

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lutathera 370 MBq/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 370 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)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 liuoksen tilavuus infuusiopullossa vaihtelee välillä 20,5–25,0 ml tarvittavan radioaktiivisuuden määrän tuottamiseksi infuusion päivämäärän ja kellonajan kohdalla.

Fysikaaliset ominaisuudet

Lutetium-177:n puoliintumisaika on 6,647 vuorokautta. Lutetium-177 hajoaa β^- -säteilyn kautta vakaaksi hafnium-177:ksi. Kaikkein voimakkaimman β^- -säteilyn (79,3 %) maksimienergia on 0,498 MeV. Keskimääräinen beetaenergia on noin 0,13 MeV. Matalaa gammaenergiesäilyä ilmenee myös, esimerkiksi tasoilla 113 keV (6,2 %) ja 208 keV (11 %).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää enintään 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

Tärkeät turvallisuusohjeet

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

Potilasvalinta

Ennen Lutathera-hoidon aloittamista somatostatiinireseptorien yliekspressio kasvainkudoksessa on vahvistettava näiden reseptorien kuvantamisella skintigrafialla tai positroniemissiotomografialla [PET]. Kasvaimeen oton on oltava vähintään yhtä suurta kuin normaali maksaan otto.

Annostus

Aikuiset

Suosittelava aikuisten Lutathera-hoito koostuu neljästä 7 400 MBq:n infuusiosta. Suositeltava aikaväli kunkin antokerran välillä on 8 viikkoa (± 1 viikko).

Tiedot annosmuutoksista vaikeiden tai sietämättömien haittavaikutusten hoitamiseksi esitetään asiaa koskevassa kohdassa jäljempänä.

Aminohappoliuos

Munuaisten suojaamiseen tarkoitettu L-lysiiniä ja L-arginiinia sisältävä aminohappoliuos on annettava laskimoon neljä tuntia kestäväenä infuusiona (koostumus, ks. taulukot 1 ja 2). Aminohappoliuoksen laskimoinfuusio on aloitettava 30 minuuttia ennen Lutathera-infusion aloittamista. On suositeltavaa infusoida aminohappoliuos ja Lutathera eri käsivarsien laskimoon. Jos kahden laskimokanyylin käyttö ei kuitenkaan ole mahdollista huonon suoniytteen tai hoitolaitoksen linjauksen / kliinisen valinnan vuoksi, aminohappoliuos ja Lutathera voidaan infusoida saman kanyylin kautta kolmitiehanaa käyttäen, kunhan otetaan huomioon virtausnopeus ja suoniytteen hallinta. Aminohappoliuosannosta ei pidä pienentää, vaikka Lutathera-annosta pienennettäisiin.

Aminohappoliuosta, joka sisältää vain L-lysiiniä ja L-arginiinia taulukossa 1 esitettyinä määrinä, pidetään suositeltavana lääkevalmisteena johtuen pienemmästä infusoitavasta kokonaistilavuudesta ja pienemmästä osmolaalisuudesta.

Aminohappoliuos voidaan valmistaa sairaalassa steriilien lääkevalmisteiden hyviä valmistustapoja noudattaen. Koostumus määritellään taulukossa 1.

Taulukko 1 Valmistettavan aminohappoliuoksen koostumus

Yhdiste	Määrä
L-lysiinihydrokloridi	25 g*
L-arginiinihydrokloridi	25 g**
Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos, tai injektionesteisiin käytettävä vesi	1 litra
* vastaa 20,0 g L-lysiiniä	
** vastaa 20,7 g L-arginiinia	

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

Taulukko 2 Kaupallisesti saatavilla olevien aminohappoliuosten spesifikaatio

Ominaisuus	Spesifikaatio
L-lysiinihydrokloridi	18–25 g*
L-arginiinihydrokloridi	18–25 g**
Tilavuus	1–2 litraa
Osmolaalisuus	< 1 200 mosm/kg
* vastaa 14,4–20 g L-lysiiniä	
** vastaa 14,9–20,7 g L-arginiinia	

Hoidon valvonta

Ennen jokaista antoa ja Lutathera-hoidon aikana laboratoriotestit ovat tarpeen potilaan voimien arvioimiseksi ja hoitoprotokollan muokkaamiseksi tarvittaessa (annos, infuusiöväli, infuusioiden määrä) (ks. taulukko 3).

Ennen jokaista infuusiota tarvitaan vähintään seuraavat laboratoriotestit:

- Verenkuvaa (hemoglobiini [Hb], veren valkosolujen määrä ja erittelylaskenta, verihiutaleiden määrä)
- Munuaisten toiminta (seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma Cockcroft-Gaultin kaavan mukaan)
- Maksan toiminta (alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], seerumin albumiini, INR-arvo ja bilirubiini).

Nämä laboratoriotestit 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-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 (ks. taulukko 3).

Annoksen muuttaminen

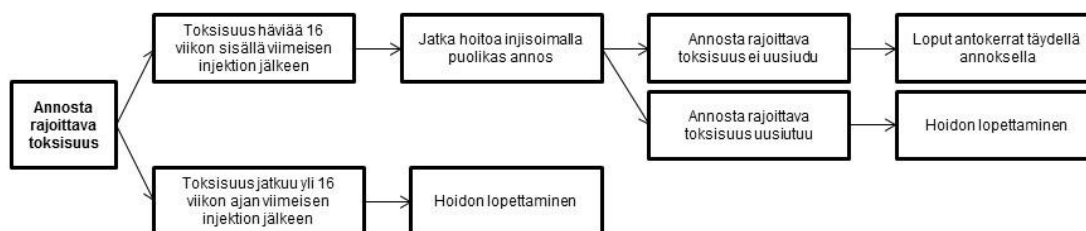
Vaikeiden tai sietämättömien haittavaikutusten hoito voi edellyttää hoidon tauottamista (annosvälin pidentämistä 8 viikosta enintään 16 viikkoon), annoksen pienentämistä tai Lutathera-hoidon pysyvää lopettamista (ks. taulukko 3 ja kuva 1).

Taulukko 3 Suositukset Lutathera-annoksen muuttamisesta haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen vaikeusaste	Annosmuutos
Trombosytopenia	Ensimmäinen ilmaantuminen: Aste 2 (trombosyytit < 75–50 x 10 ⁹ /l) Aste 3 (trombosyytit < 50–25 x 10 ⁹ /l) Aste 4 (trombosyytit < 25 x 10 ⁹ /l)	Lääke tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu kokonaan tai osittain (aste 0 tai 1). Lutathera-hoito aloitetaan uudelleen 3 700 MBq:n annoksella (100 mCi), jos tilanne on korjautunut kokonaan tai osittain. Jos pienennetty annos ei aiheuta asteen 2, 3 eikä 4 trombosytopeniaa, seuraava annettava Lutathera-annos on 7 400 MBq (200 mCi). Lutathera-hoito lopetetaan pysyvästi, jos asteen 2 tai vaikeampi trombosytopenia vaatii yli 16 viikon pituisen annosvälin.
	Uusiutunut, aste 2, 3 tai 4	Lutathera-hoito lopetetaan pysyvästi.
Anemia ja neutropenia	Anemian ensimmäinen ilmaantuminen: Aste 3 (Hb < 8,0 g/dl); verensiirto aiheellinen Aste 4 (henkeä uhkaavat seuraukset)	Lääke tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu kokonaan tai osittain (aste 0, 1 tai 2). Lutathera-hoito aloitetaan uudelleen 3 700 MBq:n annoksella (100 mCi), jos tilanne on korjautunut kokonaan tai osittain. Jos pienennetty annos ei aiheuta asteen 3 eikä 4 anemiaa eikä neutropeniaa, seuraava annettava Lutathera-annos on 7 400 MBq (200 mCi).
	Neutropenian ensimmäinen ilmaantuminen: Aste 3 (absoluuttinen neutrofiiliarvo [ANC] < 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l) Aste 4 (ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Lutathera-hoito lopetetaan pysyvästi, jos asteen 3 tai vaikeampi anemia tai neutropenia vaatii yli 16 viikon pituisen annosvälin.
	Uusiutunut, aste 3 tai 4	Lutathera-hoito lopetetaan pysyvästi.

Munuaistoksisuus	Ensimmäinen ilmaantuminen: • kreatiniinipuhdistuma alle 40 ml/min; laskettuna Cockcroft-Gaultin kaavalla ja todellisen painon perusteella; tai • seerumin kreatiniinipitoisuus suurenee 40 % lähtötilanteesta, tai • kreatiniinipuhdistuma pienenee 40 % lähtötilanteesta; laskettuna Cockcroft-Gaultin kaavalla ja todellisen painon perusteella.	Hoito tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu tai palautuu lähtötasolle. Lutathera-hoito aloitetaan uudelleen 3 700 MBq:n annoksella (100 mCi), jos tilanne on korjautunut tai palautunut lähtötasolle. Jos pienennetty annos ei aiheuta munuaistoksisuutta, seuraava annettava Lutathera-annos on 7 400 MBq (200 mCi). Lutathera-hoito lopetetaan pysyvästi, jos munuaistoksisuus vaatii yli 16 viikon pituisen annosvälin.
	Uusiutunut munuaistoksisuus	Lutathera-hoito lopetetaan pysyvästi.
Maksatoksisuus	Ensimmäinen ilmaantuminen: • veren bilirubiinipitoisuus suurempi kuin 3 kertaa normaaliarvojen yläraja (aste 3 tai 4) tai • albuminemia alle arvon 30 g/l ja INR > 1,5	Hoito tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu tai palautuu lähtötasolle. Lutathera-hoito aloitetaan uudelleen 3 700 MBq:n annoksella (100 mCi), jos tilanne on korjautunut tai palautunut lähtötasolle. Jos pienennetty Lutathera-annos ei aiheuta maksatoksisuutta, seuraava annettava Lutathera-annos on 7 400 MBq (200 mCi). Lutathera-hoito lopetetaan pysyvästi, jos maksatoksisuus vaatii yli 16 viikon pituisen annosvälin.
	Uusiutunut maksatoksisuus.	Lutathera-hoito lopetetaan pysyvästi.
Mikä tahansa muu CTCAE*-asteen 3 tai 4 haittavaikutus ¹	Ensimmäinen ilmaantuminen: Aste 3 tai 4	Lääke tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu kokonaan tai osittain (aste 0–2). Lutathera-hoito aloitetaan uudelleen 3 700 MBq:n annoksella (100 mCi), jos tilanne on korjautunut kokonaan tai osittain. Jos pienennetty annos ei aiheuta asteen 3 eikä 4 toksisuutta, seuraava annettava Lutathera-annos on 7 400 MBq (200 mCi). Lutathera-hoito lopetetaan pysyvästi, jos asteen 3 tai vaikeampi haittavaikutus vaatii yli 16 viikon pituisen annosvälin.
	Uusiutunut, aste 3 tai 4	Lutathera-hoito lopetetaan pysyvästi.
¹ Annosta ei tarvitse muuttaa asteen 3 tai 4 hematologisen toksisuuden vuoksi, jos toksisuus johtuu pelkästään lymfopeniasta. * CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events -haittatapahtumaluokitus, Yhdysvaltain National Cancer Institute -organisaatio		

Kuva 1 Yhteenveto ohjeista annoksen muuttamiseen



Muita tekijöitä, joiden yhteydessä on harkittava Lutathera-hoidon tauottamista, ovat mm. sairastuminen muuhun samanaikaiseen sairauteen (esim. virtsatieinfektioon), joka lääkärin arvion mukaan voi suurentaa Lutathera-valmisteen antoon liittyviä riskejä ja jonka on ehdittävä korjautua tai vakautua ennen hoidon jatkamista, sekä suuret leikkaukset. Suuren leikkauksen jälkeen hoidosta tulee pidättäytyä 12 viikon ajan leikkauspäivästä lukien.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneiden potilaiden kohdalla, sillä kliinisen kokemuksen perusteella vasteessa ei ole havaittu eroja iäkkäiden ja nuorten potilaiden välillä. Koska kohonnut hematotoksisuuden esiintymisen riski on kuitenkin havaittu iäkkäillä potilailla (≥ 70 -vuotiailla), tarkka seuranta, joka mahdollistaa nopean annoksen muuttamisen (annosta rajoittavan toksisuuden tilanteessa) on suositeltavaa tämän potilasryhmän kohdalla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettava aktiivisuus on harkittava huolellisesti, koska suurentunut säteilyaltistus on mahdollista näillä potilailla. Lutetium(^{177}Lu)oksodotreotidin farmakokineettistä profiilia ja turvallisuutta ei ole tutkittu lähtötilanteessa vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla) tai loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla. Lutathera-hoito on vasta-aiheista potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.3). Lutathera-hoitoa ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on lähtötilanteessa < 40 ml/min (Cockcroft-Gaultin kaavalla). Annosmuutoksia ei suositella, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja kreatiniinipuhdistuma on lähtötilanteessa ≥ 40 ml/min. Koska tämän lääkevalmisteen kuitenkin tiedetään erittyvän merkittävästi munuaisten kautta, munuaistoimintaa on seurattava tavallista tiheämmin hoidon aikana, sillä toksisuusriski voi olla suurentunut tässä potilasryhmässä. Lisätietoja sellaisten potilaiden hoidosta, joilla ilmenee munuaistoksisuutta, löytyy taulukosta 3 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(^{177}Lu)oksodotreotidin farmakokineettistä profiilia ja turvallisuutta ei ole tutkittu lähtötilanteessa vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kokonaisbilirubiini $> 3 \times$ normaaliarvojen yläraja ASAT-arvosta riippumatta). Potilaille, joilla on lähtötilanteessa maksan vajaatoiminta ja joko kokonaisbilirubiini $> 3 \times$ normaaliarvojen yläraja tai albuminemia < 30 g/l ja INR-arvo $> 1,5$, tulisi antaa Lutathera-hoitoa vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen. Annosmuutoksia ei suositella potilaille, joilla on lähtötilanteessa lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Lisätietoja sellaisten potilaiden hoidosta, joilla ilmenee maksatoksisuutta, löytyy taulukosta 3 kohdasta 4.2 ja kohdasta 4.4.

