

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise 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}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, kohandatakse lahuse mahtu viaalis vahemikus 20,5 ml ja 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 0,497 MeV. Keskmise 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, kellel 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.

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

Aminohapete lahus

Neerude kaitsmiseks tuleb intravenoosselt manustada aminohapete lahust 4 tunni jooksul. Aminohapete lahuse infusiooniga tuleb alustada 30 minutit enne Lutathera infusiooni.

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
L-lüsiini HCl	25 g*
L-arginiini HCl	25 g**
Natriumkloriid 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
L-lüsiini HCl sisaldus	18 ja 25 g vahel*
L-arginiini HCl sisaldus	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	

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

Ravi jälgimine

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

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

Annuse muutmise

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 muutmise
Trombotsütopeenia	2. aste (trombotsüüte < 75...50 x 10 ⁹ /l) ¹	Katkestada ravimi manustamine kuni kõrvaltoime täieliku või osalise taandumiseni (aste 0...1).
	3. aste (trombotsüüte < 50...25 x 10 ⁹ /l)	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).
	4. aste (trombotsüüte < 25 x 10 ⁹ /l)	Kui tekib 2. või kõrgema astme trombotsütopeenia, mille tõttu on vaja ravi 16 nädalaks või pikemaks ajaks edasi lükata, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.
	Korduv 2., 3. või 4. aste	Lõpetada alaliselt ravi Lutatheraga.
Aneemia ja neutropeenia	3. aste (Hb < 8 g/dl) ¹ ; näidustatud on vereülekanne	Katkestada ravimi manustamine kuni kõrvaltoime täieliku või osalise taandumiseni (aste 0, 1 või 2).
	4. aste (eluohtlikud tagajärjed)	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).
	3. aste (neutrofiilide absoluutarv [ANC] < 1,0...0,5 x 10 ⁹ /l)	Kui tekib 3. või kõrgema astme aneemia või neutropeenia, mille tõttu on vaja ravi 16 nädalaks või pikemaks ajaks edasi lükata, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.
	4. aste (ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Kui tekib 3. või kõrgema astme aneemia või neutropeenia, mille tõttu on vaja ravi 16 nädalaks või pikemaks ajaks edasi lükata, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.
	Korduv 3. või 4. aste	Lõpetada alaliselt ravi Lutatheraga.

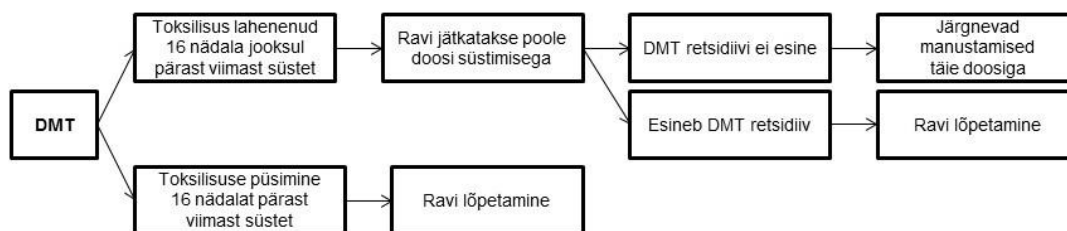
Kõrvaltoime	Kõrvaltoime raskus	Annuse muutmine
Nefrotoksilisus ¹	Määratletakse järgmiselt: <ul style="list-style-type: none"> • kreatiniini kliirens alla 40 ml/min¹, arvatuna Cockcroft-Gaulti valemi abil tegeliku kehakaalu põhjal, või • seerumi kreatiniinisalduse suurenemine 40% algväärtusest, või • kreatiniini kliirensi vähenemine 40% algväärtusest, arvatuna Cockcroft-Gaulti valemi abil tegeliku kehakaalu põhjal. 	<p>Katkestada ravimi manustamine kuni kõrvaltoime täieliku taandumise või algväärtuse taastumiseni.</p> <p>Kõrvaltoime täieliku 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 ravi 16 nädalaks või pikemaks ajaks edasi lükata, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.</p>
	Korduv nefrotoksilisus	Lõpetada alaliselt ravi Lutatheraga.
Hepatotoksilisus	Määratletakse järgmiselt: <ul style="list-style-type: none"> • bilirubineemia rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri (3. või 4. aste)², või • albumineemia² alla 30 g/l koos rahvusvahelise standardsuhtega (INR) > 1,5 	<p>Katkestada ravimi manustamine kuni kõrvaltoime täieliku taandumise või algväärtuse taastumiseni.</p> <p>Kõrvaltoime täieliku 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 ravi 16 nädalaks või pikemaks ajaks edasi lükata, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.</p>
	Korduv hepatotoksilisus	Lõpetada alaliselt ravi Lutatheraga.
Igasugune muu CTCAE* 3. või 4. astme toksilisus, mis võib olla seotud Lutatheraga	3. või 4. aste	<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 toksilisus, mille tõttu on vaja ravi 16 nädalaks või pikemaks ajaks edasi lükata, tuleb ravi Lutatheraga alaliselt lõpetada.</p>
	Korduv 3. või 4. aste	Lõpetada alaliselt ravi Lutatheraga.

¹ Samad piirväärtused on kohaldatavad ka algväärtuste puhul ravi alustamise ajal (vt lõik 4.4).

² Kui samu piirväärtusi täheldatakse ravieelselt, tuleb ravi alustamist kaaluda pärast kasu/riski suhte hindamist (vt lõik 4.4).

