

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lutathera 370 MBq/ml infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 370 MBq luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi 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, kohandatakse lahuse mahtu vahemikus 20,5 ml ja 25,0 ml, et tagada vajalik radioaktiivsus infusiooni kuupäeval ja kellaajal.

Luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) poolväärtusaeg on 6,647 päeva. Luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) laguneb  $\beta(-)$ -emissioonis stabiilseks hafniumiks ( $^{177}\text{Hf}$ ), mille kõige suurem  $\beta(-)$ -energia (79,3%) on maksimaalselt 0,497 MeV. Keskmine beetaenergia on ligikaudu 0,13 MeV. Kiirgub ka veidi gammaenergiat, näiteks tasemel 113 keV (6,2%) ja 208 keV (11%).

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks lahuse ml sisaldab 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 kasvajate (GEP-NET-d) raviks täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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.

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 (kasvaja omastamisvõime skoor  $\geq 2$ ).

### Annustamine

#### Täiskasvanud

Täiskasvanute soovituslik Lutathera raviskeem koosneb neljast 7400 MBq infusioonist. Soovituslik intervall iga annuse vahel on 8 nädalat, kuid annust modifitseeriva toksilisuse (*dose modifying toxicity*, DMT) puhul võib seda aega pikendada 16 nädalani (vt tabel 5).

Neerude kaitsmiseks tuleb intravenoosselt manustada aminohapete lahust 4 tunni jooksul.

Aminohapete lahuse infusiooniga tuleb alustada 30 minutit enne Lutathera infusiooni.

#### Aminohapete lahus

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

**Tabel 1. Standardse aminohapete lahuse koostis**

Aine	Kogus
Lüsiin	25 g
Arginiin	25 g
Naatriumkloriid 9 mg/ml (0,9%) süstelahus	1 l

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
Lüsiini sisaldus	18 ja 24 g vahel
Arginiini sisaldus	18 ja 24 g vahel
Maht	1,5 l kuni 2,2 l
Osmolaarsus	< 1050 mOsmol

Arvestades aminohapete suurt kogust ja märkimisväärset mahtu, mida kaubanduslikult kättesaadavad lahused võivad vajada ülalnimetatud nõuete täitmiseks, loetakse segatud lahust eelistatud ravimpreparaadiks, sest selle infusiooni kogumaht on väiksem ja osmolaarsus madalam.

#### Ravi jälgimine

Enne igat manustamist ning ravi ajal on vajalik sooritada bioloogilised testid patsiendi seisundi hindamiseks ja vajadusel raviprotokolliga kohandamiseks (annus, infusiooni intervall, infusioonide arv). Minimaalsed laboratoorsed analüüsid enne igat infusiooni on:

- Maksafunktsioon (alaniini aminotransferaas [ALAT], aspartaadi aminotransferaas [ASAT], albumiin, bilirubiin)
- Neerufunktsioon (kreatiniin ja kreatiniini kliirens)
- Hematoloogia (hemoglobiin [Hb], leukotsüütide arv, trombotsüütide arv)

Neid 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). Analüüsides tulemuste põhjal võib tekkida vajadus annust muuta.

#### Annuse muutmine

Mõnel juhul võib osutada vajalikuks Lutathera ravi ajutiselt katkestada, pärast esmakordset manustamist annust kohandada või isegi ravi lõpetada (vt tabel 3 kuni tabel 5 ja Joonis 1).

**Tabel 3. Kriteeriumid Lutathera ravi lõpetamiseks**

<b>Lõpetage Lutathera manustamine patsientidel, kellel on ravi ajal tekkinud või on risk mis tahes järgmiste seisundite tekkimiseks:</b>
Raske südamepuudulikkus (defineeritud kui III või IV <i>New York Heart Association</i> (NYHA) klassifikatsiooni aste)
Rasedus
Ülitundlikkusreaktsioon ravimi toimeainele või mõnele muule abiainele
Kui spetsiifilised kõrvaltoimed antud ravimile püsivad või korduvad, nagu näiteks hilinenud 3. kuni 4. (G3...G4) astme hematotoksilisus (vt tabel 5).

**Tabel 4. Lutathera ravi ajutise katkestamise kriteeriumid**

<b>Katkestage ajutiselt ravi Lutatheraga järgmistel tingimustel:</b>	
<b>Kriteerium</b>	<b>Toiming</b>
Kaasneva haiguse (nt kuseteede infektsioon) esinemine, mis arsti hinnangul võib suurendada riske, mis on seotud Lutathera manustamisega.	Katkestage ravi ajutiselt kuni paranemise või stabiilsuse saavutamiseni. Ravi võib jätkata pärast paranemise või stabiilsuse saavutamist.
Suured operatsioonid.	Pärast operatsiooni kuupäeva oodake 12 nädalat enne Lutathera manustamist.
Tugevad või mõned spetsiifilised kõrvaltoimed Lutatheraga.	Vt tabel 5.

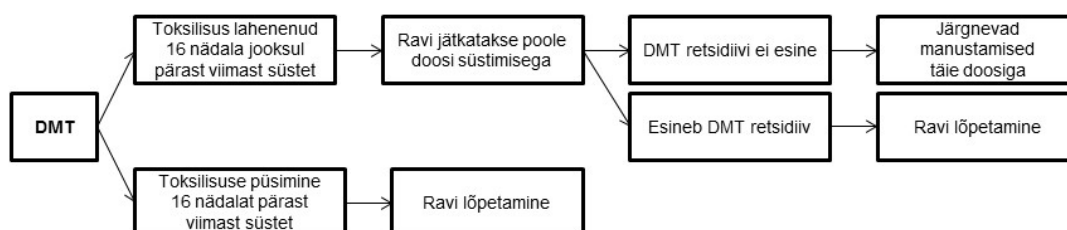
**Tabel 5. Annuse muutmise juhised**

<b>Kohandage Lutathera annust järgnevate raskete kõrvaltoimete esinemisel:</b>	
<b>Rasked kõrvaltoimed</b> <b>Annust-modifitseeriva toksilisuse (DMT) kriteeriumid</b>	<b>Toiming</b>
2. või kõrgema astme trombotsütopeenia (CTCAE)**.	<ol style="list-style-type: none"> <li>Katkestage ajutiselt Lutathera manustamine.</li> <li>Jälgige bioloogilisi parameetreid iga 2 nädala tagant ning vajadusel ravige asjakohaselt; neerupuudulikkuse puhul on soovituslik hea hüdratsioon, kui puuduvad vastunäidustused. <ol style="list-style-type: none"> <li><b><u>Kui täheldatav toksilisus püsib</u></b> kauem kui 16 nädalat peale viimast infusiooni, tuleb ravi Lutatheraga kindlasti lõpetada.</li> <li><b><u>Kui täheldatav toksilisus kaob</u></b> 16 nädala jooksul pärast viimast infusiooni, on võimalik Lutathera ravi jätkata, infundeerides pool annust (3700 MBq)*.</li> </ol> </li> <li>Kui pool annusest on hästi talutav (nt ei esine korduvat DMT-d), siis järgnevatel allesjäänud ravikordadel peaks jätkama täisannus(t)e manustamist (näiteks 7400 MBq); kuid kui DMT kordub pärast ravi poole annusega, tuleb ravi Lutatheraga kindlasti katkestada.</li> </ol>
Mistahes 3. või kõrgema astme (CTCAE)** hematoloogiline toksilisus, v.a. lümfopeenia.	
Neerutoksilisus, mille puhul on hinnanguline kreatiniini kliirens < 40 ml/min või kreatiniini taseme tõus 40% võrreldes kreatiniini algtasemega seerumis koos üle 40% kreatiniini kliirensi vähenemisega võrreldes kreatiniini kliirensi baastasemega.	
Maksatoksilisus, mis on defineeritud kui: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bilirubineemia &gt; 3 korra kõrgem ülemisest normväärtusest,</li> <li>• või hüpoalbumineemia &lt; 30 g/l protrombiini suhte vähenemisega &lt; 70%.</li> </ul>	
Mõni muu CTCAE 3. või 4. astme toksilisus**, mis võib olla seotud Lutathera raviga.	

\*Samaaegne aminohapete infusioon on alati manustatud täisannuses (vt lõik 4.4).

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

## Joonis 1. Annuse muutmise juhiste skeem



### *Eripopulatsioonid*

#### Eakad

Kliinilise kogemuse käigus ei ole leitud eakate ja nooremate patsientide ravivastustes erinevusi. Kuid kuna eakatel patsientidel ( $\geq 70$ -aastased) on kirjeldatud hematotoksilisuse esinemise suurenenud riski, on soovituslik antud populatsiooni sagedamini jälgida kiire annuse korrigeerimise (DMT) võimaldamiseks.

#### Neerukahjustus

Manustatavat aktiivset kogust tuleb hoolikalt kaaluda kuna antud patsientidel on võimalik suurem kokkupuude kiirgusega. Luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi farmakokineetilist profiili tõsise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens  $< 30$  ml/min) patsientidel ei ole veel uuritud, seega ravi Lutatheraga on nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kuna see ravim teadaolevalt eritub põhiliselt neerude kaudu, tuleb kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsiente ravi ajal sagedamini jälgida.

Täiendavat teavet neerukahjustusega patsientide ravi kohta vt tabel 5 lõigus 4.2 ja lõik 4.4.

#### Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidele manustatavat aktiivset kogust tuleb hoolikalt kaaluda kuna antud patsientidel on võimalik suurem kokkupuude kiirgusega. Luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi farmakokineetilist profiili tõsise maksakahjustusega patsientidel ei ole veel uuritud, seega antud patsiente ei soovitata Lutatheraga ravida.

Täiendavat teavet kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi kohta vt tabel 5 ja lõik 4.4.

#### Lapsed

Lastel ei ole GEP-NET-de (v.a neuroblastoom, neuroganglioblastoom, feokromotsütoom) ravi Lutatheraga asjakohane.

#### Manustamisviis

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

Lutatherat tuleb manustada aeglase veenisisesse infusioonina ligikaudu 30 minuti jooksul, samaaegselt manustatakse kontralateraalse veenisisesse infusioonina aminohapete lahust. Seda ravimit ei tohi süstida boolusena.

Premedikatsiooniks tuleb antiemeetikume süstida 30 minutit enne aminohapete lahuse infusiooni alustamist.