Pediatriset potilaat

Lutathera-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten hoitoa koskevan saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1, 5.2 ja 11, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

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

Anto-ohjeet

Suositusannoksen antoon voidaan käyttää painovoimamenetelmää, peristalttista infuusiopumppua tai ruiskupumppua. Terveysturvallisuuden ammattilaiset voivat käyttää myös muita asianmukaisiksi ja turvallisiksi katsottuja menetelmiä etenkin, jos annoksen pienentäminen on tarpeen.

Jos käytetään painovoimamenetelmää tai peristalttista infuusiopumppua, Lutathera on infusoitava suoraan sen alkuperäisestä infuusiopullosta. Jos annosta muutetaan hättävaihtokäytön vuoksi (ks. taulukko 3, kohta 4.2), pienennetyn Lutathera-annoksen antoon on käytettävä peristalttista infuusiopumppua tai ruiskupumppua. Jos pienennetyn Lutathera-annoksen antoon käytetään painovoimamenetelmää eikä annosta ole muutettu ennen antoa, potilas voi saada väärän tilavuuden Lutathera-valmistetta. Säteilyturvallisuusvaroitimet on huomioitava antomenetelmästä riippumatta (ks. kohta 6.6).

Seuraavassa taulukossa on esitetty yhteenveto koko Lutathera-hoidon antotoimenpiteistä:

Taulukko 4 Pahoinvointilääkkeen, aminohappoliuoksen ja Lutathera-valmisteen antotoimenpide

Annettavat aineet	Aloitusaika (min)	Infuusionopeus (ml/h)	Kesto
Pahoinvointilääke	Viimeistään 30 minuuttia ennen aminohappoliuosta	Valmisteyhteenvedon mukaisesti	Valmisteyhteenvedon mukaisesti
Aminohappoliuos, joko ex tempore -valmiste (1 litra) tai kaupallinen (1–2 litraa)	0	250–500 tilavuudesta riippuen	4 tuntia
Lutathera ja natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos	30	Enintään 400	30 ± 10 minuuttia

Ks. kohdasta 12 ohjeet valmistelusta ja antotavoista laskimoon.

Ks. kohdasta 4.4 suositukset ekstrasasaation 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

Yksilöllinen hyöty-riskiperustelu

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

Lutathera-valmisteen vaikutusmekanismin ja siedettävyysofiilin vuoksi on suositeltavaa, että Lutathera-hoitoa ei aloiteta, jos potilaalla on somatostatiinireseptorikuvantamisen mukaan somatostatiinireseptorinegatiivisia tai sekamuotoisia sisäelinleesioita.

Myelosuppressio

Hematologisten haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi potilaan verenkuvaa on seurattava lähtötilanteessa ja hoidon aikana ennen jokaista Lutathera-annosta ja kunnes mahdollinen toksisuus korjautuu (ks. kohta 4.2). Lutathera-hoidon aikana ilmenevän hematologisen toksisuuden riski voi olla suurentunut, jos potilaan luuydintoiminta on heikentynyt tai hän on saanut aiemmin solunsalpaajahoitoa tai ulkoista sädehoitoa (joka on kattanut yli 25 % luuytimeästä). Hoito ei ole suositeltavaa, jos potilaan hematologinen toiminta on merkittävästi heikentynyt lähtötilanteessa ja hoidon aikana (esim. Hb < 4,9 mmol/l tai 8 g/dl, trombositit < $75 \times 10^9/l$ tai valkosolut < $2 \times 10^9/l$), ellei heikentyminen johdu pelkästään lymfopeniasta.

Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti leukemia

Viivästynyttä myelodysplastista oireyhtymää (MDS) ja akuuttia leukemias (AL) on havaittu Lutathera-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). MDS on alkanut noin 29 kuukautta (9–45) ja AL noin 55 kuukautta (32–125) ensimmäisen Lutathera-infusion jälkeen. Näiden hoitoon liittyvien toissijaisten myeloidisten sairauksien etiologia on epäselvä. Yli 70 vuoden ikää, heikentynyttä munuaisten toimintaa, lähtötilanteen sytopenioita, aiempien hoitojen lukumäärää, aiempaa altistusta solunsalpaajille (erityisesti alkyloiville aineille) ja aiempaa sädehoitoa pidetään mahdollisina MDS:n/AL:n riski- ja/tai niille altistavina tekijöinä.

Munuaistoksisuus

Koska lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidi eliminoituu lähes pelkästään munuaisjärjestelmän kautta, on pakollista antaa samanaikaisesti aminohappoliuosta, joka sisältää aminohappoja L-lysiini ja L-arginiini. Aminohappoliuos auttaa vähentämään lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidin takaisinimeytymistä proksimaalisten tiehyiden kautta, mikä vähentää munuaisiin absorboituvaa annosta merkittävästi (ks. kohta 4.2). Kun suositeltava aminohappoliuosinfusio annetaan 4 tunnin aikana, munuaisten säteilyannoksen on ilmoitettu vähenevän keskimäärin 47 %.

Potilasta on kehoitettava ylläpitämään nesteytystä ja virtsaamaan tiheästi ennen Lutathera-valmisteen antoa, antopäivänä ja antopäivän jälkeisenä päivänä (esim. 1 lasillinen vettä joka tunti).

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

Toksisuusriski voi olla säteilyaltistuksen suurenemisen vuoksi suurentunut, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta lähtötilanteessa tai munuais- tai virtsatiepoikkeamia (ks. kohta 4.2).

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, on myös otettava huomioon, että aminohappoliuoksen antoon liittyvän ohimenevän hyperkalemian riski on suurentunut (ks. samanaikaisesti annettavaan munuaisia suojaavaan aminohappoliuokseen liittyvä varoitus ja varotoimi).

Maksatoksisuus

Koska monilla Lutathera-hoitoon lähetetyillä potilailla on maksaetäpesäke, on tavallista kohdata potilaita, joilla maksan toiminta on muuttunut lähtötilanteessa. Säteilyaltistuksen aiheuttaman maksatoksisuuden riski voi olla suurentunut, jos potilaalla on maksaetäpesäke tai jo entuudestaan pitkälle edennyt maksan vajaatoiminta. Näin ollen on suositeltavaa seurata ALAT-, ASAT-, bilirubiini-, seerumin albumiini- ja INR-arvoja hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien yksittäiset angioedeematapahtumat) on raportoitu markkinoille tulon jälkeen potilailla, joita on hoidettu Lutathera-valmisteella (ks. kohta 4.8). Mikäli vakavia yliherkkyysreaktioita esiintyy, meneillään oleva Lutathera-infuusion anto on lopetettava välittömästi. Asianmukainen lääkitys ja hoitovälineistö näiden reaktioiden hoitamiseksi tulee olla välittömästi saatavilla.

Pahoinvointi ja oksentelu

Hoitoon liittyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi on injisoitava pahoinvointilääkettä laskimoboluksena viimeistään 30 minuuttia ennen aminohappoliuosinfuusion aloittamista, jotta täysi pahoinvointia ehkäisevä teho saavutetaan (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen somatostatiinianalogien käyttö

Somatostatiini ja sen analogit sitoutuvat kilpailevasti somatostatiinireseptoreihin ja saattavat heikentää Lutathera-valmisteen tehoa (ks. kohta 4.5).

Neuroendokriiniset 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 lääkehoidolla). 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 lutetium-177:ää 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-hoitoa saavat potilaat on pidettävä poissa muiden lähettyviltä annon aikana ja siihen saakka, kunnes lakisääteiset säteilyrajat täyttyvät, yleensä 4–5 tuntia lääkevalmisteen annon jälkeen. Terveystieteiden ammattilaisen on määriteltävä, milloin potilas voi poistua sairaalan valvotulta alueelta, eli milloin säteilyaltistus kolmansille osapuolille ei ylitä valvontaviranomaisten kynnysarvoja.

Potilaita on kehoitettava ylläpitämään nesteytystä ja virtsaamaan tiheästi ennen Lutathera-valmisteen antoa, antopäivänä ja antopäivän jälkeisenä päivänä (esim. 1 lasillinen vettä joka tunti) eliminaation edistämiseksi. Potilaita on myös kehoitettava 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 perussuojaustoimenpiteet kuten käsineiden käyttäminen, materiaalin/elektrodin asettaminen paikoilleen ennen radioaktiivisen lääkevalmisteen infuusiota, materiaalin/elektrodin vaihtaminen mittauksen jälkeen sekä radioaktiivisuuden valvonta käytön jälkeen.

Ennen kotiuttamista potilaalle on selitettävä tarvittavat säteilysuojauksen säännöt ja toimintatavat, joita noudatetaan oltaessa tekemisissä samassa taloudessa asuvien henkilöiden ja yleisväestön kanssa, sekä yleiset varotoimet, joita potilaan on noudatettava päivittäisten toimintojen aikana hoidon jälkeen (löytyvät seuraavasta kappaleesta ja pakkausselosteesta), jotta muiden altistuminen säteilylle minimoidaan.

Kansallisten, paikallisten ja hoitolaitoskohtaisten toimenpiteiden ja ohjeiden lisäksi kunkin annon jälkeen voidaan harkita seuraavia yleissuosituksia:

- Läheistä (alle 1 metrin etäisyydellä tapahtuvaa) kanssakäymistä muiden henkilöiden kanssa on rajoitettava 7 vuorokauden ajan.
- Lasten ja/tai raskaana olevien naisten osalta lähikontakti (alle 1 metrin etäisyydellä) on rajoitettava alle 15 minuuttiin vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.
- Potilaan on nukuttava 7 vuorokauden ajan erillisessä makuuhuoneessa, jossa ei nuku muita ihmisiä.
- Potilas ei saa nukkua 15 vuorokauteen makuuhuoneessa, jossa nukkuu myös lapsia ja/tai raskaana oleva nainen.

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 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, huuhteluinjektiota natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, 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. Vaikeusasteesta 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 sellaisten 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.

Muut potilaat, joilla on riskitekijöitä

Potilaat, joilla on jokin jäljempänä mainituista sairaustiloista, ovat alttiimpia haittavaikutusten kehittymiselle. Näin ollen tällaisten potilaiden tiheämpi seuranta on suositeltavaa hoidon aikana. Ks. taulukko 3 annosta rajoittavan toksisuuden tilanteessa.

- Luuetäpesäke;
- Aiempi radiometabolinen syöpähoito ¹³¹I-yhdisteillä tai muu hoito, jossa käytetään suojaamattomia radioaktiivisuuden lähteitä;
- Aiemmat muut pahanlaatuiset kasvaimet, ellei potilaan katsotaan olleen remissiossa vähintään 5 vuoden ajan.

Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Naispotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan viimeisen Lutathera-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Miespotilaita, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen Lutathera-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Samanaikaisesti annettavaan munuaisia suojaavaan aminohappoliuokseen liittyvät erityiset varoitukset ja varotoimet

Hyperkalemia

Arginiinia ja lysiiniä saavilla potilailla voi esiintyä ohimenevää seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. Pitoisuus palaa yleensä normaalille tasolle 24 tunnin kuluessa aminohappoliuosinfuusion aloittamisesta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on pienentynyt, voi olla suurentunut ohimenevän hyperkalemian riski (ks. ”Munuaistoksisuus”, kohta 4.4).

Seerumin kaliumpitoisuus on määritettävä ennen kutakin aminohappoliuosantokertaa. Jos hyperkalemiaa ilmenee, potilaan hyperkalemia-anamneesi ja samanaikainen lääkitys on selvitettävä. Hyperkalemia on korjattava asianmukaisesti ennen infuusion aloittamista.

Jos potilaalla on entuudestaan kliinisesti merkittävä hyperkalemia, kaliumpitoisuus on määritettävä uudelleen ennen aminohappoliuosinfuusiota. Näin varmistetaan, että hyperkalemia on korjautunut. Potilasta on seurattava tarkoin hyperkalemian oireiden ja löydösten varalta. Näitä ovat esimerkiksi hengenahdistus, heikotus, tunnottomuus, rintakipu ja sydänlöödykset (johtumishäiriöt ja sydämen rytmihäiriöt). EKG on otettava ennen potilaan kotiuttamista.

Elintoimintoja on seurattava infuusion aikana seerumin kaliumpitoisuuden lähtötasosta riippumatta. Potilaita on kehoitettava ylläpitämään nesteytystä ja virtsaamaan tiheästi ennen Lutathera-valmisteiden antoa, antopäivänä ja antopäivän jälkeisenä päivänä (esim. 1 lasillinen vettä joka tunti), jotta liiallisen kaliumin poistuminen seerumista tehostuu.

Jos aminohappoliuosinfuusion aikana kehittyy hyperkalemian oireita, on ryhdyttävä asianmukaisiin korjaaviin toimiin. Vaikean oireisen hyperkalemian yhteydessä on harkittava aminohappoliuosinfuusion lopettamista ja otettava huomioon munuaisten suojaamisen hyödyt ja riskit suhteessa akuuttiin hyperkalemiaan.

Sydämen vajaatoiminta

Volyymiylukuormitukseen liittyvien kliinisten komplikaatioiden mahdollisuuden vuoksi varovaisuus on tarpeen, jos arginiinia ja lysiniä annetaan potilaalle, jolla on vaikea sydämen vajaatoiminta eli NYHA-luokituksen (New York Heart Association) luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta. Jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta eli NYHA-luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta, hoitoa saa antaa vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen. Arvioinnissa on otettava huomioon aminohappoliuoksen tilavuus ja osmolaalisuus.