* 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 tõsise neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud. Ravi Lutatheraga on vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min (vt lõik 4.3). Ravi Lutatheraga ei soovitata patsientidele ravieelse kreatiniini kliirensiga < 40 ml/min (Cockcroft-Gaulti valemi abil). Annuse kohandamine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle 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 neerukahjustusega 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. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi farmakokineetilist profiili ja ohutust tõsise maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin > 3 korda üle normi ülempiiri, hoolimata ASAT-i aktiivsusest) ei ole uuritud, seega tohib antud patsiente Lutatheraga ravida ainult pärast hoolikat kasu/riski suhte hindamist. Täiendavat teavet kerge kuni mõõduka maksakahjustusega 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 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 antiemeetikumi süstida vähemalt 30 minutit enne aminohapete lahuse infusiooni alustamist, et saavutada maksimaalne antiemeetilise toime vastavalt valitud preparaadi ravimiteabele.

Lutathera manustamiseks soovitatav infusioonimeetod on gravitatsioonimeetod, mida on hiljem selles lõigus kirjeldatud üksikasjalikumalt. Raviarst võib kasutada teisi meetodeid, mida peetakse sobivaks ja ohutuks, sealhulgas infusioonipumpasid, eriti kui vajalik on annuse vähendamine. Hoolimata infusioonimeetodist tuleb manustamise ajal rakendada soovitatavaid kiirusohutuse ettevaatusabinõusid (vt lõik 6.6).

Lutatherat tuleb manustada otse originaalmahutist. Viaali ei tohi avada ega lahust üle kanda teise anumasse. Manustamise ajal tuleb kasutada ainult ühekordselt kasutatavaid materjale. Ravimit tuleb infundeerida intravenosse 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, milles Lutatherat tarnitakse.

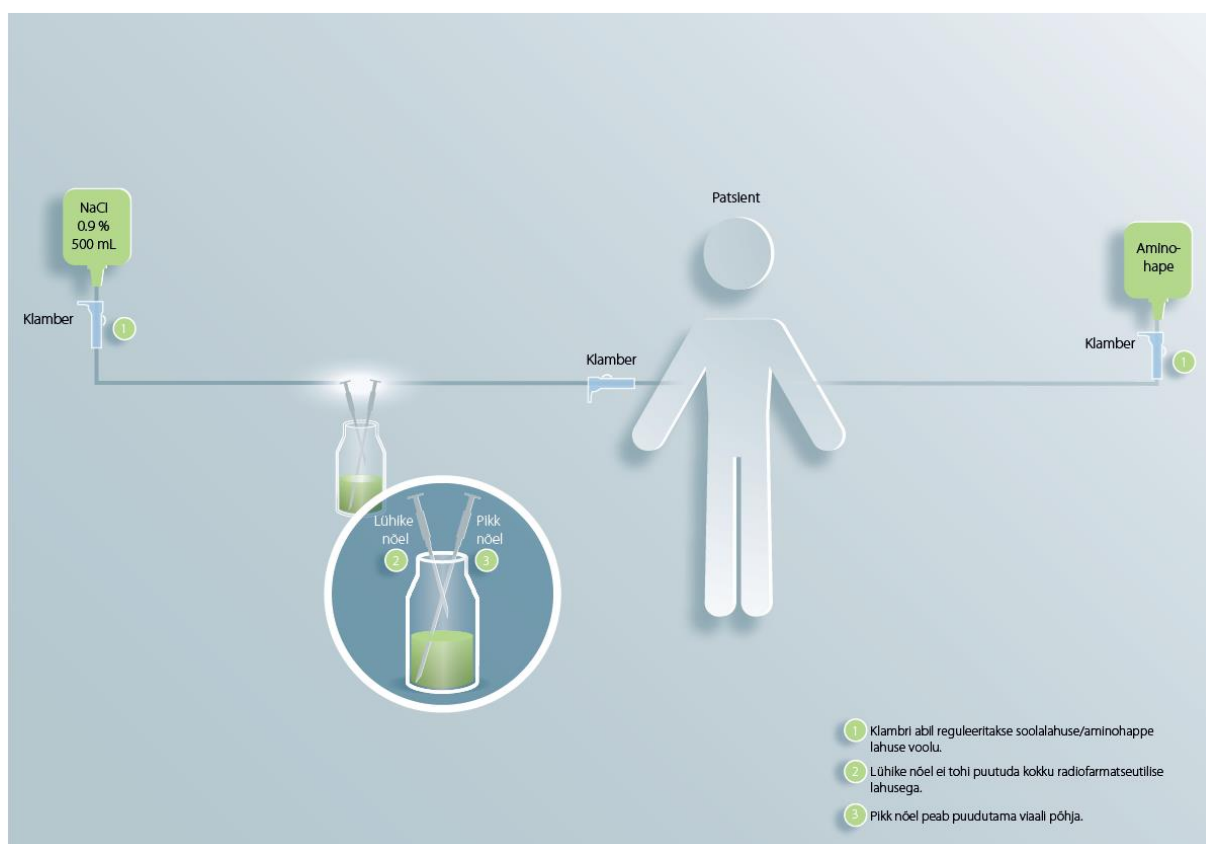
Toa ja seadmete ettevalmistus:

- Manustamisruum:
 - Et vältida juhuslikku kontaminatsiooni, 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)
 - Antiemeetikum
- Hooldusvahendid ja -seadmed:
 - Kaks infusiooni statiivi
 - Üks pikk nõel (soovitatav 90-100 mm, 18G)
 - Üks lühike nõel (soovitatav 25 mm, 20G)
 - Kaks intravenosset gravitatsiooniinfusioonisüsteemi koos klambriga voolu reguleerimiseks või peatamiseks (üks Lutathera jaoks, teine aminohapete lahuse manustamiseks)
 - Kaks perifeerset intravenosset plastikkateetrit
 - Üks steriilne infusiooniliin, 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 ühendamise juhend infusiooniliinidega (vt ka joonis 2):

- Infusiooniliine tuleb eelnevalt täita naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja seejärel ühendada patsiendi käsivarde juba 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 infusiooniliiniga ja seejärel sisestada Lutathera viaali, nii et see puudutaks viaali põhja. See võimaldab radiofarmatseutilist lahust täies mahus kätte saada.
- Radiofarmatseutilise lahuse voolu tuleb reguleerida klambritega.