Lutathera manustamiseks soovitatav infusioonimeetod on gravitatsioonimeetod. Manustamise ajal tuleb rakendada soovitatavaid ettevaatusabinõudeid (vt lõik 6.6).

Lutatherat tuleb manustada otse originaalmahutist. Vial ei tohi avada ega lahust üle kanda teise anumasse. Manustamise ajal tuleb kasutada ainult ühekordselt kasutatavaid materjale.

Ravimit tuleb infundeerida intravenoosse kateetri abil, mis asetatakse veeni ainult selle infusiooni ajaks.

#### *Nõuded*

##### Viaali säilitamine

- Kas polümetüülmetakrülaadist (PMMA) valmistatud mahutis, mis on läbipaistev radioprotektiivne anum, mis võimaldab viaali otsest visuaalset kontrollimist,
- või pliikonteineris, kus Lutathera tarnitakse.

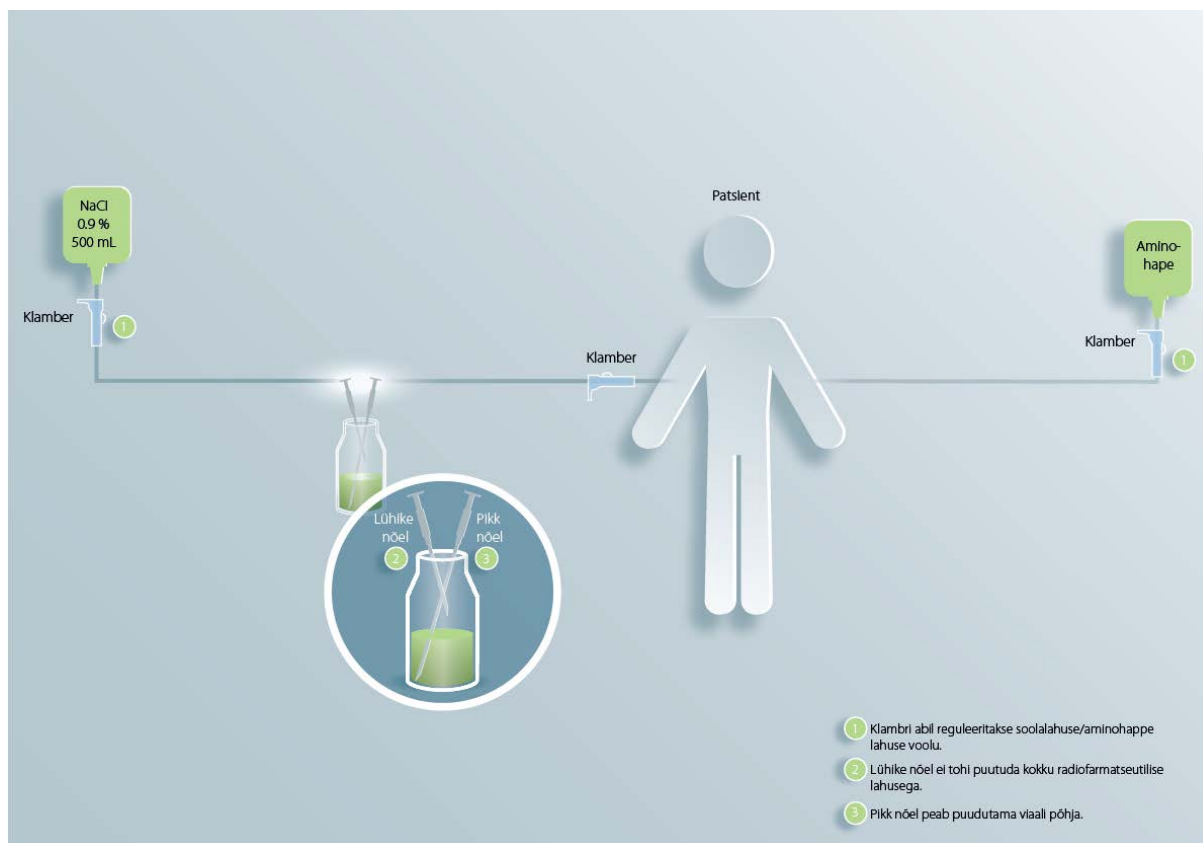
##### Toa ja seadmete ettevalmistus:

- Manustamisruum:
  - Et vältida juhuslikku saastumist, peavad põrand ja mööbel olema pehmepaberiga kaetud
- Manustatavad ravimid:
  - Üks Lutathera viaal
  - Üks kott naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (500 ml)
  - Aminohapete lahuse kott(-id)
  - Antimeetikumid
- Hooldusvahendid ja -seadmed:
  - Kaks (2) infusiooni statiivi
  - Üks (1) pikk nõel (90-100 mm)
  - Üks (1) lühike nõel
  - Kaks (2) intravenoosset gravitatsiooniinfusioonisüsteemi koos klambriga voolu reguleerimiseks või peatamiseks (üks Lutathera jaoks, teine aminohapete lahuse manustamiseks)
  - Kaks (2) perifeerset intravenoosset plastikkateetrit
  - Üks (1) steriilne torujuhe, millel on klamber voolu reguleerimiseks või peatamiseks
  - Tangide paar (Lutathera viaali käsitlemiseks)
  - Kalibreeritud radioaktiivsuse mõõtmise süsteem ja Geigeri loendur, et jälgida Lutathera radioaktiivsust

##### Lutathera viaali torustiku ühendamise juhend (vt joonis 2):

- Infusioonitorusid tuleb eelnevalt täita naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja seejärel ühendada patsiendi käele eelnevalt paigaldatud veenikateetriga.
- Infusioonisüsteem peab olema ühendatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse kotiga ja eeltäidetud klambri avamise teel.
- Lühike nõel tuleb sisestada Lutathera viaali, nii et see ei puutuks kokku radiofarmatseutilise lahusega. See ühtlustab rõhku ning sellega alandab lekkimise riski.
- Seejärel tuleb lühike nõel ühendada eelnevalt täidetud infusioonisüsteemiga.
- Pikk nõel tuleb ühendada eelnevalt täidetud infusioonitoruga ja seejärel sisestada Lutathera viaali, nii et see puudutaks viaali põhja. See võimaldab radiofarmatseulist lahust täies mahus kätte saada.
- Radiofarmatseutilise lahuse voolu tuleb reguleerida klambritega.

## Joonis 2. Gravitatsiooni infusioonimeetod - torude ühendamise skeem



### Manustamisprotseduur (gravitatsioonimeetod)

Infusiooni ajal suurendab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse vool rõhku Lutathera viaalis, hõlbustades sellega Lutathera voolu patsiendile paigaldatud veenikateetrisse.

Infusiooni ajal on soovituslik jälgida tähtsaid elulisi näitajaid.

1. Patsiendi perifeersetesse veenidesse tuleb sisestada kaks intravenooset plastikkateetrit, üks kummalgi käel.
2. Kateetrid tuleb ühendada infusioonisüsteemiga (üks Lutathera jaoks, üks aminohapete lahuse jaoks).
3. Antiemeetiline ennetav ravim tuleb manustada 30 minutit enne aminohapete lahuse infusiooni alustamist.
4. Aminohapete lahuse manustamist tuleb alustada 30 minutit enne Lutathera infusiooni, infusioonikiirusega 250...550 ml/h (sõltuvalt lahuse tüübist). Aminohapete lahust tuleb manustada 4 tunni jooksul. Infusioonikiirused alla 320 ml/h ei ole soovitatud kommertsiaalsete aminohapete lahuste kasutamisel. Aminohapete lahuse infusiooni ajal tekkinud tõsise iivelduse või oksendamise korral võib manustada teistsuguse farmakoloogilise klassi antiemeetikumi.
5. Radioaktiivsust Lutathera viaalis tuleb mõõta vahetult enne infusiooni alustamist, kasutades kalibreeritud radioaktiivsuse mõõtmise süsteemi.
6. Lutathera infusiooni peaks alustama 30 minutit pärast aminohapete lahuse infusiooni alustamist, infusioonikiirusega ligikaudu 400 ml/h (infusioonikiirus on viitemäär ja seda saab kohandada vastavalt patsiendi venoossele seisundile). Lutatherat tuleks manustada 20 kuni 30 minuti jooksul. Kogu infusiooni ajal tuleb säilitada konstantne viaalisisene rõhk. Lutathera manustamist tuleb alustada kõigepealt patsiendi perifeerse veeniga ühendatud infusioonitoru avamisega ja seejärel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse kotiga ühendatud infusioonisüsteemi avamisega. Statiivi kõrgust tuleb reguleerida, et kompenseerida mistahes viaalisesese rõhu suurenemist või vähenemist. Patsiendi käsivarre asendi muutmist tuleb võimalusel vältida (liigne painutamine või sirutamine võib viia veeni kompressioonini).
7. Lutathera voolu viaalist patsiendini tuleb jälgida kogu infusiooni vältel. Varsti pärast infusiooniga alustamist tuleb patsiendi rindkere kohalt mõõta Geigeri loenduri abil radioaktiivsuse emissiooni, et kontrollida Lutathera esinemist vereringes. Radioaktiivsuse

emissiooni edasised kontrollid patsiendi rindkerelt ja viaalilt tuleb läbi viia ligikaudu iga 5 minuti järel. Infusiooni ajal peab patsiendi rindkere radioaktiivsuse emissioon pidevalt suurenema ning Lutathera viaalis peaks samal ajal emissioon vähenema.

8. Täieliku manustamise tagamiseks tuleb Lutathera viaali hoida ühtlase surve all. Lahuse tase viaalis peab kogu infusiooni vältel olema konstantne.  
Lahuse taseme visuaalset kontrollimist tuleb manustamise ajal korrata kas otsese visuaalse vaatlusena (kui kasutatakse PMMA konteinerit) või kasutada tangide paari viaali käsitlemiseks, kui kasutatakse pliist transpordikonteinerit.
9. Infusioon tuleb peatada, kui radioaktiivsuse emissioon viaalist jääb stabiilseks mitme minuti vältel (või kahe järjestikuse mõõtmise ajal). See on ainus parameeter protseduuri lõpetamiseks. Infusioonilahuse valmistamiseks vajaliku naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse maht võib varieeruda.
10. Manustatud koguaktiivsus on võrdne viaali aktiivsusega enne infusiooni algust miinus viaali aktiivsus pärast infusiooni lõppu. Mõõtmised tuleb läbi viia, kasutades kalibreeritud süsteemi.