Metabolinen asidoosi

Täydellisen parenteraalisen ravitsemuksen (TPN) osana annettujen monimutkaisten aminohappoliuosten käytön yhteydessä on todettu metabolista asidoosia. Happo-emästasapainon muuttuminen vaikuttaa solunulkoisen ja solunsisäisen kaliumin tasapainoon, ja asidoosin yhteydessä plasman kaliumpitoisuus voi suurentua nopeasti.

Erityisvaroitukset

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 3,5 mmol (81,1 mg) natriumia per infuusiopullo, joka vastaa 4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Ks. kohdasta 6.6 varoitukset ympäristöhaittoihin liittyen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Somatostatiinianalogit

Somatostatiini ja sen analogit sitoutuvat kilpailevasti somatostatiinireseptoreihin ja saattavat huonontaa Lutatheran tehoa. Tämän vuoksi pitkävaikutteisten somatostatiinianalogien antoa on vältettävä 30 vuorokauden sisällä ennen tämän lääkevalmisteiden antoa. Tarvittaessa potilasta voidaan hoitaa lyhytvaikutteisilla somatostatiinianalogeilla siihen asti, kunnes Lutathera-valmisteiden antoon on 24 tuntia.

Glukokortikoidit

On jonkin verran näyttöä siitä, että glukokortikoidit voivat aiheuttaa alatyypin 2 somatostatiinireseptoreiden (SSTR2) vaimennussäätelyä. Siksi toistuvaa glukokortikoidien antoa korkeilla annoksilla on varmuuden vuoksi vältettävä Lutathera-hoidon aikana. Potilailta, joilla on aiempaa pitkäaikaista glukokortikoidien käyttöä, on arvioitava huolellisesti somatostatiinireseptoreiden riittävä ekspressio. Ei tiedetä, voiko glukokortikoidien jaksottainen käyttö pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn Lutathera-valmisteiden annon aikana aiheuttaa SSTR2-reseptoreiden vaimennussäätelyä. Varmuuden vuoksi glukokortikoidien käyttöä myös pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn on vältettävä. Jos pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ennen aminohappoliuoksen infusointia käytetyt lääkkeet osoittautuvat riittämättömiksi, voidaan käyttää yksittäistä glukokortikoidiannosta edellyttäen, että sitä ei anneta ennen Lutathera-infuusion aloittamista eikä Lutathera-infuusion päättymistä seuraavan tunnin aikana.

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

Lutatheran anto raskaana olevalle naiselle voi vahingoittaa sikiötä.

Naispotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan viimeisen Lutathera-annoksen jälkeen.

Miespotilaita, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen Lutathera-annoksen jälkeen.

Raskaus

Lutetium(¹⁷⁷Lu)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). Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiöön kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidi ihmisen rintamaitoon. Ionisoivaan säteilyyn liittyvää riskiä imeväiselle ei voida poissulkea. Imettämistä on vältettävä tämän lääkehoidon aikana. Jos Lutathera-hoito on tarpeen imetyksen aikana, lapsi on vieroitettava.

Hedelmällisyys

Lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidin aiheuttamia, miesten ja naisten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole tutkittu eläimillä. Lutetium(¹⁷⁷Lu)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 koneidenkäyttökykyyn

Lutathera-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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-I-tutkimus ja vaiheen I/II

Erasmus-tutkimuksen hollantilaiset potilaat), sekä tietoihin vaiheen II NETTER-P-tutkimuksesta ja ns. compassionate use -ohjelmista.

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 aminohappoliuoksen emeettinen vaikutus.

Lutathera-valmisteen luuydintoksisuuden vuoksi todennäköisimmin odotettavissa olevat haittavaikutukset liittyivät hematologiseen toksisuuteen: trombositopenia (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 %).

NETTER-1-tutkimuksen loppuanalyysin hetkellä, kun seurannan mediaanikesto oli 76 kuukautta kummassakin tutkimusryhmässä, turvallisuusprofiili säilyi johdonmukaisena aiempaan verrattuna.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 5 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 esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 5 Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheys

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Konjunktiviitti Hengitystieinfektio Kystiitti Keuhkokuume Vyöruusu Silmänseudun vyöruusu Influenssa Stafylokokki-infektiot Streptokokkibakteremia	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Refraktorinen sytopenia ja usean solulinjan dysplasia (myelodysplastinen oireyhtymä)	Akuutti myeloinen leukemia Akuutti leukemia Krooninen myelomonosyyttinen leukemia	
Veri ja imukudos	Trombositopenia ² Lymfopenia ³ Anemia ⁴ Pansytopenia	Leukopenia ⁵ Neutropenia ⁶	Refraktorinen sytopenia ja yhden solulinjan dysplasia Nefrogeeninen anemia Luuytimen vajaatoiminta Trombositopeeninen purppura	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Angioedeema
Umpieritys		Sekundaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta	Kilpirauhasen vajaatoiminta Diabetes mellitus Karsinoidikriisi Hyperparatyroidismi	

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen	Hyperglykemia Nestehukka Hypomagnesemia Hyponatremia	Hypoglykemia Hypernatremia Hypofosfatemia Tuumorilyysioireyhtymä Hyperkalsemia Hypokalsemia Hypoalbuminemia Metabolinen asidoosi	
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt	Ahdistuneisuus Aistiharha Sekavuus	
Hermosto		Heitehuimaus Makuhäiriö Päänsärky ¹⁰ Letargia Pyörtyminen	Formikaatio Hepaattinen enkefalopatia Parestesia Parosmia Uneliaisuus Selkäytimen kompressio	
Silmät			Silmien häiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Sydän		Sydänsähkökäyrän pidentynyt QT-aika	Eteisvärinä Sydämentykytykset Sydäninfarkti Angina pectoris Kardiogeeninen shokki	
Verisuonisto		Hypertensio ⁷ Punastuminen Kuuma aalto Hypotensio	Vasodilataatio Perifeerinen kylmyys Kalpeus Ortostaattinen hypotensio Laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Suunielun kipu Keuhkopussin nestekertymä Lisääntynyt limaneritys Tukehtumisen tunne	
Ruoansulatuselimistö	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	
Maksa ja sappi		Hyperbilirubinemia ⁹	Haimaentsyymien väheneminen Maksasoluvaurio Sappitukos Maksakongestio Maksan vajaatoiminta	
Iho ja ihonalainen kudos		Alopesia	Ihottuma Ihon kuivuminen Kasvojen turvotus Liikahikoilu Yleistynyt kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihäs- ja luukipu ⁸ Lihaskouristukset		

Munuaiset ja virtsatiet		Akuutti munuaisvaurio Verivirtsaisuus Munuaisten vajaatoiminta Proteinuria	Leukosyturia Virtsainkontinenssi Glomerulusfiltraation vähentyminen Munuaisten toimintahäiriö Akuutti prerenaalinen vajaatoiminta Munuaisten vajaatoiminta	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus ¹	Injektiokohdan reaktio ¹¹ 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 kreatiini-fosfokinaasiarvon kohoaminen Veren laktatidehydrogenaasiarvon kohoaminen Veren katekoliamiinit C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Solislun murtuma	
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet		Verensiirto	Vatsaontelon tyhjennys Dialyysi Maha-suolikanavan letkun asettaminen Stentin asettaminen Paiseen tyhjennys Luuymen kerääminen Polypektomia	
Sosiaaliset olosuhteet			Fyysinen toiminnanvaja	

¹ Sisältää astenian ja uupumuksen

² Sisältää trombositopenian ja verihiutaleiden määrän vähenemisen

³ Sisältää lymfopenian ja lymfosyyttien määrän vähenemisen

⁴ Sisältää anemian ja hemoglobiinin vähenemisen

⁵ Sisältää leukopenian ja veren valkosolujen määrän vähenemisen

⁶ Sisältää neutropenian ja neutrofiilien määrän vähenemisen

⁷ Sisältää hypertension ja hypertensiivisen kriisin

⁸ Sisältää nivelkivun, raajakivun, selkävun, luukivun, kylkikivun, muskuloskeetaalisen rintakivun ja niskakivun

⁹ Sisältää veren bilirubiinin lisääntymisen ja hyperbilirubinemia

¹⁰ Sisältää päänsäryn ja migreenin

¹¹ Sisältää injektio kohdan reaktion, injektio kohdan yliherkkyyden, injektio kohdan kovettuman, injektio kohdan turvotuksen

*Gammaglutamylitransferaasi

**Alaniini aminotransferaasi

***Aspartaattiaminotransferaasi

****Alkalinen fosfataasi

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Myelosuppressio

Pääasiassa lievä tai keskivaikea luuydintoksisuus (myelo-/hematotoksisuus) ilmeni palautuvina/ohimenevinä verisolujen määrien vähenemisinä, jotka vaikuttavat kaikkiin solulinjoihin (sytopeniat kaikkina yhdistelminä: pansytopenia, bisytopeniat, isoloidut monosytopeniat – anemia, neutropenia, lymfosytopenia ja trombosytopenia). Havaitusta merkittävästä selektiivisestä B-solukadosta huolimatta infektiokomplikaatioiden esiintymistiheys ei lisääntynyt pepitidireseptoriradionuklidihoidon (PRRT) jälkeen. Korjautumattomien hematologisten patologioiden, eli premalignien (myelodysplastinen oireyhtymä) ja malignien (akuutti myeloinen leukemia) veren neoplasmojen tapauksia on ilmoitettu Lutathera-hoidon jälkeen.

NETTER-1-tutkimuksessa verihutalemäärän nadiirin mediaaniajankohta oli 5,1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Tutkimuksessa 59 potilaalle kehittyi trombosytopenia; heistä 68 %:lla verihutalemäärä korjautui lähtötasolle tai viitealueelle. Mediaaniaika verihutalemäärän korjautumiseen oli 2 kuukautta. 19 potilaalla ei dokumentoitu verihutalemäärän korjautumista lähtötasolle tai viitealueelle; heistä 15:llä todettiin kuitenkin verihutalemäärän suurenemista nadiirin jälkeen.

Munuaistoksisuus

Lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidi erittyy munuaisten kautta.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin pitkäaikainen etenevä glomerulusfiltraatiotoiminnon heikkeneminen. Lutathera-valmisteseen liittyvä nefropatia on näin ollen krooninen munuaissairaus, joka kehittyy etenevästi kuukausien tai vuosien kuluessa altistuksen jälkeen.

Yksilöllistä hyöty-riskiarviointia suositellaan ennen Lutathera-hoitoa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Katso lisätietoja kohdasta 4.2 (taulukko 3 ja alakohta ”Munuaisten vajaatoiminta”) ja kohdasta 4.4. Lutathera on vasta-aiheinen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.3).

Neuroendokriiniset hormonaaliset kriisit

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

Pediatriset potilaat

Julkaistun kirjallisuuden ja 11:n NETTER-P-tutkimukseen osallistuneen nuoren kliinisten tietojen perusteella ei raportoitu uusia turvallisuussignaaleja. Nuorilla oli somatostatiinireseptoriposiitiivinen GEP-NET, feokromosytooma tai paragangliooma (PPGL).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus on epätodennäköistä Lutathera-valmistetta käytettäessä, koska tämä lääkevalmiste toimitetaan kerta-annoksina ja käyttövalmiina ennalta määritellyn radioaktiivisuuden sisältävänä valmisteena ja sen antavat radiofarmaseuttisten valmisteiden käsittelyyn valtuutetut henkilöt sen jälkeen, kun pätevä lääkäri on arvioinut potilaan. Yliannostuksen yhteydessä 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. Voi olla hyödyllistä arvioida käytetty efektiivinen annos.

Seuraavat laboratoriotutkimukset on suoritettava joka viikko seuraavien 10 viikon ajan:

- Hematologinen seuranta: veren valkosolujen määrä ja erittelylaskenta, verihiutaleet ja hemoglobiini
- Veren kemian seuranta: seerumin kreatiniini ja glykemia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidilla on korkea affiniteetti alatyypin 2 somatostatiinireseptoreille (SSTR2). Se sitoutuu maligneihin soluihin, joissa SSTR2-reseptorit ovat yliekspressoituneita.

Lutetium-177 on β^- -säteilevä radionuklidi, jonka maksimaalinen tunkeutumisalue kudoksissa on 2,2 mm (keskimääräinen tunkeutumisalue 0,67 mm). Se tappaa kohteena olevia kasvainsoluja vaikuttaen vain rajatusti läheisiin normaaleihin soluihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

NETTER-1-tutkimus

Vaiheen III NETTER-1-tutkimus oli ositettu, avoin, satunnaistettu, vertailuvalmistekontrolloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu monikeskustutkimus. Lutathera-valmistetta (neljä 7 400 MBq:n annosta, yksi annos 8 viikon [± 1 viikko] välein) annettiin aminohappoliuoksen ja parhaan mahdollisen tukihoiton (pitkävaikutteinen oktreotidi [LAR] 30 mg jokaisen Lutathera-annoksen jälkeen ja 4 viikon välein Lutathera-hoidon päättymisen jälkeen oireiden hallintaan, korvattiin lyhytvaikutteisella oktreotidilla Lutathera-antoa edeltävällä 4 viikon aikajaksolla) kanssa. Lutathera-hoitoa verrattiin suuriannoksiseen oktreotidiin (LAR, 60 mg 4 viikon välein) potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumattomia, levinneitä, somatostatiinireseptoripositiivisia keski-suolen karsinoidikasvaimia. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo (progression-free survival, PFS) Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST, versio 1.1) -kriteerien perusteella arvioituna, sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan (BIRC, blinded independent review committee) arvioinnin pohjalta. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat objektiivinen vaste (ORR, objective response rate), kokonaiselossaolo (OS, overall survival), aika kasvaimen etenemiseen (TTP, time to tumour progression), lääkevalmisteen turvallisuus ja siedettävyyys sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL, health-related quality of life).

Ensisijaisen analyysin hetkellä 229 potilasta satunnaistettiin saamaan joko Lutathera-valmistetta (n = 116) tai oktreotidi LAR -valmistetta suurina annoksina (n = 113). Demografiset tiedot ja sairauksien lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta, ja 82,1 % heistä oli valkoihoisia.