Joonis 2 Gravitatsioonimeetod - infusiooniliinide ühendamise protseduuri ülevaade



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 vähemalt 30 minutit enne aminohapete lahuse infusiooni alustamist (vt lõik 4.2).
4. Aminohapete lahuse manustamist tuleb alustada 30 minutit enne Lutathera infusiooni, infusioonikiirusega 250...500 ml/h (sõltuvalt mahust). Aminohapete lahust tuleb manustada 4 tunni jooksul. 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; infusiooni peab alustama väiksema kiirusega < 100 ml/h esimese 5...10 minuti jooksul ja seda peab seejärel suurendama vastavalt patsiendi venoossele seisundile). Lutatherat tuleb manustada 30 ± 10 minuti jooksul. Kogu infusiooni vältel tuleb säilitada konstantne viaalisisene rõhk.
7. Lutathera manustamist tuleb alustada kõigepealt patsiendi perifeerse veeniga ühendatud infusiooniliini avamisega ja seejärel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse kotiga ühendatud infusioonisüsteemi avamisega. Statiivi kõrgust tuleb reguleerida, et kompenseerida mistahes viaalisesse rõhu suurenemist või vähenemist. Patsiendi käsivarre asendi muutmist tuleb võimalusel vältida (liigne painutamine või sirutamine võib viia veeni kompressioonini).
8. 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.
9. 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.
10. Infusioon tuleb peatada, kui radioaktiivsuse emissioon viaalist on olnud stabiilne mitu minutit (või kahel järjestikusel mõõtmisel). See on ainus parameeter, mida saab kasutada protseduuri lõpetamise kindlaksmääramiseks. Infusioonilahuse valmistamiseks vajaliku naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse maht võib varieeruda.
11. 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 kogu Lutathera manustamisprotseduur vastavalt gravitatsioonimeetodile:

Tabel 4 Antiemeetikumi, aminohapete lahuse ja Lutathera manustamisprotseduur

Manustatavad ained	Algusaeg (min)	Infusiooni kiirus (ml/h)	Kestus
Antiemeetikum	Vähemalt 30 minutit enne aminohapete lahust	Vastavalt ravimiteabele	Vastavalt ravimiteabele
Aminohapete lahust, 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 ravimi valmistamise kohta enne manustamist vt lõik 12.

Patsiendi ettevalmistamist vt lõik 4.4.

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

Kõrvaltoimete tekkevõimaluse tõttu tuleb vererakkude arvu kontrollida enne ravi ja ravi ajal ning kuni igasuguse võimaliku toksilisuse taandumiseni (vt lõik 4.2). Lutatheraga ravi ajal võib hematoloogilise toksilisuse tekkerisk olla suurem patsientidel, kellel esinevad vereloomefunktsiooni häired ning kes on saanud eelnevat kemoterapiat või väliskiiritusravi (mis hõlmas üle 25% luuüdist). Ravi ei ole soovitatav alustada patsientidel, kellel on ravigeelselt tõsiselt halvenenud vereloomefunktsioon (nt Hb < 4,9 mmol/l või 8 g/dl, trombotsüüte < 75 g/l või $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ või leukotsüüte < 2 g/l või $2000/\text{mm}^3$) (välja arvatud lümfopeenia).

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 kasvajatena (*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 tsütopeenid, eelnev ravikuuride arv, eelnev ekspositsioon kemoterapeutikumidele (eriti alküülvivate ainetega) ja eelnev kiiritusravi.

Nefrotoksilisus

Kuna luteetsium (^{177}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 (^{177}Lu) oksodotreotiidi resorptsiooni proksimaalsetes tuubulites, mis tunduvalt 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 manustamisjärgsete tundide jooksul.

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

Nefrotoksilisuse risk on suurem patsientidel, kellel on ravieelne neerukahjustus või neerude või kuseteede morfoloogilised kõrvalekalded. Ravi Lutatheraga ei soovitata patsientidele, kellel on ravieelne kreatiniini kliirens < 40 ml/min (Cockcroft-Gaulti valemi abil). Neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 40 ml/min, on soovitatav neerufunktsiooni sagedasem jälgimine (vt lõik 4.2).

Patsientide puhul, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min, tuleb arvestada ka aminohapete lahusest tingitud mööduva hüpokaleemia suurenunud 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 ja seerumi albumiini (vt lõik 4.2).

Ravieelse maksakahjustusega patsiente, kelle 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 (vt lõik 4.2).

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 liigest hormoonide või bioaktiivsete ainete vabanemisest, seega tuleb mõningatel juhtudel (nt patsiendid, kelle sümptomid on farmakoloogiliselt halvasti kontrollitud) kaaluda ka üleöist 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

Lutatherat tuleb alati manustada intravenoosse kateetriga, mis on paigaldatud üksnes selle infusiooniks. Kateetri õiget asendit tuleb kontrollida enne ja pärast infusiooni.

