

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lutathera 370 MBq/ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 370 MBq lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidia kalibroinnin päivämääränä ja kellonaikana.

Radioaktiivisuuden kokonaismäärä kerta-annospulloa kohden on 7 400 MBq infuusion päivämääränä ja kellonaikana. Huomioiden kiinteän 370 MBq/ml:n volumetrisen aktiivisuuden kalibroinnin päivämääränä ja kellonaikana, liuksen tilavuutta muutetaan välillä 20,5–25,0 ml tarvittavan radioaktiivisuuden määrän tuottamiseksi infuusion päivämäärän ja kellonajan kohdalla.

Lutetiumin (<sup>177</sup>Lu) puoliintumisaika on 6,647 vuorokautta. Lutetium (<sup>177</sup>Lu) vaimentuu β<sup>-</sup>-säteilyn kautta vakaaksi hafniumiksi (<sup>177</sup>Hf). Kaikkein voimakkaimman β<sup>-</sup>-säteilyn (79,3 %) maksimienergia on 0,497 MeV. Keskimääräinen beetaenergia on noin 0,13 MeV. Matalaa gammaenergiasäteilyä ilmenee myös, esimerkiksi tasoilla 113 keV (6,2 %) ja 208 keV (11 %).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,14 mmol (3,2 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman keltainen liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lutathera on tarkoitettu leikkaushoitoon soveltumattomien tai etäpesäkkeisten, levinneiden, hyvin erilaistuneiden (G1 tai G2), somatostatiinireseptoriposiitivisten gastroenteropankreaattisten neuroendokriinikasvainten (GEP-NET-kasvainten) hoitoon aikuisilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Lutathera-valmistetta saavat antaa vain radiofarmaseuttisten valmisteiden käsittelyyn valtuutetut henkilöt siihen tarkoitettussa hoitoympäristössä (ks. kohta 6.6) ja sen jälkeen, kun pätevä lääkäri on arvioinut potilaan.

Ennen Lutathera-hoidon aloittamista somatostatiinireseptorien yliexpressio kasvainkudoksessa on vahvistettava näiden reseptorien kuvantamisella skintigrafialla tai positroniemissiotomografialla [PET]. Kasvaimeen otton on oltava vähintään yhtä suurta kuin normaali maksaan otto (kasvaimeen otton pistemäärä ≥ 2).

## Annostus

### Aikuiset

Suosittelava aikuisten Lutathera-hoito-ohjelma koostuu neljästä 7 400 MBq:n infuusiosta. Suositeltava aikaväli kunkin antokerran välillä on 8 viikkoa. Sitä voidaan pidentää 16 viikkoon annosta rajoittavan toksisuuden (DMT) tilanteessa (ks. Taulukko 5).

Munuaisten suojaamiseksi aminohappoliuos on annettava laskimonsisäisesti neljän tunnin aikana. Aminohappoliuoksen laskimoinfuusio on aloitettava 30 minuuttia ennen Lutathera-infuusion aloittamista.

### Aminohappoliuos

Aminohappoliuos voidaan saattaa käyttövalmiiksi yhdistevalmisteena, sairaalan steriileillä lääkevalmisteen valmistamisen hyvillä käytännöillä ja taulukossa 1 määritellyn koostumuksen mukaisesti.

### **Taulukko 1. Vakioidun aminohappoliuoksen koostumus**

Yhdiste	Määrä
Lysiini	25 g
Arginiini	25 g
Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos	1 l

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää joitakin kaupallisesti saatavilla olevia aminohappoliuoksia, jos ne vastaavat taulukossa 2 kuvattua spesifikaatiota.

### **Taulukko 2. Kaupallisesti saatavilla olevien aminohappoliuosten spesifikaatio**

Ainesosa	Spesifikaatio
Lysiinisisältö	18–24 g
Arginiinisisältö	18–24 g
Tilavuus	1,5–2,2 l
Osmolaarisuus	< 1 050 mOsmol

Huomioiden aminohappojen suuren määrän ja merkittävän tilavuuden, jotka kaupallisesti saatavilla olevilta liuoksilta edellytetään, jotta ne täyttävät yllä mainitut spesifikaatiot, yhdisteliuosta pidetään suositeltavana lääkevalmisteena johtuen sen pienemmästä infusoitavasta kokonaistilavuudesta ja pienemmästä osmolaarisuudesta.

### Hoidon valvonta

Ennen jokaista antoa ja hoidon aikana biologiset testit ovat tarpeen potilaan voinnin uudelleen arvioimiseksi ja hoitoprotokollan muokkaamiseksi tarvittaessa (annos, infuusioväli, infuusioiden määrä).

Ennen jokaista infuusiota tarvitaan vähintään seuraavat laboratoriotestit:

- Maksan toiminta (alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], albumiini, bilirubiini)
- Munuaisten toiminta (kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma)
- Hematologia (hemoglobiini [Hb], veren valkosolujen määrä, verihiutaleiden määrä).

Nämä testit on tehtävä vähintään kerran 2–4 viikkoa ennen antoa ja hieman ennen antoa. On myös suositeltavaa tehdä nämä testit 4 viikon välein vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen Lutathera-valmisteen infuusion jälkeen ja tämän jälkeen 6 kuukauden välein, jotta mahdolliset viivästyneet haittavaikutukset pystytään havaitsemaan (ks. kohta 4.8). Annostusta voi olla tarpeen muuttaa testitulosten perusteella.

### Annoksen muuttaminen

Joissakin tilanteissa voi olla tarpeen keskeyttää Lutathera-hoito väliaikaisesti, muuttaa annosta ensimmäisen annon jälkeen tai jopa lopettaa hoito (ks. taulukko 3- taulukko 5 ja kuva 1).

### Taulukko 3. Lutathera-hoidon lopettamisen kriteerit

<b>Lopeta Lutathera-valmisteen anto potilaalle, jolle on tullut jokin seuraavista tiloista hoidon aikana tai jolla on riski saada niitä:</b>
Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta (määritelmänä New York Heart Associationin (NYHA) luokituksen aste III tai IV)
Raskaus
Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkevalmisteen apuaineille.
Tiettyjen tämän lääkevalmisteen haittavaikutusten jatkuessa tai ilmetessä, kuten viivästynyt asteen 3-4 (G3-G4) hematotoksisuus (ks. taulukko 5).

### Taulukko 4. Lutathera-hoidon väliaikaisen keskeyttämisen kriteerit

<b>Keskeytä Lutathera-hoito väliaikaisesti seuraavissa tilanteissa:</b>	
<b>Kriteeri</b>	<b>Toimenpide</b>
Uusi sairaus (esim. virtsatieinfektio), joka voi lääkärin arvion mukaan lisätä Lutathera-valmisteen antoon liittyviä riskejä.	Keskeytä hoito väliaikaisesti, kunnes sairaus häviää tai vakautuu. Hoitoa voidaan jatkaa sairauden hävittyä tai vakauduttua.
Merkittävä leikkaus.	Odota 12 viikkoa leikkauspäivästä ennen kuin annat Lutathera-hoitoa.
Merkittävä tai jokin spesifinen Lutathera-valmisteen haittavaikutus.	Ks. taulukko 5.

### Taulukko 5. Ohjeet annoksen muuttamiseen

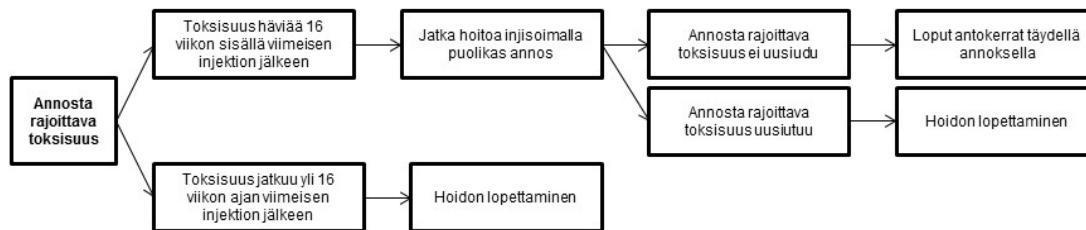
<b>Muuta Lutathera-valmisteen annostus seuraavien vaikea-asteisten haittavaikutusten myötä kohdassa ”Toimenpide” annettujen ohjeiden mukaisesti</b>	
<b>Vaikea-asteiset haittavaikutukset Annosta rajoittavan toksisuuden (DMT) kriteerit</b>	<b>Toimenpide</b>
Asteen 2 tai suurempi trombosytopenia (CTCAE-kriteerit)**.	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Keskeytä Lutathera-valmisteen anto väliaikaisesti.</li><li>2. Seuraa biologisia parametreja 2 viikon välein ja hoida tarpeen mukaisesti. Munuaisten vajaatoiminnan ilmetessä hyvää nesteytystä suositellaan, mikäli se ei ole muutoin vasta-aiheista.<ol style="list-style-type: none"><li>a. <b>Jos havaittu toksisuus jatkuu</b> yli 16 viikkoa edellisen infuusion jälkeen, Lutathera-hoito on lopetettava pysyvästi.</li><li>b. <b>Jos havaittu toksisuus häviää</b> 16 viikon sisällä edellisen infuusion jälkeen, Lutathera-hoitoa on mahdollista jatkaa infusoimalla puolikas annos (3 700 MBq)*.</li></ol></li><li>3. Jos puolikas annos on hyvin siedetty (annosta rajoittavaa toksisuutta ei ilmene uudelleen), seuraavia jäljellä olevia antokertoja on jatkettava täydellä annoksella (7 400 MBq). Jos annosta rajoittavaa toksisuutta ilmenee uudelleen puolikkaalla annoksella</li></ol>
Asteen 3 tai suurempi mikä tahansa hematologinen toksisuus (CTCAE-kriteerit)**, paitsi lymfopenia.	
Munuaistoksisuus, määritelmänä arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 40 ml/min, tai seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen 40 %:lla lähtötilanteeseen nähden siten, että kreatiniinipuhdistuma on vähentynyt yli 40 %:lla lähtötilanteeseen nähden.	
Maksatoksisuus, määritelmänä joko: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bilirubinemia &gt; 3 kertaa viitealueen yläraja,</li><li>• Tai hypoalbuminemia &lt; 30 g/l siten, että protrombiinisuhde on vähentynyt &lt; 70 %.</li></ul>	
Mikä tahansa CTCAE-kriteerien asteen 3 tai asteen 4 toksisuus**, joka liittyy mahdollisesti Lutathera-valmisteeseen.	

	hoidettaessa, Lutathera-hoito on lopetettava pysyvästi.
--	---

\* Samanaikainen aminohappoinfuusio annetaan aina täydellä annoksella (ks. kohta 4.4).

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

### Kuva 1. Kaavio ohjeista annoksen muuttamiseen



#### *Erityiset potilasryhmät*

##### Iäkkäät

Kliinisen kokemuksen perusteella vasteessa ei ole havaittu eroja iäkkäiden ja nuorten potilaiden välillä. Koska kohonnut hematotoksisuuden esiintymisen riski on kuitenkin havaittu iäkkäillä potilailla ( $\geq 70$ -vuotiailla), tarkka seuranta, joka mahdollistaa nopean annoksen muuttamisen (annosta rajoittavan toksisuuden tilanteessa) on suositeltavaa tämän potilasryhmän kohdalla.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Annettava aktiivisuus on harkittava huolellisesti, koska suurentunut säteilyaltistus on mahdollista näillä potilailla. Lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidin farmakokineettistä profiilia ei ole tutkittu vaikeasteista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min) sairastavilla potilailla. Sen vuoksi Lutathera-hoito on näille potilaille vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Koska tämän lääkevalmisteen tiedetään erittyvän merkittävästi munuaisten kautta, lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Lisätietoja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta löytyy taulukosta 5 kohdasta 4.2 ja kohdasta 4.4.

##### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettava aktiivisuus on harkittava huolellisesti, koska suurentunut säteilyaltistus on mahdollista näillä potilailla. Lutetium (<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidin farmakokineettistä profiilia ei ole tutkittu vaikeasteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sen vuoksi Lutathera-hoitoa ei suositella näille potilaille.

Lisätietoja lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta löytyy taulukosta 5 ja kohdasta 4.4.

##### *Pediatriiset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Lutathera-valmistetta pediatriisille potilaille käyttöaiheessa GEP-NET-kasvainten (pois lukien neuroblastooma, neuroganglioblastooma ja feokromosytooma) hoito.

##### Antotapa

Lutathera annetaan laskimoon. Se on käyttövalmis radioaktiivinen lääkevalmiste, joka on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Lutathera on annettava hitaana laskimoinfuusiona noin 30 minuutin aikana, samanaikaisesti kontralateraalisen laskimoinfuusiona annettavan aminohappoliuoksen kanssa. Tätä lääkevalmistettä ei saa injisoida boluksena.

Antimeettinen esilääkitys on injisoitava 30 minuuttia ennen aminohappoliuoksen infuusion aloittamista.

Suosittelava infuusiomenetelmä Lutathera-valmisteen annossa on painovoimamenetelmä. Annon aikana on toteutettava suositeltavat varotoimet (ks. kohta 6.6).

Lutathera on infusoitava suoraan alkuperäisestä säiliöstään. Infuusiopulloa ei saa avata eikä liuosta saa siirtää toiseen säiliöön. Annon aikana on käytettävä vain kertakäyttöisiä materiaaleja.

Lääkevalmiste on infusoitava laskimokatettrin läpi, joka on asetettu laskimoon vain tämän valmisteen infuusiota varten.

#### *Vaatimukset*

##### Infuusiopullon säilyttäminen

- joko polymetyylimetakrylaatista (PMMA) valmistetussa säiliössä, joka on läpinäkyvä, injektiopullon suoran silmämääräisen tarkastamisen mahdollistava säteilysuojasäiliö,
- tai lyijysäiliössä, jossa Lutathera toimitetaan.