Etenemisvapaata elossaoloa (PFS) koskevan ensisijaisen analyysin hetkellä (katkaisupäivämäärä 24.7.2015) keskitetysti vahvistettujen taudin etenemisten tai kuolemien lukumäärä oli 21 tapahtumaa Lutathera-ryhmässä ja 70 tapahtumaa suuriannoksisessa oktreotidi LAR -ryhmässä (taulukko 6). Etenemisvapaassa elossaolossa oli merkitsevä ero ($p < 0,0001$) hoitoryhmien välillä. Lutathera-ryhmässä etenemisvapaan elossaolon mediaania ei ollut saavutettu katkaisupäivämäärään mennessä; suuriannoksisessa oktreotidi LAR -ryhmässä etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 8,5 kuukautta. Riskitiheyssuhde (hazard ratio, HR) Lutathera-ryhmässä verrattuna suuriannoksisen oktreotidi LAR -ryhmään oli 0,18 (95 %:n lv: 0,11; 0,29), mikä merkitsee 82 % pienempää taudin etenemisen tai kuoleman riskiä Lutathera-ryhmässä.

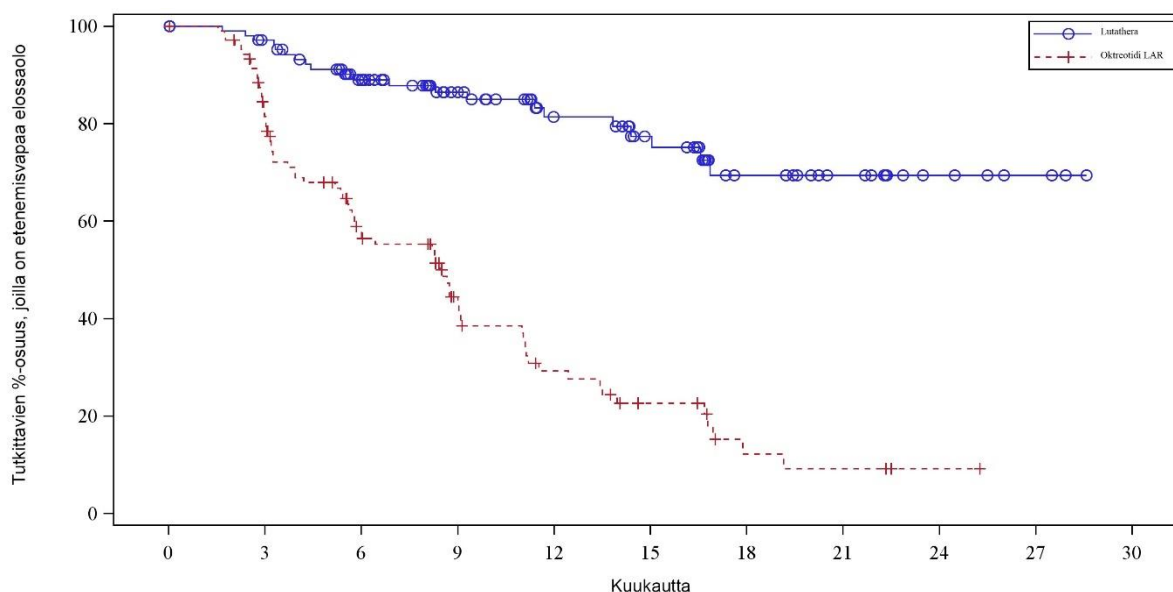
Taulukko 6 Vaiheen III NETTER-1-tutkimuksessa havaittu etenemisvapaa elossaolo (PFS) potilailla, joilla oli levinneitä keskisuolen karsinoidikasvaimia – katkaisupäivämäärä 24.7.2015 (täysi analyysijoukko [FAS], N = 229)

	Hoito	
	Lutathera ja oktreotidi LAR	Suuriannoksinen oktreotidi LAR
N	116	113
Potilaita, joilla oli tapahtumia	21	70
Sensuroituja potilaita	95	43
Kuukausien mediaani (95 %:n lv)	Ei saavutettu	8,5 (5,8; 9,1)
Log-rank-testin p-arvo	< 0,0001	
Riskitiheyssuhde (95 %:n lv)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: potilaiden lukumäärä, lv: luottamusväli.

Etenemisvapaan elossaolon Kaplan–Meierin käyrä täyden analyysijoukon (FAS) osalta katkaisupäivänä 24.7.2015 on esitetty kuvassa 2.

Kuva 2 Etenemisvapaan elossaolon (PFS) Kaplan–Meierin käyrät potilailla, joilla oli levinneitä keskisuolen karsinoidikasvaimia – katkaisupäivämäärä 24.7.2015 (vaiheen III NETTER-1-tutkimus; FAS, N = 229)



Tilastollisessa post hoc -analyysissä (katkaisupäivämäärä 30.6.2016), jossa mukana oli kaksi ylimääräistä satunnaistettua potilasta (N = 231), keskitetysti vahvistettujen taudin etenemisten tai kuolemien lukumäärä oli katkaisupäivämäärän hetkellä 30 tapahtumaa Lutathera-ryhmässä ja

78 tapahtumaa suuriannoksissa oktreotidi LAR -ryhmässä (taulukko 7). Etenemisvapaassa elossaolossa oli merkitsevä ero ($p < 0,0001$) hoitoryhmien välillä. Lutathera-ryhmässä etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 28,4 kuukautta, kun suuriannoksissa oktreotidi LAR -ryhmässä etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 8,5 kuukautta. Riskitiheyssuhde Lutathera-ryhmässä verrattuna suuriannoksiseen oktreotidi LAR -ryhmään oli 0,21 (95 %:n lv: 0,14; 0,33), mikä merkitsee 79 % pienempää taudin etenemisen tai kuoleman riskiä Lutathera-ryhmässä.

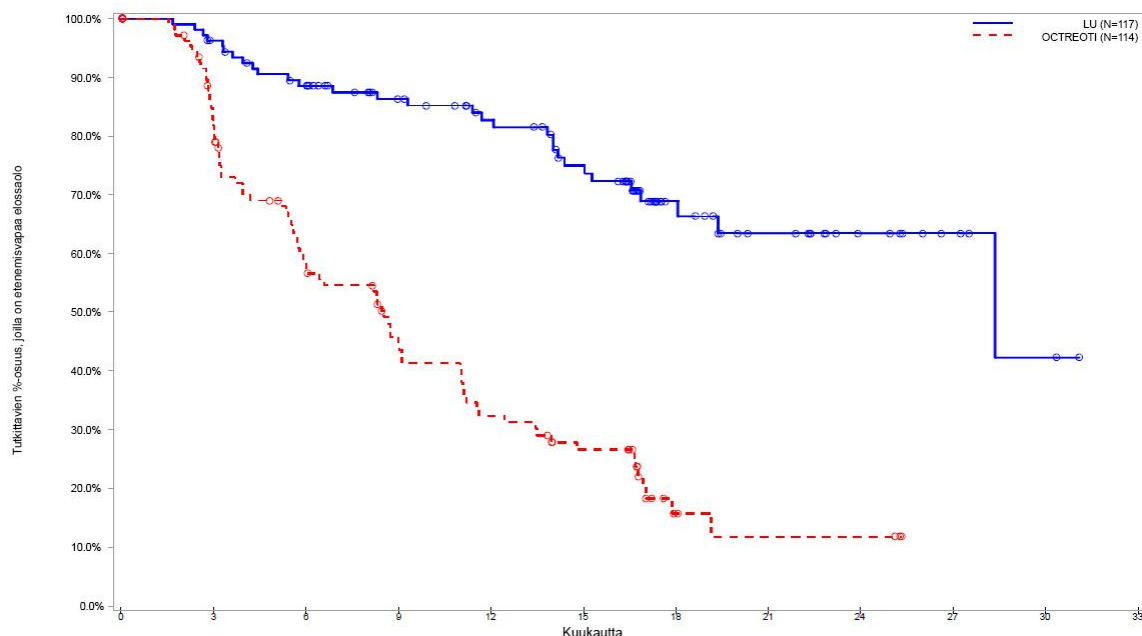
Taulukko 7 Vaiheen III NETTER-1-tutkimuksessa havaittu etenemisvapaa elossaolo (PFS) potilailla, joilla oli levinneitä keskisuolen karsinoidikasvaimia – katkaisupäivämäärä 30.6.2016 (FAS, N = 231)

	Hoito	
	Lutathera ja oktreotidi LAR	Suuriannoksinen oktreotidi LAR
N	117	114
Potilaita, joilla oli tapahtumia	30	78
Sensuroidut potilaat	87	36
Kuukausien mediaani (95 %:n lv)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Log-rank-testin p-arvo	< 0,0001	
Riskitiheyssuhde (95 %:n lv)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: potilaiden lukumäärä, lv: luottamusväli.

Etenemisvapaan elossaolon Kaplan–Meierin käyrä täyden analyysijoukon osalta katkaisupäivänä 30.6.2016 on esitetty kuvassa 3.

Kuva 3 Etenemisvapaan elossaolon Kaplan–Meierin käyrät potilailla, joilla oli levinneitä keskisuolen karsinoidikasvaimia – katkaisupäivämäärä 30.6.2016 (vaiheen III NETTER-1-tutkimus; FAS, N = 231)



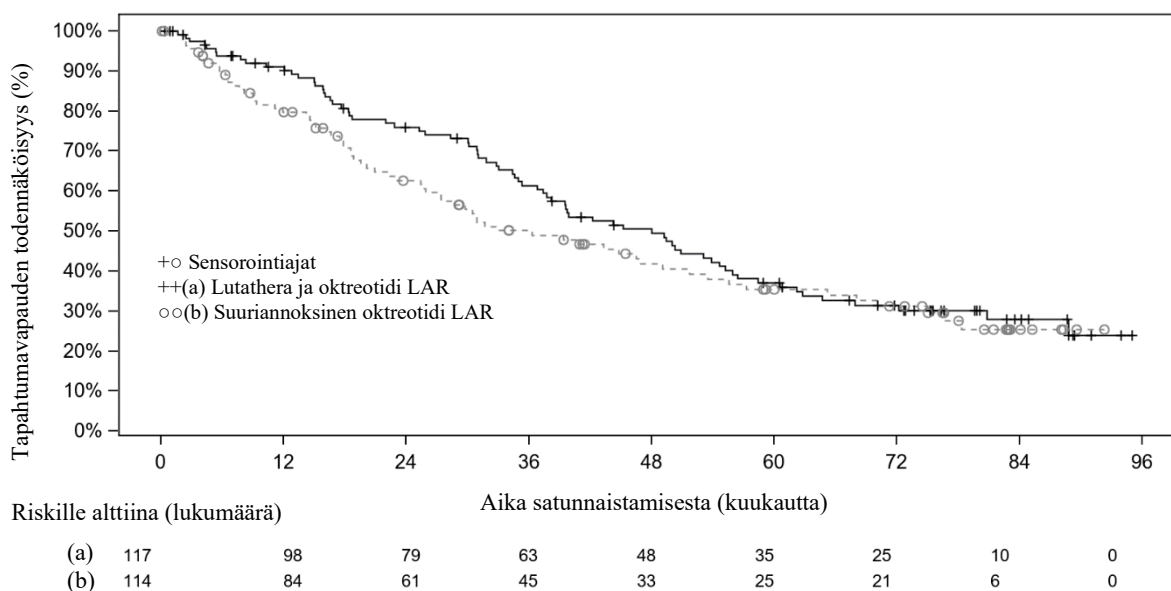
Kokonaiselossaoloa (OS) koskevan välialalyysin hetkellä (katkaisupäivämäärä 24.7.2015) Lutathera-ryhmässä oli esiintynyt 17 kuolemaa ja suuriannoksissa oktreotidi LAR -ryhmässä 31 kuolemaa; riskitiheyssuhde oli 0,459 (99,9915 %:n lv: 0,140; 1,506) Lutathera-ryhmän hyväksi. Kokonaiselossaolon mediaania ei ollut saavutettu Lutathera-ryhmässä katkaisupäivämäärään mennessä; suuriannoksissa oktreotidi LAR -ryhmässä se oli 27,4 kuukautta. Kokonaiselossaoloa koskevat välialalyysin tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Samanlainen suuntaus näkyi

noin vuotta myöhemmin tehdyssä päivityksessä (katkaisupäivämäärä 30.6.2016), jossa oli mukana kaksi ylimääräistä satunnaistettua potilasta (N = 231). Tällöin Lutathera-ryhmässä oli esiintynyt 28 kuolemaa ja suuriannoksisessa oktreotidi LAR -ryhmässä 43 kuolemaa; riskiteheyssuhde oli 0,536 Lutathera-ryhmän hyväksi. Kokonaisekseen mediaania ei ollut edelleenkään saavutettu Lutathera-ryhmässä katkaisupäivämäärään mennessä; suuriannoksisessa oktreotidi LAR -ryhmässä se oli 27,4 kuukautta.

