ülejäänud (403) olid Euroopa või mõne muu riigi kodanikud. Põhiline analüüs hõlmas 811 Hollandi patsienti erinevate somatostatiini retseptoritele positiivsete neuroendokriinsete tuumorite tüüpidega (NET-id). ORR (kaasa arvatud täieliku vastusega [*complete response*, CR] ja osalise vastusega [*partial response*, PR] ning vastavalt RECIST kriteeriumitele) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DoR) FAS Hollandi gastroenteropankreatilise (GEP) ja bronhiaalse NET-i (360 patsienti) populatsioonide jaoks, samuti ka tuumori tüüpide kaupa on välja toodud tabelis 9.

Tabel 9 Parim vastus, ORR ja DoR märgatud Erasmus I/II uuringus Hollandi patsientidel koos GEP ja bronhiaalse NET-ga - (FAS, N=360)

Kasvaja tüüp	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (kuud)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95%CI	Mediaan	95%CI	
Kõik NET-id*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Bronhiaalne	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Pankreatiline	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Seedetrakti eesosa**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Seedetrakti ülaosa	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Seedetrakti alaosa	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

CR = täielik vastus; PR = osaline vastus; SD = stabiilne haigus; ORR = objektiivse vastuse määr (CR + PR); DoR = vastuse kestus

* Sisaldab: seedetrakti ees-, üla- ja alaosa; ** Seedetrakti eesosa NET, v.a bronhide ja pankrease haigused

Madalmaade FASi üldine keskmine PFS ja OS (*overall survival*, üldine elulemus) koos GEP ja bronhiaalsete NET-dega ja ka kasvaja tüüpide kohta on esitatud tabelis 10.

Tabel 10 Progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus, mida täheldati Erasmuse I/II faasi uuringus Hollandi patsientidel GEP-ga ja bronhiaalse NET-ga (FAS, N=360)

	N	PFS Aeg (kuudes)			OS Aeg (kuudes)		
		Mediaan	95%CI		Mediaan	95%CI	
Kõik NET-id*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronhiaalne	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pankreatiline	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Seedetrakti eesosa**	12	43,9	10,9	ND	NR	21,3	ND
Seedetrakti ülaosa	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Seedetrakti alaosa	13	29,4	18,9	35,0	NR	ND	ND

PFS = progressioonivaba elulemus; OS = üldine elulemus; ND = tuvastamata; NR = saavutamata

* Sisaldab: seedetrakti ees-, üla- ja alaosa; ** seedetrakti eesosa NET, v.a bronhide ja pankrease haigused

Erasmuse I/II faasi uuringus said 188 patsienti (52%) ja 172 (48%) ei saanud samaaegset LAR oktreotiidi Lutathera ravi ajal. Patsientide alagruppide vahel, kes ei saanud LAR oktreotiidi (25,4 kuud [95% CI 22,8...30,6]) ja kes said samaaegset ravi LAR oktreotiidiga (30,9 kuud [95% CI 25,6...34,8]), PFS-i statistiliselt olulist erinevust ei esinenud ($p=0,747$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Lutatheraga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta GEP-NET ravi puhul (v.a neuroblastoom, neuroanglioblastoom ja feokromotsütoom) (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ravimit manustatakse intravenoosselt ja see on kohe ja täielikult biosaadav.

Jaotumine

Analüüs, mis viidi läbi inimese plasmaga, et määrata kindlaks mitteradioaktiivse ühendi (luteetsium [¹⁷⁵Lu] oksodotreotiidi) plasmavalkudega seondumise määr, näitas, et ligikaudu 50% ühendist on seotud plasmavalkudega.

Luteetsiumi-177 transkelatsiooni luteetsium (¹⁷⁵Lu) oksodotreotiidist seerumi valkudesse ei ole täheldatud.

Omastamine organis

Nelja tunni jooksul pärast manustamist näitab luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi jaotumise kineetika kiiret omastamist neerude, kasvajakollete, maksa ja põrna ning mõnedel patsientidel ajuripatsi ja kilpnäärme poolt. Samaaegne aminohapete lahuse manustamine vähendab ravimi omastamist neerude poolt, parandades radioaktiivsuse eliminatsiooni (vt lõik 4.4). Biojaotuvuse uuringud näitavad, et luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiid eritub verest kiiresti.

Biotransformatsioon

NETTER-1 III faasi dosimeetria, farmakokineetiliste ja EKG alamuuringusse kuuluva 20 patsiendi uriiniproovide analüüsist ilmneb, et luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi metaboliseeritakse halvasti ja see eritub peamiselt intaktse ühendina neerude kaudu.

Kuni 48 tundi pärast infusiooni kogutud uriiniproovidega läbi viidud kõrgsurvevedelikkromatograafia (*high performance liquid chromatography*, HPLC) analüüs näitas, et enamikus analüüsitud proovides oli muutumatul kujul luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi ligi 100% (madalaim väärtus oli suurem kui 92%), mis näitab, et ühend elimineeritakse uriiniga peamiselt intaktse ühendina.

Need leiud kinnitavad seda, mida varem täheldati ka Erasmus I/II faasi uuringus, kus ühel patsiendil, kes sai 1,85 MBq luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi, näitas uriiniproovi HPCL analüüs 1 tund pärast luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi manustamist, et põhiosa ainest (91%) eritus muutumatul kujul.

Antud leide toetavad *in vitro* metabolismi andmed inimese hepatotsüütidest, kus ei täheldatud luteetsium (¹⁷⁵Lu) oksodotreotiidi metaboolset lagunemist.

Eritumine

Erasmus I/II faasi ja NETTER-1 III faasi uuringute käigus kogutud andmete põhjal luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi elimineeritakse peamiselt neerude kaudu: ligikaudu 60% ravimist elimineeritakse uriiniga 24 tunni jooksul ja ligikaudu 65% 48 tunni jooksul pärast manustamist.

Eakad

Eakate patsientide (≥ 75-aastased) farmakokineetiline profiil ei ole teada. Andmed puuduvad.

Koostoimete potentsiaali *in vitro* hindamine

Metaboolsed ja transporteripõhised koostoimed

Inimese CYP450 ensüümide inhibeerimise või olulise indutseerimise puudumine ning spetsiifilise koostoime puudumine P-gükoproteiini (väljavoolutransporter) või OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP transporteritega prekliinilistes uuringutes näitavad, et Lutathera puhul on väike tõenäosus oluliste metabolismi või transporterite vahendatud koostoimete tekkeks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel läbiviidud toksikoloogilised uuringud on näidanud, et ühe intravenoosse süsti annus kuni 4550 MBq/kg oli hästi talutav ja surmajuhtumeid ei täheldatud. Külma ühendi (mitterradioaktiivne luteetsium (¹⁷⁵Lu) oksodotreotiid) testimisel rottidel ja koertel ühe veenisisesse süstina annustes kuni 20 000 µg/kg (rotid) ja 3200 µg/kg (koerad), oli külm ühend (mitterradioaktiivne luteetsium (¹⁷⁵Lu) oksodotreotiid) mõlemas liigis hästi talutav ning surmasid ei täheldatud. 4 korduva manustamise tagajärjel, üks kord iga 2 nädala tagant 1250 µg/kg külma ühendiga rottidele ja 80 µg/kg koertele, mingit toksilisust ei täheldatud. See ravim ei ole ette nähtud regulaarseks või pidevaks manustamiseks.

Mutageensuse uuringuid ja pikaajalisi kantserogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Tuginedes traditsioonilistele farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliiniliste uuringute andmetele, ei oma külm ühend (mitterradioaktiivne luteetsium (¹⁷⁵Lu) oksodotreotiid) märkimisväärset ohtu inimestele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Äädikhape
Naatriumatsetaat
Gentisiinhape
Askorbiinhape
Penteethape
Naatriumkloriid
Naatriumhüdrokksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 12.