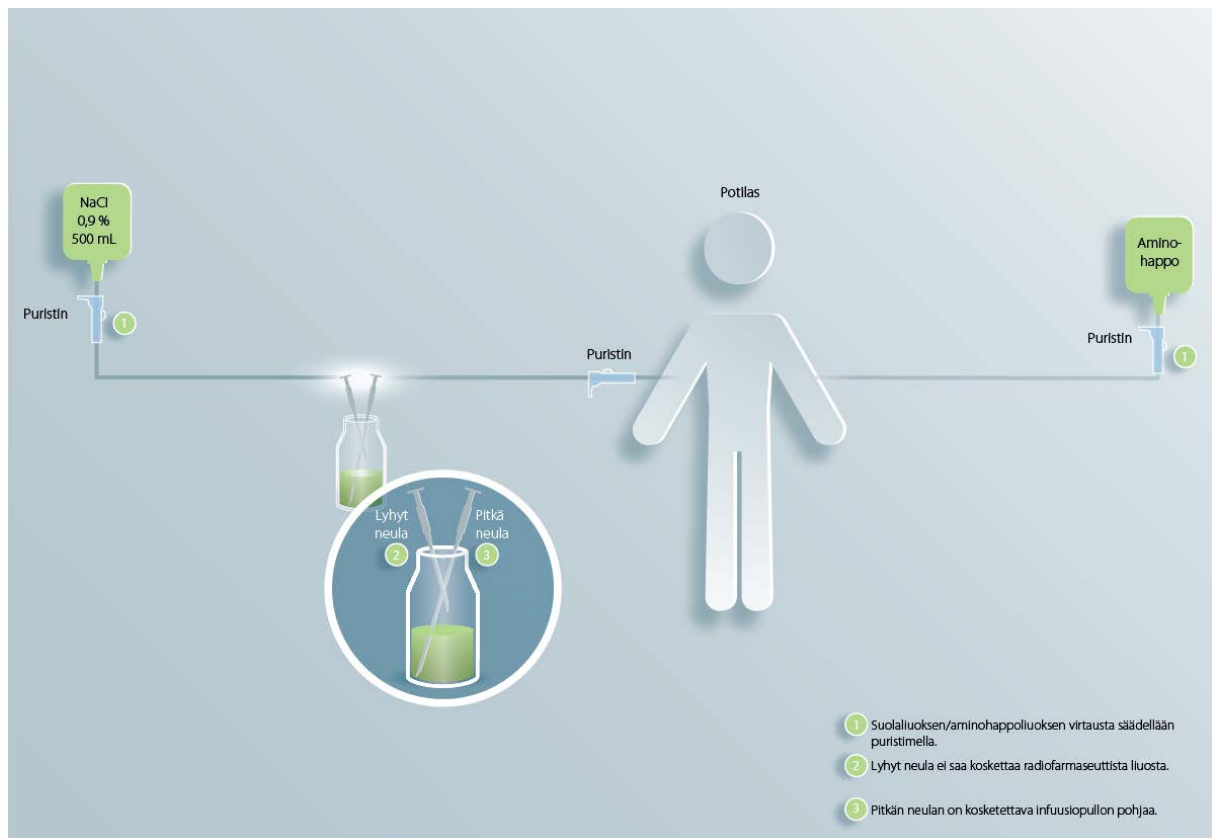
##### Tila- ja laitevalmistelut:

- Antuhuone:
  - Lattia ja huonekalut pitää peittää silkkipaperilla vahingossa tapahtuvan kontaminaation välttämiseksi.
- Annettavat lääkevalmisteet:
  - Yksi infuusiopullo Lutathera-valmistetta
  - Yksi pussi natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioestettä (500 ml)
  - Aminohappoliuospussi(t)
  - Antimeetit
- Hoitotarvikkeet ja laitteet:
  - Kaksi (2) infuusiotelinettä
  - Yksi (1) pitkä neula (90 – 100 mm)
  - Yksi (1) lyhyt neula
  - Kaksi (2) painovoimalaskimoinfuusiovälineistöä, joissa on puristin virtauksen säätelämiseksi ja pysäyttämiseksi (yksi Lutathera-valmistetta varten, yksi aminohappoliuoksen antoa varten)
  - Kaksi (2) muovista perifeeristä laskimokatetria
  - Yksi (1) steriili letku, jossa on puristin virtauksen säätelämiseksi tai pysäyttämiseksi
  - Yhdet pihdit (Lutathera-valmisteen infuusiopullon käsittelyä varten)
  - Kalibroitu radioaktiivisuuden mittausrjestelmä ja Geiger-laskuri Lutathera-valmisteen radioaktiivisuuden seuranta varten

##### Lutathera-valmisteen infuusiopullon letkun liittämistoimenpide (ks. kuva 2):

- Letku on esitäytettävä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioesteellä ja yhdistettävä sen jälkeen laskimokatetriin, joka on asetettu edeltävästi potilaan käsivarteeseen.
- Infusiovälineistö on yhdistettävä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioesteen sisältävään pussiin ja esitäytettävä avaamalla puristin.
- Lyhyt neula on asetettava Lutathera-infuusiopulloon siten, että se ei kosketa radiofarmaseuttista liuosta. Tämä tasaa paineen ja vähentää vuodon riskiä.
- Lyhyt neula on yhdistettävä sen jälkeen esitäytettyyn infusiovälineistöön.
- Pitkä neula on yhdistettävä esitäytettyyn letkuun ja asetettava sitten Lutathera-infuusiopulloon siten, että se koskee pullon pohjaan. Tämä mahdollistaa radiofarmaseuttisen liuoksen täysimääräisen pois saamisen.
- Radiofarmaseuttisen liuoksen virtausta on säädeltävä puristimilla.

**Kuva 2. Painovoimainfuusiomenetelmä - kaavio letkun liittämisestä**



#### Antotoimenpide (painovoimamamenetelmä)

Infuusion aikana natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteen virtaus lisää painetta Lutathera-infuusiopullossa. Tämä helpottaa Lutathera-valmisteen virtausta potilaan perifeeriseen laskimoon asetettuun katetriin.

Elintoimintojen huolellinen valvonta infuusion aikana on suositeltavaa.

1. Kaksi muovista laskimokatetria on asetettava potilaan perifeerisiin laskimoihin, yksi kumpaankin käsivarteeseen.
2. Katetrit on yhdistettävä infuusiövälineistöihin (yksi Lutathera-valmistetta varten, yksi aminohappoliuoksen antoa varten).
3. Antiemeettinen esilääkitys on annettava 30 minuuttia ennen aminohappoliuoksen infuusion aloittamista.
4. Aminohappoliuoksen anto on aloitettava 30 minuuttia ennen Lutathera-valmisteen infuusiota, infuusionopeudella 250–550 ml/h (liuoksen tyypistä riippuen). Aminohappoliuos on annettava 4 tunnin aikana. Alle 320 ml/h:n antonopeuksia ei suositella kaupallisesti saatavilla olevien liuosten kohdalla. Mikäli vaikea-asteista pahoinvointia tai oksentelua ilmenee aminohappoliuoksen infuusion aikana, voidaan antaa eri lääkeryhmän antiemeettia.
5. Lutathera-infuusiopullon radioaktiivisuus on mitattava juuri ennen infuusiota kalibroidulla radioaktiivisuuden mittausjärjestelmällä.
6. Lutathera-valmisteen infuusio on aloitettava 30 minuuttia aminohappoliuoksen infuusion alkamisen jälkeen, noin 400 ml/h:n infuusionopeudella (tämä infuusionopeus on viitenopeus ja sitä voidaan muuttaa potilaan laskimostatuksesta riippuen). Lutathera on annettava 20–30 minuutin aikana. Pullonsisäinen paine on pidettävä tasaisena koko infuusion ajan. Lutathera-valmisteen anto on aloitettava avaamalla ensin potilaan perifeeriseen laskimoon yhdistetty letku. Sen jälkeen avataan infuusiövälineistö, joka on yhdisty natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteen sisältävään pussiin. Telineen korkeutta on muutettava pullon sisällä olevan paineen lisääntymisen tai vähenemisen kompensoimiseksi. Potilaan käsivarren asennon

- siirtämistä (äärimmäistä koukistusta tai ojennusta, mikä voi johtaa laskimokompressioon) on vältettävä mahdollisuuksien mukaan.
7. Lutathera-valmisteen virtausta infuusiopullosta potilaaseen on valvottava koko infuusion ajan. Heti infuusion alkamisen jälkeen potilaan rintakehän radioaktiivinen säteily on mitattava Geiger-laskurilla sen varmistamiseksi, että Lutathera-valmistetta on verenkierrossa. Potilaan rintakehän ja infuusiopullon radioaktiivinen säteily on tarkistettava tämän jälkeen noin 5 minuutin välein. Infuusion aikana potilaan rintakehästä tulevan radioaktiivisen säteilyn pitäisi lisääntyä tasaisesti ja Lutathera-valmisteen infuusiopullosta tulevan säteilyn pitäisi vähentyä.
  8. Täysimääräisen annon varmistamiseksi Lutathera-infuusiopullon paine on pidettävä tasaisena. Pullon sisällä olevan liuoksen määrän on pysyttävä tasaisena koko infuusion ajan. Silmämääräinen liuoksen määrän tarkistaminen on toistettava annon aikana suoralla silmämääräisellä tarkistamisella (käytettäessä PMMA-säiliötä) tai käyttämällä pihtejä infuusiopullon käsittelyyn (lyijyistä kuljetussäiliötä käytettäessä).
  9. Infuusio on lopetettava, kun infuusiopullon radioaktiivisuussäteily muuttuu vakaaksi useiden minuuttien ajaksi (tai kahden peräkkäisen mittauksen aikana). Tämä on ainoa parametri, jonka avulla voidaan määrittää toimenpiteen suorittaminen loppuun. Infuusion loppuun suorittamiseen tarvittavan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteen tilavuus voi vaihdella.
  10. Annettu kokonaisaktiivisuus on yhtä suuri kuin infuusiopullossa oleva aktiivisuus ennen infuusiota miinus infuusiopullossa jäljellä oleva aktiivisuus infuusion jälkeen. Mittaukset on suoritettava kalibroidulla järjestelmällä.

Seuraavassa taulukossa on esitetty yhteenveto tarvittavista toimenpiteistä Lutathera-hoidon aikana käytettäessä painovoimamenetelmää:

#### Taulukko 6. Antiemeettisen aminohappoliuoksen ja Lutathera-valmisteen antotoimenpide

Annettava aineet	Aloitusaika (min)	Infuusionopeus (ml/h)	Kesto
Antiemeetti	0	-	bolus
Aminohappoliuos, joko ex tempore - yhdiste (1 l) tai kaupallinen (1,5–2,2 l)	30	250 – 550 (ei < 320 ml/h kaupallisten liuosten osalta)	4 tuntia
Lutathera ja natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos	60	400	20–30 minuuttia

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteesta ennen lääkkeen antoa.

Ks. kohdasta 4.4 tiedot potilaan valmistelusta.

Ks. kohdasta 4.4 suositukset ekstravasaation varalta.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus tai raskausepäily tai kun raskauden mahdollisuutta ei ole poissuljettu (kohta 4.6)
- Munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Potilaat, joilla on riskitekijöitä

Potilas, jolla on mitä tahansa jäljempänä mainittuja sairautentiloja, on alttiimpi haittavaikutusten kehittymiselle. Näin ollen näiden potilaan tiheämpi valvonta on suositeltavaa hoidon aikana. Ks. taulukko 5 annosta rajoittavan toksisuuden tilanteessa.

- Munuaisten tai virtsateiden morfologiset poikkeavuudet;



- Virtsainkontinenssi;
- Lievä tai keskivaikea krooninen munuaissairaus, jossa kreatiniinipuhdistuma  $\geq 50$  ml/min;
- Aiempi solunsalpaajahoito;
- Hematologinen toksisuus, jonka aste on vähintään 2 (CTCAE-kriteerit) ennen hoitoa, paitsi lymfopenia;
- Luuetäpesäke;
- Aiempi radiometabolinen syöpähoito  $^{131}\text{I}$ -yhdisteillä tai muu hoito, jossa käytetään suojaamattomia radioaktiivisuuden lähteitä;
- Aiemmat muut pahanlaatuiset kasvaimet, paitsi mikäli potilaan katsotaan olleen remissiassa vähintään 5 vuoden ajan.

Huomioiden Lutathera-valmisteen vaikutusmekanismi ja siedettävyysoprofiili (ks. kohta 4.8), hoitoa ei suositella aloitettavan seuraavissa tapauksissa:

- Aiempi ulkoinen sädehoito, joka on koskenut yli 25 % luuytimeä;
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta, määritelmänä NYHA:n luokitusten aste III tai IV;
- Munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma  $< 50$  ml/min;
- Heikentynyt hematologinen toiminta, jossa joko Hb  $< 4,9$  mmol/L (8 g/dl), verihiutaleet  $< 75$  G/l ( $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), tai leukosyytit  $< 2$  G/l ( $2\,000/\text{mm}^3$ ) (paitsi lymfopenia);
- Maksan vajaatoiminta, joko plasman kokonaisbilirubiini  $> 3$  kertaa viitealueen yläraja tai albuminemia  $< 30$  g/l ja protrombiinisuhde vähentynyt  $< 70$  %;
- Potilaat, joilla on somatostatiinireseptorinegatiivisia tai useammanlaatuisia viskeraalisia leesioita (kasvaimen sisäänottopistemäärä  $< 2$ ) somatostatiinireseptorikvantamisen perusteella.

Tästä huolimatta, jos lääkäri päättää aloittaa hoidon, potilaalle on annettava selkeät tiedot Lutathera-valmisteen antoon liittyvistä riskeistä. Annostusta voidaan muuttaa potilaan tilan mukaisesti lääkärin harkinnan perusteella.