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. Nukleaarmeditsiini arst peab kindlaks määrama, millal patsient võib haigla kontrollitud alalt lahkuda, st kui ekspositsioon kiirgusele kolmandate isikutega ei ületa regulatiivseid piirmäärasid.

Patsienti tuleb julgustada urineerima nii palju kui võimalik peale Lutathera manustamist. Neid tuleb eliminatsiooni hõlbustamiseks juhendada infusiooni päeval ja 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.

Tingimusel, et patsiendi nahk ei ole kontamineerunud, näiteks infusioonisüsteemi lekkimise või uriinipidamatusse 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 patsiendi väljakirjutamist haiglast peab nukleaarmeditsiini arst selgitama 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 Lutathera iga manustamist tuleb lähikontakti (vähem kui 1 meeter) teiste inimestega 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 pärast Lutathera iga manustamist. Patsiendid peavad magama lastest ja/või rasedatest eraldi magamistoas 15 päeva.

Soovitatavad meetmed ekstravasatsiooni korral

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

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

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

Ekstrasatsiooni 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 ekstrasatsiooni 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 ekstrasatsioonist 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.

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 kasvajad

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 kasvajad haigusloos, välja arvatud juhul, kui patsient on olnud remissioonis vähemalt viis aastat.

Erihoiatused

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab kuni 3,5 mmol (81,1 mg) naatriumi ühes annuses, 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.

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.

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 südame tööös (südame erutusjuhte- ja rütmihäired). Enne patsiendi lahkumist haiglast tuleb teha elektrokardiogramm (EKG).

Elutähtsaid näitajaid tuleb infusiooni ajal jälgida hoolimata seerumi kaaliumisisalduse algtasemest.

Patsiente tuleb juhendada, et nad jooksid infusioonipäeval olulises koguses vett (vähemalt 1 klaas tunnis), et tagada organismi piisav vedelikusisaldus ja 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 riski/kasu 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 toitumise osana. Happe-aluse tasakaalu nihked muudavad ekstratsellulaarse/intratsellulaarse kaaliumi tasakaalu ja atsidoosi teket võib seostada plasma kaaliumisisalduse kiire suurenemisega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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.

On tõendeid, et kortikosteroidid võivad indutseerida SST2 retseptorite ekspressiooni allaregulatsiooni. 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 Lutatheral puudub omadus inhibeerida või oluliselt indutseerida inimese CYP450 ensüüme ega tekitada spetsiifilisi interaktsioone p-glükoproteiiniga (väljavoolu transporteriga) või OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP transporteritega, mistõttu on oluline 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

Rasedale manustatuna võib Lutathera põhjustada lootekahjustust. Lutathera ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul peale ravi lõppu tuleb raseduse vältimiseks kasutada asjakohaseid meetodeid; see kehtib nii mees- kui naissoost patsientide kohta.

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 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 programmidest 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 infusiooni 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
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
Endokriinsüsteemi häired		Sekundaarne hüpötüreoidism	Hüpötüreoidism Suhkurtõbi Kartsinoidsündroom Hüperparatüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Hüperglükeemia Dehüdratsioon Hüpomagneseemia Hüponatreemia	Hüperglükeemia Hüpernatreemia Hüperfosfateemia Kasvaja lüüsi sündroom Hüperkaltseemia Hüpokaltseemia Hüpoalbumineemia Metaboolne atsidoos
Psühhiaatrilised 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

MedDRA Organsüsteemi Klassid (SOC)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
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	Orofarüingeaalne valu Pleuraefusioon Rögaeritus suurenenud Lämbumise tunne
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine	Kõhu distensioon Kõhulahtisus Kõhuvalu Kõhukinnisus Ülakõhuvalu Düspepsia Gastriit	Kuiv suu Kõhupuhitus Astsiit Seedetrakti valu Stomatiit Veriöö Ebamugavustunne kõhus Soole obstruktsioon Koliit Äge pankreatiit Rektaalne hemorraagia Meleena Alakõhuvalu Veriokse Hemorraagiline astsiit Ileus
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		Lihaskramplikus ⁸ Lihasspasmid	
Neerude ja kuseteede häired		Äge neeruvigastus Hematuria 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 Püreeksia Halb enesetunne Valu Surmad Ebanormaalne tunne
Uuringud		Vere kreatiniini sisaldus suurenenud GGT* suurenenud ALAT** suurenenud ASAT*** suurenenud Vere ALP**** suurenenud	Vere kaaliumisisalduse langus Urea 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

MedDRA Organsüsteemi Klassid (SOC)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
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 lümfopeeniat 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

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 radionukliidteraapiat (PRRT) infektsioonide komplikatsioonide arvu suurenemist.

Pärast Lutathera ravi on täheldatud pöördumatute hematoloogiliste patoloogiate, s.t premaliigsete ja maliigsete vere kasvajate (s.o müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia) juhtusid.

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 lõik 4.4. Lutathera kasutamine on vastunäidustatud tõsise neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Hormonaalsed kriisid

Bioaktiivsete ainete vabanemisega seotud hormonaalseid kriise (tõenäoliselt neuroendokriinsete kasvajakarude lüüsis) 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. 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 laboratoorseid teste:

- Hematoloogiline seire: leukotsüüdid, 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 (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidil on kõrge afiinsus somatostatiini 2. alatüübi retseptoritele (sst2). See seondub kasvajakudede, milles esineb sst2 üleekspressioon.

Luteetsium-177 on β 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 (ligikaudu 10 µg/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), mitteopereeritavate progresseeruvate somatostatiini retseptoritele positiivsete soole keskosa 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 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.