Järgnevas tabelis on kokkuvõtlikult esitatud nõutavad protseduurid Lutathera ravi manustamiseks gravitatsioonimeetodil:

**Tabel 6. Antiemeetikumi, aminohapete lahuse ja Lutathera manustamisprotseduur**

Manustatavad ained	Algusaeg (min)	Infusioonikiirus (ml/h)	Kestvus
Antiemeetikumid	0	-	boolus
Aminohapete lahus, kas ekstemporaalselt kokku segatud (1 l) või kommertsiaalsed (1,5 l kuni 2,2 l)	30	250–550 (kaubanduslikel lahustel mitte aeglasemalt kui <320 ml/h)	4 tundi
Lutathera naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega	60	400	20 kuni 30 minutit

Ravimpreparaadi manustamiseelseid juhiseid vt lõik 12.

Patsiendi ettevalmistamist vt lõik 4.4.

Soovitavaid meetmeid ekstravasatsiooni korral vt lõik 4.4.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine suhtes, 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

#### Patsiendid riskifaktoritega

Patsient, kellel esineb ükskõik milline allpool toodud seisunditest, omab suuremat ohtu kõrvaltoimete tekkeks. Seetõttu on soovitatav antud patsiente ravi ajal sagedamini jälgida. Palun vaadake tabelit 5 annust modifitseeriva toksilisuse puhul.

- Neerude või kuseteede morfoloogilised kõrvalekalded;
- Kusepidamatus;
- Kerge kuni mõõdukas krooniline neeruhaigus, kreatiniini kliirens  $\geq$  50 ml/min;
- Eelnev keemiaravi;
- Hematoloogiline toksilisus, mis on enne ravi alustamist suurem või võrdne 2. astmega (CTCAE), välja arvatud lümfopeenia;
- Luumetastaasid;



- Eelmised onkoloogilised radiomeetrilised teraapiad <sup>131</sup>I-ühenditega või mis tahes muude varjestamata radioaktiivsete allikatega ravi;
- Muud pahaloomulised kasvaja haigusloos, välja arvatud juhul, kui patsient on remissioonis vähemalt viis aastat.

Arvestades Lutathera toimemehhanismi ja tolerantsusprofiili (vt lõik 4.8), ei ole soovitatav ravi alustada järgmistel juhtudel:

- Eelmine väline kiiritusravi, mis hõlmas üle 25% luuüdist;
- Raske südamepuudulikkus, NYHA III või IV klass ;
- Neerupuudulikkus kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min;
- Kahjustatud hematoloogiline funktsioon, kas Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dl), vereliistakud < 75 G/L ( $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) või leukotsüüdid < 2 G/L ( $2000/\text{mm}^3$ ) (välja arvatud lümfoopenia);
- Maksafunktsiooni kahjustus kas üldbilirubineemiaga > 3 korda üle normi ülemise piiri või albumineemia < 30 g/l ja protrombiini suhe vähenenud < 70%;
- Patsiendid, kelle kasvaja vistseraalsed kolded on somatostatiini retseptoritele negatiivsed või osaliselt negatiivsed (kasvaja omastamisvõime skoor < 2) vastavalt somatostatiini retseptorite visualiseerivale uuringule.

Kui arst otsustab siiski ravi alustada, tuleb patsiendile anda selge teave Lutathera manustamise riskidest. Annustamist võib kohandada vastavalt patsiendi seisundile arsti äranägemise järgi.

#### Kasulikkuse ja riski individuaalne hindamine

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

#### Neerude kaitsmine ja neerukahjustus

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

Lutathera annuse kohandamise korral ei ole soovitatav aminohapete lahuse kogust vähendada. Patsiente tuleb julgustada tühjendama põit nii tihti kui võimalik aminohapete manustamise ajal ja tund aega pärast manustamise lõpetamist.

Seerumi kreatiniini sisalduse ja arvutatud kreatiniini kliirensi alusel määratud neerufunktsiooni tuleb hinnata enne ravi, ravi ajal ning vähemalt esimesel ravijärgsel aastal (vt lõik 4.2).

Teavet kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel vt lõik 4.2.

#### Maksapuudulikkus

Kuna paljudel patsientidel, kellele on näidustatud Lutathera ravi, esinevad maksas metastaasid, võib muutunud maksafunktsiooni algväärtustega patsientide jälgimine olla tavaline. Seega on soovituslik ravi ajal jälgida seerumi ALAT, ASAT, bilirubiini ja albumiini.

Teavet kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel vt lõik 4.2.

#### Iiveldus ja oksendamine

Raviga seotud iivelduse ja oksendamise vältimiseks süstitakse intravenoosne antiemeetikumi boolus 30 minutit enne aminohapete lahuse infusiooni alustamist (vt lõik 4.2).

#### Somatostatiini analoogide samaaegne kasutamine

Haiguse sümptomite kontrollimiseks võib vajalikuks osutada külmade somatostatiini analoogide samaaegne kasutamine. Pika toimega somatostatiinide analoogide manustamist tuleb vältida 30 päeva enne Lutathera manustamist. Vajadusel võib patsiente ravida lühiajalise toimega somatostatiini analoogidega 4 nädala jooksul enne Lutathera manustamist kuni 24 tundi enne Lutathera manustamist.

#### Luuüdi funktsiooni ja/või vereanalüüsi häired

Võimalike ebasoodsate kõrvaltoimete tõttu tuleb vereanalüüse jälgida enne ravi ja ravi ajal ning kuni võimaliku toksilisuse kõrvaldamiseni (vt lõik 4.2).

### Müelodüsplastiline sündroom ja äge leukeemia

Hilise algusega müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda leukeemia (ÄL) teket on täheldatud pärast Lutathera ravi lõppu (vt lõik 4.8), tekkides umbes 28 kuud (9...41) MDS puhul ja 55 kuud (32...125) ÄL puhul pärast ravikuuri lõppemist. Selle raviga seotud sekundaarse müeloidse kasvaja (*therapy related secondary myeloid neoplasms*, t-MNs) etioloogia on ebaselge. MDS/ÄL potentsiaalsete riskide ja/või prognoositavate teguritena on välja toodud sellised tegurid nagu vanus > 70 aastat, neerufunktsiooni kahjustus, tsütopeenia baastasemel, eelnev ravikuuride arv, eelnev kokkupuude kemoterapeutikumidega (konkreetselt alküülivate ainetega) ja eelnev kiirgusravi.

### 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: somatostatiini analoogid suurte annustena intravenoosselt, intravenoosne vedelik, kortikosteroidid ja elektrolüütide tasakaaluhäirete korregeerimine kõhulahtisuse ja/või oksendamise korral.

### Tuumori lüüsi sündroom

Pärast ravi luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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

Lutatherat tuleb alati manustada intravenoosse kateetriga, mis on paigaldatud üksnes selle infusiooniks.

Kateetri adekvaatset asendit tuleb kontrollida enne ja pärast infusiooni.

Lutatherat saavat patsienti tuleb hoida teistest eemale nii ravi manustamise ajal kui ka kuni kohaldatavate seadustega ettenähtud kiirguse piirmäärade saavutamiseni - tavaliselt 4-5 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Nukleaarmeditsiini arst peab kindlaks määrama, millal patsient võib haigla kontrollitud alalt lahkuda, st kui kiirguse kokkupuude kolmandate isikutega ei ületa regulatiivseid piirmäärasid.

Patsienti tuleb julgustada urineerima nii palju kui võimalik peale Lutathera manustamist. Patsiente tuleb juhendada infusiooni päeval ja eliminatsiooni hõlbustamiseks ka järgneval päeval jooma märkimisväärses koguses vett (1 klaas iga tund). Samuti tuleb patsienti julgustada iga päev soolesisu tühjendama ja vajadusel kasutama kõhulahtisteid. Uriini ja väljaheidet tuleb käsitleda vastavalt riiklikele eeskirjadele.

Seni kuni patsiendi nahk ei ole saastunud, näiteks infusioonisüsteemi lekkimise või uriinipidamatuse tõttu, ei ole nahalt ja oksemassist radioaktiivset saastumist 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 patsiendi vabastamist peab nukleaararst selgitama vajalikke kiirguskaitse reegleid ja käitumist, mida tuleb järgida pereliikmetega ja kolmandate isikutega suhtlemisel ning lisaks ka üldisi ettevaatusabinõudeid, mida patsient peab pärast ravi järgima igapäevaste toimingute käigus (nagu on kirjeldatud järgmises lõigus ja pakendi infolehel), et vähendada teiste kokkupuudet kiirgusega. 7 päeva jooksul pärast Lutathera manustamist tuleb lähikontakti teiste inimestega piirata ning kokkupuude laste ja rasedate naistega peaks olema igal päeval lühem kui 15 minutit, säilitades samal ajal distantsi vähemalt 1 meeter. Patsiendid peavad magama eraldi magamistoas 7 päeva, mida tuleks rasedate partnerite või laste puhul pikendada 15 päevani.

### 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 jääkradioaktiivsust ja tegelikult manustatud aktiivsust ning lõpuks oleks võimalik kindlaks määrata ka neeldunud doos.

Ekstrasatsiooni piirkond tuleb piiritleda kustumatu pliiatsiga ja võimaluse korral tuleks teha ka pilt.

Samuti on soovitatav registreerida ekstravasatsiooni aeg ja hinnanguline maht.

Lutathera infusiooni jätkamiseks on kohustuslik kasutada uut kateetrit, mille peaks võimalusel paigaldama kontralateralsele venoossele juurdepääsule.

Ekstrasatsiooni poolele ei tohi manustada ühtegi muud ravimpreparaati.

Ravimi leviku kiirendamiseks ja kudedesse stagnatsiooni vältimiseks on soovitatav suurendada verevoolu mõjutatud käe tõstmisega. Sõltuvalt juhtumist tuleks kaaluda ekstravasatsiooni vedeliku aspiratsiooni, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse süstimist või sooja kompressi või kuuma veekoti kasutamist infusioonikohtades, et kiirendada vasodilatatsiooni.