Kokonaisekseen koskevan loppuanalyysin hetkellä viisi vuotta viimeisen potilaan satunnaistamisesta (N = 231, katkaisupäivämäärä 18.1.2021) seurannan mediaanikesto oli kummassakin hoitoryhmässä 76 kuukautta. Lutathera-ryhmässä oli esiintynyt 73 kuolemaa (62,4 %) ja suuriannoksisessa oktreotidi LAR -ryhmässä 69 kuolemaa (60,5 %); riskiteheyssuhde oli 0,84 (95 %:n lv, 0,60; 1,17; kaksitahoinen stratifioimaton log-rank-testi, p = 0,3039) Lutathera-ryhmän hyväksi. Kokonaisekseen mediaani oli kliinisesti merkittävästi 11,7 kuukautta pidempi Lutathera-ryhmään satunnaistetuilla potilailla kuin suuriannoksisen oktreotidi LAR -ryhmään satunnaistetuilla potilailla. Kokonaisekseen mediaani oli Lutathera-ryhmässä 48,0 kuukautta (95 %:n lv: 37,4; 55,2) ja suuriannoksisessa oktreotidi LAR -ryhmässä 36,3 kuukautta (95 %:n lv: 25,9; 51,7). Lopulliset kokonaisekseen tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Suuriannoksisessa oktreotidi LAR -ryhmässä 22,8 % potilaista sai myöhempää radioligandihoitoa (mukaan lukien lutetium(¹⁷⁷Lu)oksidotretotidia) 24 kuukauden kuluessa satunnaistamisesta, ja 36 % potilaista sai uudelleen radioligandihoitoa lopullisten kokonaisekseen tulotietojen katkaisupäivämäärään mennessä. Tällä ja muilla tekijöillä saattoi olla vaikutusta tämän potilasalaryhmän kokonaisekseen.

Kokonaisekseen Kaplan–Meierin käyrä täyden analyysijoukon osalta katkaisupäivänä 18.1.2021 on esitetty kuvassa 4.

Kuva 4 Kokonaisekseen Kaplan–Meierin käyrä potilailla, joilla oli levinneitä keskisuolen karsinoidikasvaimia – katkaisupäivämäärä 18.1.2021 (vaiheen III NETTER-1-tutkimus; FAS, N = 231)



Ei-suhteellisten riskien vuoksi kokonaisekseen loppuanalyysin hetkellä tehtiin vielä ylimääräinen herkkyysanalyysi (rajattu keskimääräinen elossaolo [RMST, restricted mean survival time]), jotta saataisiin lisätietoa hoitovaikutuksesta (taulukko 8). Keskimääräinen kokonaisekseen elossaolo oli 60 kuukauden kohdalla satunnaistamisesta 5,1 kk pidempi (95 %:n lv: -0,5; 10,7) Lutathera-ryhmässä kuin suuriannoksisessa oktreotidi LAR -ryhmässä.

Taulukko 8 Kokonaiselossaolo; rajattu keskimääräinen elossaolo (restricted mean survival time, RMST) vaiheen III NETTER-1-tutkimuksessa potilailla, joilla oli levinneitä keskisuolen karsinoidikasvaimia (FAS, N = 231)

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

Terveysteen liittyvää elämänlaatua (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 yleisterveysteen liittyvä elämänlaatu paranee viikkoon 84 asti Lutathera-hoitoa saavassa ryhmässä verrattuna suuriannoksista oktreotidi LAR -hoitoa saavaan ryhmään.

ERASMUS-tutkimus

Vaiheen I/II Erasmus-tutkimus oli yksihaarainen avoin yksikeskustutkimus samanaikaisesti aminohappoliuoksen kanssa annetun Lutathera-valmisteen (neljä 7 400 MBq:n annosta, yksi annos 8 viikon välein) tehosta potilailla, joilla oli somatostatiinireseptoriposiitivisia kasvaimia. Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden mediaani-ikä oli 59 vuotta. Useimmat potilaat olivat hollantilaisia (811). Loput potilaista (403) olivat eri Euroopan maiden ja muiden kuin Euroopan maiden kansalaisia. Pääanalyysi koski 811:tä hollantilaista potilasta, joilla oli erilaisia somatostatiinireseptoriposiitivisia neuroendokriinikasvaintyyppisiä (NET-kasvaimia). Objektiivinen vaste (ORR) (mukaan lukien täydellinen vaste [CR, complete response] ja osittainen vaste [PR, partial response] RECIST-kriteerien mukaisesti) ja vasteen kesto (DoR, duration of response) hollantilaisella FAS-populaatiolla, jolla oli gastroenteropankreaattisia (GEP) ja bronkiaalisia NET-kasvaimia (360 potilasta) on esitetty taulukossa 9, myös kasvaintyyppin mukaan jaoteltuina.

Taulukko 9 Paras vaste, objektiivinen vaste (ORR) ja vasteen kesto (DoR) 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 lv	Mediaani	95 %:n lv
Kaikki NET-kasvaimet*	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 (stable disease); ORR = Objektiivinen vasteprosentti (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, etenemismuutoksen elossaolon ja kokonaiselossaolon mediaani sekä kasvaintyyppin mukainen jaottelu on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10 Etenemismuutoksen elossaolo ja kokonaiselossaolo vaiheen I/II Erasmus-tutkimuksessa hollantilaisilla potilailla, joilla oli GEP- ja bronkiaalisia NET-kasvaimia – (FAS, N = 360)

		PFS			OS		
		Aika (kuukautta)			Aika (kuukautta)		
		Mediaani	95 %:n lv		Mediaani	95 %:n lv	
Kaikki NET-kasvaimet*	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 ND		NR	21,3 ND	
Keskisuoli	183	28,5	23,9 33,3		54,9	47,5 63,2	
Takasuoli	13	29,4	18,9 35,0		NR	ND ND	

PFS = Etenemismuutoksen elossaolo; OS = Kokonaiselossaolo; ND = Ei havaittu (not detected); NR = Ei saavutettu (not reached)

* 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. Etenemismuutoksen elossaolossa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa niiden potilaiden välillä, jotka eivät saaneet oktreotidi LAR -valmistetta (25,4 kuukautta [95 %:n lv: 22,8; 30,6]) ja jotka saivat samanaikaisesti oktreotidi LAR -hoitoa (30,9 kuukautta [95 %:n lv: 25,6; 34,8]) (p = 0,747).

Pediatriset potilaat

NETTER-P

NETTER-P oli vaiheen II monikeskuksinen, avoin, yksihaarainen tutkimus, jossa arvioitiin Lutatheran turvallisuutta ja dosimetriaa 12– < 18-vuotiailla nuorilla, joilla oli somatostatiinireseptoripositiivinen GEP-NET tai PPGL. Hoito koostui neljästä 8 viikon välein (± 1 viikko) annettavasta 7 400 MBq:n (200 mCi) suuruista Lutathera-annoksesta, jotka annettiin yhdessä 2,5 % arginiinia ja 2,5 % lysiiniä sisältävän aminohappoliuoksen kanssa.

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat kohde-eliiniin absorboituneiden säteilyannosten mittaaminen (ks. kohta 11) sekä häiritäapahtumien ja laboratorioarvoissa ilmenevän toksisuuden esiintyvyys ensimmäisen Lutathera-annoksen jälkeen GEP-NET- ja PPGL-potilaiden yhdistetyssä populaatiossa. Kaikki tehoa koskevat päätetapahtumat olivat eksploraatiivisia.

Ensisijaisen analyysin ajankohtana (katkaisupäivämäärä 12.3.2024) tutkimukseen osallistui 11 potilasta, joilla oli somatostatiinireseptoriposiitiivinen kasvain; neljällä oli GEP-NET ja seitsemällä PPGL. Potilaiden mediaani-ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli: 13–17 vuotta) ja heistä kuusi oli naisia. Annettujen Lutathera-syklien keskimääräinen lukumäärä oli 3,6 ($\pm$ 0,9). Yhdeksän potilasta (neljä GEP-NET- ja viisi PPGL-potilasta) oli saanut neljä sykliä Lutatheraa, yksi PPGL-potilas kolme sykliä ja yksi PPGL-potilas yhden syklin. NETTER-P-tutkimusprotokollan annosmuutoskriteerien mukaisesti kahden PPGL-potilaan annosta pienennettiin 50 % ensimmäisen syklin jälkeen, koska arvioitu kumulatiivinen munuaisiin absorboitunut annos ylitti 29 Gy.

Neljästä GEP-NET-potilaasta kahdella oli G1- ja kahdella G2-kaavain. Kaikilla GEP-NET-potilailla oli metastaattinen tauti. Kaikki neljä GEP-NET-potilasta oli leikattu ja he olivat aiemmin saaneet vähintään yhden linjan antineoplastista hoitoa. Kaikilla PPGL-potilailla oli metastaattinen tauti, mukaan lukien viidellä potilaalla, joilla oli lisämunuaisen ulkopuolinen paragangliooma ja kahdella potilaalla, joilla oli lisämunuaisen feokromosytooma. Kahdelle näistä potilaista oli aiemmin tehty toispuolinen nefrektomia. Kuusi PPGL-potilasta oli saanut aiemmin antineoplastista hoitoa.

Ensisijaisen analyysin ajankohtana (katkaisupäivämäärä 12.3.2024) oli käytettävissä yhdeksän potilaan (kolme GEP-NET- ja kuusi PPGL-potilasta) kokonaisvastetiedot. Näiden potilaiden saavuttama paras kokonaisvaste (BOR, best overall response) oli vakaa tautitilanne. Yhdellä kolmesta GEP-NET-potilaasta tauti eteni 3 kuukauden päästä viimeisestä annoksesta, ja hänen osallistumisensa tutkimukseen keskeytettiin. Neljännen GEP-NET-potilaan kasvainta ei voitu arvioida CT/MRI-kuvauksella. Yksi PPGL-potilas keskeytti hoidon lääkärin päätöksen perusteella ensimmäisen hoitojakson jälkeen ja jäi tutkimukseen pitkäaikaissurantaan varten. Kymmenen yhdestätoista potilaasta jatkoi tutkimuksessa ja oli elossa ilman kasvaimen etenemistä.

Lutatheran yleinen turvallisuusprofiili NETTER-P-tutkimuksen nuorilla GEP-NET- tai PPGL-potilailla oli yhdenmukainen aikuisilla GEP-NET-potilailla raportoidun turvallisuusprofiilin kanssa. NETTER-P-tutkimuksesta ei kuitenkaan ole tällä hetkellä saatavilla nuoria potilaita koskevia pitkäaikaisia turvallisuustietoja.

Lutathera-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lutathera-valmisteen käytöstä GEP-NET-kaavainten hoidossa pediatriisissa potilasryhmissä syntymästä < 12 vuoden ikäisiin saakka (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lääkevalmiste annetaan laskimoon ja se on välittömästi ja täysin biosaatava.

Jakautuminen

Ihmisen plasmalla tehty tutkimus ei-radioaktiivisen yhdisteen (lutetium(¹⁷⁵Lu)oksodotreotidi) plasman proteiineihin sitoutumisen määrän määrittämiseksi osoitti, että noin 50 % yhdisteestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Lutetium-177:n transkelaatiota lutetium(¹⁷⁵Lu)oksodotreotidista seerumin proteiineihin ei ole havaittu.

Elimiino

4 tunnin kuluessa annosta lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidin jakautumisessa on havaittavissa nopea otto munuaisiin, kasvainleesiöihin, 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(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidi puhdistuu nopeasti verestä.

Biotransformaatio

Vaiheen III NETTER-1-tutkimuksen dosimetria-, farmakokinetiikka- ja EKG-osatutkimukseen osallistuneiden 20 potilaan virtsanäytteiden analyysien perusteella lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidi metaboloituu vain niukasti ja erittyy pääasiassa muuttumattomana yhdisteenä munuaisten kautta.

Korkean suorituskyvyn nestekromatografia (HPLC) -analyysit, jotka tehtiin 48 tuntia infuusion jälkeen otetuista virtsanäytteistä, osoittivat muuttumattoman lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidin osuuden olevan lähes 100 % useimmissa analysoiduissa näytteissä (matalin 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(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidin annon jälkeen otettiin virtsanäyte potilaalta, joka sai 1,85 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidia. Virtsanäytteen HPLC-analyysi osoitti, että pääosa (91 %) erittyi muuttumattomana.

Näitä löydöksiä tukevat ihmisen maksasoluilla *in vitro* tehdyt metaboliatutkimukset, joissa ei havaittu lutetium(¹⁷⁵Lu)oksodotreotidin metabolisten hajoamista.

Eliminaatio

Vaiheen I/II Erasmus-tutkimuksessa ja vaiheen III NETTER-1-tutkimuksessa kerättyjen tietojen perusteella lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidi 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.

Pediatriset potilaat (12– < 18-vuotiaat)

Kerätyt farmakokineettiset tiedot koskivat 11:a vähintään 12-vuotiaasta nuorta, joilla oli somatostatiinireseptoriposiivinen GEP-NET tai PPGL. Nuoret osallistuivat NETTER-P-tutkimukseen ja heille käytettiin aikuisten annostusta. Farmakokineettiset tiedot olivat aikuisilta mitattujen arvojen vaihteluvälin sisällä: keskimääräinen AUC_{inf} 35,8 ng.h/ml (CV 12,5 %), keskimääräinen puhdistuma (CL, clearance) 6,0 l/h (CV 11,5 %) ja Lutathera-infuusion lopussa saavutettu keskimääräinen C_{max} 10,3 ng/ml (CV 5,2 %).

Yhteisvaikutusten mahdollisuuden arviointi *in vitro*

Metaboliset ja kuljettajaproteiineihin liittyvät yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu ihmisen CYP450-entsyymien inhibitiota eikä merkittävää induktiota eikä spesifisiä yhteisvaikutuksia P-glykoproteiinin (ulosvirtauskuljettajaproteiini) eikä OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3- eikä BCRP-kuljettajaproteiinien kanssa. Tämä viittaa siihen, että Lutathera-valmisteella on vähäinen todennäköisyys aiheuttaa merkittäviä metabolismi- tai kuljettajaproteiinivälitteisiä yhteisvaikutuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologiset rotilla tehdyt eläinkokeet osoittivat, että yksi enintään 4 550 MBq/kg:n laskimoinjektio oli hyvin siedetty eikä kuolemia havaittu. Tutkittaessa ”kylmää” yhdistettä (ei-radioaktiivista lutetium(¹⁷⁵Lu)oksodotreotidia) yhtenä laskimoinjektiona rotilla ja koirilla enintään 20 000 µg/kg:n annoksilla (rotilla) ja 3 200 µg/kg:n annoksilla (koirilla), ”kylmä” yhdiste (ei-radioaktiivinen lutetium(¹⁷⁵Lu)oksodotreotidi) oli hyvin siedetty molemmilla lajeilla eikä kuolemia havaittu. Toksisuutta ei havaittu toistetun annon tutkimuksessa (”kylmää” yhdistettä neljä kahden viikon välein toistuvaa antoa) annoksilla 1 250 µg/kg rotilla ja 80 µg/kg koirilla. Tämä lääkevalmiste ei ole tarkoitettu säännölliseen tai jatkuvaan antoon.