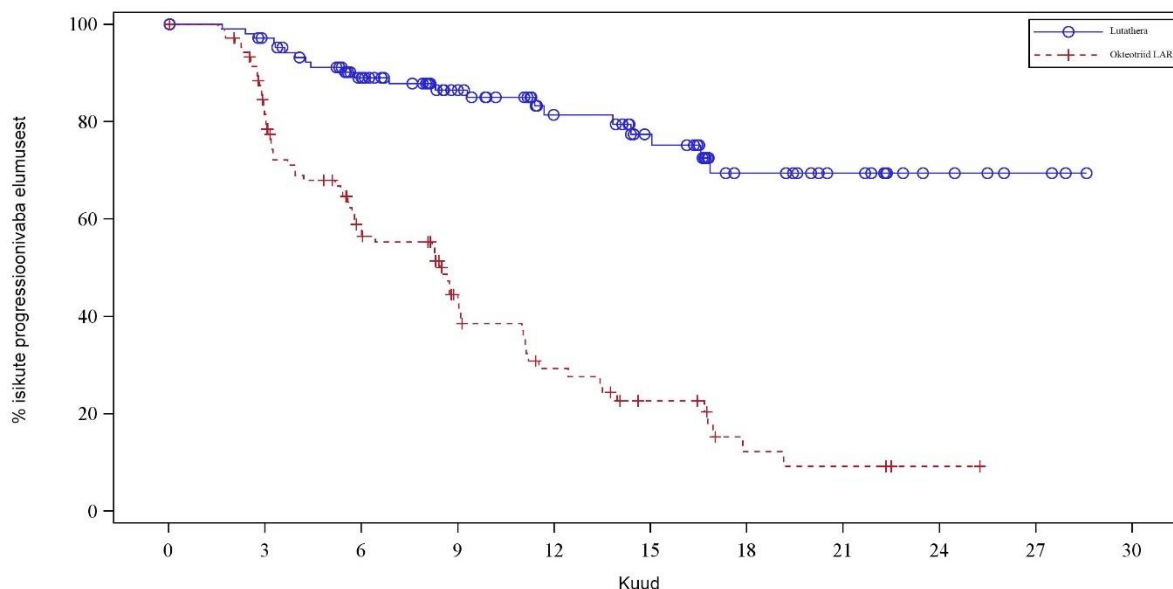
Tabel 6 Progressioonivaba elulemus, mida täheldati NETTER-1 III faasi uuringus seedetrakti ülaosa progresseeruvate kartsinoidsete kasvajatega patsientidel – 24. juuli 2015 vaheandmed (täielik analüüside komplekt [FAS], N=229)

	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 astak testi 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 3.

Joonis 3 Progressioonivaba elulemuse 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.

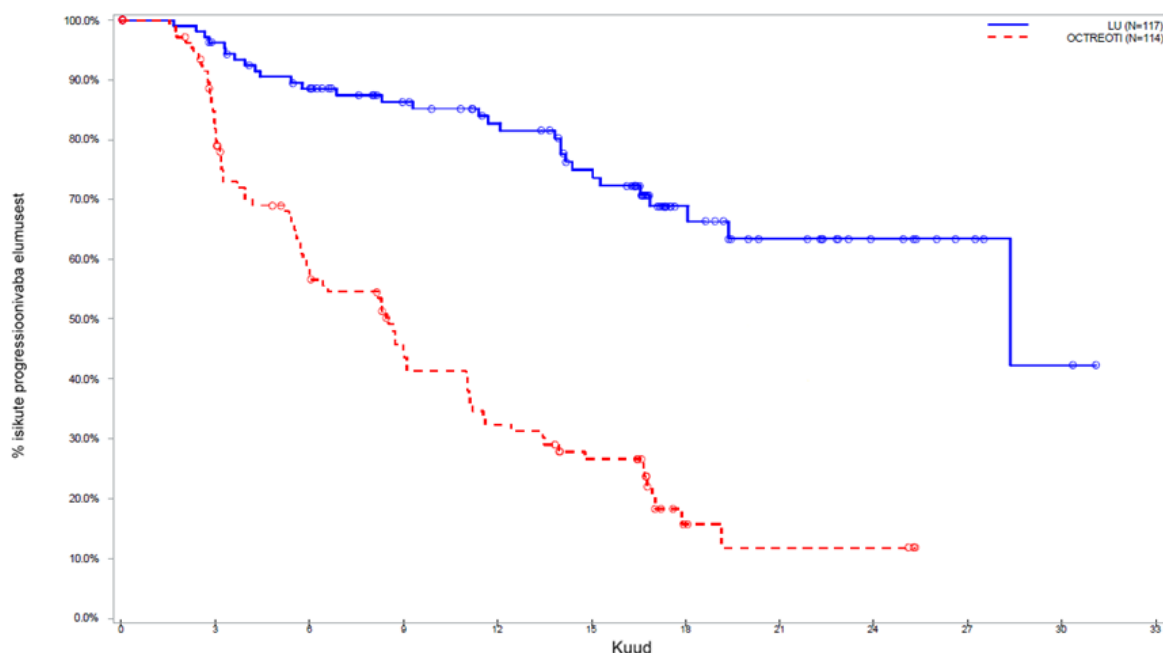
Tabel 7 Progressioonivaba elulemus, mida täheldati NETTER-1 III faasi uuringus seedetrakti ülaosa progresseeruvate kartsinoidsete kasvajatega patsientidel – 30. juuni 2016 vaheandmed (FAS), N=231)

	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...0,331)	

N: patsientide arv, CI: usaldusvahemik

PFS Kaplan-Meieri graafik täieliku analüüsi komplektiga (FAS) vaheandmete kuupäevaga 30. juuni 2016 on kujutatud joonisel 4.