6.3 Kõlblikkusaeg

72 tundi kalibreerimise kuupäevast ja kellaajast.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, ioniseeriva kiirguse eest kaitstult (pliivarjestus).

Radiofarmatseutilisi preparaate tuleb säilitada kooskõlas radioaktiivseid materjale käsitlevate riiklike juhistega.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Selge värvitu I tüüpi klaasist viaal, suletud bromobutüülkummist korgiga ja alumiiniumümbrisega.

Üks viaal sisaldab vahemikus 20,5 kuni 25,0 ml lahust, mis vastab 7400 MBq koguaktiivsusele infusiooni kuupäeval ja kellaajal.

Viaal on paigaldatud pliikonteinerisse kaitsevarjestuse tagamiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Üldised hoiatused

Radiofarmatseutilisi preparaate peaksid vastu võtma, kasutama ja manustama ainult volitatud isikud, kes tegutsevad selleks ette nähtud kliinilistes eritingimustes. Ravimpreparaatide vastuvõtmine, säilitamine, kasutamine, üleandmine ja hävitamine peavad vastama pädeva asutuse eeskirjadele ja/või olema reguleeritud vastavate litsentsidega.

Radiofarmatseutilise preparaadi valmistamisel peavad olema täidetud nii kiirgusohutuse kui ka farmatseutilise kvaliteedi nõuded. Tuleb rakendada asjakohaseid aseptilisi ettevaatusabinõusid.

Enne manustamist ravimi valmistamise juhendite leidmiseks vt lõik 12.

Kui ravimpreparaadi valmistamise mis tahes etapis saab pliikonteiner või viaal kahjustada, ei tohi neid kasutada.

Manustamisprotseduurid peavad tagama minimaalse ravimpreparaadi kontaminatsiooni ja personali kiiritusriski. Sobivate kiirguskaitsevahendite kasutamine on kohustuslik.

Ravimi käitlemisel on vajalik kanda veekindlaid kindaid ja rakendada asjakohaseid aseptilisi meetmeid.

Radiofarmatseutiliste preparaate manustamine ohustab teisi isikuid lisaks preparaadile, uriini-, okse-, verepitsmetest jm eralduv kiirgus. Seega tuleb rakendada riiklikele õigusaktidele vastavaid kiirguskaitse ettevaatusabinõusid.

Antud preparaat võib tõenäoliselt põhjustada kõrgeid kiirgusdoose enamusele patsientidest. 7400 MBq manustamine võib põhjustada märkimisväärset keskkonnaohtu.

Sõltuvalt manustatava aktiivsusest võib see olla probleemiks ravi saavate inimeste leibkonna liikmetele või üldisele elanikkonnale. Seega tuleb kinni pidada kiirguskaitse reeglitest (vt lõik 4.4). Vastavalt riiklikele juhistele tuleb patsientidest erituvate radioaktiivsete ainetega kontaminatsiooni vältimiseks rakendada sobilikke ettevaatusabinõusid.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Luteetsium-177 valmistamine Lutathera jaoks võib toimuda kahe erineva stabiilse nukliidide allika abil (kas luteetsium-176 või üterbium-176), mille tulemuseks on erinev jäätmekäitlus. Kasutaja peab enne Lutathera kasutamist tutvuma kaasasoleva dokumentatsiooniga, et tagada asjakohane jäätmekäitlus.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1226/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08. juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11. DOSIMEETRIA

Kliinilistes uuringutes tehtud radiatsiooni dosimeetrilistel mõõtmistel tehti Lutathera ravi kohta järgmised järeldused:

- Kriitiliseks organiks on luuüdi. Sellegipoolest ei leitud soovitatava Lutathera kumulatiivse annusega 29 600 MBq (7400 MBq 4. manustamiskorral) Erasmus I/II faasi ja NETTER-1 III faasi uuringutes korrelatsiooni hematoloogilise toksilisuse ja kogu manustatud radioaktiivsuse ega luuüdisse neeldunud annuse vahel.
- Neer ei ole kriitiline organ, kui samaaegselt tehakse sobivate aminohapete lahuse infusioon (vt lõik 4.2).

Kokkuvõttes näitasid dosimeetrilised analüüsid NETTER-1 III faasi dosimeetria alauuringus ja Erasmus I/II faasi uuringus, et Lutathera annustamise režiim (7400 MBq 4. manustamiskorral) on ohutu.

Tabel 11 NETTER-1 III faasi uuringu luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi neeldunud annuse hinnang (Olinda väljund)

Organ	Organites neeldunud annus ühikaktiivsuse kohta (mGy/MBq) (n = 20)	
	Keskmine	SD
Neerupealised	0,037	0,016
Aju	0,027	0,016
Rinnad	0,027	0,015
Sapipõie sein	0,042	0,019
Jämesoole alaosa sein	0,029	0,016
Peensool	0,031	0,015
Mao sein	0,032	0,015
Jämesoole ülaosa sein	0,032	0,015
Südame sein	0,032	0,015
Neerud	0,654	0,295
Maks	0,299	0,226
Kopsud	0,031	0,015
Lihad	0,029	0,015
Munasarjad	0,031	0,013
Pankreas	0,038	0,016
Punane luuüdi	0,035	0,029
Osteogeensed rakud	0,151	0,268
Nahk	0,027	0,015
Põrn	0,846	0,804
Munandid	0,026	0,018
Tüümus	0,028	0,015
Kilpnääre	0,027	0,016
Kusepõie sein	0,437	0,176
Emakas	0,032	0,013
Kogu keha	0,052	0,027

*n=18 (kaks patsienti arvati uuringust välja, sest maksas neeldunud annus mõjutas omastamist maksametastaaside poolt)

**n=11 (ainult meespatsiendid)

***n=9 (ainult naispatsiendid)

Kiiritusannust spetsiifilistele organitele, mis ei pruugi olla ravi sihtorganiteks, võivad oluliselt mõjutada haigusseisundi poolt põhjustatud patofüsioloogilised muutused. Seda tuleb järgmise teabe kasutamisel arvesse võtta.

12. RADIOFARMATSEUTILISE PREPARAADI VALMISTAMISE JUHEND

Kasutaja peab enne Lutathera kasutamist tutvuma kaasasoleva dokumentatsiooniga, et tagada asjakohane jäätmekäitlus (vt lõik 6.6).

Valmistamisjuhend

- Kasutage Lutathera lahuse manustamisel aseptilist tehnikat ja kaitsevarjestust. Viaali käsitsedes kasutage tange, et viia miinimumini kokkupuude kiirgusega.
- Enne manustamist kontrollige preparaati visuaalselt varjestatud ekraani tagant võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste esinemise ja/või värvuse muutuse korral tuleb viaal hävitada.
- Kontrollige pakendit kahjustuse suhtes ja kasutage võimaliku radioaktiivse saaste tuvastamiseks kalibreeritud radioaktiivse kiirguse mõõteseadet. Kui viaali või pliikonteineri terviklikkus on rikutud, ärge preparaati kasutage.
- Ärge süstige Lutathera lahust otse ühessegi teise intravenoossesse lahusesse.
- Kinnitage patsiendile manustatav Lutathera radioaktiivsuse hulk kalibreeritud radioaktiivse kiirguse mõõteseadmega enne ja pärast Lutathera igakordset manustamist, kinnitamaks, et manustatud radioaktiivsuse tegelik hulk on võrdne kavandatud hulga.
- Ärge manustage Lutatherat intravenoosse boolusena.
- Varsti pärast infusiooni algust tuleb jälgida radioaktiivse kiirguse emissiooni patsiendist, kasutades kalibreeritud radioaktiivse kiirguse mõõteseadet, et tagada annuse manustamine. Infusiooni ajal peab püsivalt suurenema radioaktiivse kiirguse emissioon patsiendist, samal ajal kui emissioon Lutathera viaalist väheneb.
- Infusiooni ajal on soovitatav hoolikalt jälgida patsiendi elutähtsaid näitajaid.