Mutagenisuustutkimuksia ja pitkäkestoisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole toteutettu. Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset liittyen ”kylmään” yhdisteeseen (ei-radioaktiivinen lutetium(¹⁷⁵Lu)oksodotreotidi) eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etikkahappo
Natriumasetaatti
Gentisiinihappo
Askorbiinihappo
Dietyleeni-triamiini-pentaetikkahappo
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 12.

6.3 Kesto aika

72 tuntia kalibroinnin päivämäärästä ja kellonajasta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa ionisoivalta säteilyltä suojaamiseksi (lyijysuoja).

Radiofarmaseuttisten valmisteiden säilytyksessä on noudatettava radioaktiivisia materiaaleja koskevia kansallisia määräyksiä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas, väritön, tyyppin I lasista valmistettu 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 lyijysäiliössä 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 tarkoitettussa hoitoympäristössä. Niiden vastaanoton, säilytyksen, käytön, siirtämisen ja hävittämisen tulee tapahtua määräysten ja/tai toimivaltaisen viranomaisen myöntämien asianmukaisten lupien mukaisesti.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden valmistelussa on huomioitava sekä säteilyturvallisuus että farmaseuttiset laatuvaatimukset. Asianmukaisia aseptisia varotoimia on noudatettava.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen antoa.

Jos lyijysäiliö 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 on käytettävä vesitiiviitä käsineitä ja noudatettava asianmukaisia aseptisia 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.

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

Tämä voi olla huolenaiheena potilaan kanssa samassa taloudessa asuvien henkilöiden tai yleisväestön osalta annetun aktiivisuuden tasosta riippuen. Siksi on noudatettava säteilyltä suojautumista koskevia sääntöjä (ks. 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.

Lutetium-177:ä Lutathera-valmistetta varten voidaan valmistaa käyttämällä kahta eri vakaan nuklidin lähdettä (lutetium-176 tai ytterbium-176), mikä vaikuttaa jätteenkäsittelytoimiin. Asianmukaisen jätteenkäsittelyn varmistamiseksi käyttäjän on ennen Lutathera-valmisteen käyttöä tutustuttava mukana toimitettavaan dokumentaatioon.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1226/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. syyskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. heinäkuuta 2022

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 (ks. kohta 4.2).

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 11 Lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidin arvioidut absorboituneet annokset vaiheen III NETTER-1-tutkimuksesta (Olinda output)

Elin	Elimeen absorboitunut annos aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq) (n = 20)	
	Keskiarvo	Keskihajonta
Lisämunuaiset	0,037	0,016
Aivot	0,027	0,016
Rinnat	0,027	0,015
Sappirakon seinämä	0,042	0,019
Alempi paksusuolen seinämä	0,029	0,016
Ohutsuoli	0,031	0,015
Mahan seinämä	0,032	0,015
Ylempi paksusuolen seinämä	0,032	0,015
Sydämen seinämä	0,032	0,015
Munuaiset	0,654	0,295
Maksa*	0,299	0,226
Keuhkot	0,031	0,015
Lihakset	0,029	0,015
Munasarjat***	0,031	0,013
Haima	0,038	0,016
Punainen luuydin	0,035	0,029
Osteogeeniset solut	0,151	0,268
Iho	0,027	0,015
Perna	0,846	0,804
Kivekset**	0,026	0,018
Kateenkorva	0,028	0,015
Kilpirauhanen	0,027	0,016
Virtsarakon seinämä	0,437	0,176
Kohtu***	0,032	0,013
Koko keho	0,052	0,027

*n = 18 (kaksi potilasta suljettiin pois, koska otto maksan etäpesäkkeisiin vaikutti maksaan absorboituneeseen annokseen)

**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.

Pediatriset potilaat

Lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidin dosimetriaa nuorilla on tutkittu neljällä GEP-NET- ja kuudella PPGL-potilaalla (ikähaarukka: 12– < 18 vuotta), jotka osallistuivat vaiheen II NETTER-P-tutkimukseen. Dosimetrianäytteitä kerättiin lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidin biodistributioprofiilin määrittämiseksi ja koko kehon ja elinten säteilyannosten laskemiseksi, kiinnittäen erityistä huomiota kriittisiin elimiin (esim. munuaisiin ja luuytimeen) absorboituneeseen säteilyannokseen.

Taulukossa 12 esitetään NETTER-P-tutkimukseen osallistuneiden nuorten arvioitujen absorboituneiden säteilyannosten keskiarvo ja keskihajonta.

Taulukko 12 Lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidin arvioidut absorboituneet annokset vähintään 12-vuotiailla lapsipotilailla (n = 10) vaiheen II NETTER-P-tutkimuksessa

Elin	Elimeen absorboitunut annos aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)		Laskennallinen absorboitunut annos, mikä saadaan 4 x 7,4 GBq:sta (29,6 GBq:n kumulatiivinen aktiivisuus) (Gy)		Teoreettinen kumulatiivinen absorboitunut annos (Gy)
	Keskiarvo	Keskihajonta	Keskiarvo	Keskihajonta	
Lisämunuaiset	0,045	0,011	1,3	0,3	0,64–1,7
Aivot	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38–0,86
Rinnat ^a	0,018	0,005	0,5	0,2	0,37–0,75
Ruokatorvi	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40–0,93
Silmät	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38–0,86
Sappirakon seinämä	0,030	0,010	0,9	0,3	0,48–1,5
Sydämen seinämä	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40–0,92
Munuaiset	0,778	0,280	23,0	8,3	14–40
Vasemmanpuoleinen paksusuoli	0,273	0,074	8,1	2,2	4,6–12
Maksa	0,210	0,205	6,2	6,1	2,4–23
Keuhkot	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40–0,91
Osteogeeniset solut	0,045	0,017	1,3	0,5	0,64–2,1
Munasarjat ^b	0,026	0,007	0,8	0,2	0,49–1,0
Haima	0,027	0,006	0,8	0,2	0,46–1,1
Aivolisäke ^c	1,114	0,425	33,0	12,6	18–56
Eturauhanen ^d	0,025	0,006	0,7	0,2	0,62–0,98
Peräsuoli	0,277	0,076	8,2	2,2	4,8–12
Punainen luuydin (veri) ^e	0,026	0,005	0,8	0,1	0,55–1,0
Punainen luuydin (kuvantaminen) ^e	0,057	0,027	1,7	0,8	0,70–2,8
Oikeanpuoleinen paksusuoli	0,156	0,041	4,6	1,2	2,7–6,5
Sylkirauhaset	0,033	0,017	1,0	0,5	0,38–1,7
Ohutsuoli	0,045	0,011	1,3	0,3	0,85–1,9
Perna	0,742	0,275	22,0	8,1	8,3–34
Mahan seinämä	0,026	0,006	0,8	0,2	0,44–1,0
Kivekset ^d	0,020	0,005	0,6	0,1	0,50–0,81
Kateenkorva	0,022	0,006	0,6	0,2	0,39–0,88
Kilpirauhanen	0,027	0,017	0,8	0,5	0,38–2,2
Virtsarakon seinämä	0,552	0,089	16,4	2,6	14–20

Kohtu ^b	0,030	0,008	0,9	0,2	0,59–1,2
Koko keho	0,040	0,010	1,2	0,3	0,66–1,6

^a n = 5 (vain naispotilaita).

^b n = 6 (vain naispotilaita).

^c n = 9 (3 GEP-NET- ja 6 PPGL-potilasta). Aivolisäkkeen dosimetria-arviot tehtiin vain silloin, kun aivolisäkkeeseen otto oli selvästi havaittavissa tasokuvissa. Arviot voivat olla hyvin epävarmoja, sillä aivolisäkkeen koko on pieni, kvantifiointi on mahdollista vain tasokuvista ja nenän limakalvon aktiivisuus aiheuttaa häiriöitä.

^d n = 4 (vain miespotilaita).

^e Punaista luuydintä koskevat dosimetria-arviot määritettiin joko veren radioaktiivisuudesta tai kuvantamalla ja skaalaamalla edustava alue lannerangasta.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Ennen Lutathera-valmisteen käyttöä käyttäjän on tutustuttava mukana toimitettavaan dokumentaatioon asianmukaisen jätteenkäsittelyn varmistamiseksi (ks. kohta 6.6).

Valmisteluohjeet

- Käytä Lutathera-liuoksen annon aikana aseptista tekniikkaa ja säteilysuojausta. Käytä infuusiopullon käsittelyyn pihtejä säteilyaltistuksen minimoimiseksi.
- Ennen antoa tarkasta valmiste suojaavan lasin takaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Hävitä infuusiopullo, jos havaitset hiukkasia ja/tai värimuutoksia.
- Tarkasta, ettei pakkaus ole vaurioitunut. Määritä kalibroidulla säteilymittarilla, onko radioaktiivista kontaminaatiota tapahtunut. Älä käytä valmistetta, jos infuusiopullo tai lyijysäiliö on vaurioitunut.
- Älä injisoi Lutathera-liuosta suoraan mihinkään toiseen laskimonsisäisesti annettavaan liuokseen.
- Määritä potilaan Lutathera-valmisteesta saaman radioaktiivisuuden määrä toteuttamalla mittaus kalibroidulla radioaktiivisuuden mittausjärjestelmällä ennen kutakin Lutathera-valmisteen antoa ja kunkin annon jälkeen. Varmista, että saadun radioaktiivisuuden määrä vastaa suunniteltua määrää.
- Älä anna Lutathera-valmistetta boluksena laskimoon.
- Aloita potilaasta tulevan radioaktiivisen säteilyn seuraaminen kalibroidulla säteilymittarilla pian infuusion alkamisen jälkeen. Säteilymäärän seurannalla varmistetaan, että potilas saa annoksen. Infuusion aikana potilaasta tulevan radioaktiivisen säteilyn pitäisi lisääntyä tasaisesti ja Lutathera-infuusiopullostsa tulevan säteilyn pitäisi vähentyä.
- Infuusion aikana on suositeltavaa seurata potilaan elintoimintoja huolellisesti.

Antotavat laskimoon

Ohjeet antoon painovoimamenetelmällä (letkunpuristimen tai infuusiopumpun avulla)

1. Työnnä Lutathera-infuusiopulloon 2,5 cm, 20 G neula (lyhyt neula) ja yhdistä infuusiopullo kanyyliin kautta steriiliin 500 ml:n 0,9 % NaCl-infuusionesteeseen (käytetään Lutathera-liuoksen infusoimiseen). Varmista, ettei lyhyt neula kosketa infuusiopullossa olevaa Lutathera-liuosta. Älä yhdistä lyhyttä neulaa suoraan potilaaseen. Älä päästä NaCl-infuusionestettä virtaamaan Lutathera-infuusiopulloon ennen Lutathera-infuusion aloitusta. Älä myöskään injisoi Lutathera-liuosta suoraan NaCl-infuusionesteeseen.
2. Työnnä Lutathera-infuusiopulloon toinen, 9 cm, 18 G neula (pitkä neula). Varmista, että pitkä neula on tiiviisti kiinni Lutathera-infuusiopullon pohjassa koko infuusion ajan. Yhdistä pitkä neula potilaan laskimokanyyliin, joka on esitätetty steriilillä 0,9 % NaCl-infuusionesteellä ja jota käytetään Lutathera-infuusion antoon potilaalle.
3. Käytä letkunpuristinta tai infuusiopumppua säätämään NaCl-infuusionesteen virtausta lyhyen neulan kautta Lutathera-infuusiopulloon. NaCl-infuusioneste virtaa infuusiopulloon lyhyen neulan kautta ja kuljettaa Lutathera-liuoksen infuusiopullostsa potilaalle laskimokanyyliin yhdistetyn pitkän neulan kautta; infuusion kokonaiskesto on 30 ± 10 minuuttia

infuusionopeuden ollessa enintään 400 ml/h. Infuusion alussa käytetään ensimmäisten 5–10 minuutin ajan hitaampaa infuusionopeutta, < 100 ml/h, minkä jälkeen infuusionopeutta suurennetaan potilaan laskimostatuksesta riippuen. Infuusiopullon sisäinen paine on pidettävä tasaisena koko infuusion ajan.

4. Varmista, että Lutathera-infuusiopullon sisällä olevan liuoksen määrä pysyy tasaisena infuusion aikana. Jos käytössä on läpinäkyvä suojasäiliö, määrä tarkastetaan toistuvasti silmämääräisellä tarkastuksella, tai jos käytössä on lyijyinen kuljetussäiliö, käyttämällä pihtejä infuusiopullon käsittelyyn.
5. Seuraa Lutathera-valmisteen virtausta infuusiopullosta potilaalle koko infuusion ajan.
6. Kun radioaktiivisuuden taso on pysynyt vakaana vähintään viiden minuutin ajan, irrota pitkään neulaan yhdistetty letku infuusiopullosta ja sulje NaCl-infuusionesteeseen letku puristimella.
7. Huuhtelet infuusion jälkeen laskimokanyyli antamalla sen kautta potilaalle 25 ml steriiliä 0,9 % NaCl-infuusionestettä.