Sümptomid, 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. Ekstrasatsiooni piirkonda tuleb jälgida, kuni patsient on haiglast lahkunud. Sõltuvalt selle raskusastmest tuleb antud sündmus deklareerida kõrvaltoimena.

### Uriinipidamatuslega patsiendid

Esimese 2 päeva jooksul pärast selle ravimi manustamist tuleb radioaktiivse saastatuse leviku vältimiseks järgida erilisi ettevaatusabinõudeid uriinipidamatuslega patsientide käsitlemisel. See hõlmab mis tahes materjali käsitlemist, mis võib olla uriiniga saastunud.

### Ajumetastaasidega patsiendid

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

### Sekundaarsed pahaloolumulised kasvajak

Kokkupuude ioniseeriva kiirgusega on seotud vähi tekkega ning võib põhjustada pärilike defektide teket. Terapeutilisest kokkupuutest tulenev kiirgusdoos võib põhjustada vähktõve ja mutatsioonide esinemissageduse suurenemist. Kõikidel juhtudel on vaja tagada, et kiirgusega kokkupuute oht oleks väiksem kui haigusest endast tulenev oht.

### Erihoiatused

See ravimpreparaat sisaldab kuni 3,5 mmol (81,1 mg) naatriumit annuse kohta. Sellega tuleb arvestada patsientidel, kellel on kontrollitud naatriumiga dieet.

Keskkonnaohuga seotud ettevaatusabinõud on toodud lõigus 6.6.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Somatostatiin ja selle analoogid ühinevad konkureerivalt somatostatiini retseptoritega. Seetõttu tuleb pikatoimeliste somatostatiini analoogide manustamist vältida 30 päeva jooksul enne selle ravimi manustamist. Vajadusel võib patsiente lühitoimeliste somatostatiini analoogidega ravida 4 nädalat kuni 24 tundi enne Lutathera manustamist.

On tõendeid, et kortikosteroidid võivad indutseerida SST2 retseptorite ekspressiooni vähenemist. Seega tuleb Lutathera ravi ajal hoiduda glükokortikosteroidide suurte annuste korduvast manustamisest. Patsiente, kellel on anamneesis krooniline glükokortikosteroidide kasutamine, tuleb hoolikalt hinnata piisava somatostatiini retseptori ekspressiooni suhtes. Ei ole teada, kas glükokortikosteroidide vahel, mida on kasutatud vahelduvalt iivelduse ja oksendamise ära hoidmiseks,

tekib interaktsioone Lutathera manustamise ajal. Seega tuleb glükokortikosteroidide vältida ennetava antiemeetilise ravina. Juhul, kui eelnevad ravid iivelduse ja oksendamise vastu on olnud ebatõhusad, võib üksikut kortikosteroidide annust kasutada, kuid seda ei tohi teha enne Lutathera ravi alustamist ega ühe tunni jooksul peale Lutathera infusiooni lõppu.

Prekliinilised uuringud on näidanud, et Lutathera puudub omadus inhibeerida või oluliselt indutseerida inimese CYP450 ensüüme, tekitada spetsiifilisi interaktsioone p-glükoproteiiniga (väljavoolu transporteriga) ja samuti ka OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ja BCRP transporteritega, mistõttu on märkimisväärne ravimitevaheline interaktsioon vähetõenäoline.

#### **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

Lutathera ravi ajal ja vähemalt sellele järgneva 6 kuu jooksul peale ravi lõppu tuleb raseduse vältimiseks kasutada asjakohaseid meetodeid; see kehtib mõlema sugupoole patsientide kohta.

##### Rasedus

Loomade reproduktiivsuuringuid luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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).

##### Imetamine

Ei ole teada kas luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiid eritub rinnapiima. Ioniseeriva kiirgusega seotud risk imetavale 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi mõjust kummagi soo viljakusele ei ole tehtud. Luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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 krüokonservatsiooni 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 andmete põhjal.

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

Lutathera lüüsi 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%).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimed on loetletud 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 7. Kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest uuringutest teatatud kõrvaltoimete sagedus**

MedDRA Organsüsteemi Klassid (SOC)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>			Konjunktiviit Hingamisteede infektsioon Tsüstiit Pneumoonia Herpes zoster Oftalmiline herpes zoster Gripp Stafülokokkide infektsioonid Streptokokiline bakterieemia
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>		Refraktaarne tsütopeenia koos multilineaarse düsplaasiaga (müelodüsplastiline sündroom)	Äge müeloidleukeemia Äge leukeemia Krooniline müelomonotsütaarne leukeemia
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Trombotsütopeenia <sup>2</sup> Lümfopeenia <sup>3</sup> Aneemia <sup>4</sup> Pantsütopeenia	Leukopeenia <sup>5</sup> Neutropeenia <sup>6</sup>	Refraktaarne tsütopeenia unilineaarse düsplaasiaga Nefrogeenne aneemia Luuüdi puudulikkus Trombotsütopeeniline purpur
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkus
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>		Sekundaarne hüpötüreoidism	Hüpötüreoidism Suhkurtõbi Kartsinoidsündroom Hüperparatüreoidism
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Söögiisu vähenemine	Hüperglükeemia Dehüdratsioon Hüpomagneseemia Hüponatreemia	Hüpoglükeemia Hüpernatreemia Hüpfosfateemia Kasvaja lüüsi sündroom Hüperkaltseemia Hüpokaltseemia Hüpoalbumineemia Metaboolne atsidoos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Unehäired	Ärevus Hallutsinatsioon Desorientatsioon
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Pearinglus Düsgeusia Peavalu <sup>10</sup> Letargia Sünkoop	Formikatsioon Hepaatiline entsefalopaatia Paresteesia Parosmia Unisus Seljaaju kompressioon
<b>Silmakahjustused</b>			Silmakahjustused
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Peapööritus

MedDRA Organsüsteemi Klassid (SOC)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Südame häired		Pikenenud QT elektrokardiogrammil	Kodade virvendus Palpitatsioonid Müokardiinfarkt Stenokardia Kardiogeenne šokk
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon <sup>7</sup> Õhetused Kuumahood Hüpotensioon	Vasodilatatsioon Perifeerne külmus Kahvatus Ortostaatiline hüpotensioon Flebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe	Orofaringeaalne valu Pleuraefusioon Rögaeritus suurenenud Lämbumise tunne
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamise	Kõhu distensioon Kõhulahtisus Kõhuvalu Kõhukinnisus Ülakõhu valu Düspepsia Gastriit	Kuiv suu Kõhupuhitus Astsiit Seedetrakti valu Stomatiit Verioe Ebamugavustunne kõhus Soole obstruktsioon Koliit Äge pankreatiit Rektaalne hemorraagia Meleena Alakõhu valu 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
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihaskoe valu <sup>8</sup> 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 <sup>1</sup>	Süstekoha reaktsioon <sup>11</sup> Perifeersed tursed Valu manustamiskohas Külmavärinad Gripitaoline haigus	Süstekoha mass Ebamugavustunne rindkere Rindkerevalu Püreksia 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

MedDRA Organsüsteemi Klassid (SOC)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
			C-reaktiivse valgu tõus
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>			Küünarluu murd
<b>Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid</b>		Transfusioon	Kõhuõõne drenaaž Dialüüs Seedetrakti sondi sisestamine Stendi paigaldamine Abstsessi dreneerimine Luuüdi võtmine Polüpektoomia
<b>Sotsiaalsed tingimused</b>			Füüsiline puue

<sup>1</sup> Hõlmab asteeniat ja väsimust

<sup>2</sup> Hõlmab trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist

<sup>3</sup> Hõlmab lümfopeeniat ja lümfotsüütide arvu vähenemist

<sup>4</sup> Hõlmab aneemiat ja hemoglobiini vähenemist

<sup>5</sup> Hõlmab leukopeeniat ja valgete vereliblede arvu vähenemist

<sup>6</sup> Hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist

<sup>7</sup> Hõlmab hüpertensiooni ja hüpertensiivset kriisi

<sup>8</sup> Hõlmab artralgiat, jäsemete valu, seljavalu, luuvalu, küljevalu, luu-lihaskonna valu rinnus ja kaelavalu

<sup>9</sup> Hõlmab veres bilirubiini tõusu ja hüperbilirubineemiat

<sup>10</sup> Hõlmab peavalu ja migreeni

<sup>11</sup> Hõlmab süstekoha reaktsiooni, süstekoha ülitundlikkust, süstekoha induratsiooni, süstekoha paistetust

\* Gamma glutamüültransferaasi suurenemine

\*\* Alaniini aminotransferaas

\*\*\* Aspartaadi aminotransferaas

\*\*\*\* Aluseline fosfataas

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Luuüdi toksilisus*

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 radionukliidteraapiad (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.

#### *Nefrotoksilisus*

Luteetsium (<sup>177</sup>Lu) 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 kokkupuudet ravimiga. Enne Lutathera ravi kerge ja keskmise raskusega neerupuudulikkusega patsientidel soovitatakse individuaalset kasu-riski hindamist, lisateavet vt lõik 4.2 (tabel 3) ja lõik 4.4. Lutathera kasutamine on vastunäidustatud tõsise neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3).

#### *Hormonaalsed kriisid*

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis:

**Eesti:** Raviamet, Koduleht: [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee).

## 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. Üleannustamise korral on oodata radiotoksilisusega seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist.

Lutathera kiirgusdoosi üleannustamise korral tuleb neeldumisdoosi 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 parameetreid:

- Hematoloogiline seire: valged verelibled, trombotsüüdid ja hemoglobiin.
- Vere keemiline seire: seerumi kreatiniin ja glükeemia.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised terapeutilised radiofarmatseutikumid, ATC kood: V10XX04

#### Toimemehhanism

Luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidil on kõrge afiinsus somatostatiini 2. alatüübi retseptoritele (sst2). See seondub kasvajakarudele, milles esineb sst2 üleekspressioon.

Luteetsium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) on  $\beta$ kiirgust kiirgav radionukliid, mille maksimaalne kudedesse tungimise sügavus on 2,2 mm (keskmine tungimise sügavus on 0,67 mm), mis on piisav kasvaja sihtrakkude tapmiseks ning piiratud mõjuga normaalsetele naaberrakkudele.