Intravenoossed manustamismeetodid

Juhised gravitatsioonimeetodi puhul (kasutades klambrit või infusioonipumpa)

1. Sisestage 2,5 cm 20G nõel (lühike nõel) Lutathera viaali ja ühendage see kateetri kaudu 500 ml 0,9% steriilse naatriumkloriidi lahusega (kasutatakse Lutathera lahuse transportimiseks infusiooni ajal). Veenduge, et lühike nõel ei puutu kokku Lutathera lahusega viaalis ja ärge ühendage lühikest nõela otse patsiendiga. Ärge laske naatriumkloriidi lahusel enne Lutathera infusiooni alustamist Lutathera viaali voolata ning ärge süstige Lutathera lahust otse steriilsesse naatriumkloriidi lahusesse.
2. Sisestage Lutathera viaali teine, 9 cm 18G nõel (pikk nõel) ja veenduge, et see puutub vastu Lutathera viaali põhja kogu infusiooni vältel. Ühendage pikk nõel patsiendiga veenikateetri abil, mis on eeltäidetud 0,9% steriilse naatriumkloriidi lahusega ja mida kasutatakse ainult Lutathera infusiooniks patsiendile.
3. Kasutage klambrit või infusioonipumpa, et reguleerida naatriumkloriidi lahuse voolu läbi lühikese nõela Lutathera viaali. Lühikese nõela kaudu viaali sisenev naatriumkloriidi lahuse kannab Lutathera lahuse viaalist patsiendini pika nõelaga ühendatud veenikateetri kaudu kokku 30 ± 10 minuti kestel infusioonikiirusega kuni 400 ml/h. Infusiooni alguses tuleb esimese 5...10 minuti jooksul kasutada väiksemat kiirust < 100 ml/h ja seejärel suurendada kiirust sõltuvalt patsiendi venoosest staatusest. Kogu infusiooni vältel peab viaalisesene rõhk olema muutumatu.
4. Infusiooni ajal tuleb tagada, et lahuse tase Lutathera viaalis püsiks muutumatuna, teostades korduvat otseset visuaalset kontrolli, kui kasutatakse läbipaistvat varjestatud mahutit, või kasutades viaali käsitemiseks paari tange, kui kasutatakse pliikonteinerit.
5. Jälgige Lutathera voolu viaalist patsiendini kogu infusiooni vältel.
6. Kui radioaktiivsuse tase on olnud stabiilne vähemalt viis minutit, ühendage viaal pika nõela küljest lahti ja asetage klamber naatriumkloriidi lahuse torule.
7. Pärast infusiooni loputage patsiendiga ühendatud veenikateeter läbi 25 ml 0,9% steriilse naatriumkloriidi lahusega.

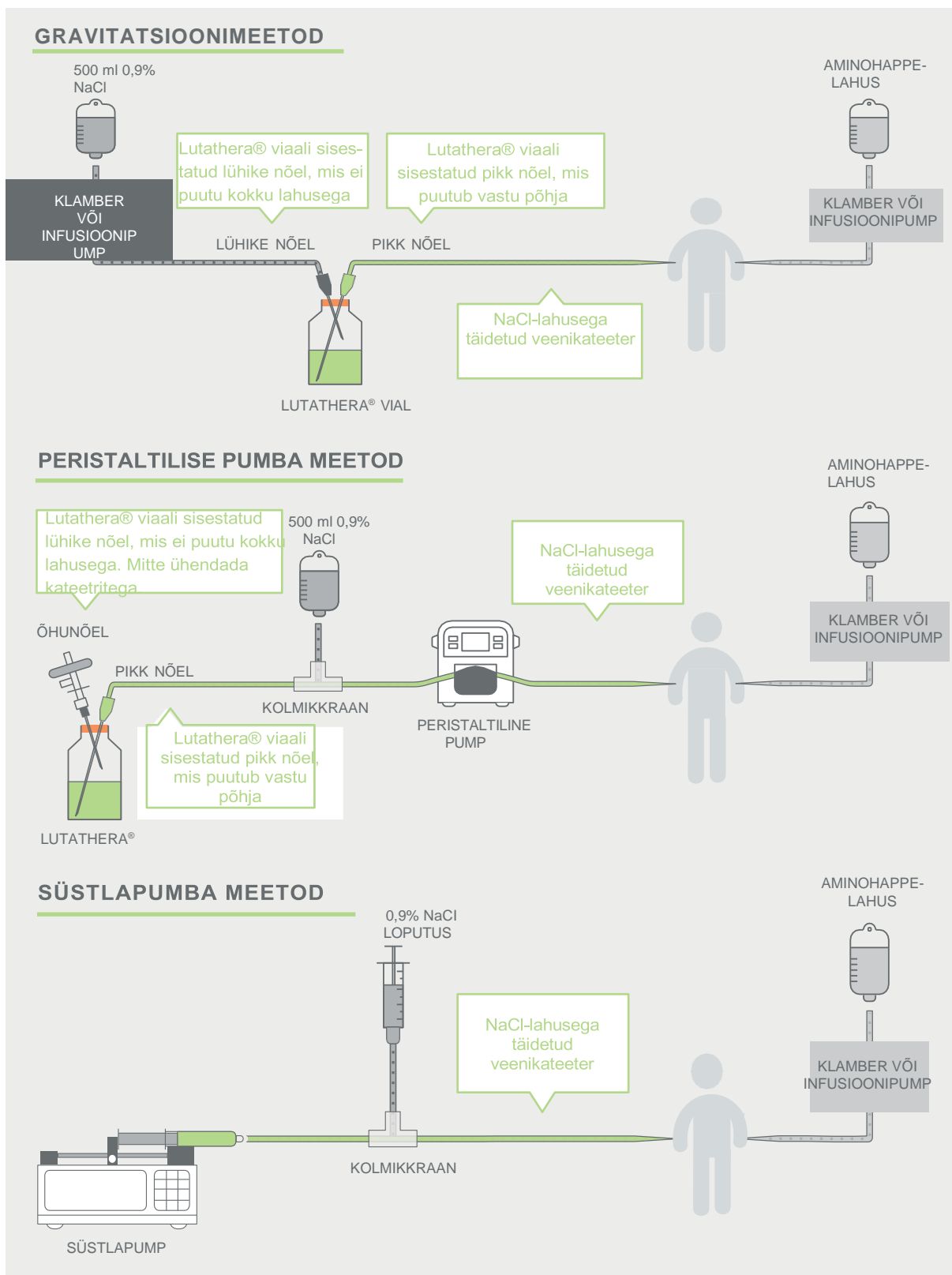
Juhised peristaltilise pumba meetodi puhul