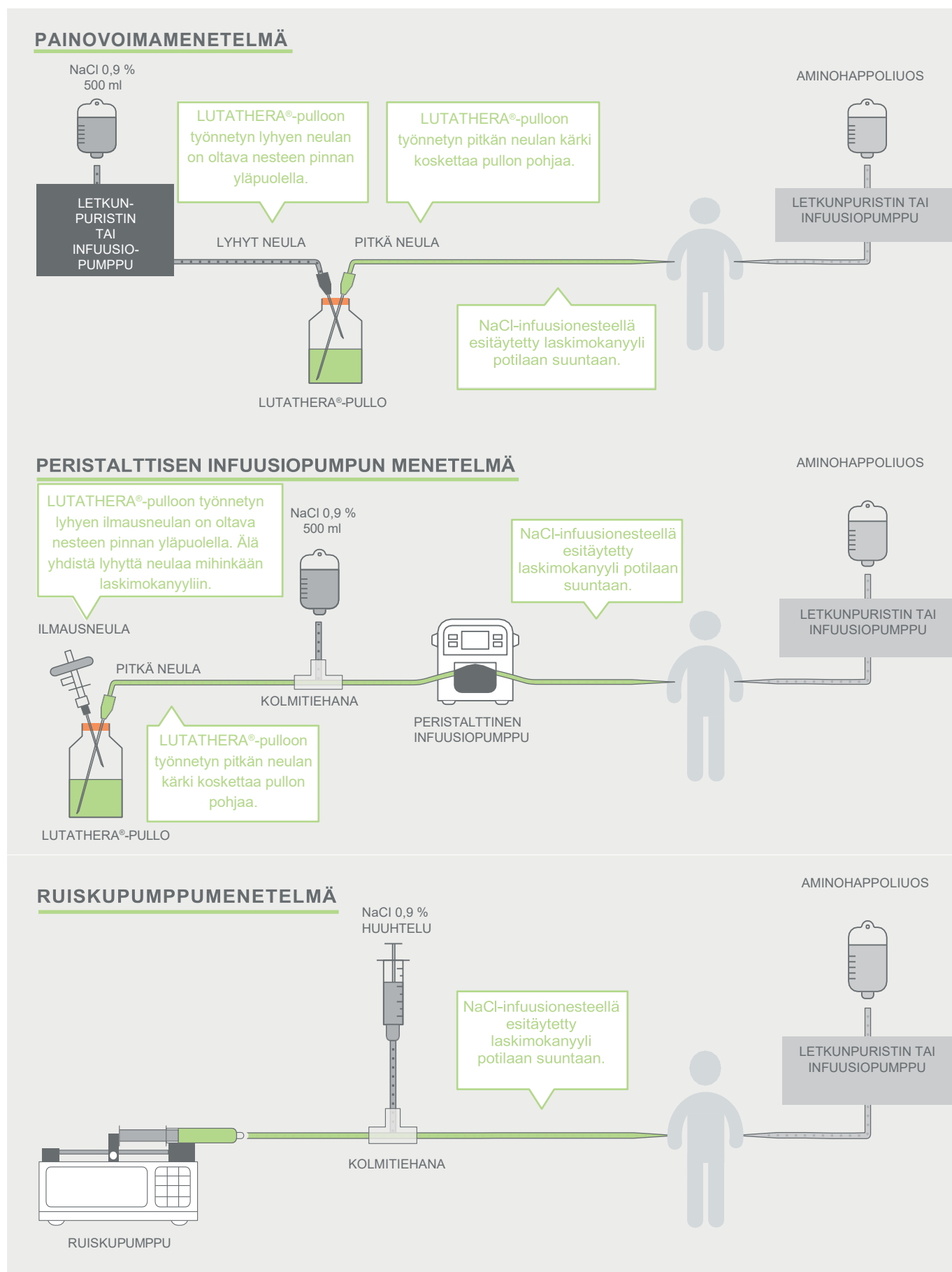
Ohjeet antoon peristalttisen infuusiopumpun avulla

1. Työnnä Lutathera-infuusiopulloon 2,5 cm, 20 G suodatinneula (lyhyt ilmausneula). Varmista, ettei lyhyt neula kosketa infuusiopullossa olevaa Lutathera-liuosta. Älä yhdistä lyhyttä neulaa suoraan potilaaseen äläkä peristalttiseen infuusiopumppuun.
2. Työnnä Lutathera-infuusiopulloon toinen, 9 cm, 18 G neula (pitkä neula). Varmista, että pitkä neula on tiiviisti kiinni Lutathera-infuusiopullon pohjassa koko infuusion ajan. Yhdistä pitkä neula ja steriili 0,9 % NaCl-infuusioneste asianmukaisilla letkuilla kolmitiehanaan.
3. Yhdistä kolmitiehanaan porttiin peristalttisen infuusiopumpun sisäänmenopuoleen liitetty letku pumpun valmistajan ohjeiden mukaisesti.
4. Esitäytä letku avaamalla kolmitiehana ja pumpaamalla Lutathera-liuosta letkuun, kunnes se saavuttaa kolmitiehanaan ulosmenoaukon.
5. Esitäytä potilaaseen yhdistettävä laskimokanyylijärjestelmä avaamalla kolmitiehana steriilin 0,9 % NaCl-infuusionesteeseen suuntaan ja pumpaamalla järjestelmään steriiliä 0,9 % NaCl-infuusionestettä, kunnes sitä poistuu järjestelmän ulosmenoaukosta.
6. Yhdistä esitetytty laskimokanyylijärjestelmä potilaaseen ja käännä kolmitiehana auki peristalttisen infuusiopumpun Lutathera-liuoksen suuntaan.
7. Infusoi tarvittavan radioaktiivisuuden mukainen tilavuus Lutathera-liuosta 30 ± 10 minuutin aikana.
8. Kun tarvittava radioaktiivisuusannos on annettu, pysäytä peristalttinen infuusiopumppu ja käännä kolmitiehana niin, että se on auki peristalttisen infuusiopumpun steriilin 0,9 % NaCl-infuusionesteeseen suuntaan. Käynnistä peristalttinen infuusiopumppu uudelleen ja huuhtelet laskimokanyyli antamalla sen kautta potilaalle 25 ml steriiliä 0,9 % NaCl-infuusionestettä.

Ohjeet antoon ruiskupumpun avulla

1. Vedä tarvittavan radioaktiivisuuden mukainen tilavuus Lutathera-liuosta kertakäyttöruiskuun, jossa on suojus ja johon on liitetty steriili 9 cm, 18 G kertakäyttöneula (pitkä neula). Liuoksen vetämistä ruiskuun voidaan helpottaa 2,5 cm, 20 G suodatinneulalla (lyhyt ilmausneula), joka vähentää infuusiopullon paineen aiheuttamaa vastusta. Varmista, ettei lyhyt neula kosketa infuusiopullossa olevaa Lutathera-liuosta.
2. Aseta ruisku säteilysuojattuun ruiskupumppuun. Liitä kolmitiehana ruiskun ja Lutathera-infuusion antoon käytettävän steriilillä 0,9 % NaCl-infuusionesteellä esitetyt laskimokanyylin väliin.
3. Infusoi tarvittavan radioaktiivisuuden mukainen tilavuus Lutathera-liuosta 30 ± 10 minuutin aikana.
4. Kun tarvittava radioaktiivisuusannos on annettu, pysäytä ruiskupumppu ja käännä kolmitiehanaa huuhdellaksesi ruiskun 25 ml:lla steriiliä 0,9 % NaCl-infuusionestettä. Käynnistä ruiskupumppu uudelleen.
5. Kun ruisku on huuhdeltu, huuhtelet laskimokanyyli antamalla sen kautta potilaalle 25 ml steriiliä 0,9 % NaCl-infuusionestettä.

Kuva 5 Antotavat tiivistettynä



Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://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 Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Italia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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 määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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 varotoimista, 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 varotoimista, 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
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LYIJYSUOJASÄILIÖ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lutathera 370 MBq/ml infuusioneste, liuos
lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 370 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)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, 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)

Laskimoon.

Kerta-annosinfuusiopullo.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN



8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa 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. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1226/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Kerta-annosinfuusiopullo.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {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 Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Italia

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lutathera 370 MBq/ml infuusioneste, liuos lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidi

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 kysyttävää, käänny toimenpidettä valvovan lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. 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

Mitä Lutathera on

Lutathera sisältää lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidia. Kyseessä on vain hoitokäyttöön tarkoitettu radioaktiivinen lääkevalmiste.

Mihin Lutatheraa käytetään

Lutatheraa käytetään aikuisille sellaisten tiettyjen kasvainten (gastroenteropankreaattisten neuroendokriinikasvainten) hoitoon, joita ei voida poistaa kokonaan kehostasi leikkauksella, jotka ovat levinneet kehossasi (ovat etäpesäkkeisiä) ja joihin nykyinen hoitosi ei enää tehoa.

Miten Lutathera vaikuttaa

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

Lutathera-valmistetta ei saa käyttää

- jos olet allerginen lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos ei ole varmaa, oletko 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 harvinaisissa tapauksissa kehittyä useita vuosia Lutathera-hoidon päättymisen jälkeen.

Jos jokin seuraavista koskee sinua ennen Lutathera-hoidon aloittamista tai hoidon aikana, kerro asiasta lääkärille tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle:

- jos sinulla on tai on ollut heikotusta, väsymystä, hengenahdistusta, keskittymisvaikeuksia, infektioita, kuumetta, tavallista helpommin esiintyvää verenvuotoa tai mustelmanmuodostusta tai ongelmia verenvuotojen tyrehtymisessä (luuydintoiminnan lamaanumisen oireita ja löydöksiä)
- jos sinulla on ollut jokin muuntyyppinen syöpä edeltävien 5 vuoden aikana tai luustoetäpesäke tai jos olet saanut aiemmin syöpähoitoa (solunsalpaajahoitoa) tai sädehoitoa
- jos sinulla on tai on ollut jalkaterien ja nilkkojen turvotusta, liiallista tai liian vähäistä virtsaneritystä, kutinaa tai hengenahdistusta (kroonisen munuaistaudin oireita ja löydöksiä)
- jos sinulla on tai on ollut ihon keltaisuutta ja kutinaa tai silmänvalkuaisten keltaisuutta, pahoinvointia tai oksentelua, väsymystä, ruokahaluttomuutta, kipua oikealla ylävatsalla, virtsan muuttumista tummaksi tai ruskeaksi tai verenvuoto- tai mustelma-alttiutta (maksasairauden oireita ja löydöksiä)
- jos sinulla on hengenahdistusta, heikotusta, tunnottomuutta, rintakipua, sydämentykytystä tai sydämen rytmihäiriöitä (veren korkean kaliumpitoisuuden eli hyperkalemian oireita ja löydöksiä)
- jos sinulla on hengenahdistusta, hengitysvaikeuksia makuulla ollessasi tai jalkaterien tai jalkojen turpoamista (sydämen vajaatoiminnan oireita ja löydöksiä)
- jos munuaisesi tai virtsatesi eivät ole kehittyneet normaalisti
- jos sinulla on virtsanpidätyskyvyttömyyttä.

Kerro heti lääkärille tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle, jos saat Lutathera-hoidon aloittamisen jälkeen minkä tahansa seuraavista oireista:

- kasvojen/nielun turvotus ja/tai hengitysvaikeudet (angioedeeman oireita ja löydöksiä)
- punastuminen, ripuli, hengitysvaikeudet, joihin liittyy hengityksen vinkumista tai yskää, huimaus, pyörrytys (neuroendokriinisen hormonaalisen kriisin oireita ja löydöksiä); voivat ilmetä Lutathera-valmisteiden annon jälkeisten 24 tunnin kuluessa
- väsymys, ruokahaluttomuus, sydämen sykkeen muutokset, vaikeus ajatella selkeästi (metabolisen asidoosin oireita ja löydöksiä)
- lihaskouristukset, lihasheikkous, sekavuus tai hengenahdistus (tuumorilyysioireyhtymän oireita ja löydöksiä). Nopean kasvainsolujen hajoamisen vuoksi Lutathera-hoito (lutetium[¹⁷⁷Lu]oksodotreotidihoito) saattaa aiheuttaa tuumorilyysioireyhtymän. Tämä voi aiheuttaa epänormaaleja tuloksia verikokeista, epäsäännöllistä sykettä, munuaisten vajaatoimintaa tai kohtauksia viikon kuluessa hoidosta. Hoitava lääkäri määrää verikokeita, joilla voitiasi tarkkaillaan tämän oireyhtymän varalta.

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

- jos olet joskus saanut 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.

Ennen Lutathera-valmisteen antoa

- Juo paljon vettä, jotta virtsaisit mahdollisimman tiheään ensimmäisinä infuusion jälkeisinä tunteina.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Lutathera

Kerro lääkärille tai isotooppilääketieteen erikoislääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä. Muut lääkkeet, etenkin somatostatiinianalogit ja glukokortikoidit (joita kutsutaan myös kortikosteroideiksi), saattavat

häiritä hoitoasi. Jos otat somatostatiinianalogeja, sinua voidaan pyytää lopettamaan hoitosi ja/tai muuttamaan sitä lyhyeksi aikaa.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, onko käyttämäsi lääke jokin edellä mainituista.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

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

Lutathera-valmistetta ei saa antaa raskaana oleville naisille, sillä ionisoiva säteily on vaarallista sikiölle. Imetys on lopetettava tämän lääkehoidon ajaksi. 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 lääkärille ja/tai isotooppilääketieteen erikoislääkärille ennen Lutathera-valmisteen antoa.

Jos olet epävarma asiasta, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääketieteen erikoislääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

Naispotilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä Lutathera-hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Miespotilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen tarkistaa, oletko raskaana ja tarvittaessa sinulle tehdään raskaustesti ennen Lutathera-hoidon aloittamista.

Kerro heti lääkärille ja/tai isotooppilääketieteen erikoislääkärille, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Lutathera-hoidon aloittamisen jälkeen.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Lutathera sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 81,1 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per infuusiopullo. Tämä vastaa 4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

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.

Lutathera-valmisteen annostus

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

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 tai muu terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle, milloin voit poistua sairaalan valvotulta alueelta.