#### Yksilöllinen hyöty/riski-perustelu

Säteilyaltistuksen pitää olla perusteltavissa todennäköisellä hyödyllä jokaisen potilaan kohdalla. Annetun aktiivisuuden on oltava jokaisessa tapauksessa niin vähäinen kuin on kohtuudella saavutettavissa tarvittavan terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

#### Munuaisten suojaaminen ja munuaisten vajaatoiminta

Koska lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )oksodotreotidi eliminoituu lähes pelkästään munuaisjärjestelmän kautta, on pakollista antaa samanaikaisesti aminohappoliuosta, joka sisältää aminohappoja L-lysiini ja L-arginiini. Aminohappoliuos auttaa vähentämään lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )oksodotreotidin takaisinimeytymistä proksimaalisten tiehyeiden kautta, mikä vähentää merkittävästi munuaisten säteilytysannosta (ks. kohta 4.2). Kun suositeltava aminohappoinfuusio annetaan 4 tunnin aikana, munuaisten säteilyannoksen on ilmoitettu vähenevän keskimäärin 47 %:lla.

Aminohappoliuoksen määrän vähentäminen ei ole suositeltavaa Lutathera-valmisteen annosta muutettaessa.

Potilasta on kehoitettava tyhjentämään virtsarakkonsa mahdollisimman usein aminohappojen annon aikana jaannon jälkeisinä tunteina.

Munuaisten toimintaa on arvioitava seerumin kreatiniinin ja lasketun kreatiniinipuhdistuman perusteella lähtötilanteessa, hoidon aikana ja vähintään ensimmäisen hoidon jälkeisen vuoden aikana (ks. kohta 4.2).

Lisätietoa valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille löytyy kohdasta 4.2.

#### Maksan vajaatoiminta

Koska monilla Lutathera-hoitoon lähetetyillä potilailla on maksaetäpesäke, on tavallista kohdata potilaita, joilla maksan toiminta on muuttunut lähtötilanteessa. Näin ollen on suositeltavaa seurata ALAT-, ASAT-, bilirubiini- ja albumiiniarvoja seerumissa hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Lisätietoa valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille löytyy kohdasta 4.2.

### Pahoinvointi ja oksentelu

Hoitoon liittyvän pahoinvoinnin ja oksentelun välttämiseksi on injisoitava antiemeettistä lääkevalmistetta laskimoboluksena 30 minuuttia ennen aminohappoliuosinfuusion aloittamista (ks. kohta 4.2).

### Samanaikainen somatostatiinianalogien käyttö

Samanaikainen ei-radioaktiivisten somatostatiinianalogien käyttö voi olla tarpeen sairauden oireiden hallintaan. Pitkävaikutteisten somatostatiinianalogien antoa on vältettävä 30 vuorokauden sisällä ennen Lutathera-valmisteen antoa. Tarvittaessa potilasta voidaan hoitaa lyhytvaikutteisilla somatostatiinianalogeilla Lutathera-valmisteen antoa edeltävien 4 viikon aikana siihen saakka, kunnes Lutathera-valmisteen antoon on 24 tuntia.

### Luuytimen toiminnan ja/tai verisolujen lukumäärien häiriöt

Haittavaikutusten mahdollisuuden takia verisolujen lukumääriä on seurattava lähtötilanteessa ja hoidon aikana, sekä mahdollisen toksisuuden häviämiseen saakka (ks. kohta 4.2).

### Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti leukemia

Viivästynyttä myelodysplastista oireyhtymää (MDS) ja akuuttia leukemiaa (AL) on havaittu Lutathera-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). MDS on alkanut noin 28 kuukautta (9 – 41) ja AL noin 55 kuukautta (32 – 125) hoidon päättymisen jälkeen. Näiden hoitoon liittyvien toissijaisten myeloidisten neoplasmien (t-MN) etiologia on epäselvä. Yli 70 vuoden ikää, heikentyneitä munuaisten toimintaa, lähtötilanteen sytopenioita, aiempien hoitojen lukumäärää, aiempaa altistusta solunsalpaaja-aineille (erityisesti alkyloiville aineille) ja aiempaa sädehoitoa, on ehdotettu mahdollisiksi MDS:n/AL:n riski- ja/tai ennustetekijöiksi.

### Hormonaaliset kriisit

Liiallisesta hormonien tai bioaktiivisten aineiden vapautumisesta johtuvia kriisejä voi ilmetä Lutathera-hoidon jälkeen. Tämän vuoksi potilaiden tarkkailua yön yli tapahtuvan sairaalahoidon avulla on harkittava joissakin tapauksissa (esim. potilaiden kohdalla, joiden oireita on vaikea hoitaa lääkähoidolla). Hormonaalisen kriisin ilmetessä suositeltavia hoitoja ovat: suuriannoksiset laskimoon annettavat somatostatiinianalogit, laskimonsisäinen nesteytys, kortikosteroidit sekä oksentelevien ja/tai ripuloivien potilaiden elektrolyyttihäiriöiden korjaaminen.

### Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää on raportoitu lutetiumia (<sup>177</sup>Lu) sisältävillä lääkevalmisteilla tapahtuneen hoidon jälkeen. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on ennestään munuaisten vajaatoimintaa ja suuri tuumoritaakka, ja siten mahdollisesti korkeampi tuumorilyysioireyhtymän todennäköisyys. Munuaisten toimintakykyä ja nestetasapainoa on arvioitava lähtötilanteessa ja hoidon aikana.

### Säteilysuojauksen säännöt

Lutathera on infusoitava aina laskimokatetrin läpi, joka on asetettu laskimoon vain tämän valmisteen infuusiota varten.

Katetrin sopiva sijainti on tarkistettava infuusiota ennen ja sen aikana. Lutathera-hoitoa saava potilas on pidettävä poissa muiden lähetyviltä annon aikana ja siihen saakka, kunnes lakisääteiset säteilyrajat täyttyvät, yleensä 4-5 tuntia lääkevalmisteen annon jälkeen. Isotooppilääketieteen erikoislääkärin on määriteltävä, milloin potilas voi poistua sairaalan valvotulta alueelta, eli milloin säteilyaltistus kolmansille osapuolille ei ylitä valvontaviranomaisten kynnsarvoja.

Potilasta on kehotettava virtsaamaan mahdollisimman paljon Lutathera-hoidon jälkeen. Potilaalle on annettava ohjeeksi juoda paljon vettä (1 lasi joka tunti) infuusiopäivänä ja sitä seuraavana päivänä eliminaation edistämiseksi. Potilasta on myös kehotettava ulostamaan joka päivä ja käyttämään tarvittaessa laksatiivia. Virtsa ja ulosteet on hävitettävä kansallisten säännösten mukaisesti.

Jos potilaan iho ei ole kontaminoitunut, esimerkiksi infuusiojärjestelmän vuodon tai virtsainkontinenssin takia, ihon tai oksennuksen aiheuttama radioaktiivinen kontaminaatio ei ole odotettavissa. On kuitenkin suositeltavaa, että kun tehdään hoitotoimenpiteitä tai tutkimuksia

lääkinnällisillä laitteilla tai muilla instrumenteilla, jotka ovat kosketuksessa ihoon (esim. sydänsähkökäyrä (EKG)), huomioidaan perussuojastoimenpiteet kuten käsineiden käyttäminen, materiaalin/elektrodin asettaminen paikoilleen ennen radioaktiivisen lääkevalmisteen infuusiota, materiaalin/elektrodin vaihtaminen mittauksen jälkeen sekä radioaktiivisuuden valvonta käytön jälkeen.

Ennen potilaan kotiuttamista isotooppilääketieteen erikoislääkärin on selitettävä tarvittavat säteilysuojauksen säännöt ja toimintatavat, joita noudatetaan oltaessa tekemisissä perheenjäsenten ja kolmansien osapuolten kanssa, sekä yleiset varotoimet, joita potilaan on noudatettava päivittäisten toimintojen aikana hoidon jälkeen (löytyvät seuraavasta kappaleesta ja pakkausselosteesta), jotta muiden altistuminen säteilylle minimoidaan.

Läheistä kanssakäymistä muiden henkilöiden kanssa on rajoitettava lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksidotretotidin antoa seuraavien 7 vuorokauden aikana. Lasten ja raskaana olevien naisten osalta kanssakäymisen on rajoitettava alle 15 minuuttiin jokaisena päivänä, säilyttäen vähintään 1 metrin välimatkan. Potilaan on nukkuttava erillisessä makuuhuoneessa 7 vuorokauden ajan; ympäristössä, jossa on raskaana oleva kumppani tai lapsia, tämän ajan on oltava 15 vuorokautta.

#### *Suosittelavat toimenpiteet ekstravasaation sattuessa*

Kertakäyttöisiä vedenkestäviä käsineitä on käytettävä. Lääkevalmisteen infuusio on välittömästi keskeytettävä ja antolaite (katetri tms.) on poistettava. Asiasta on ilmoitettava isotooppilääketieteen erikoislääkärille ja radiofarmasian asiantuntijalle.

Kaikki antolaitteen materiaalit on säilytettävä, jotta voidaan mitata jäännösradioaktiivisuus ja todellinen annettu aktiivisuus, ja edelleen arvioida absorboitu annos. Ekstravasaatioalue on rajattava häviämättömällä kynällä ja siitä on mahdollisuuksien mukaan otettava kuva. On myös suositeltavaa kirjata ekstravasaation aika ja arvioitu ekstravasoitunut tilavuus.

Lutathera-valmisteen infuusion jatkamiseksi on pakollista käyttää uutta katetria, mahdollisesti asettaen se kontralateraaliseen laskimotiehen.

Muita lääkevalmisteita ei saa antaa samalle puolelle, jossa ekstravasaatio tapahtui.

Lääkevalmisteen dispersion nopeuttamiseksi ja sen kudoksiin patoutumisen estämiseksi on suositeltavaa lisätä veren virtausta nostamalla vaurioitunutta käsivartta ylöspäin. Tapauksesta riippuen on harkittava ekstravasaationesteiden aspiraatiota, natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteiden huuhteluinjektiota, tai lämpimien kääreiden tai lämpötyynyn asettamista infuusiokohtaan vasodilataation nopeuttamiseksi.

Oireita on hoidettava, erityisesti tulehdusta ja/tai kipua. Tilanteesta riippuen isotooppilääketieteen erikoislääkärin on kerrottava potilaalle ekstravasaatiovammaan liittyvistä riskeistä ja annettava neuvoja mahdollisesta hoidosta ja tarvittavasta seurannasta. Ekstravasaatioaluetta on seurattava siihen saakka, kunnes potilas kotiutetaan sairaalasta. Vakavuusasteesta riippuen tämä tapahtuma on ilmoitettava haittavaikutukseksi.

#### Potilaat, joilla on virtsainkontinenssi

Tämän lääkevalmisteen antoa seuraavien 2 vuorokauden aikana on suoritettava erityiset varotoimet radioaktiivisen kontaminaation leviämisen välttämiseksi, jos potilaalla on virtsainkontinenssi. Varotoimet sisältävät materiaalien käsittelyn, jotka ovat mahdollisesti kontaminoituneet virtsasta.

#### Potilaat, joilla on aivoetäpesäkkeitä

Ei ole olemassa tietoja tehosta potilailla, joilla on todettu aivoetäpesäkkeitä. Näin ollen yksilöllinen hyöty-riskisuhde on arvioitava näiden potilaiden kohdalla.

#### Sekundaariset pahanlaatuiset kasvaimet

Altistus ionisoivalle säteilylle on yhteydessä syövän syntyyn ja mahdollisten perimän virheiden kehittymiseen. Hoitoaltistuksesta aiheutuva säteilyannos voi saada aikaan korkeamman syövän ja mutaation insidenssin. Kaikissa tapauksissa on tarpeen varmistaa, että säteilyaltistuksen riskit ovat vähäisempiä kuin itse sairauden aiheuttamat riskit.

### Erityisvaroitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 3,5 mmol (81,1 mg) natriumia annosta kohden. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Ks. kohdasta 6.6 varoitimet ympäristöhaittoihin liittyen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Somatostatiini ja sen analogit sitoutuvat kilpailevasti somatostatiinireseptoreihin. Tämän vuoksi pitkävaikutteisten somatostatiinianalogien antoa on vältettävä 30 vuorokauden sisällä ennen tämän lääkevalmisteen antoa. Tarvittaessa potilasta voidaan hoitaa lyhytvaikutteisilla somatostatiinianalogeilla Lutathera-valmisteen antoa edeltävien 4 viikon aikana siihen saakka, kunnes antoon on 24 tuntia.

On jonkin verran näyttöä siitä, että kortikosteroidit voivat aiheuttaa SST2-reseptoreiden vaimennussäätelyä. Siksi toistuvaa glukokortikosteroidien antoa korkeilla annoksilla on varotoimena vältettävä Lutathera-hoidon aikana. Potilailta, joilla on aiempaa pitkäaikaista glukokortikosteroidien käyttöä, on arvioitava huolellisesti somatostatiinireseptoreiden riittävä ekspressio. Glukokortikosteroidien käyttöä pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn Lutathera-valmisteen annon aikana on vältettävä, koska ei tiedetä onko näillä yhteisvaikutuksia. Jos pahoinvointiin ja oksenteluun aiemmin käytetyt lääkkeet eivät riitä, voidaan käyttää yksittäistä annosta kortikosteroideja edellyttäen, että sitä ei anneta ennen Lutathera-infuusion aloittamista eikä Lutathera-infuusion päättymistä seuraavan tunnin aikana.

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu ihmisen CYP450-entsyymien inhibitiota eikä merkittävää induktiota eikä yhteisvaikutuksia P-glykoproteiiniin (ulosvirtauskuljetusproteiini) tai OAT1-, OAT3-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1- ja BCRP-kuljetusproteiinien kanssa. Tämä viittaa siihen, että Lutathera-valmisteella on vähäinen todennäköisyys aiheuttaa muita merkittäviä lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos radiofarmaseuttista valmistetta aiotaan antaa hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, on tärkeää selvittää, onko nainen raskaana. Kuukautisten jäädessä väliin on aina oletettava, että nainen on raskaana, kunnes toisin todistetaan. Jos raskauden mahdollisuus on epäselvä (kuukautiset jääneet väliin, hyvin epäsäännöllinen kuukautiskierto jne.), potilaan kohdalla on käytettävä vaihtoehtoisia menetelmiä, joihin ei liity ionisoivaa säteilyä (mikäli tällaisia on saatavilla). Ennen Lutathera-valmisteen käyttöä raskaus on poissuljettava asianmukaisella/validoidulla testillä.

### Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Lutathera-hoidon aikana ja vähintään 6 hoidon päättymistä seuraavan kuukauden aikana asianmukaiset toimenpiteet on toteutettava raskauden välttämiseksi. Tämä koskee molempia sukupuolia olevia potilaita.

### Raskaus

Lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidin vaikutuksesta lisääntymiseen ei ole tehty eläinkokeita.

Raskaana olevalle naiselle tehtävät radionukliditoimenpiteet altistavat myös sikiön säteilylle. Ionisoivaan säteilyyn liittyvän riskin vuoksi Lutathera-valmisteen käyttö on vasta-aiheista todetun tai epäillyn raskauden aikana ja silloin, kun raskautta ei ole poissuljettu (ks. kohta 4.3).

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidi ihmisen rintamaitoon.

Ionisoivaan säteilyyn liittyvää riskiä imeväisikäiselle lapselle ei voida poissulkea.

Imettämistä on vältettävä tämän lääkehoidon aikana. Jos Lutathera-hoito on tarpeen imetyksen aikana, lapsi on vieroitettava.

### Hedelmällisyys

Lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidin hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole tutkittu eläimillä kummankaan sukupuolen osalta. Lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidin ionisoivalla säteilyllä voi mahdollisesti olla tilapäisiä toksisia vaikutuksia naisten ja miesten sukurauhasiin. Geneettinen konsultaatio on suositeltavaa, jos potilas haluaa saada lapsia hoidon jälkeen. Siemennesteen ja munasolujen pakastuksen mahdollisuudesta voidaan keskustella potilaiden kanssa ennen hoitoa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lutathera-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan yleinen vointi ja mahdolliset hoidon haittavaikutukset on otettava huomioon ennen ajamista ja koneiden käyttöä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lutathera-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin potilastietoihin, jotka ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista (vaiheen III NETTER-1-tutkimus ja vaiheen I/II Erasmus-tutkimuksen alankomaalaiset potilaat) sekä markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta (kokeellisen hoidon ohjelmat).

Yleisimmät haittavaikutukset Lutathera-valmistetta saavilla potilailla olivat infuusion alussa esiintyvä pahoinvointi (58,9 %:lla potilaista) ja oksentelu (45,5 %:lla potilaista). Pahoinvoinnin/oksentelun syy-yhteyden arviointia sekoittaa samanaikaisesti munuaisten suojaamiseksi annettavan aminohappoinfuusion emeettinen vaikutus.

Lutathera-valmisteen luuydintoksisuuden vuoksi todennäköisimmin odotettavissa olevat haittavaikutukset liittyivät hematologiseen toksisuuteen: trombosytopenia (25 %), lymfopenia (22,3 %), anemia (13,4 %) ja pansytopenia (10,2 %).

Muita ilmoitettuja hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat uupumus (27,7 %) ja ruokahalun heikkeneminen (13,4 %).

#### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 7 esiintymistiheyden ja MedDRA-elinjärjestelmäluokan (System Organ Class, SOC) mukaisesti. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 7. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheys**

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Infektiot</b>			Konjunktiviitti Hengitystieinfektio Kystiitti Keuhkokuume Vyöruusu Silmänseudun vyöruusu Influenssa Stafylokokki-infektiot Streptokokkibakteremia
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>		Refraktorinen sytopenia ja usean solulinjan dysplasia (myelodysplastinen oireyhtymä)	Akuutti myeloinen leukemia Akuutti leukemia Krooninen myelomonosyyttinen leukemia
<b>Veri ja imukudos</b>	Trombosytopenia <sup>2</sup>	Leukopenia <sup>5</sup>	Refraktorinen sytopenia ja yhden

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
	Lymfopenia <sup>3</sup> Anemia <sup>4</sup> Pansytopenia	Neutropenia <sup>6</sup>	solulinjan dysplasia Nefrogeeninen anemia Luuytimen vajaatoiminta Trombosytopeeninen purppura
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyys
<b>Umpieritys</b>		Sekundaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta	Kilpirauhasen vajaatoiminta Diabetes mellitus Karsinoidikriisi Hyperparatyroidismi
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Ruokahalun heikkeneminen	Hyperglykemia Nestehukka Hypomagnesemia Hyponatremia	Hypoglykemia Hypernatremia Hypofosfatemia Tuumorinhajoamisoireyhtymä Hyperkalsemia Hypokalsemia Hypoalbuminemia Metabolinen asidoosi
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unihäiriöt	Ahdistuneisuus Aistiharha Sekavuus
<b>Hermosto</b>		Heitehuimaus Makuhäiriö Päänsärky <sup>10</sup> Letargia Pyörtyminen	Formikaatio Hepaattinen enkefalopatia Parestesia Parosmia Uneliaisuus Selkäytimen kompressio
<b>Silmät</b>			Silmien häiriöt
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Kiertohuimaus
<b>Sydän</b>		Sydänsähkökäyrän pidentynyt QT-aika	Eteisvärinä Sydämentykytykset Sydäninfarkti Angina pectoris Kardiogeeninen shokki
<b>Verisuonisto</b>		Hypertensio <sup>7</sup> Punastuminen Kuuma aalto Hypotensio	Vasodilataatio Perifeerinen kylmyys Kalpeus Ortostaattinen hypotensio Laskimotulehdus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Hengenahdistus	Suunielun kipu Keuhkopussin nestekertymä Lisääntynyt limaneritys Tukehtumisen tunne
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi Oksentelu	Vatsan turpoaminen Ripuli Vatsakipu Ummetus Ylävatsan kipu Dyspepsia Gastriitti	Suun kuivuminen Ilmavaivat Askites Ruoansulatuselimistön kipu Suutulehdus Veriuloste Vatsavaivat Suolitukos Koliitti Akuutti haimatulehdus Peräsuoliverenvuoto Mustat veriulosteet Alavatsan kipu Verioksennus Hemorraginen vesivatsa Ileus
<b>Maksa ja sappi</b>		Hyperbilirubinemia <sup>9</sup>	Haimaentsyymien väheneminen Maksasoluvaurio Sappitukos Maksakongestio Maksan vajaatoiminta

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος		Alopesia	Ihottuma Ihon kuivuminen Kasvojen turvotus Liikahikoilu Yleistynyt kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihäs- ja luukipu <sup>8</sup> Lihaskouristukset	
Munuaiset ja virtsatiet		Akuutti munuaisvaurio Verivirtsaisuus Munuaisten vajaatoiminta Proteinuria	Leukosyturia Virtsainkontinenssi Glomerulusfiltraation vähentyminen Munuaisten toimintahäiriö Akuutti prerenaalinen vajaatoiminta Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus <sup>1</sup>	Injektiokohdan reaktio <sup>11</sup> Perifeerinen turvotus Antokohdan kipu Vilunväristykset Influenssan kaltainen sairaus	Injektiokohdan kovettuma Epämukava tunne rinnassa Rintakipu Kuume Huonovointisuus Kipu Kuolema Epänormaali olo
Tutkimukset		Veren kreatiniiniarvon kohoaminen GGT*-arvon kohoaminen ALAT*-arvon kohoaminen ASAT***-arvon kohoaminen Veren AFOS***-arvon kohoaminen	Veren kaliumarvon laskeminen Veren urea-arvon kohoaminen Glykosyloidun hemoglobiinin kohoaminen Hematokriittiarvon laskeminen Proteiinia virtsassa Painon lasku Veren kreatiinifosfokinaasiarvon kohoaminen Veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen Veren katekolamiinit C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen
Vammat ja myrkytykset			Solislulun murtuma
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet		Verensiirto	Vatsaontelon tyhjennys Dialyysi Maha-suolikanavan letkun asettaminen Stentin asettaminen Paiseen tyhjennys Luuytimen kerääminen Polypektomia
Sosiaaliset olosuhteet			Fyysinen toiminnanvaja

<sup>1</sup> Sisältää astenian ja uupumuksen

<sup>2</sup> Sisältää trombosytopenian ja verihiutaleiden määrän vähenemisen

<sup>3</sup> Sisältää lymfopenian ja lymfosyyttien määrän vähenemisen

<sup>4</sup> Sisältää anemian ja hemoglobiinin vähenemisen

<sup>5</sup> Sisältää leukopenian ja veren valkosolujen määrän vähenemisen

<sup>6</sup> Sisältää neutropenian ja neutrofiilien määrän vähenemisen

<sup>7</sup> Sisältää hypertension ja hypertensiivisen kriisin

<sup>8</sup> Sisältää nivelkipun, raajakivun, selkäkipun, luukivun, kylkikipun, muskuloskeletaalisia rintakivun ja niskakivun

<sup>9</sup> Sisältää veren bilirubiinin lisääntymisen ja hyperbilirubinemiaa

<sup>10</sup> Sisältää päänsäryn ja migreenin

<sup>11</sup> Sisältää injektiokohdan reaktion, injektiokohdan yliherkkyyden, injektiokohdan kovettuman, injektiokohdan turvotuksen

\* Gamma-glutamyltransferaasiarvon kohoaminen

\*\* Alaniiniaminotransferaasi

\*\*\* Aspartaattiaminotransferaasi

\*\*\*\* Alkalinen fosfataasi

## Valittujen haittavaikutusten kuvaus

### *Luuydintoksisuus*

Luuydintoksisuus (myelo-/hematotoksisuus) ilmeni palautuvina / ohimenevinä verisolujen määrien vähenemisinä, jotka vaikuttavat kaikkiin solulinjoihin (sytopeniat kaikkina yhdistelminä: pansytopenia, bisytopeniat, isoloidut monosytopeniat – anemia, neutropenia, lymfositopenia ja trombositopenia). Havaitusta merkittävästä selektiivisestä B-solukadosta huolimatta infektiokomplikaatioiden esiintymistiheys ei lisääntynyt peptidireseptoriradionuklidihoidon (PRRT) jälkeen.

Korjautumattomien hematologisten patologioiden, eli premalignien (myelodysplastinen oireyhtymä) ja malignien (akuutti myeloinen leukemia) veren neoplasmojen tapauksia on ilmoitettu Lutathera-hoidon jälkeen.

### *Munuaistoksisuus*

Lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidi erittyy munuaisten kautta.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin pitkäaikainen etenevä glomerulusfiltraatioitoiminnon heikkeneminen. Lutathera-valmisteseen liittyvä nefropatia on näin ollen krooninen munuaissairaus, joka kehittyy etenevästi kuukausien tai vuosien kuluessa altistuksen jälkeen. Yksilöllistä hyöty-riski-arviointia suositellaan ennen Lutathera-hoitoa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Katso lisätietoja kohdasta 4.2 (taulukko 3) ja kohdasta 4.4. Lutathera on vasta-aiheinen vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

### *Hormonaaliset kriisit*

Bioaktiivisten aineiden vapautumiseen liittyviä hormonaalisia kriisejä (jotka johtuvat todennäköisesti neuroendokriinikasvainsolujen hajoamisesta) on havaittu harvoin ja ne ovat loppuneet asianmukaisen lääkehoidon jälkeen (kohta 4.4).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

**Suomi/Finland:** [Finnish], www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi); Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA; [Swedish], webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostus on epätodennäköistä Lutathera-valmistetta käytettäessä, koska tämä lääkevalmiste toimitetaan kerta-annoksina ja käyttövalmiina ennalta määritellyn radioaktiivisuuden sisältävänä valmisteena. Yliannostuksen ilmetessä säteilytoksisuuteen liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheyden odotetaan lisääntyvän.

Mikäli Lutathera-valmistetta annettaessa tapahtuu säteily-yliannostus, potilaaseen absorboitunutta annosta on vähennettävä mahdollisuuksien mukaan lisäämällä radionuklidin eliminaatiota kehosta tiheällä virtsaamisella tai pakotetulla diureesilla ja tiheällä virtsarakon tyhjennyksellä ensimmäisten 48 tunnin aikana infuusion jälkeen. On hyödyllistä arvioida käytetty efektiivinen annos.

Seuraavat tarkastukset on suoritettava joka viikko seuraavien 10 viikon ajan:

- Hematologinen seuranta: veren valkosolut, verihiutaleet ja hemoglobiini
- Veren kemian seuranta: seerumin kreatiini ja glykemia.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut terapeuttiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, ATC-koodi: V10XX04

#### Vaikutusmekanismi

Lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksidotretotidilla on korkea affiniteetti alatyypin 2 somatostatiinireseptoreille (sst2). Se sitoutuu maligneihin soluihin, joissa sst2-reseptorit ovat yliexpressoituneita. Lutetium-177(<sup>177</sup>Lu) on β<sup>-</sup>-säteilevä radionuklidi, jonka maksimaalinen tunkeutumisaalue kudoksissa on 2,2 mm (keskimääräinen tunkeutumisaalue 0,67 mm). Tämä riittää tappamaan kohteena olevat kasvainsolut ja vaikuttaa vain rajatusti läheisiin normaaleihin soluihin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Käytettävällä pitoisuudella (noin 10 µg/ml; vapaa ja radioleimattu muoto yhteensä), oksidotretotidipeptidillä ei ole mitään kliinisesti merkittävää farmakodynaamista vaikutusta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III NETTER-1-tutkimus oli ositettu, avoin, satunnaistettu, vertailuvalmistekontrolloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu monikeskustutkimus. Lutathera-valmistetta (neljä 7 400 MBq:n annosta 8 viikon välein) annettiin aminohappoliuoksen ja parhaan mahdollisen tukihoidon (BSC: pitkävaikutteinen oktreotidi [LAR] 30 mg 4 viikon välein oireiden hallintaan, korvattiin lyhytvaikutteisella oktreotidilla Lutathera-annostelua edeltävällä 4 viikon aikajaksolla) kanssa. Lutathera-hoitoa verrattiin suuriannoksiseen oktreotidiin (LAR, 60 mg 4 viikon välein) potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumattomia, levinneitä, somatostatiinireseptoripositiivisia keskisuolen karsinoidikasvaimia. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo (progression-free survival, PFS) Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1) -kriteerien perusteella arvioituna, riippumattoman radiologisen arvioinnin pohjalta. Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vaste (ORR), kokonaielossaolo (OS), aika kasvaimen etenemiseen (TTP), lääkevalmisteen turvallisuus ja siedettävyyys sekä elämänlaatu (QoL). 231 potilasta on satunnaistettu saamaan joko Lutathera-valmistetta (n=117) tai oktreotidi LAR-valmistetta (n=114). Demografiset tiedot sekä potilaiden ja sairauksien ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa ryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta ja 82,1 % heistä oli valkoihoisia.