1. Sisestage 2,5 cm 20G filternõel (lühike õhunõel) Lutathera viaali. Veenduge, et lühike nõel ei puutu kokku Lutathera lahusega viaalis ning ärge ühendage lühikest nõela otse patsiendi või peristaltilise pumbaga.
2. Sisestage Lutathera viaali teine, 9 cm 18G nõel (pikk nõel) ja veenduge, et see puutub vastu Lutathera viaali põhja kogu infusiooni vältel. Ühendage pikk nõel ja 0,9% steriilne naatriumkloriidi lahus kolmikkraaniga sobivate torude abil.
3. Ühendage kolmikkraani väljavool toruga, mis on ühendatud peristaltilise pumba sissevooluga, järgides pumba tootja juhiseid.
4. Eeltäitke süsteem, avades kolmikkraani ja pumbates Lutathera lahuse läbi süsteemi, kuni see jõuab klapi väljapääsuni.
5. Eeltäitke veenikateeter, mis ühendatakse patsiendiga, avades kolmikkraani 0,9% steriilsele naatriumkloriidi lahusele ja pumbates 0,9% steriilset naatriumkloriidi lahust, kuni see väljub kateetri otsast.
6. Ühendage eeltäidetud veenikateeter patsiendiga ja seadke kolmikkraan nii, et Lutathera lahus on järjestikku peristaltilise pumbaga.
7. Infundeerige sobiv kogus Lutathera lahust 30 ± 10 -minutilise perioodi jooksul, et manustada soovitud radioaktiivsus.
8. Kui soovitud Lutathera radioaktiivsus on manustatud, peatage peristaltiline pump ja seejärel muutke kolmikkraani asendit, et peristaltiline pump oleks järjestikku 0,9% steriilse naatriumkloriidi lahusega. Käivitage peristaltiline pump uuesti ja infundeerige 25 ml 0,9% steriilset naatriumkloriidi lahust patsiendiga ühendatud veenikateetri loputamiseks.

Juhised süstlapumba meetodi puhul

1. Tõmmake välja sobiv kogus Lutathera lahust, et manustada soovitud radioaktiivsus kaitsekattega varustatud ühekordselt kasutatava süstla ja ühekordselt kasutatava steriilse nõela abil, mis on 9 cm 18G nõel (pikk nõel). Lahuse väljatõmbamise hõlbustamiseks on võimalik kasutada 2,5 cm 20G filternõela (lühike õhunõel), et vähendada vastupanu rõhu all oleva viaali poolt. Veenduge, et lühike nõel ei puutu kokku Lutathera lahusega viaalis.
2. Paigaldage süstal varjestatud pumba ning lisage kolmikkraan süstla ja veenikateetri vahele, mis on eeltäidetud 0,9% steriilse naatriumkloriidi lahusega ja mida kasutatakse Lutathera manustamiseks patsiendile.
3. Infundeerige sobiv kogus Lutathera lahust 30 ± 10 -minutilise perioodi jooksul, et manustada soovitud radioaktiivsus.
4. Kui soovitud Lutathera radioaktiivsus on manustatud, peatage süstlapump ja seejärel muutke kolmikkraani asendit, et loputada süstal läbi 25 ml 0,9% steriilse naatriumkloriidi lahusega. Käivitage süstlapump uuesti.
5. Pärast süstla loputamist kasutage 25 ml 0,9% steriilset naatriumkloriidi lahust patsiendiga ühendatud veenikateetri loputamiseks.

Joonis 5 Ülevaade manustamismeetoditest



Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Lutathera turuletulekut igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva asutusega koolitusprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas teabedastusvahendid, jaotusmeetodid ja teised programmi aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on suurendada patsientide teadlikkust radiotoksilisuse riskidest tööalasel ja tahtmatul ekspositsioonil peptiidretseptori radionukliidraviga, ning anda teavet vajalike ettevaatusabinõude kohta, mis on vajalikud enda ja teiste ümbritsevate inimeste tarbetu ekspositsiooni vältimiseks.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Lutatherat turustatakse, on kõigile patsientidele/hooldajatele, kellele manustatakse Lutatherat, kättesaadavad patsientide koolitusmaterjalid, mis sisaldavad:

- pakendi infolehte;
- juhist patsiendile.

Juhis patsiendile sisaldab järgnevat võtmelemente:

- lühikest sissejuhatust ravisse ja manustamisprotseduuri;
- teavet ettevaatusabinõudest, mida patsient peab järgima enne manustamisprotseduuri, selle ajal ja pärast, ning haiglas ja kodus, et piirata enda ja lähedaste tarbetut ekspositsiooni kiirgusega;
- teavet sellest, et PRRT võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid ravi ajal ja pärast ning igast kõrvaltoimest tuleb teavitada arsti.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PLII VARJESTUSEGA KONTEINER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lutathera 370 MBq/ml infusioonilahus
lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotiidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab kalibreerimisajal 370 MBq luteetsium (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidi.
Mahuaktiivsus kalibreerimisajal: 370 MBq/ml - {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumatsetaat, gentisiinhape, askorbiinhape, penteethape, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Vt lisateavet infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

Viaal nr.: {X}

Maht: {Y} ml

Infusioonija aktiivsus: {Z} MBq - {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Üheannuseline viaal.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)



8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, ioniseeriva kiirguse eest kaitstult (plii varjestus).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1226/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lutathera 370 MBq/ml infusioonilahus
lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum
Intravenosseks manustamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Üheannuseline viaal.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Viaal nr.: {X}
Maht: {Y} ml
Mahuaktiivsus kalibreerimise ajal: 370 MBq/ml - {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}
Aktiivsus infusiooni ajal: : {Z} MBq - {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

6. MUU



Tootja

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

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

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lutathera 370 MBq/ml infusioonilahus

luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiid
(*lutetium (^{177}Lu) oxodotreotidum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või muu tervishoiutöötajaga, kes protseduuri eest vastutab.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lutathera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lutathera kasutamist
3. Kuidas Lutatherat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lutatherat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lutathera ja milleks seda kasutatakse

Mis Lutathera on

Lutathera sisaldab luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi. See on radiofarmatseutiline ravim, mis on mõeldud kasutamiseks ainult ravi eesmärgil.

Milleks Lutatherat kasutatakse

Lutatherat kasutatakse täiskasvanutel teatud kasvajate raviks (gastroenteropankreaatilised neuroendokriinsed kasvajakud), mida ei saa teie kehast kirurgiliselt täielikult eemaldada, mis teie kehas kaugele levinud (metastaatiline) ning ei reageeri enam teie senisele ravile.

Kuidas Lutathera töötab

Selleks, et ravim oleks efektiivne, peab kasvajal olema oma rakkude pinnal somatostatiini retseptorid. Lutathera seondub nende retseptoritega ja kiirgab radioaktiivsust otse kasvajarakkudesse, põhjustades nende surma.

Lutathera kasutamine toob kaasa kokkupuute radioaktiivsusega. Teie raviarst ja nuklearmeditsiini arst on leidnud, et radiofarmatseutilise preparaadiga teostatava protseduuri kliiniline kasulikkus kaalub üle kiirgusest tingitud ohu.

2. Mida on vaja teada enne Lutathera kasutamist

Lutatherat ei tohi kasutada

- kui olete luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase, arvate end olevat rase või kui ei ole kinnitust leitud, et te ei ole rase;
- kui teie neerud on tõsiselt kahjustatud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstiga enne Lutathera kasutamist, kuna see võib põhjustada:

- sekundaarset verevähki (müelodüsplastiline sündroom või äge leukeemia), mis võib tekkida harvadel juhtudel mitu aastat pärast Lutathera ravi lõppu.