#### Farmakodünaamilised toimed

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

NETTER-1 III faasi uuring oli mitmekeskuseline stratifitseeritud avatud randomiseeritud võrreldava kontrolliga paralleelse rühma uuring, milles võrreldi omavahel ravi Lutatheraga (4 annust 7400 MBq iga 8 nädala järel) koos aminohapete lahusega ning parimat toetavat ravi (*best supportive care*, BSC; pikatoimelise vabanemisega [*long acting release*, LAR] oktreotiidi 30 mg iga 4 nädala tagant sümptomite kontrollimiseks, asendatud lühitoimelise oktreotiidiga 4 nädalat enne Lutathera manustamist) suures annuses LAR oktreotiidiga (60 mg iga 4 nädala tagant), mitteopereerivate progresseeruvate somatostatiini retseptoritele positiivsete kesksõle halvaloomuliste kasvajatega patsientidel. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), mida hinnati sõltumatute radioloogiliste uuringute põhjal soliidtuumorite ravivastuse kriteeriumide alusel (*response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST 1.1). Sekundaarsed 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 elukvaliteeti (*quality of life*, QoL).

Kakssada kolmkümmend üks (231) patsienti said randomiseeritult kas Lutatherat (n = 117) või oktreotiidi LAR-i (n = 114). Demograafilised, samuti patsiendid ja haiguste tunnused olid väga tasakaalustatud rühmade vahel, vanuse mediaaniga 64 aastat ja üldpopulatsioonist 82,1% olid heledanahalised.

Statistilise analüüsi viimase protokollipõhise PFS-i lõpus (lõpu kuupäev 24. juuli 2015) oli tsentraalselt kinnitatud haiguse progresseerumise või surmade arv Lutathera grupis 21 ja LAR oktreotiidi rühmas 70 (tabel 8). PFS-id erinesid märkimisväärselt ( $p < 0,0001$ ) ravigruppide vahel. Analüüsi ajal ei saavutatud Lutathera rühmas PFS-i mediaani, samal ajal kui LAR oktreotiidiga oli



mediaan 8,5 kuud. Lutathera riskide suhe oli 0,18 (95% CI: 0,11... 0,29), mis näitab, et patsiendil on progresseerumise või surma risk 82% võrra väiksem võrreldes LAR oktreotiidiga.

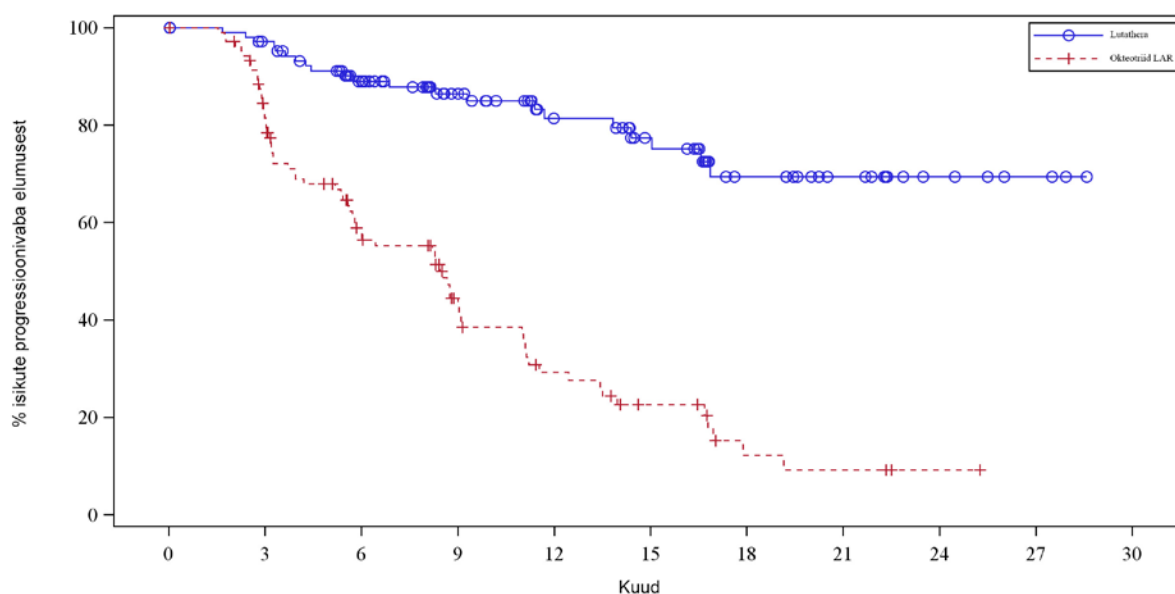
**Tabel 8. PFS, mida täheldati NETTER-1 III faasi uuringus kesksuole progresseeruva pahaloolumulise kasvajaga patsientidel – lõpu kuupäev 24. juuli 2015 (täielik analüüside komplekt (FAS), N=229)**

	Ravi	
	Lutathera	Oktreotiid LAR
N	116	113
Patsiendid	21	70
Tsenseeritud patsiendid	95	43
Keskmine kuud (95%-CI)	Ei jõutud	8,5 (5,8 ; 9,1)
Log-rank testi p-väärtus	<0,0001	
Riskide 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), mille lõpu kuupäev on 24. juuli 2015, on kujutatud joonisel 3.

**Joonis 3. PFS Kaplan Meieri kõverad kesksuole progresseeruva pahaloolumulise kasvajaga patsientidel - lõpu kuupäev 24. juuli 2015 (NETTER-1 III faasi uuring; FAS, N=229)**



Statistilise *post-hoc* analüüsi lõpus (30. juuni 2016) oli tsentraalselt kinnitatud haiguse progresseerumise või surmade arv Lutathera grupis 30 ja LAR oktreotiidi rühmas 78 (tabel 9). PFS-id erinesid märkimisväärselt ( $p < 0,0001$ ) ravigruppide vahel. Lutathera PFSi mediaan oli 28,4 kuud, samal ajal kui LAR oktreotiidiga oli mediaan 8,5 kuud. Lutathera riskisuhe oli 0,18 (95% CI: 0,14 ... 0,33), mis näitab, et patsiendil on progresseerumise või surma risk 79% võrra väiksem võrreldes LAR oktreotiidiga.

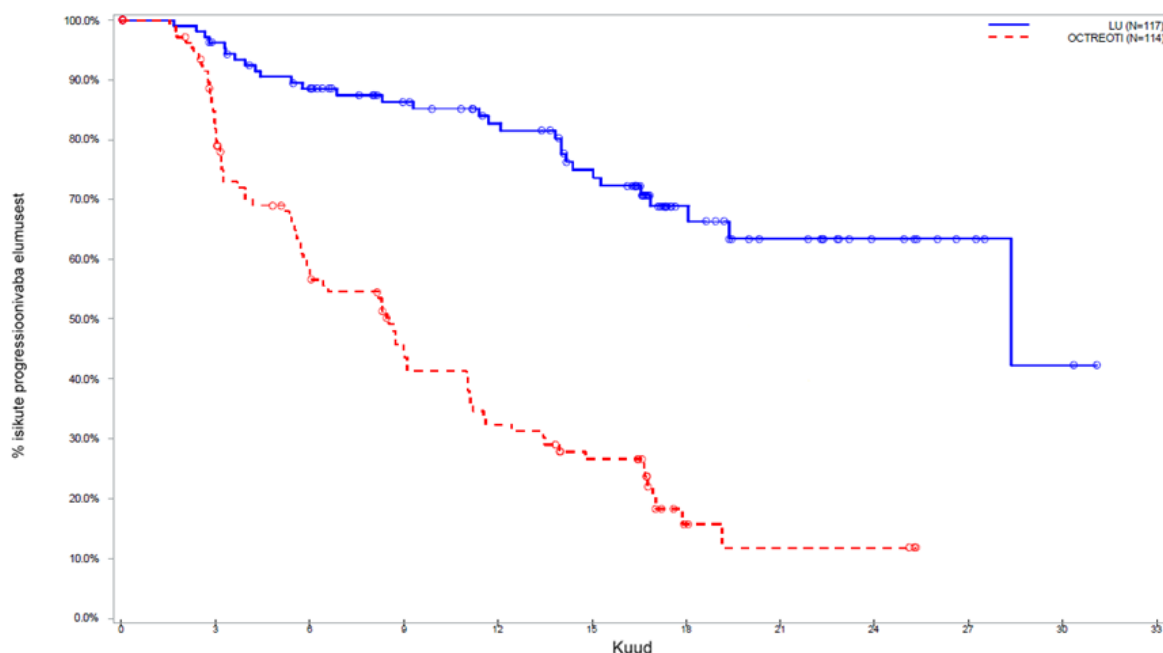
**Tabel 9. PFS, mida täheldati NETTER-1 III faasi uuringus kesksuole progresseeruva pahaloolumulise kasvajaga patsientidel – lõpu kuupäev 30. juuni 2016 (täielik analüüside komplekt (FAS), N=231)**

	Ravi	
	Lutathera	Oktreotiid LAR
N	117	114
Sündmustega patsiendid	30	78
Tsenseeritud patsiendid	87	36
Kuude mediaan (95%-CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Logaritmiline astaktesti p-väärtus	<0,0001	
Riskide suhe (95%-CI)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: patsientide arv, CI: usaldusvahemik

PFS Kaplan-Meieri graafik täieliku analüüsi komplektiga (FAS), mille lõpu kuupäev on 30. juuni 2016, on kujutatud joonisel 4.

#### Joonis 4. PFS Kaplan Meieri kõverad kesksöole progresseeruva pahaloomulise kasvajaga patsientidel - lõpu kuupäev 30. juuni 2016 (NETTER-1 III faasi uuring; FAS, N=231)



Üldise elulemuse OS osas oli vahepealse analüüsi ajal (24. juuli 2015) 17 surma Lutathera grupis ja 31 LAR oktreotiidi 60 mg grupis ning ohuteguri väärtus 0,459 oli Lutathera kasuks, kuid see ei saavutanud statistiliselt olulist tähtsust vahepealse analüüsi ajal (HR 99,9915% CI: 0,140; 1,506). OS mediaan oli 27,4 kuud LAR oktreotiidi grupis ning ei saavutatud Lutathera grupis. Uuendus, mida tehti umbes ühe aasta pärast (30.06.2016), näitas sarnast trendi 28 surmaga Lutathera grupis ja 43 surmaga LAR oktreotiidi 60 mg grupis, HR-ga 0,536, ja OS mediaaniga 27,4 kuud oktreotiid grupis ning mis oli jäi saavutamata Lutathera grupis. Lõplik OS analüüs on ettenähtud pärast 158 kumuleeruvat surma.