Lopullisen tutkimussuunnitelman mukaisen tilastollisen PFS-analyysin kohdalla (katkaisupäivämäärä 24.7.2015) keskitetysti vahvistettujen taudin etenemisten tai kuolemien lukumäärä oli 21 tapahtumaa Lutathera-ryhmässä ja 70 tapahtumaa oktreotidi LAR-ryhmässä (taulukko 8). Etenemisvapaassa elossaolossa oli merkitsevä ero (p < 0,0001) hoitoryhmien välillä. Lutathera-valmisteen etenemisvapaan elossaolon mediaania ei oltu saavutettu analyysin hetkellä; oktreotidi LAR-valmisteen etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 8,5 kuukautta. Lutathera-valmisteen riskisuhte oli 0,18 (95 %:n CI: 0,11 - 0,29), joka merkitsee 82 % pienempää riskiä potilaan taudin etenemiseen tai kuolemaan Lutathera-hoidon aikana oktreotidi LAR-valmisteseen verrattuna.

**Taulukko 8. Vaiheen III NETTER-1-tutkimuksessa havaittu etenemisvapaa elossaolo (PFS) potilailla, joilla oli levinnyt keskisuolen karsinoidikasvain - katkaisupäivämäärä 24.7.2015 (täysi analyysijoukko (FAS), N=229)**

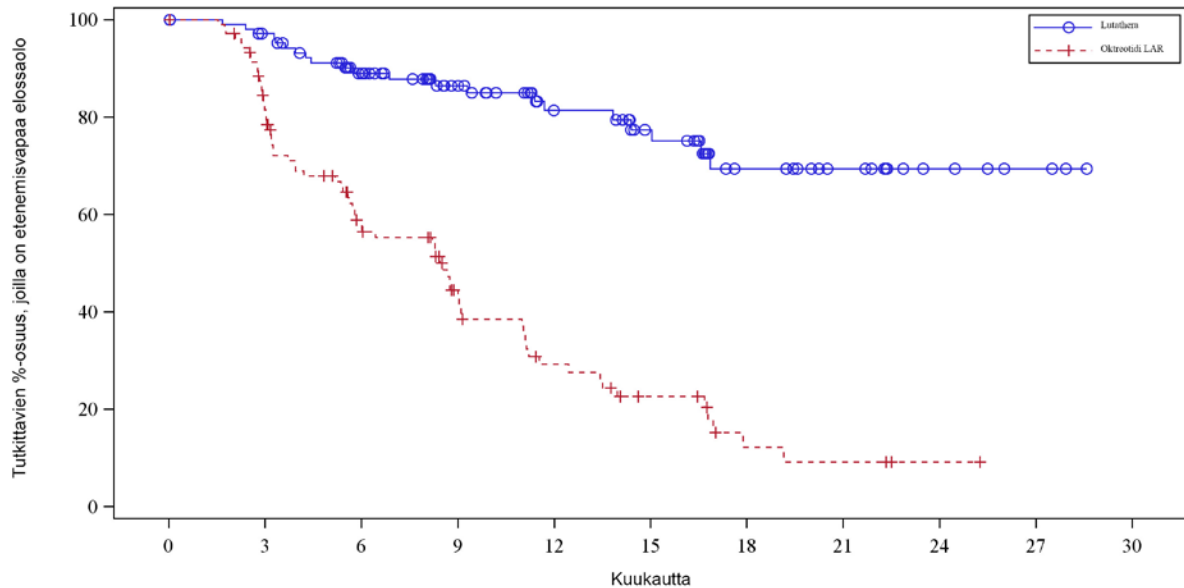
	Hoito	
	Lutathera	Oktreotidi LAR
N	116	113
Potilaita, joilla oli tapahtumia	21	70
Sensuroituja potilaita	95	43
Kuukausien mediaani (95	Ei saavutettu	8,5 (5,8 ; 9,1)

%:n CI)  
 Log-rank-testin p-arvo < 0,0001  
 Riskisuhde (95 %:n CI) 0,177 (0,108 ; 0,289)

N: potilaiden lukumäärä, CI: luottamusväli.

Etenemisvapaan elossaolon Kaplan-Meierin käyrä täyden analyysijoukon (FAS) osalta katkaisupäivänä 24.7.2015 on esitetty kuvassa 3.

**Kuva 3. Etenemisvapaan elossaolon (PFS) Kaplan-Meierin käyrät potilailla, joilla oli levinnyt keskisuolen karsinoidikasvain - katkaisupäivämäärä 24.7.2015 (vaiheen III NETTER-1-tutkimus; FAS, N=229)**



Post hoc -analyysin katkaisupäivänä (30.6.2016) keskitetysti vahvistettujen taudin etenemisten tai kuolemien lukumäärä oli 30 tapahtumaa Lutathera-ryhmässä ja 78 tapahtumaa oktreotidi LAR-ryhmässä (taulukko 9). Etenemisvapaassa elossaolossa oli merkitsevä ero ( $p < 0,0001$ ) hoitoryhmien välillä. Lutathera-valmisteen etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 28,4 kuukautta, kun oktreotidi LAR-valmisteen etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 8,5 kuukautta. Lutathera-valmisteen riskisuhde oli 0,21 (95 %:n CI: 0,14 - 0,33), joka merkitsee 79 % pienempää riskiä potilaan taudin etenemiseen tai kuolemaan Lutathera-hoidon aikana oktreotidi LAR-valmisteeseen verrattuna.

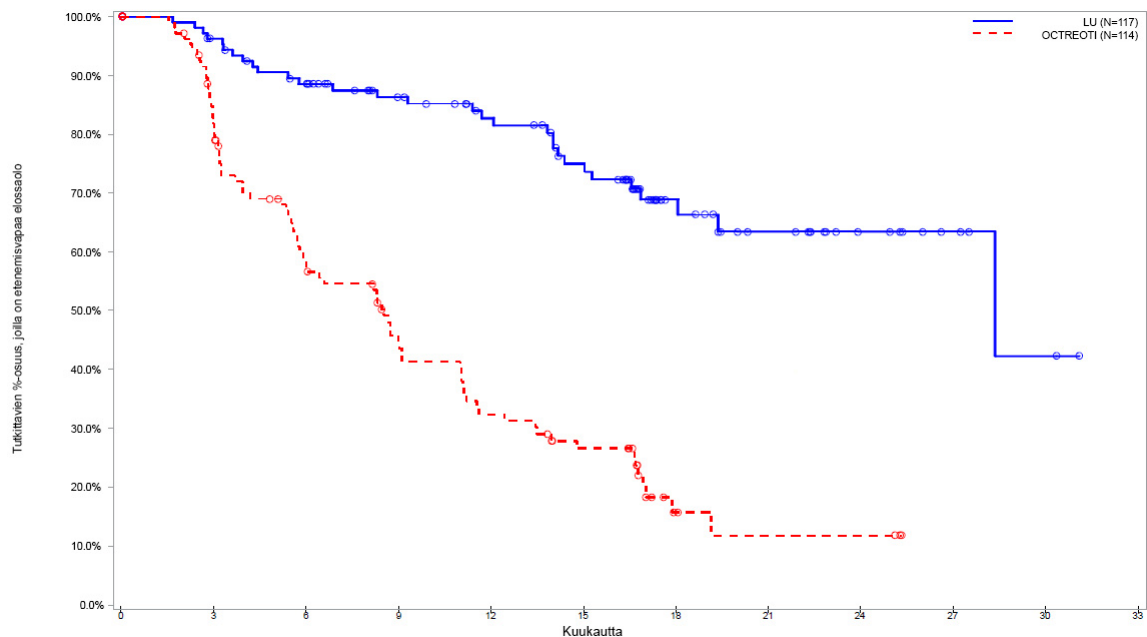
**Taulukko 9.**

	<b>Hoito</b>	
	<b>Lutathera</b>	<b>Oktreotidi LAR</b>
N	117	114
Potilaita, joilla oli tapahtumia	30	78
Sensuroidut potilaat	87	36
Kuukausien mediaani (95%:n CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Log-rank-testin p-arvo	<0,0001	
Riskisuhde (95%:n CI)	0,214 (0,139 ; 0,331)	

N: potilaiden lukumäärä, CI: luottamusväli.

Etenemisvapaan elossaolon Kaplan-Meierin käyrä täyden analyysijoukon (FAS) osalta katkaisupäivänä 30.6.2016 on esitetty kuvassa 4.

**Kuva 4. Etenemismvapaan elossaolon Kaplan-Meierin käyrät potilailla, joilla oli levinnyt keskisuolen karsinoidinen kasvain - katkaisupäivämäärä 30.6.2016 (vaiheen III NETTER-1-tutkimus; FAS, N=231)**



Kokonaiselossaolon (OS)suhteen, välianalyysin hetkellä (24. heinäkuuta 2015) Lutathera-ryhmässä oli ilmennyt 17 kuolemaa ja oktreotidi LAR 60 mg-ryhmässä 31 kuolemaa. Riskisuhde oli 0,459 Lutatheran hyväksi, mutta se ei ollut tilastollisesti merkitsevä välianalyysissä (HR 99,9915 % CI: 0,140; 1,506). Kokonaiselossaolon mediaani oli 27,4 kuukautta oktreotidi LAR-ryhmässä ja sitä ei saavutettu Lutathera-ryhmässä. Noin vuoden kuluttua tehdyssä päivityksessä (30. kesäkuuta 2016) näkyi samanlainen suuntaus. Lutathera-ryhmässä oli ilmennyt 28 kuolemaa ja oktreotidi LAR 60 mg-ryhmässä oli ilmennyt 43 kuolemaa. Oktreotidi LAR-ryhmässä riskisuhde oli 0,536 ja kokonaiselossaolon mediaani oli 27,4 kuukautta. Lutathera-ryhmässä näitä ei vielääkään oltu saavutettu. Lopullisen kokonaiselossaolon analyysin ennakoidaan tapahtuvan, kun 158 kuolemantapausta on ilmennyt.

Terveyteen liittyvää elämänlaatua (Health Related Quality of Life, HRQOL) arvioitiin käyttämällä EORTC-järjestön (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) elämänlaatukyselyä (EORTC QLQ-C30) (geneerinen instrumentti) sekä sen neuroendokriinikasvainmoduulia (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Tulokset viittaavat siihen, että yleisterveyteen liittyvä elämänlaatu parantuu viikkoon 84 asti Lutathera-hoidolla verrattuna potilaisiin Octreotide LAR -hoitohaarassa.

Vaiheen I/II Erasmus-tutkimus oli yhdessä ryhmässä toteutettava avoin yksikeskustutkimus samanaikaisesti aminohappoliuoksen kanssa annetun Lutathera-valmisteeseen (7 400 MBq annettuna 4 kertaa 8 viikon välein) tehosta potilailla, joilla oli somatostatiinireseptoriposiitivisia kasvaimia. Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden keskimääräinen ikä oli 58,4 vuotta. Useimmat potilaat olivat hollantilaisia (811). Loput potilaista (403) olivat eri Euroopan maiden ja muiden kuin Euroopan maiden kansalaisia. Pääanalyysi on tehty 811 hollantilaisella potilaalla, joilla oli erilaisia somatostatiinireseptoriposiitivisia kasvaintyyppisiä. Kokonaisvaste (mukaan lukien täydellinen vaste (CR) ja osittainen vaste (PR) RECIST-kriteerien mukaisesti) ja vasteen kesto (DoR) hollantilaisella FAS-populaatiolla, jolla oli gastroenteropankreaattisia (GEP) ja bronkiaalisia NET-kasvaimia (360 potilasta) on esitetty taulukossa 10, myös kasvaintyyppin mukaan jaoteltuina.

**Taulukko 10. Paras vaste, kokonaisvaste ja vasteen kesto vaiheen I/II Erasmus-tutkimuksessa hollantilaisilla potilailla, joilla oli GEP- ja bronkiaalisia NET-kasvaimia – (FAS, N=360)**

Kasvaimen tyyppi	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (kuukautta)			
		n	%	n	%	N	%	n	%	95 %:n CI	Mediaani	95 %:n CI		
Kaikki*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	16,3	12,2	17,8
Keuhko	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Haima	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Etusuoli**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Keskisuoli	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Takasuoli	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

CR = Täydellinen vaste; PR = Osittainen vaste; SD = Vakaa tauti; ORR = Objekttiivinen vaste (CR+PR); DoR = Vasteen kesto  
 \* Sisältää etusuolen, keskisuolen ja takasuolen; \*\*Etusuolen muut NET-kasvaimet kuin bronkiaaliset ja haiman kasvaimet

Hollantilaisen FAS-potilasjoukon, jolla oli GEP- ja bronkiaalisia NET-kasvaimia (360 potilasta), etenemisvapaa elossaolon ja kokonaiselossaolon mediaani sekä kasvaintyyppin mukainen jaottelu on esitetty taulukossa 11.