Kui midagi järgnevalt loetletust kehtib teie kohta enne või ravi ajal Lutatheraga, teavitage sellest oma arsti või teist tervishoiutöötajat:

- kui teil esineb või on esinenud nõrkust, väsimust, hingeldust, keskendumisraskusi, infektsioone, palavikku, tavalisest kergemini tekkivaid veritsusi või verevalumeid või verehüübimise häireid (müelosupressiooni nähud ja sümptomid);
- kui teil on viimase 5 aasta jooksul olnud mõni teist tüüpi vähk, luumetastaasid või olete saanud eelnevat vähiravi (keemiaravi) või kiiritusravi;
- kui teil esineb või on esinenud labajalgade ja pahklude piirkonna turset, liiga suurt või ebapiisavat uriinieritust, sügelust või hingamisraskust (kroonilise neeruhaiguse nähud ja sümptomid);
- kui teil esineb või on esinenud nahakollasust koos sügelusega, silmavalgete kollasust, iiveldust või oksendamist, väsimust, söögiisu kadumist, valu paremal pool ülakõhus, tumedat või pruuni uriini või tavalisest kergemini tekkivaid verejookse või verevalumeid (maksahaiguse nähud ja sümptomid);
- kui teil esineb hingeldust, nõrkust, tuimust, valu rindkeres, südamepekslemist või südame rütmihäireid (vere suurenenud kaaliumisisalduse, nimetatakse ka hüperkaleemiaks, nähud ja sümptomid);
- kui teil esineb hingeldust, lamavas asendis tekkivat hingamisraskust või labajalgade või säärite turset (südamepuudulikkuse nähud ja sümptomid);
- kui teie neerud või kuseteed pole õigesti arenenud;
- kui teil on uriinipidamatus.

Kui teil tekib pärast ravi alustamist Lutatheraga midagi järgnevalt loetletust, teatage sellest kohe oma arstile või teisele tervishoiutöötajale:

- näo/kõripiirkonna turse ja/või hingamisraskus (angioödeemi nähud ja sümptomid);
- õhetus, kõhulahtisus, hingamisraskus koos vilistava hingamise või kõhaga, pearinglus, joobnud tunne (neuroendokriinse hormonaalse kriisi nähud ja sümptomid), mis võivad ilmneda esimese 24 tunni jooksul pärast Lutathera manustamist;
- kui te tunnete väsimust, isutust, südame löögisageduse muutusi, teil on raske selgelt mõelda (metaboolse atsidoosi nähud ja sümptomid);
- kui teil tekivad lihasekrampid, lihase nõrkus, segasus või hingeldus (tuumori lüüsi nähud ja sümptomid). Ravi Lutatheraga (luteetsium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotiid) võib kasvajakude kiire lagunemise tõttu põhjustada tuumori lüüsi sündroomi. Selle tagajärjel võivad nädala jooksul pärast ravi alustamist ilmneda ebanormaalsed vereanalüüside tulemused, ebakorrapärane südame tegevus, neerupuudulikkus või krampid. Teie raviarst tellib selle sündroomi tekke monitoorimise eesmärgil teile vereanalüüse.

Kui just teie arst ei ole leidnud, et ravi kliiniline kasu ületab võimalikud riskid, ei anta teile seda ravimit:

- kui te olete saanud kunagi varem välist kiiritusravi rohkem kui 25% luuüdi ulatuses;
- kui teie süda on tõsiselt kahjustatud;
- kui teil on tõsiselt muutunud vererakkude arv;
- kui teie maks on tõsiselt kahjustatud;
- kui ilmneb, et teie kasvaja ei ole piisavalt somatostatiini retseptoreid.

Enne Lutathera manustamist peate

- jooma palju vett, et urineerida nii tihti kui võimalik esimeste tundide jooksul pärast infusiooni.

Lapsed ja noorukid

Selle ravimi ohutust ja efektiivsust ei ole veel kindlaks tehtud lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Rääkige oma arsti või nuklearmeditsiini arstiga, kui olete alla 18-aastane.

Muud ravimid ja Lutathera

Teatage oma arstile või nukleaarmeditsiini arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ravimeid, mida saab osta ilma retseptita, sest need võivad ravi segada. See kehtib eriti somatostatiini analoogide või glükokortikoidide kohta (nimetatakse ka kortikosteroidideks). Kui võtate somatostatiini analooge, võidakse teil paluda ravi lühikeseks perioodiks katkestada ja/või kohandada.

Kui te ei ole kindel, kas teie ravim kuulub eespool loetletud ravimite hulka, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või nukleaarmeditsiini arstiga.

Lutathera on vastunäidustatud rasedatele naistele, sest ioniseeriv kiirgus on sündimata lapsele ohtlik. Rinnaga toitmine tuleb selle ravimiga ravi ajal katkestada. Kui imetamise ajal on vajalik ravi Lutatheraga, tuleb laps rinnapiimast võõrutada.

Peate teavitama oma arsti ja/või nukleaarmeditsiini arsti enne Lutathera manustamist, kui on võimalus, et olete rase või teil on menstruatsioon vahele jäänud või te imetate.

Kahtluste korral on oluline konsulteerida oma nukleaarmeditsiini arsti või muu tervishoiutöötajaga, kes protseduuri eest vastutab.

Naissoost patsiendid peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Lutatheraga ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Meessoost patsiendid peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, kontrollib teie arst või muu tervishoiutöötaja, kas te olete rase ja teeb vajadusel rasedustesti enne ravi alustamist Lutatheraga.

Kui te rasestute või kahtlustate rasedust pärast ravi alustamist Lutatheraga, öelge seda kohe oma arstile ja/või nukleaarmeditsiini arstile.

Ravimist tulev kiirgus võib teie viljakust vähendada. Kui soovite pärast ravi saada lapsi, on geneetiku konsultatsioon soovituslik. Enne ravi võib patsientidele pakkuda sperma või munarakkude säilitamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Lutathera mõjutab teie võimet juhtida autot või kasutada masinaid. Sellegipoolest tuleb enne autojuhtimist või masinatega töötamist arvesse võtta teie üldist seisundit ja ravi võimalikke kõrvaltoimeid.

Lutathera sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab kuni 81,1 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Lutatherat kasutada

Radiofarmatseutiliste preparaatide kasutamist, käitlemist ja kõrvaldamist reguleerivad ranged seadused. Lutatherat kasutatakse ainult spetsiaalsetes kontrollitud ruumides. Ravimpreparaati käsitsevad ja manustavad teile ainult isikud, kes on asjakohase väljaõppega ning kvalifitseeritud seda ohutult kasutama. Need isikud on eriti ettevaatlikud, et tagada ravimpreparaadi ohutu kasutus ja hoiavad teid kursis oma tegevusega.

Kui palju Lutatherat manustatakse

Soovitatav annus on 7400 MBq (megabekerell, radioaktiivsuse väljendamiseks kasutatud ühik), mida manustatakse ühekordse infusioonina üks kord ligikaudu iga 8 nädala järel kokku 4 korda.

Lutathera manustamine ja protseduuri läbiviimine

Lutathera manustatakse otse veeni.

Selle ravimi kiirguse tõttu tuleb teid manustamisprotseduuri ajal isoleerida teistest patsientidest, kes sama ravi ei saa. Arst või teine tervishoiutöötaja teavitab teid, kui saate lahkuda haigla kontrollitud alalt.

Lisaks Lutatherale saate neerude kaitsmiseks aminohapete infusiooni. See võib põhjustada iiveldust ja oksendamist ning seetõttu saate enne ravi alustamist ka süsti iiveldusvastase ravimiga, mis aitab sümptomeid vähendada.

Manustamise protseduuri kestus

Nuklearmeditsiini arst või teine tervishoiutöötaja teatab teile protseduuri tavapärase kestuse. Lutathera infusioon kestab 30 ± 10 minutit, kuid täielik manustamise protseduur kestab ligikaudu 5 tundi. Arst jälgib manustamise ajal regulaarselt teie seisundit.

Ravi jälgimine

Ravi Lutatheraga võib mõjutada vereliblesid, maksa ja neeru (vt lõik 4). Seetõttu palub arst teil regulaarselt vereanalüüse teha, et kontrollida, kas võiksite seda ravi saada ja tuvastada ravi ajal võimalikult vara mistahes kõrvaltoimeid. Vajadusel kontrollitakse enne haiglast väljakirjutamist ka teie südame elektrilist aktiivsust (selle uuringu nimetus on elektrokardiogramm ehk EKG). Tulemuste põhjal võib teie arst otsustada vajaduse korral selle ravimi kasutamist edasi lükata, kohandada või ravi lõpetada.