Joonis 4 Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri diagramm seedetrakti ülaosa progresseeruvate kartsinoidsete kasvajatega patsientidel - 30. juuni 2016 vaheandmed (NETTER-1 III faasi uuring; FAS, N=231)



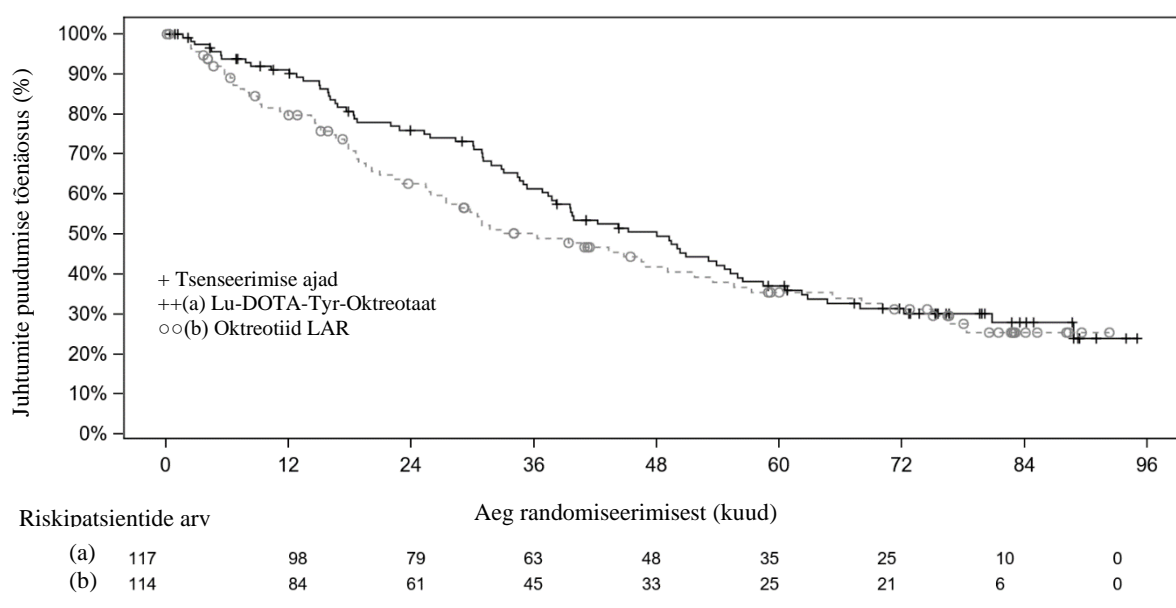
Üldise elulemuse vahepealse analüüsi ajal (24. juuli 2015 vaheandmed) esines Lutathera rühmas 17 surma ja suures annuses oktreotiid LAR rühmas 31 surma, mis annab HR väärtuseks 0,459 (99,9915% CI: 0,140...1,506) Lutathera rühma kasuks. Lutathera rühmas ei saavutatud vaheandmete kuupäevaks üldise elulemuse 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 analüüsis (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 (¹⁷⁷Lu) oksodotreotiidiga) 24 kuu jooksul alates randomiseerimisest ja 36% patsientidest lõpliku üldise elulemuse vaheandmete kogumise ajal, mis võisid teiste tegurite hulgas mõjutada üldist elulemust selles patsientide alarühmas.

Ebaproportsionaalsete riskide olemasolul teostati täiendav tundlikkuse analüüs (piiratud keskmine elulemuse aeg) lõpliku üldise elulemuse analüüsi ajal, et hinnata veelgi ravitoimet. 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.

Üldine elulemus Kaplan-Meieri diagramm täieliku analüüside komplekti järgi 18. jaanuar 2021 vaheandmete põhjal on toodud joonisel 5.

Joonis 5 Üldine elulemus Kaplan-Meieri diagramm seedetrakti ülaosa progresseeruvate kartsinoidsete kasvajatega patsientidel – 18. jaanuar 2021 vaheandmed (NETTER-1 III faasi uuring; FAS, N=231)



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)

		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 terviseiga seotud elukvaliteet kuni 84. nädalani.

Erasmus I/II faasi uuring oli ühekeskuseline ühe rühmaga 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 60 aastat. Enamus patsiente olid hollandlased (811), 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 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*	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
Pankreaatiline	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 = objektiivne vastus (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 (360 patsienti) 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			OS		
		Aeg (kuudes)			Aeg (kuudes)		
		Mediaan n	95%CI		Mediaan n	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
Pankreaatiline	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Seedetrakti eesosa**	12	43,9	10,9			21,3	
Seedetrakti ülaosa	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Seedetrakti alaosa	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = progressioonivaba elulemus; OS = üldine elulemus

* 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. 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, 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.

Omastamine organis

Nelja tunni jooksul pärast manustamist näitab luteetsium (^{177}Lu) 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 (^{177}Lu) oksodotreotiid eritub verest kiiresti.

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

Luteetsiumi transkelatsiooni luteetsium (^{175}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}Lu) 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 luteetsium (^{177}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 seda, mida varem täheldati ka Erasmus I/II faasi uuringus, kus ühel patsiendil, kes sai 1,85 MBq luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi, näitas uriiniproovi HPCL analüüs 1 tund pärast luteetsium (^{177}Lu) oksodotreotiidi manustamist, et põhiosa ainet (91%) eritus muutumatul kujul.