**Taulukko 11. Etenemisvapaa elossaolo ja kokonaiselossaolo vaiheen I/II Erasmus-tutkimuksessa hollantilaisilla potilailla, joilla oli GEP- ja bronkiaalisia NET-kasvaimia – (FAS, N=360)**

	N	PFS Aika (kuukautta)			OS Aika (kuukautta)		
		Mediaani	95 %:n CI	95 %:n CI	Mediaani	95 %:n CI	95 %:n CI
Kaikki*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Keuhko	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Haima	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Etusuoli**	12	43,9	10,9			21,3	
Keskisuoli	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Takasuoli	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = Etenemisvapaa elossaolo; OS = Kokonaiselossaolo

\* Sisältää etusuolen, keskisuolen ja takasuolen; \*\*Etusuolen muut NET-kasvaimet kuin bronkiaaliset ja haiman kasvaimet

Vaiheen I/II Erasmus-tutkimuksessa 188 potilasta (52 %) sai ja 172 (48 %) potilasta ei saanut samanaikaisesti oktreotidi LAR-valmistetta Lutathera-hoidon aikana. Etenemisvapaassa elossaolossa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa niiden potilaiden välillä, jotka eivät saaneet oktreotidi LAR-valmistetta (25,4 kuukautta [95 %:n CI 22,8 - 30,6]) ja jotka saivat samanaikaisesti oktreotidi LAR-hoitoa (30,9 kuukautta [95 %:n CI 25,6 - 34,8]) (p= 0,747).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lutathera-valmisteen käytöstä kaikille pediatrisille potilasryhmille GEP-NET-kasvainien hoidossa (pois lukien neuroblastooma, neuroanglioblastooma ja feokromosytooma). Ks. kohta 4.2.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Lääkevalmiste annetaan laskimoon ja se on välittömästi ja täysin biosaatava.

### Elimiin otto

4 tuntia annon jälkeen lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksidotretidin jakautumisessa on havaittavissa nopea otto munuaisiin, kasvainleesioidiin, maksaan ja pernaan, sekä joillakin potilailla aivolisäkkeeseen ja kilpirauhaseen. Samanaikainen aminohappoliuoksen anto vähentää munuaisiin ottoa, tehostaen

radioaktiivisuuden eliminaatiota (ks. kohta 4.4). Biojakautumistutkimukset osoittavat, että lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksidotretotidi puhdistuu nopeasti verestä. Ihmisen plasmalla tehty tutkimus ei-radioaktiivisen yhdisteen (lutetium(<sup>175</sup>Lu)oksidotretotidi) plasman proteiineihin sitoutumisen määrän määrittämiseksi osoitti, että noin 50 % yhdisteestä sitoutuu plasman proteiineihin. Lutetiumin transkelaatiota lutetium(<sup>175</sup>Lu)oksidotretotidista seerumin proteiineihin ei ole havaittu.

#### Biotransformaatio

Vaiheen III NETTER-1-tutkimuksen dosimetria-, farmakokinetiikka- ja EKG-osatutkimukseen osallistuneiden 20 potilaan virtsanäytteiden analyysien perusteella lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksidotretotidi metaboloituu vain niukasti ja erittyy pääasiassa muuttumattomana yhdisteenä munuaisten kautta. Korkean suorituskyvyn nestekromatografia (HPLC)-analyysit, jotka tehtiin 48 tuntia infuusion jälkeen otetuista virtsanäytteistä, osoittivat lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksidotretotidin radiokemiallisen puhtauden olevan lähes 100 % useimmissa analysoiduissa näytteissä (matalin radiokemiallisen puhtauden arvo oli yli 92 %). Tämä merkitsee sitä, että yhdiste eliminoituu virtsaan pääasiassa muuttumattomana yhdisteenä. Tämä näyttö vahvistaa vaiheen I/II Erasmus-tutkimuksessa tehdyt havainnot. Kyseisessä tutkimuksessa 1 tunti lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksidotretotidin annon jälkeen otettiin virtsanäyte potilaalta, joka sai 1,85 MBq lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksidotretotidia. Virtsanäytteen HPLC-analyysi osoitti, että pääosa (91 %) erittyi muuttumattomana. Näitä löydöksiä tukevat ihmisen maksasoluilla *in vitro* tehdyt metaboliatutkimukset, joissa ei havaittu lutetium(<sup>175</sup>Lu)oksidotretotidin metabolisten hajoamista.

#### Eliminaatio

Vaiheen I/II Erasmus-tutkimuksessa ja vaiheen III NETTER-1-tutkimuksessa kerättyjen tietojen perusteella lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksidotretotidi eliminoituu pääasiassa munuaiserittymisen kautta: noin 60 % lääkevalmisteesta eliminoituu virtsaan 24 tunnin sisällä ja noin 65 % 48 tunnin sisällä annon jälkeen.

#### Iäkkäät potilaat:

Farmakokineettista profiilia iäkkäillä potilailla (≥ 75-vuotiailla) ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toksikologiset rotilla tehdyt eläinkokeet ovat osoittaneet, että yksi enintään 4 550 MBq/kg:n laskimoinjektio oli hyvin siedetty eikä kuolemia havaittu. Tutkittaessa ”kylmää” yhdistettä (ei-radioaktiivista lutetium(<sup>175</sup>Lu)oksidotretotidia) yhtenä laskimoinjektiona rotilla ja koirilla enintään 20 000 µg/kg:n annoksilla (rotilla) ja 3 200 µg/kg:n annoksilla (koirilla), yhdiste oli hyvin siedetty molemmilla lajeilla eikä kuolemia havaittu. Toksisuutta ei havaittu toistetun annon tutkimuksessa (”kylmää” yhdistettä neljä annosta kahden viikon välein) annoksilla 1 250 µg/kg rotilla ja 80 µg/kg koirilla. Tämä lääkevalmiste ei ole tarkoitettu säännölliseen tai jatkuvaan antoon. Mutageenisuustutkimuksia ja pitkäkestoisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole toteutettu. Ei-kliiniset tiedot ”kylmästä” yhdisteestä (ei-radioaktiivinen lutetium (<sup>175</sup>Lu)oksidotretotidi) eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille turvallisuusfarmakologiaa, toistuvan annoksen toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulosten perusteella.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Etikkahappo  
Natriumasetaatti  
Gentisiinihappo  
Askorbiinihappo  
Dietyleeni-triamiini-pentaetikkahappo  
Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 4.2.

## **6.3 Kestoaika**

72 tuntia kalibroinnin päivämäärästä ja kellonajasta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa ionisoivalta säteilyltä suojaamiseksi (lyijysuoja).

Radiofarmaseuttisten valmisteiden säilytyksessä on noudatettava radioaktiivisia materiaaleja koskevia kansallisia määräyksiä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Kirkas väritön tyyppin I lasinen infuusiopullo, joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja alumiinisinetillä.

Yksi infuusiopullo sisältää tilavuuden, joka vaihtelee välillä 20,5–25,0 ml liuosta. Tämä vastaa 7 400 MBq:n aktiivisuutta infuusion päivämäärän ja kellonajan kohdalla.

Infuusiopullo on lyijyastiassa suojausta varten.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Vain kertakäyttöön.

### Yleinen varoitus

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat ottaa vastaan, käyttää ja antaa vain siihen valtuutetut henkilöt siihen tarkoitettuun hoitoympäristössä. Niiden vastaanoton, säilytyksen, käytön, siirtämisen ja hävittämisen tulee tapahtua määräysten ja/tai toimivaltaisen viranomaisen myöntämien asianmukaisten lupien mukaisesti.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on valmistettava käyttövalmiiksi säteilyturvallisuuden ja farmaseuttisten laatuvaatimusten edellyttämällä tavalla. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ennen antoa.

Jos tämä säiliö tai infuusiopullo vahingoittuu milloin tahansa tämän lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisen aikana, sitä ei pidä käyttää.

Antotoimenpiteet on toteutettava siten, että minimoidaan lääkevalmisteen kontaminaation ja käyttäjien säteilytyksen riski. Riittävä suojautuminen on pakollista.

Lääkevalmistetta käsiteltäessä pitää käyttää vesitiiviitä käsineitä ja sopivia aseptisiä tekniikoita.

Radioaktiivisten lääkevalmisteiden anto aiheuttaa riskejä muille henkilöille ulkoisen säteilyn tai virtsan, oksennuksen tms. roiskeesta johtuvan kontaminaation muodossa. Säteilysuojauksen varotoimet on sen vuoksi toteutettava kansallisten säännösten mukaisesti.

Pinta-annosmäärät ja kertynyt annos riippuvat useista tekijöistä. Paikan päällä ja työn aikana tapahtuvat mittaukset ovat ensiarvoisen tärkeitä ja niitä on käytettävä tarkemman ja toimintaa suuntaavan henkilöstön kokonaissäteilymäärän määrittämiseksi. Terveystieteiden henkilöstöä

kehotetaan rajoittamaan läheistä kontaktia potilaiden kanssa, joille on injisoitu Lutathera-valmistetta. Televisiomonitorijärjestelmien käyttö potilaiden valvomiseksi on suositeltavaa. Huomioiden-<sup>177</sup>Lu:n pitkän puoliintumisajan, on erityisen suositeltavaa välttää sisäistä kontaminaatiota. On tarpeen käyttää suojaavia korkealaatuisia (lateksi/nitriili) käsineitä suoran kontaktin välttämiseksi radioaktiivisen lääkevalmisteen (infuusiopullo/ruisku) kanssa. Säteilyaltistuksen minimoimiseksi käytä aina ajan, etäisyyden ja suojauksen periaatteita (vähentämällä infuusiopullon käsittelyä ja käyttämällä valmistajan toimittamia materiaaleja).

Tämä valmiste aiheuttaa todennäköisesti suhteellisen korkean säteilyannoksen useimmille potilaille. 7 400 MBq:n anto voi aiheuttaa merkittävän ympäristöhaitan.

Tämä voi olla huolenaiheena hoidossa olevien henkilöiden lähisukulaisien tai yleisväestön osalta annetun aktiivisuuden tasosta riippuen. Siksi on noudatettava säteilyltä suojautumista koskevia sääntöjä (kohta 4.4). Sopivat kansallisten säännösten mukaiset varotoimet on toteutettava potilaiden eliminoimaa aktiivisuutta koskien, kontaminaatioiden välttämiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1226/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 syyskuu 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **11. DOSIMETRIA**

Seuraavat Lutathera-hoitoa koskevat johtopäätökset määriteltiin kliinisissä tutkimuksissa tehdyistä säteilydosimetria-arvioinneista:

- Kriittinen elin on luuydin. Suositellulla Lutathera-valmisteen kumulatiivisella annoksella 29 600 MBq (neljä 7 400 MBq:n antokertaa) ei kuitenkaan ole havaittu korrelaatiota hematologisen toksisuuden ja annetun säteilyn kokonaismäärän tai luuytimeen absorboituneen annoksen välillä vaiheen I/II Erasmus-tutkimuksessa eikä vaiheen III NETTER-1-tutkimuksessa.
- Munuainen ei ole kriittinen elin, jos samanaikaisesti annetaan asianmukaista aminohappoliuosta.

Vaiheen III NETTER-1-tutkimuksen osatutkimuksen ja vaiheen I/II Erasmus-tutkimuksen dosimetrisen analyysin tulokset ovat kokonaisuutena samansuuntaisia. Ne osoittavat Lutathera-valmisteen annostuksen (neljä 7 400 MBq:n antokertaa) olevan turvallista.

**Taulukko 12. Lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksidotreotidin arvioidut absorboituneet annokset vaiheen III NETTER-1-tutkimuksesta (Olinda output)**

Elin	Elimeen absorboitunut annos (mGy/MBq) (n = 20)	
	Keskiarvo	SD
Lisämunuaiset	0,04	0,02
Aivot	0,03	0,02
Rinnat	0,03	0,01
Sappirakon seinämä	0,04	0,02
Alempi paksusuolen seinämä	0,03	0,02
Ohutsuoli	0,03	0,02
Mahan seinämä	0,03	0,02
Ylempi paksusuolen seinämä	0,03	0,02
Sydämen seinämä	0,03	0,02
Munuaiset	0,65	0,29
Maksa	0,49	0,62
Keuhkot	0,03	0,01
Lihask	0,03	0,02
Munasarjat**	0,03	0,01
Haima	0,04	0,02
Punainen luuydin	0,03	0,03
Osteogeeniset solut	0,15	0,27
Iho	0,03	0,01
Perna	0,85	0,80
Kivekset*	0,03	0,02
Kateenkorva	0,03	0,02
Kilpirauhanen	0,03	0,02
Virtsarakon seinämä	0,45	0,18
Kohtu**	0,03	0,01
Koko keho	0,05	0,03

\*n=11 (vain miespotilaita)

\*\*n=9 (vain naispotilaita)

Sairauden kulun aiheuttamat patofysiologiset muutokset voivat vaikuttaa merkittävästi niiden eri elinten säteilyannokseen, jotka eivät ole hoidon kohde-elimiä. Tämä on otettava huomioon seuraavia tietoja käytettäessä.

## 12. RADIOAKTIIVISTEN LÄÄKEVALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

### Laadunvarmistus

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti vaurioitumisen ja kontaminaation varalta ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, voidaan käyttää. Liuoksen silmämääräinen tarkastaminen on tehtävä säteilysuojusrudun alla. Infuusiopulloa ei saa avata.

Jos infuusiopullo vahingoittuu milloin tahansa tämän lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisen aikana, sitä ei pidä käyttää.



Infuusiopullossa olevan radioaktiivisuuden määrä on mitattava ennen infuusiota sopivalla radioaktiivisuuden kalibrointijärjestelmällä sen varmistamiseksi, että todellinen infuusion hetkellä annettava radioaktiivisuuden määrä on sama kuin suunniteltu määrä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti (ks. kohta 6.6).