Pärast Lutathera manustamist

Teil palutakse juua piisavalt vett (nt 1 klaas vett iga tund), et saaksite infusiooni päeval ja sellele järgneval päeval urineerida nii tihti kui võimalik, ning teil palutakse üritada iga päev soolesisu tühjendada selleks, et eemaldada ravim oma kehast.

Kuna see ravim on radioaktiivne, peate järgima allpool kirjeldatud juhiseid, et vähendada teiste inimeste kokkupuudet kiiritusega, välja arvatud juhul, kui teie arst on juhendatud teisiti.

Vastavalt praegusele teadmiste ja kogemuste selles valdkonnas ning ravimi omadustele, hinnatakse teiega koos elavate inimeste ja üldise elanikkonna terviseriske madalaks.

Kontakt leibkonna liikmetega

7 päeva pärast Lutathera saamist peate piirama lähikontakti (vähem kui 1 meeter) inimestega, kes teiega koos elavad. 7 päeva pärast Lutathera saamist peate magama teistest inimestest eraldi asuvas magamistoas.

Kontakt lastega ja/või rasedate naistega

Pärast Lutathera saamist on tungivalt soovituslik piirata lähikontakti (vähem kui 1 meeter) laste ja/või rasedate naistega vähem kui 15 minutini päevas 7 päeva jooksul. Te peate magama lastest ja/või rasedatest eraldi magamistoas 15 päeva pärast Lutathera saamist.

WC kasutamine

On tungivalt soovituslik oma soolesisu iga päev tühjendada ning vajadusel kasutada kõhulahtistit. Lisaks jooge sageli ja üritage urineerida nii tihti kui võimalik ravimi saamise päeval ja ka järgmisel päeval. Järgige arsti või teise tervishoiutöötaja soovitusi selle kohta, kui palju vedelikku peate jooma.

Rakendage erilisi ettevaatusabinõusid saastumise vältimiseks 7 päeva jooksul pärast ravi (need kehtivad soost hoolimata kõigile patsientidele):

- WC-d peab kasutama istuvas asendis;
- on ilmtingimata vajalik kasutada iga kord WC-paberit;
- peske alati hoolikalt käed peale WC kasutamist;
- pärast kasutamist laske kõik salvrätikud ja/või tualettpaber kohe WC potist alla;
- laske kõik salvrätikud või mõned muud esemed, mis sisaldavad midagi teie kehast, nagu veri, uriin või väljaheide otse WC potist alla. Tooted, mida ei saa WC potist alla lasta, nagu menstruaaltampoonid ja sidemed, tuleb asetada eraldi kilest prügikottidesse (vastavalt allpool toodud soovitudele lõigus „Jäätme soovitud“).

Duši all käimine ja pesu pesemine

Rakendage erilisi ettevaatusabinõusid 7 päeva jooksul pärast ravi:

- käige iga päev duši all;
- peske oma aluspesu, pidžaamad, voodipesu ja kõik riided, mis võivad kokku puutuda teie higi, vere või uriiniga, teistest leibkonna liikmete riietest eraldi. Te ei pea kasutama valgendajat ega lisaloputusi.

Liikumisvaegusega inimesed

Inimesed, kes on voodihaiged või on liikumispuudega, saavad eelistatavalt abi tervishoiuteenuse osutajalt. Soovitatav on vannitoas abi andmisel hooldajal kasutada ühekordselt kasutatavaid kindaid 7 päeva jooksul pärast ravimi manustamist. Spetsiaalsed meditsiiniseadmed, nagu kateetrid, kolostoomi kotid, siibrid, voolikuotsikud või mistahes muud esemed, mida teie kehavedelikud võiksid saastada, tuleb tualettruumis kohe tühendada ja seejärel puhastada. Kui keegi aitab teil koristada okset, verd, uriini või väljaheidet, peaksid nad kandma plastikkindaid; mis seejärel tuleb visata eraldi plastikkotti (vastavalt allpool toodud soovitudele lõigus „Jäätme soovitud“).

Jäätme soovitud

Kõik äravisatavad esemed tuleb visata eraldi plastikkotti, mida kasutatakse ainult selleks otstarbeks. Hoidke vastavad plastikprügikotid eraldi muudest majapidamisjäätmetest ja eemal lastest ja loomadest.

Haiglatöötaja ütleb teile, millal ja kuidas nendest prügikottidest lahti saada.

Hospitaliseerimine ja erakorraline abi

Juhul kui te vajate erakorralist haiglaravi või kui teid ootamatult haiglasse võetakse kolme kuu jooksul pärast ravi, peate tervishoiutöötajaid informeerima oma kiirgusravi olemusest, kuupäevast ja annusest. Selle hõlbustamiseks kandke haiglast saadud kokkuvõtet alati endaga kaasas.

Reisimine

Vähemalt 3 kuud pärast ravi kandke igal reisil haiglast saadud kokkuvõtet alati endaga kaasas.

Muud ettevaatusabinõud

Arst või teine tervishoiutöötaja teavitab teid, kui peate pärast ravimi saamist võtma tarvitusele mis tahes spetsiaalseid ettevaatusabinõusid. Kui teil on mis tahes küsimusi, võtke ühendust oma arsti või nuklearmeditsiini arstiga.

Kui teile manustati Lutatherat rohkem, kui ette nähtud

Üleannustamine on ebatõenäoline, sest protseduur toimub kontrollitud tingimustes ja selle eest vastutav nuklearmeditsiini arst või teine tervishoiutöötaja manustab teile üksiku annuse. Kui aga üleannustamine peaks juhtuma, saate sobivat ravi.

Kui teil on lisaküsimusi Lutathera kasutamise kohta, pidage nõu oma nuklearmeditsiini arsti või teise tervishoiutöötajaga, kes protseduuri eest vastutab.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lutathera kõrvaltoimed on enamasti seotud kiirgusega.

Kõige sagedasem kõrvaltoime, mida on täheldatud patsientidel Lutathera ravi ajal, on selle mõju luuüldile. See võib viia erinevate vererakutüüpide vähenemiseni, kõige olulisemalt punaste vereliblede (mis vastutavad hapniku transpordi eest kopsudest erinevatesse organitesse), vereliistakute (spetsiaalsed rakud, mis aitavad verel hüübida) ja teiste vererakkude nagu valgete vereliblede (aitavad infektsiooniga võidelda) arvu vähenemiseni. See juhtub paljude patsientidega ja on tihtipeale ajutine. Kuigi harvadel juhtudel võib vererakkude vähenemine olla pikaajaline ja/või püsiv.

Erinevate rakutüüpide koguse vähenemine suurendab teie riski veritsuste, väsimuse, õhupuuduse ja infektsioonide tekkeks. Kui see juhtub teiega, siis teie raviarst võib otsustada ravi edasi lükata, kohandada või peatada.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Kui teil tekib ükskõik milline tõsine kõrvaltoime, **teatage sellest kohe oma arstile.**

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- verejooksu või verevalumi teke tavalisest kergemini või raskendatud verejooksu peatamine (vereliistakute väikese arvu võimalikud nähud) (trombotsütopeenia);
- infektsiooninähud, näiteks palavik, kurguvalu või suuhaavandid (vere valgeliblede väikese arvu võimalikud nähud) (lümfopeenia);
- väsimus, nõrkus, kahvatu nahk või hingeldus (vere punaliblede väikese arvu võimalikud nähud) (aneemia);
- väsimus, nõrkus, kahvatu nahk, hingeldus, verejooksu või verevalumite teke tavalisest kergemini või raskendatud verejooksu peatamine ning infektsioonid, mille nähtudeks on palavik, külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus (vererakkude väikese arvu võimalikud nähud) (pantsütopeenia).