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

Eritumine

Erasmus I/II faasi ja NETTER-1 III faasi uuringute käigus kogutud andmete põhjal luteetsium (^{177}Lu) 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.

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 (mitteradioaktiivne luteetsium (^{175}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 külma ühend mõlemas liigisendis hästi talutav ning surmasid ei täheldatud. 4 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 ja genotoksilisuse mittekliiniliste uuringute andmetele, ei oma külm ühend (mitteradioaktiivne luteetsium (^{175}Lu) 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 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 pliiikonteinerisse 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 pliiikonteiner 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-, verepripsmetest jm eralduv kiirgus. Seega tuleb rakendada riiklikele õigusaktidele vastavaid kiirguskaitse ettevaatusabinõusid.

Pinna doosikiirgus ja akumulunud 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 lähikontaktis viibimise aega patsiendiga, kellele on süstitud Lutatherat. Patsientide jälgimiseks on soovitatav kasutada telemonitoride süsteemi. Arvestades luteetsium-177 pikka poolestusaega, on eriti oluline vältida seespidist kontaminatsiooni. Otsese ekspositsiooni vältimiseks radiofarmatseutikumiga (viaali/süstlaga) on vajalik kasutada kõrge kvaliteediga kaitsekindaid (lateks/nitriil). Kiirgusele ekspositsiooni minimaliseerimiseks tuleb alati rakendada aja, kauguse ja kaitse põhimõtteid (vähendada viaali manipulatsioonid 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 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.

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 UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11. DOSIMEETRIA

Kliinilistes uuringutes tehtud radiatsiooni dosimeetritelisel 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.

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 (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
Punane 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 kontaminatsiooni tuvastamiseks ning kasutada tohib vaid selgeid lahuseid, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Visuaalne kontroll tuleb teostada kiirguskaitse tagamiseks varjestatud ekraani tagant. Viaal ei tohi olla avatud.

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele (vt lõik 6.6).

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.

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 teabeastusvahendid, 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;
- juhiseid 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 VARJUSTUSEGA KONTEINER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

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)

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

EXP: {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

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*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise 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 nukleaarmeditsiini arstiga, kes protseduuri eest vastutab.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini 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 teatud kasvajat raviks (gastroenteropankreatilised neuroendokriinsed kasvaja), 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 nukleaarmeditsiini 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 harvadel juhtudel tekkida 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, sagedasi infektsioone, palavikku, kergesti tekkivaid 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.

Ravi Lutatheraga (luteetsium(¹⁷⁷Lu)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. Teie raviarst tellib selle sündroomi tekke monitoorimise eesmärgil teile vereanalüüse. Kui teil tekivad lihasekrampid, lihase nõrkus, 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 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.

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 või glükokortikoidide (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, 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 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 arstiga, kes protseduuri eest vastutab.

Ravi ajal Lutatheraga ja vähemalt järgmise 6 kuu jooksul peale ravi lõppu tuleb raseduse vältimiseks kasutada asjakohaseid rasestumisvastaseid vahendeid; see kehtib nii mees- kui naissoost patsientide kohta.

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 selle võime hindamisel 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 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 teavitab teid, kui saate lahkuda kontrollitud alalt või haiglast.

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

Nukleaarmeditsiini arst 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 vereanalüüsi teha, et kontrollida, kas võiksite seda ravi saada ja tuvastada ravi ajal võimalikult vara mistahes kõrvaltoimeid. 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 (1 klaas iga tund), et võiksite igal tunnil infusiooni päeval ja sellele järgneval päeval urineerida, 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.

Vastavalt praegusele teadmiste ja kogemuste selles valdkonnas ning ravimi omadustele, hinnatakse teiega koos elavate inimeste ja üldise elanikkonna terviseriske madalaks. Siiski peate järgima järgmisi reegleid, et suurendada teiste inimeste turvalisust. Need reeglid tulenevad radioaktiivsuse meditsiinilise kasutamise mitmete aastate kogemusest ja sisaldavad rahvusvaheliste organisatsioonide soovitusi.

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 iga tund ravimi saamise päeval ja ka järgmisel päeval. Järgige arsti soovitusi, kui palju vedelikku peate jooma.

Rakendage erilisi ettevaatusabinõusid 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, et vältida uksenupu saastumist;
- 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 spetsiaalsesse plastikkottidesse (vastavalt allpool toodud soovitustele lõigus „Jäätme soovitused“).

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 vanni- või dušikambris 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 kohe 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 soovitustele lõigus „Jäätme soovitused“).

Jäätme soovitused

Hoidke vastavad plastikprügikotid eraldi muudest majapidamisjäätmetest ja eemal lastest ja loomadest.

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 muid majapidamisjäätmeid.

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

Nukleaarmeditsiini arst teavitab teid, kui peate pärast ravimi saamist võtma tarvitusele mis tahes spetsiaalseid ettevaatusabinõusid. Kui teil on mis tahes küsimusi, võtke ühendust oma nukleaarmeditsiini arstiga.