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l  
Via Piero Maroncelli 40/42  
47014  
Meldola (FC)  
Italia

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteele ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Lutathera-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja esitysmuodosta, mukaan lukien viestivälineistä, jakelun hoitotavasta ja kaikista muista ohjelmaa koskevista näkökohdista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelman tarkoituksena on lisätä potilaiden tietoisuutta ammattia harjoittaessa tapahtuvan altistuksen ja tahattoman altistuksen peptidireseptorin radionuklidihoidolle aiheuttamasta radiotoksisuuden riskistä ja tarjota tietoa niistä tarpeellisista varoimista, joita on noudatettava tarpeettoman altistuksen rajoittamiseksi sekä omalla että lähellä olevien ihmisten kohdalla.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Lutathera on myynnissä, kaikilla potilailla, joille Lutathera-valmistetta ollaan aikeissa antaa, ja potilaista huolehtivilla henkilöillä on pääsy potilaille tarkoitettuun koulutusmateriaaliin tai heille tarjotaan potilaille tarkoitettu koulutusmateriaali, joka sisältää:

- Pakkausselosteen
- Potilasoppaan

**Potilasoppaassa** on oltava seuraavat tärkeät asiat:

- Lyhyt johdanto hoitoon ja antomenettelyyn
- Tietoa niistä varoimista, joita potilaan on noudatettava ennen antomenettelyä, sen aikana ja sen jälkeen, sekä sairaalassa että kotona, tarpeettoman säteilyaltistuksen rajoittamiseksi sekä omalla että ympäristön kohdalla
- Tietoa siitä, että PRRT voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia hoidon aikana tai sen jälkeen ja että haittavaikutuksista on kerrottava lääkärille.

**LIITE III**  
**MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LYIJYSUOJASÄILIÖ**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lutathera 370 MBq/ml infuusioneste, liuos  
Lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra sisältää 370 MBq lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidia kalibroinnin hetkellä.  
Volumetrinen aktiivisuus kalibroinnin hetkellä: 370 MBq/ml - {PP/KK/VVVV hh:mm UTC}

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Etikkahappo, natriumasetaatti, gentisiinihappo, askorbiinihappo, dietyleeni-triamiini-pentaetikkahappo, natriumkloridi 9 mg/ml -injektioneste, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos  
Infuusiopullon nro: {X}  
Tilavuus: {Y} ml  
Aktiivisuus infuusion hetkellä: {Z} MBq - {PP/KK/VVVV hh:mm UTC}

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kerta-annosinfuusiopullo.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**



**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim: {PP KK VVVV hh:mm UTC}

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa ionisoivalta säteilyltä suojaamiseksi (lyijysuoja).

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel,  
01630 Saint Genis Pouilly  
Ranska

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1226/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

Ei oleellinen.



**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INFUUSIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lutathera 370 MBq/ml infuusioneste, liuos  
Lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidi  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Kerta-annosinfuusiopullo.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim: {PP KK VVVV hh:mm UTC}

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Infuusiopullon nro: {X}  
Tilavuus: {Y} ml  
Volumetrinen aktiivisuus kalibroinnin hetkellä: 370 MBq/ml - {PP/KK/VVVV hh:mm UTC}  
Aktiivisuus infuusion hetkellä: {Z} MBq - {PP/KK/VVVV hh:mm UTC}

**6. MUUTA**



**Valmistaja**

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

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l  
Via Piero Maroncelli 40/42  
47014  
Meldola (FC)

Italia

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

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Lutathera 370 MBq/ml infuusioneste, liuos Lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysymyksiä, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä isotooppilääketieteen erikoislääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Lutathera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Lutathera-valmistetta käytetään
3. Miten Lutathera-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lutathera-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Lutathera on ja mihin sitä käytetään**

Lutathera on radioaktiivinen lääkevalmiste, jota käytetään tiettyjen kasvainten (gastroenteropankreattisten neuroendokriinikasvainten) hoitoon, joita ei voida poistaa kokonaan kehostasi leikkauksella, jotka ovat levinneet kehossasi (ovat etäpesäkkeisiä) ja joihin nykyinen hoitosi ei enää tehoa. Kasvaimen solujen pinnalla on oltava somatostatiinireseptoreita, jotta lääke tehoaisi. Lutathera sitoutuu näihin reseptoreihin ja lähettää säteilyä suoraan kasvainsoluihin, aiheuttaen niiden kuoleman.

Lutathera-valmisteen käyttö aiheuttaa altistuksen radioaktiivisuudelle. Lääkärisi ja isotooppilääketieteen erikoislääkäri ovat arvioineet, että radioaktiivisella lääkevalmisteella tehtävän toimenpiteen edut ylittävät säteilystä johtuvat riskit.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Lutathera-valmistetta käytetään**

##### **Älä käytä Lutathera-valmistetta**

- jos olet allerginen lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Lutathera-valmistetta, koska se voi aiheuttaa toissijaisen verisyövän (myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin leukemian), joka voi harvoin ilmetä useita vuosia Lutathera-hoidon suorittamisen jälkeen.

Ole erityisen varovainen Lutathera-valmisteen kanssa

- jos munuaisesi tai virtsatesi eivät ole kehittyneet normaalisti

- jos kärsit virtsainkontinenssista
- jos sinulla on lievä tai keskivaikea munuaissairaus
- jos olet saanut aiemmin syöpähoitoa (solunsalpaajahoitoa)
- jos verisolujesi määrät ovat muuttuneet lievästi
- jos sinulla on luuetäpesäke
- jos olet saanut aiemmin jotain radionuklidihoitoa
- jos sinulla on ollut muun tyyppinen syöpä viimeisten 5 vuoden sisällä.

Nopean kasvainsolujen hajoamisen vuoksi Lutathera-hoito (lutetium-(<sup>177</sup>Lu)-oksodotreotidi-hoito) saattaa aiheuttaa tuumorilyysioireyhtymää. Tämä voi aiheuttaa epänormaaleja tuloksia verikokeista, epäsäännöllistä sykettä, munuaisten vajaatoimintaa tai kohtauksia viikon kuluessa hoidosta. Hoitava lääkäri suorittaa verikokeita, joilla voitiasi tarkkaillaan tämän oireyhtymän varalta. Kerro hoitavalle lääkärille, jos havaitset lihaskouristuksia, lihasheikkoutta, sekavuutta tai hengenahdistusta.

Ellei lääkärisi ole arvioinut, että hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit, sinulle ei anneta tätä lääkettä seuraavissa tilanteissa:

- jos olet saanut aiemmin ulkoista sädehoitoa yli 25 prosenttiin luuytimestäsi
- jos sinulla on vaikea sydänsairaus
- jos verisolujesi lukumäärät ovat muuttuneet huomattavasti
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos vaikuttaa siltä, että kasvaimessa ei ole tarpeeksi somatostatiinireseptoreita.

### **Lapset ja nuoret**

Tämän lääkkeen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Käännä isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen, jos olet alle 18-vuotias.

### **Muut lääkevalmisteet ja Lutathera**

Kerro isotooppilääketieteen erikoislääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, kuten somatostatiinianalogeja tai glukokortikoideja (joita kutsutaan myös kortikosteroideiksi), sillä ne saattavat häiritä hoitoasi. Jos otat somatostatiinianalogeja, sinua voidaan pyytää lopettamaan hoitosi ja/tai muuttamaan sitä lyhyeksi aikaa.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy isotooppilääketieteen erikoislääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Lutathera-valmistetta ei pidä käyttää raskaana oleville naisille. Imettämistä on vältettävä tämän lääkehoidon aikana. Jos Lutathera-hoito on imetyksen aikana välttämätön, lapsi on syytä vieroittaa. Jos on mahdollista, että voit olla raskaana, jos kuukautisesi ovat jääneet väliin tai jos imetät, kerro asiasta isotooppilääketieteen erikoislääkärille ennen Lutathera-valmisteen antoa.

Jos olet epävarma asiasta, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen.

Raskautta on vältettävä Lutathera-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tämä koskee kumpaakin sukupuolta olevia potilaita.

### **Hedelmällisyys**

Lääkkeestä tuleva ionisoiva säteily voi mahdollisesti heikentää hedelmällisyyttäsi. Geneettinen konsultaatio on suositeltavaa, jos haluat saada lapsia hoidon jälkeen. Siemennesteen tai munasolujen pakastusta voidaan tarjota sinulle vaihtoehtona ennen hoitoa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Lutathera ei todennäköisesti vaikuta ajokykyysi ja koneiden käyttökykyyn. Yleinen vointisi ja mahdolliset hoidon haittavaikutukset on kuitenkin otettava huomioon näiden kykyjen arvioimiseksi ennen ajamista ja koneiden käyttöä.

### **Lutathera sisältää natriumia**

Tämä lääke sisältää 0,14 mmol (3,2 mg) natriumia millilitraa kohden. Tämä on otettava huomioon potilaan kohdalla, jonka natriumin saantia on rajoitettu ruokavaliolla.

### **3. Miten Lutathera-valmistetta käytetään**

Radioaktiivisten lääkevalmisteiden käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä koskevat tiukat lait. Lutathera-valmistetta käytetään vain erityisillä valvotuilla alueilla. Tämän lääkkeen turvalliseen käyttöön koulutetut ja pätevät henkilöt käsittelevät sitä ja antavat sen sinulle. Nämä henkilöt huolehtivat tarkkaan tämän lääkkeen turvallisesta käytöstä ja pitävät sinut ajan tasalla toimenpiteistään.

Suosittelun annos on 7 400 MBq (megabecquereliä, radioaktiivisuuden ilmaisuun käytettävä yksikkö) yhtenä infuusiona, joka annetaan 4 kertaa 8 viikon välein.

### **Lutathera-valmisteen antotoimenpide**

Lutathera annetaan suoraan laskimoon.

Tämän lääkkeen lähettämästä säteilystä johtuen sinut on eristettävä antotoimenpiteen aikana muista potilaista, jotka eivät saa samaa hoitoa. Lääkäri kertoo sinulle, milloin voit poistua valvotulta alueelta tai sairaalasta.

Lutathera-valmisteen annon lisäksi sinulle annetaan aminohappoja infuusiolla munuaistesi suojaamiseksi. Tämä voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua. Sinulle annetaan myös pistoslääke ennen hoidon aloittamista näiden oireiden vähentämiseksi.

### **Toimenpiteen kesto**

Isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertoo sinulle toimenpiteen tavanomaisen keston.

Lääkkeen infuusio kestää 20–30 minuuttia, mutta koko antotoimenpide kestää noin 5 tuntia.

### **Hoidon valvonta**

Lutathera-hoito voi vaikuttaa verisoluihin, maksaan ja munuaisiin (ks. kohta 4). Tämän vuoksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita, joiden avulla varmistetaan, että tämä hoito voidaan antaa sinulle ja mahdolliset haittavaikutukset havaitaan mahdollisimman nopeasti. Tulosten perusteella lääkäri voi päättää tarvittaessa lykätä tällä lääkkeellä toteutettavaa hoitoa tai lopettaa hoidon.

### **Lutathera-valmisteen annon jälkeen**

Sinua pyydetään juomaan riittävä määrä vettä (1 lasi joka tunti), jotta voit virtsata joka tunti infuusiopäivänä ja sen jälkeisenä päivänä. Yritä myös ulostaa joka päivä, mikäli mahdollista, jotta lääke poistuu kehostasi.

Koska tämä lääke on radioaktiivinen, sinun on noudatettava jäljempänä kuvattuja ohjeita, jotta muut henkilöt saavat mahdollisimman vähän säteilyaltistusta.

Huomioiden tämänhetkisen tiedon ja kokemuksen tällä osaamisalalla sekä lääkkeen fyysiset ja farmaseuttiset ominaisuudet, perheenjäseniisi ja yleisväestöön kohdistuvien terveystarpeiden arvioidaan olevan vähäisiä. Sinun on kuitenkin noudatettava seuraavia sääntöjä muiden henkilöiden turvallisuuden maksimoimiseksi. Nämä säännöt ovat syntyneet useiden vuosien mittaisesta radioaktiivisuuden käyttökokemuksesta lääketieteessä ja ne sisältävät kansainvälisten organisaatioiden antamat suositukset.

### Yleinen sääntö

Sinun on vältettävä läheistä kanssakäymistä sinun kanssasi asuvien henkilöiden kanssa ja pyrittävä pitämään heihin vähintään yhden metrin välimatka 7 päivän ajan Lutathera-valmisteen saamisen jälkeen.

### WC:n käyttö

WC:tä on käytettävä istuallaan, myös miesten. On äärimmäisen tärkeää käyttää WC-paperia joka kerta. On myös tärkeää, että peset kätesi ovenkahvojen saastuttamisen välttämiseksi. On hyvin

suositeltavaa ulostaa joka päivä ja käyttää tarvittaessa ulostuslääkettä. Juo myös tiheästi ja pyri virtsaamaan joka tunti päivänä, jolloin saat hoitoa, ja sitä seuraavana päivänä. Noudata lääkärin antamia ohjeita juotavan nesteen määrästä.

#### Kanssakäyminen lasten ja raskaana olevien naisten kanssa

On hyvin suositeltavaa rajoittaa kanssakäymistä lasten ja raskaana olevien naisten kanssa 7 päivän ajan lääkkeen annon jälkeen.

#### Puoliso ja läheiset perheenjäsenet

Lutathera-valmisteen antoa seuraavien 7 päivän aikana:

- Nukkukaa eri sängyissä vähintään 1 metrin välimatkan päässä. Jos kumppanisi on raskaana, tämän ajan on oltava 15 päivää.

#### Imetys

Imetys on keskeytettävä. Jos Lutathera-hoito on tarpeen imetyksen aikana, lapsi on vieroitettava.

#### Raskaus

Ionisoiva säteily on vaarallista sikiölle. Tämän vuoksi raskaus on hoidon vasta-aihe. Miesten ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on pidättäydyttävä suvunjatkamisesta käyttämällä tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoidon ja sitä seuraavien 6 kuukauden aikana.

#### Erityistä apua tarvitsevat henkilöt

Sänkyyn rajoittuneita henkilöitä tai liikuntarajoitteisia henkilöitä on mieluiten hoidettava avustajan toimesta. On suositeltavaa, että avustaessaan kylpyhuoneessa avustaja pitää kertakäyttöisiä käsineitä 7 päivän ajan lääkkeen annon jälkeen. Käytettäessä erityisiä lääkintävälineitä kuten katetreja, kolostomiapussien alusastioita, vesisuuttimia tai mitä tahansa, joka voi mahdollisesti saastua kehon nesteistä, ne on tyhjennettävä välittömästi WC:hen ja puhdistettava sen jälkeen. Jos joku auttaa sinua siivoamaan oksennuksen, veren, virtsan tai ulosteet, hänen on pidettävä muovikäsineitä. Käsineet on sen jälkeen hävitettävä erityiseen muoviroskapussiin (kohdassa ”Jätteitä koskevat suositukset” mainittujen suositusten mukaisesti).