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- luuüdivähk, mille tõttu on häiritud vererakkude moodustumine või talitus ning millega kaasnevad aneemia, lümfopeenia, neutropeenia ja/või trombotsütopeenia nähud ja sümptomid (müelodüsplastiline sündroom);
- infektsiooninähud, näiteks palavik, kurguvalu või suuhaavandid (vere valgeliblede väikese arvu võimalikud nähud) (leukopeenia ja neutropeenia);
- kehakaalu suurenemine, väsimus, juuste väljalangemine, lihasnõrkus, külmatunne (kilpnäärme alatalitluse võimalikud nähud) (sekundaarne hüpotüreos);
- janu, vähenenud uriinieritus, kaalulangus, kuiv õhetav nahk, ärrituvus (vedelikukaotuse võimalikud nähud);
- mööduv teadvuse kaotus, millele järgneb iseeneslik taastumine (sünkoop);
- ebakorrapärane südametegevus (südame elektrilise aktiivsuse muutus) (QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil);
- pearinglus, minestustunne (vererõhu languse võimalikud nähud) (hüpotensioon);
- tavapärasest harvem urineerimine või tavapärasest väiksem kogus uriini (neerutalitluse probleemide võimalikud nähud) (neerupuudulikkus ja äge neerukahjustus).

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- kurguvalu, nohu, raskendatud või valulik hingamine ja palavik (hingamisteede infektsiooni võimalikud nähud);
- köha, raskendatud või valulik hingamine, vilistav hingamine, hingamisel tekkiv valu rindkeres, palavik (alumiste hingamisteede infektsiooni võimalikud sümptomid) (kopsupõletik);
- väikestest vedelikuga täidetud villidest koosnev lööve punetaval nahal; need on viirusnakkuse nähud, mis võivad olla tõsised (vöötohatis);
- silma viirusnakkus (silma herpes zoster);
- stafülokokknakkused;
- bakterid veres (streptokokk-baktereemia);
- püsiv väsimus, sagedased või rasked infektsioonid, kergesti tekkiv verejooks, kaalulangus (luuüdivähi võimalikud sümptomid) (äge müeloidne leukeemia, äge leukeemia ja krooniline müelomonotsütaarne leukeemia);
- luuüdivähk, mille tõttu on häiritud vererakkude moodustumine või talitus ning millega kaasnevad aneemia nähud ja sümptomid (refraktaarne tsütopeenია koos multilineaarse düsplasiaga);
- neeruprobleemidest tingitud aneemia (nefrogeenne aneemia);
- luuvalu või -murrud, väsimus, infektsioonide sagenemine, urineerimissageduse muutused, segasus, janu, iiveldus või oksendamine, kaalulangus (luuüdi puudulikkuse võimalikud nähud);
- nahaaluse verejooksu ja/või verevalumi teke (vereliistakute väikese arvu võimalikud nähud) (trombotsütopeeniline purpur);
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingeldus või hingamisraskus, vilistav hingamine või köha, minestustunne, pearinglus, teadvuse häired, vererõhu langus, millega kaasneb või ei kaasne kerge üldine sügelus, naha punetus, näo/kõri turse, huulte, keele või naha värvumine sinakaks (raske allergilise reaktsiooni nähud) (ülitundlikkus);
- ülemäärane janu, suur uriinieritus, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega, väsimus (kõrge veresuhkru nähud) (suhkurtõbi);
- näo õhetus, punetus ja järsku tekkiv kuumatunne näopiirkonnas, mida mõnikord aetakse segi menopausiga kaasnevate kuumahoogudega, kõhulahtisus, kiire südametegevus, vilistav hingamine, järsk vererõhu langus (kartsinoidsündroomi võimalikud nähud);
- iiveldus, higistamine, nõrkus, pearinglus, värisemine, peavalu (madala veresuhkru nähud) (hüpoglükeemia);
- kiire ja pindmine hingamine, segasus, väsimus, peavalu, unisus, isutus, kollasus, südame löögisageduse kiirenemine; need on võimalikud metaboolse atsidoosi nähud, mis tekivad siis, kui organism toodab liiga suurtes kogustes hapet ja neerud ei ole võimelised seda piisavas koguses organismist eemaldama (metaboolne atsidoos);
- asjade nägemine, tundmine või kuulmine, mida ei ole olemas (hallutsinatsioonid);
- maksapuudulikkusest tingitud teadvuse häired (hepaatilise entsefalopaatia võimalikud nähud);
- surve seljaajunärvidele, mille põhjuseks võib olla kasvaja või muu haiguskolle (seljaaju kompressioon);
- ebakorrapärane südametegevus (kodade virvendus);
- järsku tekkiv tugev valu rindkeres, väsimus, ebakorrapärane südame tegevus (südamelihase infarkti võimalikud sümptomid) (müokardiinfarkt);
- tugev valu rindkeres (südameprobleemi võimalikud sümptomid) (stenokardia);
- südameprobleemi tõttu tekkiv kokkuvarisemine, millega võib kaasneda õhupuudus, kahvatus, külm higi ja suukuivus (kardiogeenne šokk);
- pearinglus, püsti tõusmisel tekkiv minestus, püsti tõusmisel tekkiv vererõhu langus (ortostaatiline hüpotensioon);
- veeni turse ja punetus (veenipõletiku nähud);
- valu rindkeres, köha, luksumine, kiire hingamine (nähud, mis on tingitud vedeliku kogunemisest pleura ehk kopsukelme lestmete vahel) (pleuraefusioon);
- vedeliku kogunemisest tingitud kõhu suurenemine (astsiiit);
- kõhukinnisus, kõhu paisumine, kõhuvalu (soolesulgus);
- kõhulahtisus, kõhuvalu, palavik (soolepõletiku ehk koliidi võimalikud nähud);

- oksendamine, rõhatised, üla- ja alakõhuvalu koos iivelduse ja oksendamisega või ilma (kõhunäärme põletiku võimalikud nähud) (äge pankreatiit);
- veriokse (hematemees);
- vedeliku kogunemisest tingitud äge valu ja kõhu suurenemine (hemorraagiline astsiit);
- kõhuvalu, üldine halb enesetunne (iileus);
- kõhunäärme ensüümide sisalduse vähenemine veres (pankrease ensüümide aktiivsuse vähenemine);
- naha ja silmavalgete kollasus, iiveldus, istus, tume uriin (maksatalitluse häire nähud) (maksarakkude kahjustus);
- silmavalgete või naha kollasus (maksahäire nähud) (kolestaas);
- maksapais;
- maksapuudulikkus;
- äge prerenaalne puudulikkus;
- surm;
- rangluumurd.

Teadmata: sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- näo/kõripiirkonna turse ja/või hingamisraskus (angioödeemi nähud ja sümptomid).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muude võimalike kõrvaltoimete hulka kuuluvad järgnevalt loetletud kõrvaltoimed. Kui need muutuvad tõsisteks, teavitage oma arsti või teist tervishoiutöötajat.

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- söögiisu kaotus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- väsimus (kurnatus).