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 kasvajat mooduli (EORTC QLQ-GI.NET-21) abil.

Tulemused viitavad, et Octreotide LARi rühma patsientidega võrreldes paranes Lutatheraga ravitud patsientide üldine tervisega seotud elukvaliteet kuni 84. nädalani.

Erasmus I/II faasi uuring oli ühekeskuseline ühe grupiga avatud uuring, et hinnata Lutathera efektiivsust (7400 MBq neljakordsel manustamisel iga 8 nädala tagant) aminohapete lahusega koosmanustamisel somatostatiini retseptoritele positiivsete kasvajatega patsientidel. Antud uuringus osalenud patsientide keskmine vanus oli 58,4 aastat. Enamus patsiente olid hollandlased (811), kellest

ülejäänud (403) olid Euroopa või mõne muu riigi kodanikud. Põhilised analüüsid olid teostatud 811 Hollandi patsiendil somatostatiini retseptoritele positiivsete erinevate tuumorite tüüpidega. ORR (kaasa arvatud täieliku vastusega (*complete response*, CR) ja osalise vastusega (*partial response*, PR) ning vastavalt RECIST kriteeriumitele) ja ravivastuse kestvus (*duration of response*, DoR) FAS Hollandi gastroenteropankreatilise (GEP) ja bronhiaalse NET-i (360 patsienti) populatsioonide jaoks, samuti ka tuumori tüüpide kaupa on välja toodud tabel 10.

**Tabel 10. 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*	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
Eessool**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28%	85%	22,3	0,0	38,0
Kesksool	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27%	41%	15,3	10,5	17,7
Tagasool	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 = objektiivne vastus (CR + PR); DoR = vastuse kestus  
\* Sisaldab: eessool, kesksool ja tagasool; \*\* Eessoole NET, v.a bronhide ja pankrease haigused

Madalmaade FASi üldine keskmine PFS ja OS koos GEP ja bronhiaalsete NET-dega (360 patsienti) ja ka kasvaja tüüpide kohta on esitatud tabel 11.

**Tabel 11. PFS ja OS, 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*	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
Eessool**	12	43,9	10,9			21,3	
Kesksool	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Tagasool	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = progressioonivaba elulemus; OS = üldine elulemus

\* Sisaldab: eessool, kesksool ja tagasool; \*\* Eessoole 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. PFS patsientide alagruppide vahel, nendel kes said samaaegset LAR oktreotiidi (25,4 kuud [95% CI 22,8...30,6]) ravi võrreldes nendega, kes ei saanud samaaegset LAR oktreotiidi (30,9 kuud [95% CI 25,6...34,8]) ravi, olulist statistilist 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, neuroganglioblastoom, feokromotsütoom) (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Ravimit manustatakse intravenoosselt ja see on otsekohe ja täielikult biosaadav.

### Omastamine organis

4. tunnil pärast manustamist neeldub luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiid neerudesse, kasvaja kolletesse, maksa ja põrna ning mõnedel patsientidel ajuripatsisse ja kilpnäärmesse. Koosmanustamine aminohapete lahusega vähendab ravimi neeldumist neerudes, parandades radioaktiivsuse eliminatsiooni (vt lõik 4.4). Biojaotuvuse uuringud näitavad, et luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiid eritub verest kiiresti.

Analüüs, mis viidi läbi inimese plasmaga, et määrata kindlaks mitteradioaktiivse ühendi (luteetsium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi seondumine plasmavalkudega, näitas, et ligikaudu 50% ühendist on seotud plasmavalkudega.

Luteetsiumi transkelatsiooni luteetsium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidist seerumi valkudesse ei ole täheldatud.

### Biotransformatsioon

NETTER-1 III faasi dosimeetria, farmakokineetiliste ja EKG alamuuringusse kuuluva 20 patsiendi uriiniproovide analüüsist ilmneb, et luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi metaboliseeritakse halvasti ja ta 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 luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi radiokeemiline puhtus lähedane 100% (madalaim radiokeemiline puhtusaste oli suurem kui 92%), mis näitab, et ühend elimineeritakse uriiniga peamiselt intaktse ühendina.

Need leiud kinnitavad, mida varem täheldati ka Erasmus I/II faasi uuringus, kus ühel patsiendil, kes sai 1,85 MBq luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi, näitas uriiniproovi HPCL analüüs 1 tund pärast luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi manustamist, et põhiosa ainest (91%) eritus muutumatul kujul. Antud leide toetavad *in vitro* metabolismi andmed inimese hepatotsüütidest, kus ei täheldatud luteetsium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi metaboolset lagunemist.

### Eritumine

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

### Eakad:

Eakate patsientide ( $\geq 75$ -aastased) ei ole farmakokineetiline profiil ei ole teada. Andmed puuduvad.

## **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 ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotiid) testimisel rottidel ja koertel ühe veenisisesse süstina annustes kuni 20 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (rotid) ja 3200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (koerad), oli ühend mõlemas liigiisendis hästi talutav ning surmasid ei täheldatud. Nelja korduva manustamise tagajärjel, üks kord iga 2 nädala tagant 1250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  külma ühendiga rottidele ja 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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, genotoksilisuse mittekliiniliste uuringute andmetele, ei oma külm ühend (mitterradioaktiivne luteetsium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oksodotreotiid) märkimisväärset ohtu inimestele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Äädikhape  
Naatriumatsetaat  
Gentisiinhape  
Askorbiinhape

Penteethape  
Naatriumkloriid  
Naatriumhüdroksiid  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 4.2.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

72 tundi kalibreerimise kuupäevast ja kellaajast.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, ioniseeriva kiirguse eest kaitsmiseks (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 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 juhendi leidmiseks vt lõik 12.

Kui ravimpreparaadi valmistamise mis tahes etapis saab konteiner kahjustada, ei tohi neid kasutada.

Manustamisprotseduurid peavad tagama minimaalse ravimpreparaadi saastumise ja personali kiiritamise riski. Sobivate kiirguskaitsevahendite kasutamine on kohustuslik.

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

Radiofarmatseutiliste preparaatide manustamine ohustab teisi isikuid lisaks preparaadile, uriini-, okse-, verepirtsmetest jm eralduv kiirgus. Seega tuleb rakendada riiklikele õigusaktidele vastavaid kiirguskaitse ettevaatusabinõudeid.

Pinna doosikiirgus ja akumuleerunud kiirgusdoos sõltuvad mitmetest faktoritest. Seetõttu on kiirguse mõõtmine tööajal ja -kohal kriitiline ja neid tuleb teha personali üldise kiirgusdoosi võimalikult täpseks määramiseks. Meditsiinitöötajatel on soovituslik piirata lähedast kontakti patsiendiga, kellele

on süstitud Lutatherat. Patsientide jälgimiseks on soovitatav kasutada telemonitoride süsteemi . Arvestades <sup>177</sup>Lu pikka poolestusaega, on eriti oluline vältida seespidist saastumist. Otsese kokkupuute vältimiseks radiofarmatseutikumiga (viaali/süstlaga) on vajalik kasutada kõrge kvaliteediga kaitsekindaid (lateks/nitriil). Kiirgusega kokkupuute minimaliseerimiseks tuleb alati rakendada aja, kauguse ja kaitse põhimõtteid (vähendada viaali manipulatsioone ja kasutada materjale, mis on tootja poolt kaasa pandud).

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 lähedastele pereliikmetele või üldisele populatsioonile, . Seega tuleb kinni pidada kiirguskaitse reeglitest (vt lõik 4.4). Vastavalt riiklikele juhiste tuleb patsientidest erituvate radioaktiivsete ainetega saastumise vältimiseks rakendada sobilikke ettevaatusabinõusid .

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1226/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

## **11. DOSIMEETRIA**

Kliinilistes uuringutes tehtud dosimeetrilistel mõõtmisel tehti Lutathera ravi kohta järgmised järeldused:

- Luuüdi on kriitiline organ, kuid soovitatava Lutathera kumulatiivse annusega 29 600 MBq (7400 MBq 4. manustamiskorral) ei näidanud Erasmus I/II faasi ja NETTER-1 III faasi uuringutes korrelatsiooni hematoloogilise toksilisuse ja kogu manustatud radioaktiivsuse ega luuüdisse neeldunud annuse vahel.
- Neerud ei ole kriitilised organid, kui tehakse sobivate aminohapete lahuse kaasinfusioon.

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 12. NETTER-1 III faasi uuringu luteetsium (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotiidi neeldunud annuse hinnang (Olinda väljund)**

Organ	Organites neeldunud annus (mGy/MBq) (n = 20)	
	Keskmine	SD
Neerupealised	0,04	0,02
Aju	0,03	0,02
Rinnad	0,03	0,01
Sapipõie sein	0,04	0,02
Jämesoole alaosa sein	0,03	0,02
Peensool	0,03	0,02
Mao sein	0,03	0,02
Jämesoole ülaosa sein	0,03	0,02
Südame sein	0,03	0,02
Neerud	0,65	0,29
Maks	0,49	0,62
Kopsud	0,03	0,01
Lihased	0,03	0,02
Munasarjad	0,03	0,01
Pankreas	0,04	0,02
Punene luuüdi	0,03	0,03
Osteogeensed rakud	0,15	0,27
Nahk	0,03	0,01
Põrn	0,85	0,80
Munandid	0,03	0,02
Tüümus	0,03	0,02
Kilpnääre	0,03	0,02
Kusepõie sein	0,45	0,18
Emakas	0,03	0,01
Kogu keha	0,05	0,03

\*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

### Kvaliteedikontroll

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida kahjustuste ja saastumise tuvastamiseks ning kasutada tohib vaid selgeid lahuseid, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Visuaalne kontroll tuleb teostada kiirguskaitse tagamiseks varjestatud ekraani tagant. Vial ei tohi olla avatud.

Kui ravimpreparaadi valmistamise mis tahes etapis saab konteiner kahjustada, ei tohi seda kasutada.