#### Tiskit ja kylpyhuoneen tarvikkeet

Noudata erityisiä varotoimia hoidon jälkeisten 7 päivän aikana:

- Vedä kaikki pyyhkeet ja/tai WC-paperi alas WC:stä välittömästi käytön jälkeen.
- Pese aina kätesi huolellisesti WC:n käytön jälkeen.
- Käy suihkussa joka päivä.
- Vedä WC:stä alas kaikki paperit tai muut esineet, jotka sisältävät mitä tahansa kehostasi peräisin olevaa ainetta, kuten verta, virtsaa tai ulostetta. Esineet, joita ei voida vetää alas WC:stä, kuten kuukautissuojat ja -siteet, on asetettava erityiseen muoviroskapussiin (kohdassa ”Jätteitä koskevat suositukset” mainittujen suositusten mukaisesti).
- Pese alusvaatteesi, pyjamasasi, lakanasi ja kaikki hikeä, verta tai virtsaa sisältävät vaatteet erillään muiden taloudessa asuvien perheenjäsenten pyykistä normaalin pesu-ohjelman mukaisesti. Sinun ei tarvitse käyttää valkaisuainetta eikä ylimääräisiä huuhteluita.

#### Jätteitä koskevat suositukset

Pidä erityiset muoviroskapussit erillään muista jätteistä. Pidä ne myös poissa lasten ja eläinten ulottuvilta.

Sairaalan henkilökunnan edustaja kertoo sinulle, miten ja milloin näistä roskapusseista hankkiudutaan eroon. Sinua voidaan pyytää tuomaan pussi takaisin hoitolaitokseen tai 70 päivän kuluttua pussi voidaan poistaa muun talousjätteen tapaan.

#### Sairaala- ja päivystyksellinen hoito

Jos jostain syystä tarvitset päivystyksellistä hoitoa tai suunnittelematon sairaalahoito tapahtuu 3 kuukauden kuluessa hoitosi jälkeen, sinun on kerrottava hoitaville henkilöille radioaktiivisen hoitosi luonne, päivämäärä ja annos. Tämän helpottamiseksi pidä epikriisi aina mukanasasi.



## Matkustus

Pidä epikriisi mukanas matkustaessasi, vähintään 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertoo sinulle, jos sinun on ryhdyttävä muihin erityisiin varotoimiin tämän lääkkeen saamisen jälkeen. Jos sinulla on kysyttävää, käänny isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen.

### **Jos sinulle on annettu enemmän Lutathera-valmistetta kuin pitäisi**

Yliannostus on epätodennäköinen, koska saat vain yhden annoksen Lutathera-valmistetta, ja isotooppilääketieteen erikoislääkäri valvoo tarkasti sen antamista. Yliannostuksen sattuessa saat kuitenkin asianmukaista hoitoa.

Jos sinulla kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lutathera-valmisteen haittavaikutukset liittyvät pääasiassa radioaktiivisuuteen.

Yleisin Lutathera-hoitoa saaneilla potilailla havaittu haittavaikutus on luuytimeen kohdistuva vaikutus. Se voi johtaa erityyppisten verisolujen määrän vähenemiseen, erityisesti veren punasolujen (jotka vastaavat hapen kuljettamisesta keuhkoista eri elimiin), verihiutaleiden (erityinen solu, joka auttaa veren hyytymisessä), ja muiden verisolujen kuten veren valkosolujen (auttavat taistelemaan infektiota vastaan) osalta. Tämä tapahtuu monilla potilailla ja on usein tilapäistä. Harvinaisissa tapauksissa verisolujen määrän väheneminen voi kuitenkin olla pitkäkestoista ja/tai pysyvää.

Tämän vuoksi eri verisolutyypin vähentyminen voi aiheuttaa sinulle verenvuodon, uupumuksen, hengenahdistuksen ja infektion riskin. Jos sinulle käy näin, lääkäri voi päättää tarvittaessa lykätä hoidon antoa tai lopettaa hoidon kokonaan.

Muita haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja oksentelu (yleensä ensimmäisten 24 tunnin aikana) ja ruokahalun heikkeneminen.

Mahdollinen viivästynyt (ensimmäisten 24 tunnin jälkeen ilmeneviä) säteilyn haittavaikutus on uupumus.

Koska hoito tappaa ja hajottaa pahanlaatuisia soluja, on myös mahdollista, että kehossasi vapautuu ylimääräisiä hormoneja näistä soluista tai laukeaa neuroendokriinikasvaimiin liittyviä oireita kuten ripulia, punastumista ja kuumia aaltoja, sydämensykkeen häiriö, hengenahdistus tms. Jos sinulle tulee tällaisia oireita, kerro asiasta välittömästi lääkärille. Hän saattaa pyytää sinua jäämään sairaalaan tarkkailtavaksi ja tarvittaessa hoidettavaksi.

Haittavaikutusten yhteenveto on esitetty alla esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä:

### **Hyvin yleiset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

Pahoinvointi, oksentelu, vähäinen verihiutaleiden määrä (trombosytopenia), vähäinen veren valkosolujen määrä (lymfopenia), vähäinen veren punasolujen määrä (anemia), ruokahalun heikentyminen, kaikkien verisolujen määrän vähentyminen (pansytopenia)

### **Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

Vähäinen veren valkosolujen määrä (leukopenia tai neutropenia), lihaskipu, tilapäinen hiusten lähtö (alopecia), vatsan turpoaminen, ripuli, heitehuimaus, pistoskohdan reaktio tai turpoaminen, makuhäiriö, pistoskohdan kipu, päänsärky, korkea tai matala verenpaine, perifeerinen turvotus, munuaisverikokeiden poikkeavat tulokset (kohonnut kreatiniiniarvo), vatsakipu (yleinen ja ylävatsan), ummetus, poikkeavat maksaverikokeiden tulokset, punastuminen ja kuumat aallot, kohonnut verensokeripitoisuus, pyörtyminen, munuaisten vajaatoiminta (mukaan lukien äkillinen vaurio), nestehukka, närästys (dyspepsia), veri virtsassa, poikkeavat virtsakokeen tulokset (seerumin proteiinien esiintyminen), kilpirauhasen vajaatoiminta, hengenahdistus, mahatulehdus (gastriitti), poikkeavan korkeat sappinestepigmentin (bilirubiinin) määrät veressä (hyperbilirubinemia), poikkeavat

verikokeiden tulokset (hypomagnesemia ja hyponatremia), influenssan kaltainen sairaus, vilunväristykset, luuydinsyöpä (myelodysplastinen oireyhtymä), verensiirto.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Kipu, alavatsakipu, vatsavaivat, ruuansulatuselimistön kipu, poikkeava nesteen kertyminen vatsaan, suolitukos (erityisesti sykkyräsuoleessa), suunielun kipu, suun ja huulten tulehdus, suun kuivuminen, hajuaistin häiriö, poikkeava haiman toiminta, äkillinen haimatulehdus, paksusuolen tulehdus, verta ulosteissa, mustat ulosteet, ahdistuneisuus, nopea ja epäsäännöllinen sydämensyke, sydämentykytykset, epämukava tunne rinnassa, silmän sidekalvotulehdus, silmän häiriöt, ihon kuivuminen, liiallinen ja voimakas hikoilu, yleistynyt kutina, trombosytopeeninen purppura, paikallinen ja kasvojen turvotus, tunne muurahaisten kävelystä iholla (pistely, polttelu, kutina tai turruttava tunne), maksasairaudesta johtuva aivojen toiminnan heikentyminen, poikkeavat verikokeen tulokset (hypernatremia, hypofosfatemia, hyperkalsemia, hypokalsemia, hypoalbuminemia, vähentynyt kaliumarvo, kohonnut urea-arvo, glykosyloituneen haemoglobiinin kohoaminen, hematokriittiarvon vähentyminen, katekolamiinien esiintyminen, C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen, kreatiini-fosfokinaasiarvon kohoaminen, laktaattidehydrogenaasin kohoaminen), matala verensokeri, ilmavaivat, poikkeavat virtsakokeen tulokset (leukosyyttien esiintyminen), kohonneet veren lisäkilpirauhashormonipitoisuudet, akuutti tai krooninen poikkeava leukosyyttien lisääntyminen, solujen hajoaminen tai tuhoutuminen (tuumorinhajoamisoireyhtymä), kuume, ihottuma, ihon kalpeus, perifeerinen kylmyys, unihäiriöt (uneliaisuus), aistiharhat, virtsainkontinenssi, verisuonten laajeneminen, kiertohuimaus, huonovointisuus, kasvaimen hajoamiseen liittyvät häiriöt, painon lasku, luuydinsyöpä (akuutti myeloinen leukemia), luuytimen vajaatoiminta, virtsarakon tulehdus (kystiitti), kuolema, sydänkohtaus, keuhkokuume, epätavallinen nesteen kerääntyminen keuhkojen ympärille (keuhkopussin nestekertymä), limanerityksen lisääntyminen, munuaisten tai munuaisia edeltävien toimintojen häiriöt, lihaskrampit, karsinoidikriisi, epänormaali tunne, fyysinen toiminnanvajaus, sekavuus, poikkeava sydänsähkökäyrä (QT-ajan pidentyminen), kardiogeeninen shokki, ortostaattinen hypotensio, laskimotulehdus, tukehtumisen tunne, veren oksentelu, poikkeava sappinesteen virtaus maksasta pohjukaissuoleen (kolestaasi), maksavaurio tai -kongestio, poikkeavan korkea veren ja muiden kehon kudosten happoisuus (metabolinen asidoosi), solisluun murtuma, ilmoitukset poikkeuksellisista kirurgisista/lääketieteellisistä toimenpiteistä (polypektomia, stentin asettaminen, maha-suolikanavan letkun asettaminen, dialyysi, vatsaontelon tyhjennys ja paiseen tyhjennys).

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä isotooppilääketieteen erikoislääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriin. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

**Suomi/Finland:** [Finnish], www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi); Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA; [Swedish], webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Lutathera-valmisteen säilyttäminen**

Sinun ei tarvitse säilyttää tätä lääkettä. Tämä lääke säilytetään erikoislääkärin vastuulla asianmukaisissa tiloissa. Radioaktiivisten lääkevalmisteiden säilytys toteutetaan radioaktiivisia materiaaleja koskevien paikallisten säännösten mukaisesti.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain erikoislääkärille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Lutathera-valmistetta etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (käyt. viim.) jälkeen.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa säteilyltä suojaamiseksi.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Lutathera sisältää

- Vaikuttava aine on lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidi. Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 370 MBq lutetium(<sup>177</sup>Lu)oksodotreotidia kalibroinnin päivämääränä ja kellonaikana.
- Muut aineet ovat: etikkahappo, natriumasettaatti, gentisiinihappo, dietyleeni-triamiini-pentaetikkahappo (DTPA), natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 “Lutathera sisältää natriumia”).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Lutathera on kirkas ja väritön infuusioneste, joka toimitetaan värittömässä lasisessa, kumitulpalla suljetussa ja alumiinikapselilla sinetöidyssä infuusiopullossa.

Yksi infuusiopullo sisältää tilavuuden, joka vaihtelee välillä 20,5–25,0 ml liuosta. Tämä vastaa 7 400 MBq:n aktiivisuutta infuusion päivämäärän ja kellonajan kohdalla.

Infuusiopullo on muovisessa suljetussa, lyijyllä vuoratussa säiliössä.

### Myyntiluvan haltija

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630, Saint Genis Pouilly  
Ranska

### Valmistajat

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

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l  
Via Piero Maroncelli 40/42  
47014  
Meldola (FC)  
Italia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

**CY, EL**  
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: + 30 22920 63900

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

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

**DE**

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

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

SAM Nordic  
Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

**ES**

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.  
Tel: + 34 97 660 0126

**PL**

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

**PT**

Advanced Accelerator Applications (Portugal),  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 211 212 018

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi****Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Lutathera-valmisteen koko valmisteyhteenvedo toimitetaan erillisenä asiakirjana valmisteen pakkauksessa. Tarkoituksena on antaa terveydenhuollon ammattilaisille muita tieteellisiä ja käytännön lisätietoja tämän radioaktiivisen lääkevalmisteen annosta ja käytöstä.

Lue valmisteyhteenvedo.

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET  
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Otaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt lutetium-(177Lu)-oksodotreotidia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kaikkien tuumorilyysioireyhtymätapausten kumulatiivisessa katsauksessa myyntiluvan haltija tunnisti yhden, seuraavanlaisen potilastapauksen: Potilaalla oli vatsakalvoon ja suoliliepeeseen metastasoitunut suolen keskiosan karsinoidituumori, kuukausia kestänyt subileusista johtuva nesteenpuutos ja heikentynyt ravinnonsaanti suun kautta. Potilaalle annettiin Lutathera-valmistetta tuntematon annos määrittelemättömänä ajankohtana. Kymmenen päivää Lutatheran annon jälkeen potilas otettiin sairaalaan akuutin munuaisvaurion vuoksi. Munuaisvaurion raportoitiin yllä mainitussa viitekehyksessä johtuneen tuumorilyysioireyhtymästä. Hoitoon kuului (raportin mukaan) viisi rasburikaasiannosta, ja toipumisen raportoitiin olleen täydellistä. PRAC katsoo, että valmisteyhteenvetoon on lisättävä tuumorilyysioireyhtymää koskeva varoitus kohtaan 4.4, yhdenmukaisesti muiden <sup>177</sup>Lu-radioligandejasisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen kanssa. Pakkausseloste on päivitettävä vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

### **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Lutetium-(177Lu)-oksodotreotidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että lutetium- (177Lu)-oksodotreotidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.