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- ülemäärane janu, suur uriinieritus, suurenenud söögiisu koos kaalulangusega (kõrge veresuhkru nähud) (hüperglükeemia);
- unehäired;
- pearinglus;
- maitsetundlikkuse häired (düsgeusia);
- peavalu;
- energiapuuduse, väsimuse tunne (letargia);
- peavalu, pearinglus (kõrge vererõhu nähud) (hüpertensioon);
- õhetus ja kuumahood;
- hingeldus, raskendatud hingamine (düspnoe);
- kõhu suurenemine, täistunne;
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- ülakõhuvalu;
- seedehäire, valu või ebamugavustunne kõhu üla- ja keskosas (düspepsia);
- kõhuvalu, iiveldus (gastriit);
- naha ja silmavalgete kollasus; need on võimalikud sümptomid, mis on tingitud sapipigmenti (bilirubiini) sisalduse suurenemisest veres;
- juuste väljalangemine (alopeetsia);
- lihaste, luude või liigeste valu;
- lihasspasm;

- veri uriinis;
- kõrvalekalded uriinianalüüsi tulemustes (uriini valgusisaldus);
- nahareaktsioon, näiteks punetus või turse ja valu süstekohas;
- käte, pahklude piirkonna või labajalgade turse (perifeersed tursed);
- valu süstekohas;
- külmavärinad;
- väsimus, külmavärinad, kurguvalu, liigese- ja lihasevalu (gripitaoline haigus).

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- eritis silmast koos sügeluse, punetuse ja tursega (konjunktiviidi nähud);
- valulik ja sagenenud urineerimine (põiepõletiku võimalikud sümptomid) (tsüstiit);
- gripi sümptomid, nagu väsimus, külmavärinad, kurguvalu, liigese- ja lihasevalu (gripp);
- kehakaalu suurenemine, väsimus, juuste väljalangemine, lihaskõrge, külmakäsi (kilpnäärme alatalitluse nähud) (hüpotüreos);
- luu- ja liigesevalu, liiga sage urineerimine, kõhuvalu, nõrkus, väsimus (kõrvalkilpnäärme ületalitluse nähud) (hüperparatüreoidism);
- iiveldus, hingeldus, ebakorrapärane südametegevus, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos kõrvalekalletega laboratoorseses analüüsis – kaaliumi-, kusi- ja fosforisisalduse suurenemine ja kaltsiumisisalduse vähenemine veres (kasvajarakkude lagunemisest tingitud nähud) (tuumori lüüsi sündroom);
- ülemäärane emotsionaalne pingeline, rahutus (ärevus);
- meeltesegadus;
- sipelgate jooksmise tunne nahal (surisemistunne);
- torkimistunne (torkimis-, põletus-, kihelus- või tuimustunne) (paresteesia);
- lõhnatundlikkuse häired (parosmia);
- unisus (somnolentsus);
- silma kahjustused;
- pearinglus koos pöörlemistundega (vertiigo);
- kiire või ebakorrapärane südametegevus või värin (südamepekslemine);
- naha punetus ja/või näo õhetus veresoonte laienemise tõttu (vasodilatsioon);
- külmad käed ja jalad;
- kahvatu nahk (kahvatus);
- kurguvalu (orofarüngeaalne valu);
- suurenenud rögaeritus;
- lämbumistunne;
- suukuivus;
- kõhupuhitus;
- seedetrakti valu;
- suuhaavandid koos igemepõletikuga (stomatiit);
- erepunane veri väljaheites (hematoskeesia);
- ebamugavustunne kõhus (abdominaalne düskomfort);
- veritsus pärakust (pärasooleverejooks);
- veriroe (meleena);
- alakõhuvalu;
- lööve;
- kuiv nahk;
- näo turse;
- liighigistamine (hüperhidroos);
- üldine sügelus (generaliseerunud pruritus);
- kõrvalekalded uriinianalüüsi tulemustes (leukotsüütide leid);
- tahtmatu uriinileke (uriinipidamatus);
- analüüsi tulemus, mis näitab neerutalitluse halvenemist (glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine);
- neerutalitluse häire;

- neerukahjustus;
- ebaharilikult kõva, turses või muhuga nahk süstekohas (tükk süstekohas);
- väsimus, ebamugavustunne rindkeres, valu, südamepekslemine (südametegevuse häire võimalikud nähud) (ebamugavustunne rindkeres);
- valu rindkeres;
- palavik (pürekсія);
- üldine halb enesetunne (haiglane enesetunne);
- valu;
- ebanormaalne tunne;
- kaalulangus;
- füüsiline puue.

Ravi ajal Lutatheraga võivad kõrvaltoimetena tekkida ka kõrvalekalded vereanalüüside tulemustes, mis annavad teie arstile teavet teatud elundite talitluse kohta

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- järgmiste ensüümide aktiivsuse suurenemine:
 - gamma-glutamüültransferaas,alaniini aminotransferaas, aspartaadi aminotransferaas, vere aluseline fosfataas;
- vere kreatiniinisalduse suurenemine;
- vere magneesiumi- ja naatriumisalduse vähenemine.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- järgmiste ensüümide aktiivsuse suurenemine:
 - kreatiinfosfokinaas veres, mis võib näidata lihaskahjustust, näiteks südamelihase kahjustust;
 - laktaatdehüdrogenaas veres, mis annab teavet teatud elundite tervises seisundi kohta;
- kaaliumi-, fosfaadi-, kaltsiumi- ja albumiinisalduse vähenemine veres;
- naatriumi-, kaltsiumi-, urea-, glükohemoglobiini, katehoolamiinide ja C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine veres;
- punaste vereliblede sisalduse vähenemine (hematokriti vähenemine);
- valgu leid uriinis.

Ravi ajal Lutatheraga võidakse teile teha ka kirurgilised/meditsiinilised protseduurid

Sage

- vereülekanne.

Aeg-ajalt

- vedeliku eemaldamine kõhukelmeõõnest, mis on ruum kõhuseina ja elundite vahel (kõhuõõne drenaaž);
- vere puhastamine, et eemaldada organismist kahjulikud jääkained, liigne sool ja vesi (dialüüs);
- stendi paigaldamine;
- abstsessi tühjendamine;
- seedetrakti sondi sisestamine;
- luuüdi tüvirakkude kogumine;
- polüüpide eemaldamine jämesoolest (polüpektoomia).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või nuklearmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lutatherat säilitada

Te ei pea seda ravimit ise säilitama. Selle ravimi säilitamise eest vastutab spetsialist ja see toimub asjakohastes ruumides. Radiofarmatseutilisi preparaate säilitatakse kooskõlas radioaktiivseid aineid käsitlevate riiklike õigusaktidega.

Järgnev teave on mõeldud ainult spetsialistidele:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Lutatherat ei tohi kasutada pärast kõlblikkuskuupäeva ja -aja möödumist, mis on märgitud karbil pärast märget „EXP“.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.
- Hoida originaalpakendis, ioniseeriva kiirguse eest kaitstult (pliiga varjestatud).

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lutathera sisaldab

- Toimeaine on luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiid. Üks ml infusioonilahust sisaldab 370 MBq luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal.
- Teised koostisosad on: äädikhape, naatriumatsetaat, gentisiinhape, askorbiinhape, penteethape, naatriumkloriid, naatriumhüdrosiid, süstevesi (vt lõik 2 „Lutathera sisaldab naatriumi“).

Kuidas Lutathera välja näeb ja selle pakendi sisu

Lutathera on selge, värvitu kuni kergelt kollakas infusioonilahus, mida tarnitakse läbipaistvas värvitus I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega.

Üks viaal sisaldab vahemikus 20,5 kuni 25,0 ml lahust, mis vastab aktiivsusele 7400 MBq infusiooni kuupäeval ja kellaajal.

Viaal on kaitsevarjestuse tagamiseks suletud pliikonteinerisse.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

Slovenská republika

MGP, spol. s r.o.
Tel: +421 254 654 841

Suomi/Finland

SAM Nordic
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 8 720 58 22

Sverige

SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Terviklik Lutathera ravimi omaduste kokkuvõte on toodud eraldi dokumendina ravimpreparaadi pakendis, eesmärgiga pakkuda tervishoiutöötajatele täiendavat teaduslikku ja praktilist teavet selle radiofarmatseutilise preparaadi manustamise ning kasutamise kohta.

Palun vt ravimi omaduste kokkuvõtet.