Kasutades sobivat kalibreerimissüsteemi tuleb vial radioaktiivsust mõõta enne infusiooni, kinnitamaks, et manustatav radioaktiivsus võrdub infusiooni ajal planeeritud doosiga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

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 Piero Maroncelli 40/42  
47014  
Meldola (FC)  
Itaalia

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

## **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.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **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 kokkupuutel peptiidretseptori radionukliidraviga, ning anda teavet vajalike ettevaatusabinõude kohta, mis on vajalikud enda ja teiste ümbritsevate inimeste tarbetu kokkupuute 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 järgnevaid võtmelemente:

- Lühike sissejuhatus 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 kokkupuudet 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 VARJUSTUSEGA KONTEINER

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lutathera 370 MBq/ml infusioonilahus  
Luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

#### 3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumatsetaat, gentisiinhape, askorbiinhape, penteethape, naatriumkloriidi 9 mg/ml süstevedelik, 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)

Üheannuseline viaal.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne.

#### 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**

Kõlblik kuni: {PP.KK.AAAA hh:mm UTC}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, ioniseeriva kiirguse eest kaitsmiseks (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  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1226/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii:

**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  
Luteetsium (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotiid  
Intravenosseks manustamiseks

**2. MANUSTAMISVIIS**

Üheannuseline viaal.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni: {PP KK AAAA hh:mm UTC}

**4. PARTII NUMBER**

Partii:

**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 Piero Maroncelli 40/42  
47014  
Meldola (FC)

Italia

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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiid

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### 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 nuklearmeditsiini arstiga, kes protseduuri eest vastutab.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nuklearmeditsiini 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 kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lutatherat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Lutathera ja milleks seda kasutatakse

Lutathera on radiofarmatseutiline ravim, mida kasutatakse teatud kasvaja raviks (gastroenteropankreatilised neuroendokriinsed kasvajad), mida ei saa teie kehast kirurgiliselt täielikult eemaldada, mis on levinud teie kehas (metastaatilised) ning ei reageeri enam teie praegusele ravile. Selleks, et ravim oleks efektiivne, peab kasvaja 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 arst ja nuklearmeditsiini arst on leidnud, et radiofarmatseutilise preparaadiga teostatava protseduuri kliiniline kasulikkus kaalub üle kiirgusest põhjustatud ohu.

#### 2. Mida on vaja teada enne Lutathera kasutamist

##### Ärge kasutage Lutatherat:

- kui olete luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui te olete 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 harva tekkida mitu aastat pärast Lutathera ravi lõppu.

Eriline ettevaatus on vajalik Lutathera kasutamisel:

- kui teie neerud või kuseteed pole õigesti arenenud
- kui teil on uriinipidamatus
- kui teil on kerge kuni mõõdukas krooniline neeruhaigus

- kui te olete varem saanud vähivastast ravi (kemoteraapiat)
- kui teil on vererakkude arv kergelt muutunud
- kui teil on luumetastaasid
- kui te olete varem saanud radionukliidravi
- kui teil on viimase 5 aasta jooksul olnud mõni teist tüüpi vähk

Ravi Lutatheraga (luteetsium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotiid) võib kasvajarakkude kiire lagunemise tõttu põhjustada tuumori lüüsi sündroomi. Selle tagajärjel võivad nädala jooksul pärast ravi alustamist ilmned ebanormaalsed vereanalüüside tulemused, ebakorrapärane südametegevus, neerupuudulikkus või krampid. Arst teeb selle sündroomi tekke suhtes jälgimiseks teile vereanalüüse. Kui teil tekivad lihasekrampid, lihasenõrkus, segasus või hingeldus, rääkige sellest oma arstile.

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

- kui te olete saanud 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

### **Lapsed ja noorukid**

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

### **Muud ravimid ja Lutathera**

Kui te võtate, olete hiljuti võtnud või plaanite võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas somatostatiini analooge, glükokortikoide (nimetatakse ka kortikosteroidideks), rääkige sellest oma nuklearmeditsiini arstiga, sest need võivad ravi segada. Kui võtate somatostatiini analooge, võidakse teil paluda ravi lühikeseks perioodiks katkestada ja/või kohandada.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

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

Lutathera on vastunäidustatud rasedatele naistele. Rinnaga toitmist tuleks selle ravimiga ravi ajal vältida. Kui imetamise ajal on vajalik ravi Lutatheraga, tuleb laps rinnapiimast võõrutada. Peate teavitama oma nuklearmeditsiini 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 nuklearmeditsiini arstiga, kes protseduuri eest vastutab.

Ravi ajal Lutatheraga ja vähemalt järgmise 6 kuu jooksul peale ravi lõppu tuleb raseduse vältimiseks kasutada asjakohaseid meetodeid; see kehtib mõlema sugupoole patsientide kohta.

### **Viljakus**

Ravimi ioniseeriv kiirgus võib teie viljakust vähendada. Geneetiku konsultatsioon on soovituslik, kui soovite saada lapsi pärast ravi. Enne ravi võib patsientidele pakkuda sperma või munarakkude külmsäilitamist.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **Lutathera sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab 0,14 mmol (3,2 mg) naatriumi ühe ml kohta. Sellega arvestada patsientidel, kes jälgivad soola taset toidus.

### **3. Kuidas Lutatherat kasutatakse**

Radiofarmatseutiliste preparaatide kasutamist, käsitsemist ja kõrvaldamist reguleerivad ranged seadused. Lutatherat kasutatakse ainult spetsiaalsetes kontrollitud alades. 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 hoida teid kursis oma tegevustega.

Soovitav annus on 7400 MBq (megabekerell, radioaktiivsuse väljendamiseks kasutatud ühik) ühekordse infusioonina, mida manustatakse 4 korda iga 8 nädala tagant.

### **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 teavitab teid, kui saate lahkuda kontrollitud alalt või haiglast.

Lisaks Lutathera manustamisele saate neerude kaitsmiseks aminohapete infusiooni. See võib põhjustada iiveldust ja oksendamist; sümptomite vähendamiseks saate süsti enne ravi alustamist.

### **Protseduuri kestus**

Nuklearmeditsiini arst teatab teile protseduuri tavapärase kestuse.

Ravimi infusioon võtab 20 kuni 30 minutit; kuid täielik manustamise protseduur kestab umbes 5 tundi.

### **Ravi jälgimine**

Ravi Lutatheraga võib mõjutada vereliblesid, maksa ja neeru (vt lõik 4). Sellest tulenevalt palub arst teil regulaarselt teha vereanalüüse, et kontrollida teie sobivust selleks raviks ja võimalikke kõrvaltoimeid. Tulemuste põhjal võib teie arst otsustada vajaduse korral selle ravimi kasutamist edasi lükata või ravi lõpetada.

### **Pärast Lutathera manustamist**

Teil palutakse juua piisavas koguses vett (1 klaas iga tund), mis on vajalik igatunniseks urineerimiseks infusiooni päeval ja järgmisel päeval ning üritage 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.

Arvestades praeguseid teadmisi ja kogemusi selles valdkonnas ning ravimi füüsikalisi ja farmatseutilisi omadusi, on hinnanguliselt teie pereliikmete ja üldise populatsiooni terviseriskid madalad. Siiski peate järgima järgmisi reegleid, et suurendada teiste inimeste turvalisust. Need reeglid tulenevad radioaktiivsuse meditsiinis kasutamise paljude aastate kogemusest ja sisaldavad rahvusvaheliste organisatsioonide soovitusi.

### Üldreeglid

Peate vältima tihedat kontakti inimestega, kes teiega koos elavad, ja püüdke hoida nendest vähemalt ühe meetri kaugusele 7 päeva pärast Lutathera kasutamist.

### WC kasutamine

WC-d peab kasutama istuvas asendis, isegi mehed. On ilmtingimata vajalik kasutada iga kord WC-paberit. Samuti on oluline pesta iga kord käed, et vältida uksenupu saastumist. On tungivalt soovituslik oma soolesisu iga päev tühjendada ning vajadusel kasutada kõhulahtistit. Lisaks, jooge sageli ja üritage urineerida iga tund ravimi saamise päeval ja ka järgmisel päeval. Järgige arsti soovitusi, et kui palju vedelikku peab jooma.

### Kontakt lastega ja rasedate naistega

Tungivalt soovituslik on piirata kontakti laste ja rasedate naistega 7 päeva pärast ravi saamist.

### Abikaasa ja pereliikmed

7 päeva jooksul pärast Lutathera manustamist:

- Magage eraldi voodis vähemalt 1 meetri kaugusel. Kui teie partner on rase, pikendage see aeg 15 päevani.

### Imetamine

Imetamine tuleb peatada. Kui imetamise ajal on Lutathera ravi vajalik, siis tuleb laps rinnapiimast võõrutada.

### Rasedus

Ioniseeriv kiirgus on lootele ohtlik, seega on rasedus vastunäidustatud. Viljakas eas mehed ja naised peavad hoiduma suguühtest, kasutades efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ning ka 6 kuud hiljem.

### Inimesed, kes vajavad täiendavat abi

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, voolikuotsik või mistahes muud esemed, mida teie kehavedelikud võiksid saastada, tuleb tualettruumis koheselt tühjendada ja seejärel puhastada. Kui keegi aitab teil koristada okset, verd, uriini või väljaheidet, peaksid nad kandma plastikkindaid; mis seejärel tuleb visata spetsiaalsesse plastikkotti (vastavalt allpool toodud soovitudele lõigus "Prügi soovitused").

### Nõud ja vannitoa aksessuaarid

Rakendage erilisi ettevaatusabinõudeid 7 päeva jooksul pärast ravi:

- Pärast kasutamist laske kõik salvrätikud ja/või tualettpaber kohe WC potist alla,
- Peske alati oma käed peale WC kasutamist,
- Käige iga päev duši all,
- Laske kõik salvrätikud või mõned muud esemed, mis sisaldavad midagi teie kehast, nagu veri, uriin või väljaheidet otse WC potist alla. Tooted, mida ei saa WC potist alla lasta, nagu menstruaatampoonid ja sidemed, tuleb asetada spetsiaalsetesse plastikkottidesse (vastavalt allpool toodud soovitudele lõigus "Prügi soovitused").
- Peske oma aluspesu, pidžaamad, voodipesu ja kõik riided, mis võivad kokku puutuda teie higi-, vere- või uriiniga, teistest leibkonna liikmete riietist eraldi. Te ei pea kasutama valgendajat ega lisa loputusi.