Kui teile manustati Lutatherat rohkem, kui ette nähtud

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

Kui teil on lisaküsimusi Lutathera kasutamise kohta, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini 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 luuüdile. 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 tihti peale 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

- iseeneslik verejooksu või verevalumi teke (vereliistakute väikese arvu võimalikud nähud) (trombotsütopeenia);
- infektsioonidest tingitud palavik, kurguvalu või suuhaavandid (vere valgeliblede väikese arvu võimalikud nähud) (lümfopeenia);
- väsimus, nõrkus, kahvatu nahk (vere punaliblede väikese arvu võimalikud nähud) (aneemia);
- kahvatu nahk, nõrkus, iseeneslik verejooksu või verevalumite teke ning sagedased 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 nähud ja sümptomid (müelodüsplastiline sündroom);
- infektsioonidest tingitud 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);
- pearinglus, minestustunne (vererõhu languse võimalikud nähud);
- 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;
- 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 tsütopeenia koos multilineaarse düsplasiaga);
- 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);
- 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 südametegevus (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 (astsiit);
- kõhukinnisus, kõhu paisumine, kõhuvalu (soolesulgus);
- kõhulahtisus, kõhuvalu, palavik (soolepõletiku võimalikud nähud);
- oksendamine, rõhatised, üla- ja alakõhuvalu koos iivelduse ja oksendamisega või ilma (kõhunäärmpõletiku 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;
- naha ja silmavalgete kollasus, iiveldus, istus, tume uriin (maksatalitluse häire nähud) (maksarakkude kahjustus);
- silmavalgete või naha kollasus (kolestaas) (maksahäire nähud);
- maksakahjustus või verepais;
- maksapuudulikkus;
- äge prerenaalne puudulikkus;
- surm;
- rangluumurd.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muude võimalike kõrvaltoimete hulka kuuluvad järgnevalt loetletud kõrvaltoimed. Kui need muutuvad tõsisteks, palun teavitage oma arsti, apteekrit või 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);
- unehäired;
- pearinglus;
- maitsetundlikkuse häired (düsgeusia);
- peavalu;
- energiapuuduse, väsimuse tunne (letargia);
- peavalu, pearinglus (kõrge vererõhu nähud);
- õhetus ja kuumahood;
- hingeldus, raskendatud hingamine (düsfpnoe);
- 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 sapipigmendi (bilirubiini) sisalduse suurenemisest veres;
- juuste väljalangemine (alopeesia);
- 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.

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);
- gripilaadsed sümptomid (gripp);
- kehakaalu suurenemine, väsimus, juuste väljalangemine, lihasnõrkus, külmatunne (kilpnäärme alatalitluse nähud) (hüpotüreosis);
- 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 laboratoorses analüüsis – kaaliumi-, kusi- ja fosforisisalduse suurenemine ja kaltsiumisisalduse vähenemine veres (kasvajarakkude lagunemisest tingitud nähud);
- ülemäärane emotsionaalne pingeline, rahutus (ärevus);
- meeltesegadus;
- sipelgate jooksmise tunne nahal (surisemistunne);
- torkimistunne (torkimis-, põletus-, kihelus- või tuimustunne) (paresteesia);
- lõhnatundlikkuse häired (parosmia);
- unisus (somnia);
- 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 (orofarüingeaalne valu);
- suurenenud rögaeritus;
- lämbumistunne;
- suukuivus;
- kõhupuhitus;
- seedetrakti valu;
- suuhaavandid koos igemepõletikuga (stomatiit);
- värske vere eritumine pärust, tavaliselt väljaheites või väljaheitega (hematoskeesia);
- ebamugavustunne kõhupiirkonnas;
- verine väljaheide (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;
- tükk süstekohas;
- väsimus, ebamugavustunne rindkeres, peapööritus, valu, südamepekslemine (südametegevuse häire võimalikud nähud);
- valu rindkeres;
- palavik (püreksia);
- üldine halb enesetunne (haiglane enesetunne);
- valu;
- ebanormaalne tunne;
- kaalulangus;
- füüsiline puue.

Ravi ajal Lutatheraga võivad kõrvaltoimetena tekkida ka kõrvalekalded vereanalüüsides 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:
 - kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres, mis võib näidata lihaskahjustust, näiteks südamelihase kahjustust;
 - laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres, mis annab teavet teatud elundite tervises seisundi kohta;
- kaaliumi-, fosfaadi-, kaltsiumi- ja albumiinisalduse vähenemine veres;
- naatriumi-, kaltsiumi-, uurea-, glükohemoglobiini, katehoolamiinide ja C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine veres;
- 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 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.
- Hoida originaalpakendis kaitseks ioniseeriva kiirguse eest (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, naatriumhüdrokksiid, 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 Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Itaalia

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

België/Belgique/Belgien

I.D.B. Holland B.V.
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +31 13 5079 558

България

Advanced Accelerator Applications
Франция
Тел: +33 4 50 99 30 70

Česká republika

M.G.P. spol. s r.o.
Tel: +420 602 303 094

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

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

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900

España

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

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 4 50 99 30 70

Hrvatska

Advanced Accelerator Applications
Francuska
Tel: +33 4 50 99 30 70

Ireland

Advanced Accelerator Applications
France
Tel: +44 207 25 85 200

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

Luxembourg/Luxemburg

I.D.B. Holland B.V.
Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +31 13 5079 558

Magyarország

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

Malta

Advanced Accelerator Applications
Franza
Tel: +33 4 50 99 30 70

Nederland

I.D.B. Holland B.V.
Tel: +31 13 5079 558

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Advanced Accelerator Applications (Portugal),
Unipessoal, Lda
Tel: +351 211 963 963

România

Advanced Accelerator Applications
Franța
Tel: +33 4 50 99 30 70

Slovenija

Advanced Accelerator Applications
Francija
Tel: +33 4 50 99 30 70

Ísland
SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

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

Italia
Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Tel: +39 0215 561211

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

Κύπρος
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 22920 63900

Sverige
SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

Latvija
SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)
Advanced Accelerator Applications
France
Tel: +44 207 25 85 200

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.