### Prügi soovitused

Hoidke spetsiifilised plastikprügikotid eraldi muust prügist; hoidke need kotid lastest ja loomadest eemal.

Haiglatöötaja ütleb teile millal ja kuidas nendest prügikottidest lahti saada. Teil võidakse paluda tuua need prügikotid tagasi raviasutusse või 70 päeva pärast võib antud kotte käidelda samal viisil nagu ka muid majapidamisjätmeid.

### Hospitaliseerimine ja erakorraline abi

Juhul kui te vajate erakorralist haiglaravi või planeerimata hospitaliseerimist kolme kuu jooksul pärast ravi, peaksite informeerima meditsiinitöötajaid oma kiirgusravi loomusest, kuupäevast ja annusest. Selle hõlbustamiseks kandke haiglast saadud kokkuvõte endaga alati kaasa.

### Reisimine

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

Nuklearmeditsiini arst teavitab teid, kui peate pärast ravimi saamist võtma tarvitusele mis tahes spetsiaalseid ettevaatusabinõudeid. Kui teil on mis tahes küsimusi, võtke ühendust oma nuklearmeditsiini arstiga.

### **Kui teile anti liiga palju Lutatherat**

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

Kui teil on lisaküsimusi ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma nuklearmeditsiini arstiga, 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 (spetsiaalne rakk, mis aitab 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 või peatada.

Teised kõrvaltoimed hõlmavad: iiveldus ja oksendamine (tavaliselt esimese 24 tunni jooksul) ja vähenenud isu.

Võimalikud hilinenud (> esimesed 24 tundi) kiirguse kõrvaltoimed hõlmavad väsimust.

Lisaks võib ravi tulemusena tekkinud pahaloolumuliste rakkude surm ja lagunemine põhjustada olukorda, kus teil tekib antud rakkudest hormoonide liiga suur vabanemine, suurendades või käivitades neuroendokriinse kasvajaga seotud sümptomeid nagu kõhulahtisus, õhetus ja kuumahood, südame-tegevuse häire, õhupuudustunne jne. Antud sümptomite tekkimisel: informeerige koheselt oma arsti, kes võib paluda teil jääda haiglasse teie edasiseks jälgimiseks ja ravimiseks vastavalt vajadusele.

Allpool on esitatud kõrvaltoimete kokkuvõtte sageduse järjekorras:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

Iiveldus, oksendamine, väsimus, madal trombotsüütide arv (trombotsütopeenia), madal valgete vereliblede arv (lümfopeenia), madal punaliblede arv (aneemia), isu vähenemine, vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenia).

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Madal valgete vereliblede arv (leukopeenia või neutropeenia), lihasvalu, osaline juuste väljalangemine (alopeetsia), kõhu distensioon (puhitustunne), kõhulahtisus, pearinglus, süstekoha reaktsioon või turse, maitsetundlikkuse häired, valu süstimiskohas, peavalu, kõrge või madal vererõhk, perifeerne turse, kõrvalekalded neerude vereproovis (kreatiniini sisalduse suurenemine), kõhuvalu (üldine ja ülakõhus), kõhukinnisus, maksa vereanalüüsi ebanormaalsed tulemused, õhetus ja kuumahood, suurenenud suhkrisaldus veres, minestamine, neerupuudulikkus (sealhulgas äge kahjustus), dehüdratsioon, kõrvetised (düspepsia), veri uriinis, uriiniproovide ebanormaalsed tulemused (seerumvalkude esinemine), kilpnäärme funktsiooni langus, hingeldus, maopõletik (gastrit), ebanormaalselt suures koguses sapipigmendi (bilirubiini) leidumine veres (hüperbilirubineemia), ebanormaalsed vereanalüüsi tulemused (hüpomagneseemia ja hüponatreemia), gripitaolised nähud, külmavärinad, luuüdivähk (müelodüplastiline sündroom), vereülekanne.



### **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Valu, alakõhu valu, ebamugavustunne kõhus, valu seedetraktis, vedeliku ebanormaalne kogunemine kõhtu, soolesulgus (eriti niudesool), orofarüingeaalne valu, suu ja huulte põletik, suu kuivus, hingeldus, ebanormaalne pankrease funktsioon, pankrease äge põletik, käärsoolepõletik, veri väljaheites, mustad väljaheited, ärevus, kiire ja ebaregulaarne südametegevus, südamepekslemine, ebamugavustunne rindkeres, konjunktiviit, silmahaigused, naha kuivus, liigne ja tugev higistamine, üldine sügelus, trombotsütopeeniline purpur, lokaalne ja näo turse, kipitus või nõelatorgete tunne (torked, põletustunne, surisemine või tuimus), maksahaigusest tingitud ajufunktsiooni häired, normist erinevad vereanalüüsi tulemused (hüpernatreemia, hüpofosfateemia, hüperkaltseemia, hüpokaltseemia, hüpoalbumineemia, vähenenud kaaliumisisaldus, karbamiidi sisalduse suurenemine, glükeeritud hemoglobiini hulga suurenemine, hematokriti vähenemine, katehoolamiinide esinemine, c-reaktiivse valgu taseme tõus, kreatiini fosfokinaasi tõus, laktaadi dehüdrogenaasi sisalduse suurenemine), madal veresuhkrutase, kõhupuhitus, uriiniproovide normist erinevad tulemused (leukotsüütide esinemine), paratüreoidhormooni suurenenud sisaldus veres, äge või krooniline ebanormaalne leukotsüütide proliferatsioon, rakkude lõhustamine või hävitamine (kasvaja lüüsi sündroom), palavik, nahalööve, naha kahvatus, perifeerne külmumine, unehäired (unisus), hallutsinatsioonid, kusepidamatuse häired, veresoonte laienemine, peapööritus, ebamugavustunne, kasvaja lagunemisega seotud häired, kaalukaotus, luuüdivähk, luuüdi puudulikkus, põiepõletik (tsüstiit), surm, südameatakk, kopsupõletik, ebatavaline vereplasma kogunemine kopsude ümbruses (pleuraefusioon), suurenenud rõgaeritus, neeru- ja eesnäärme funktsiooni häired, lihasspasmid, kartsinoidsündroom, normist erinev enesetunne, füüsiline puue, desorientatsioon, normist erinev elektrokardiogramm (QT-intervalli pikenemine), kardiogeenne šokk, ortostaatiline hüpotensioon, flebiit, lämbumistunne, vere oksendamine, ebanormaalne sapivool maksast kaksteistsõrmikusse (kolestaas), maksakahjustus või -pais, vere ja teiste kehakudedes ebatavaliselt kõrge happesus (metaboolne atsidoos), sääreluu murd, kirurgilistest/meditsiinilistest protseduuridest on erandjuhtudel teavitatud (polüpektoomia, stentide paigaldamine, gastrointestinaalse toru sisestamine, dialüüs, kõhuõõne drenaaz ja abstsessi drenaaz).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis:

**Eesti:** Ravimiamet, Koduleht: [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee).

Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas säilitada Lutatherat**

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 kõlblikkusaja möödumist, mis on märgitud karbil pärast märget „kõlblik kuni:“.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, kiirguse eest kaitsmiseks.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Lutathera sisaldab

- Toimeaine on luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiid. Üks ml infusioonilahust sisaldab 370 MBq luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oksodotreotiidi kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal.
- Teised koostisosad on: äädikhape, naatriumatsetaat, gentisiinhape, askorbiinhape, dietüleentriamiinpentaäädikhape (DTPA), naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, süstevesi (vt lõik 2 „Lutathera sisaldab naatriumi”).

### Kuidas Lutathera välja näeb ja selle pakendi sisu

Lutathera on selge ja värvusetu infusioonilahus, mida tarnitakse värvitus klaasviaalis, mis on suletud kummikorgiga 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 pakendatud plastikuga kaetud ja pliiga varjestatud konteinerisse.

### Müügiloa hoidja

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
Prantsusmaa

### Tootjad

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 Piero Maroncelli 40/42  
47014  
Meldola (FC)  
Itaalia

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:

**AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,  
LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK**  
Advanced Accelerator Applications  
Tel/Tél/Тел/Сími: + 33 4 50 99 30 70

**IE/UK**  
Advanced Accelerator Applications UK Limited  
Tel: + 44 1761 404 277

**CY, EL**  
BIOKOΣMOΣ AEBE  
Τηλ: + 30 22920 63900

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

**DE**  
Advanced Accelerator Applications Germany GmbH  
Tel: + 49 228 925 8830

**PL**  
Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.  
Tel: + 48 22 572 15 55

**DK, EE, FI, NO, SE**

SAM Nordic

Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

**ES**

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Tel: + 34 97 660 0126

**PT**

Advanced Accelerator Applications (Portugal),

Unipessoal, Lda

Tel: + 351 211 212 018

**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.

**IV LISA**  
**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE**  
**MUUTMISE ALUSED**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet luteetsium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotiidi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Kõigi tuumori lüüsi sündroomi juhtude kumulatiivse ülevaate põhjal tegi müügiloa hoidja kindlaks ühe juhu, kus kirjeldati patsienti, kellel oli soole keskosa kartsinoidtuumor koos peritoneaalsete ja mesenteriaalsete metastaasidega ning dehüdratsioon subiileuse ja mitu kuud kestnud puuduliku suukaudse tarbimise tõttu. Patsient sai Lutatherat kindlaks tegemata kuupäeval ja teadmata annuses. Pärast 10 päeva kestnud Lutathera manustamist patsient hospitaliseeriti ägeda neerukahjustuse tõttu. Ülalnimetatud asjaoludel tekkinud ägeda neerukahjustuse põhjusena teatati tuumori lüüsi sündroomist. Ravi hõlmas viit annust rasburikaasi (teate põhjal) ja teatati täielikust paranemisest. Ravimiohutuse riskihindamise komitee on arvamusel, et kooskõlas teiste <sup>177</sup>Lu-radioligandi sisaldavate ravimitega tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 lisada tuumori lüüsi sündroomi puudutav hoiatus. Vastavalt tuleb uuendada pakendi infolehte.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

### **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Luteetsium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et luteetsium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotiidi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.