Lutathera-valmisteen lisäksi sinulle annetaan aminohappo-infuusio munuaistesi suojaamiseksi. Tämä voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua, ja siksi ennen hoidon aloitusta sinulle annetaan myös lääkepiistos, joka auttaa lievittämään näitä oireita.

Antotoimenpiteen kesto

Isotooppilääketieteen erikoislääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle toimenpiteen tavanomaisen keston.

Lutathera-infuusio kestää 30 ± 10 minuuttia, mutta koko antotoimenpide kestää noin 5 tuntia. Lääkäri seuraa vointiasi säännöllisesti valmisteen annon aikana.

Hoidon valvonta

Lutathera-hoito voi vaikuttaa verisoluihin, maksaan ja munuaisiin (ks. kohta 4). Sinulle tehdään hoidon aikana ja säännöllisesti sen jälkeen verikokeita, joiden avulla varmistetaan, että tämä hoito voidaan antaa sinulle ja mahdolliset haittavaikutukset havaitaan mahdollisimman nopeasti.

Tarvittaessa myös sydämesi sähköinen toiminta tarkastetaan (sydänsähkökäyrä- eli EKG-tutkimuksella) ennen kuin sinut kotiutetaan sairaalasta. Tulosten perusteella lääkäri voi päättää tarvittaessa lykätä tällä lääkkeellä toteutettavaa hoitoa, muuttaa hoitoa tai lopettaa hoidon.

Lutathera-valmisteen annon jälkeen

Sinua pyydetään juomaan riittävä määrä vettä (esim. 1 lasillinen vettä joka tunti), jotta voit virtsata mahdollisimman tiheään infuusiopäivänä ja sen jälkeisenä päivänä. Yritä myös tyhjentää suolesi joka päivä, jotta lääke poistuu kehostasi.

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

Tämän osaamisalan tämänhetkisen tiedon ja kokemuksen sekä lääkkeen ominaisuuksien perusteella samassa taloudessa kanssasi asuviin henkilöihin ja yleisväestöön kohdistuvien terveystarkkailujen arvioidaan olevan vähäisiä.

Kanssakäyminen samassa taloudessa asuvien kanssa

Lutathera-valmisteen annon jälkeen sinun on 7 päivän ajan rajoitettava alle metrin etäisyydellä tapahtuvaa kanssakäymistä samassa taloudessa asuvien kanssa ja nukuttava makuuhuoneessa yksin.

Kanssakäyminen lasten ja/tai raskaana olevien naisten kanssa

Lutathera-valmisteen annon jälkeen sinun on hyvin suositeltavaa rajoittaa 7 päivän ajan alle metrin etäisyydellä tapahtuvaa kanssakäymistä lasten ja/tai raskaana olevien naisten kanssa alle 15 minuuttiin vuorokaudessa. Et saa nukkua makuuhuoneessa, jossa nukkuu lapsia ja/tai raskaana oleva nainen, ennen kuin Lutathera-valmisteen annosta on kulunut 15 vuorokautta.

WC:n käyttö

On hyvin suositeltavaa ulostaa joka päivä ja käyttää tarvittaessa ulostuslääkettä. Juo myös tiheästi ja pyri virtsaamaan mahdollisimman usein päivänä, jolloin saat hoitoa, ja sitä seuraavana päivänä.

Noudata lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen antamia ohjeita juotavan nesteen määrästä.

Noudata erityisiä varotoimia hoidon jälkeisten 7 päivän aikana, jotta ehkäiset elinympäristön saastumista säteilystä (varotoimet pätevät kaikkiin potilaisiin sukupuolesta riippumatta):

- Käytä WC:tä istualtaan.
- Käytä jokaisella WC-käynnillä WC-paperia.
- Pese kädet jokaisen WC-käynnin jälkeen huolellisesti.
- Vedä WC:stä alas kaikki käyttämäsi paperipyyhkeet ja/tai WC-paperi heti käytön jälkeen.

- Vedä WC:stä alas kaikki paperinenäliinat tai muut tarvikkeet, jotka sisältävät elimistön eritettä, kuten verta, virtsaa tai ulostetta. Tarvikkeet, joita ei voida vetää alas WC:stä, kuten kuukautissuojat ja -siteet, on hävitettävä erillisessä muovisessa roskapussissa (kohdan ”Jätteiden hävittämissuosituksot” mukaisesti).

Suihku ja pyykki

Noudata erityisiä varotoimia hoidon jälkeisten 7 päivän aikana:

- Käy suihkussa joka päivä.
- Pese alusvaatteesi, pyjamasi, lakanasi ja kaikki hikeä, verta tai virtsaa sisältävät vaatteet erillään muiden taloudessa asuvien perheenjäsenten pyykistä normaalin pesuohjelman mukaisesti. Sinun ei tarvitse käyttää valkaisuainetta eikä ylimääräisiä huuhteluita.

Liikuntarajoitteiset henkilöt

Sänkyyn rajoittuneilla henkilöillä tai liikuntarajoitteisilla henkilöillä on hyvä olla avustaja. On suositeltavaa, että avustaessaan kylpyhuoneessa avustaja käyttää kertakäyttökäsineitä 7 päivän ajan lääkkeen annon jälkeen. Jos käytössä on erityisiä lääkintävälineitä, joissa voi olla elimistön eritteitä (esim. katetrit, kolostomiapussit, alusastiat, vesisuuttimet), ne on tyhjennettävä välittömästi WC-pönttöön ja puhdistettava sen jälkeen. Jos avustaja siivoaa oksennusta, verta, virtsaa tai ulostetta, hänen on käytettävä muovikäsineitä. Käsineet on hävitettävä erillisessä muovisessa roskapussissa (kohdan ”Jätteiden hävittämissuosituksot” mukaisesti).

Jätteiden hävittämissuosituksot

Kaikki pois heitettävät tarvikkeet on hävitettävä erillisessä muovisessa roskapussissa, jota käytetään vain tähän tarkoitukseen. Pidä muoviset roskapussit erillään muista talousjätteistä ja poissa lasten ja eläinten ulottuvilta.

Sairaalan henkilökunnan edustaja kertoo sinulle, miten ja milloin näistä roskapusseista hankkiudutaan eroon.

Sairaala- ja päivystyksellinen hoito

Jos jostain syystä tarvitset päivystyksellistä hoitoa tai joudut yllättäen sairaalaan 3 kuukauden kuluessa hoitosi jälkeen, sinun on kerrottava hoitohenkilöstölle radioaktiivisen hoitosi luonne, päivämäärä ja annos. Tämän helpottamiseksi pidä hoitoyhteenvetosi aina mukana.

Matkustus

Pidä hoitoyhteenvetosi mukana matkustaessasi, vähintään 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Muut varotoimet

Lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle, jos sinun on ryhdyttävä muihin erityisiin varotoimiin tämän lääkkeen saamisen jälkeen. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai 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 tai muu terveydenhuollon ammattilainen valvoo toimenpidettä tarkasti. Yliannostuksen sattuessa saat kuitenkin asianmukaista hoitoa.

Jos sinulla on kysymyksiä Lutatheran käytöstä, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääketieteen erikoislääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen 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 (erityiset solut, jotka auttavat 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, väsymyksen, hengenahdistuksen ja infektion riskin. Jos sinulle käy näin, lääkäri voi päättää tarvittaessa lykätä hoidon antoa, muuttaa hoitoa tai lopettaa hoidon kokonaan.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Jos sinulle kehittyy jokin vakava haittavaikutus, **kerro asiasta lääkärille välittömästi**.

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä

- Tavallista helpommin esiintyvä verenvuoto tai mustelmanmuodostus tai ongelmat verenvuotojen tyrehtymisessä (mahdollisia merkkejä verihiutaleiden vähäisestä määrästä) (trombosytopenia)
- Infektiot, joiden merkkejä ovat esimerkiksi kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat (mahdollisia merkkejä veren valkosolujen vähäisestä määrästä) (lymfopenia)
- Väsymys, heikotus, kalpeus tai hengenahdistus (mahdollisia merkkejä veren punasolujen vähäisestä määrästä) (anemia)
- Väsymys, heikotus, kalpeus, hengenahdistus, tavallista helpommin esiintyvä verenvuoto tai mustelmanmuodostus tai ongelmat verenvuotojen tyrehtymisessä sekä infektiot, joiden merkkejä ovat esimerkiksi kuume, vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat (mahdollisia merkkejä verisolujen vähäisestä määrästä) (pansytopenia).

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- Luuytimen syöpä, jonka seurauksena verisolujen muodostuminen tai toiminta on poikkeavaa ja johon liittyy anemian, lymfopenian, neutropeenian (erään veren valkosolutyypin vähäisen määrän) ja/tai trombosytopenian oireita ja löydöksiä (myelodysplastinen oireyhtymä)
- Infektiot, joiden merkkejä ovat esimerkiksi kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat (mahdollisia merkkejä veren valkosolujen vähäisestä määrästä) (leukopenia ja neutropenia)
- Painon nousu, väsymys, hiustenlähtö, lihasheikkous, viluisuus (mahdollisia kilpirauhasen vajaatoiminnan merkkejä) (sekundaarinen hypotyreoosi)
- Jano, vähäinen virtsaneritys, painon lasku, kuiva ja punoittava iho, ärtyneisyys (mahdollisia nestehukan merkkejä)
- Ohimenevä, itsestään päättyvä tajuttomuus, jonka jälkeen tajunta palaa itsestään normaaliksi (pyörtyminen)
- Sydämen rytmihäiriöt (sydämen sähköisen toiminnan muutos) (QT-ajan pidentyminen EKG-tutkimuksessa)
- Huimaus, pyöritys (mahdollisia matalan verenpaineen merkkejä) (hypotensio)
- Virtsaamistiheyden harventuminen tai virtsan määrän merkittävä väheneminen (mahdollisia munuaisvaivojen merkkejä) (munuaisten vajaatoiminta ja akuutti munuaisvaurio).

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- Kurkkukipu, nuha, hengityksen vaikeus tai kivuliaisuus ja kuume (mahdollisia hengitystieinfektion merkkejä)
- Yskä, hengityksen vaikeus tai kivuliaisuus, hengityksen vinkuminen, hengitykseen liittyvä kipu rintakehällä, kuume (mahdollisia alahengitystieinfektion oireita) (keuhkokuume)
- Ihottuma, jossa punoittavalla iholla esiintyy pieniä nestetäyteisiä rakkuloita; tämä on merkki virusinfektiosta, joka saattaa olla vaikea (vyöruusu, herpes zoster)
- Silmien virusinfektio (silman vyöruusu, herpes zoster)
- Stafylokokki-infektiot
- Bakteerien esiintyminen veressä (streptokokkibakteremia)
- Jatkuva väsymys, usein toistuvat tai vaikeat infektiot, verenvuotoalttius, painon lasku (mahdollisia luuydinsyövän oireita) (akuutti myeloinen leukemia, akuutti leukemia ja krooninen myelomonosyyttileukemia)

- Luuytimen syöpä, jonka seurauksena verisolujen muodostuminen tai toiminta on poikkeava ja johon liittyy anemian oireita ja löydöksiä (refraktaarinen sytopenia ja yhden solulinjan dysplasia)
- Munuaisongelmista johtuva anemia (munuaisperäinen anemia)
- Luuston kipu tai murtumat, väsymys, lisääntynyt infektiöalttius, virtsaamistiheyden muutokset, sekavuus, jano, pahoinvointi tai oksentelu, painon lasku (mahdollisia luuytimen vajaatoiminnan oireita)
- Verenvuoto ja/tai mustelmanmuodostus ihon alla (mahdollisia merkkejä verihiutaleiden vähäisestä määrästä) (trombosytopeeninen purppura)
- Ihottuma, kutina, nokkosihottuma, hengenahdistus tai hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen tai yskä, pyörtyys, huimaus, tajunnan tason muutokset, verenpaineen lasku ja mahdollisesti myös lievä yleistynyt kutina, ihon punoitus, kasvojen/nielun turvotus, huulten, kielen ja ihon sinerryt (vaikean allergisen reaktion merkkejä) (yliherkkyys)
- Voimakas jano, runsas virtsaneritys, ruokahalun voimistuminen ja samanaikainen painon lasku, väsymys (korkeiden verensokeriarvojen merkkejä) (diabetes)
- Kasvojen äkillinen punehtuminen, punoitus ja äkillinen kasvojen kuumotus, joka sekoitetaan joskus vaihdevuosiin liittyviin kuumiin aaltoihiin, ripuli, nopea syke, hengityksen vinkuminen, äkillinen verenpaineen lasku (mahdollisia karsinoidikriisin merkkejä)
- Pahoinvointi, hikoilu, heikotus, huimaus, vapina, päänsärky (matalan verensokeriarvon merkkejä) (hypoglykemia)
- Nopea ja pinnallinen hengitys, sekavuus, väsymys, päänsärky, uneliaisuus, ruokahaluttomuus, keltaisuus, nopeutunut syke; mahdollisia metabolisen asidoosin merkkejä – metabolinen asidoosi on tila, jossa elimistössä muodostuu liikaa happoa tai munuaiset eivät poista tarpeeksi happoa elimistöstä (metabolinen asidoosi)
- Näkö-, kuulo- tai tuntoharhat (hallusinaatiot)
- Tajunnan tason muutos maksan vajaatoiminnan vuoksi (mahdollisia maksaperäisen enkefalopatian merkkejä)
- Selkäytimen hermopinne, joka voi johtua kasvaimesta tai muusta muutoksesta (selkäydinkompressio)
- Epäsäännöllinen sydämen syke (eteisvärinä)
- Äkillinen, rusehtava rintakipu, väsymys, sydämen rytmihäiriöt (mahdollisia sydänkohtauksen oireita) (sydäninfarkti)
- Rusehtava rintakipu (mahdollinen sydänvaivojen oire) (angina pectoris eli raskasrintakipu)
- Sydänvaivoista johtuva voimien romahtaminen, jonka yhteydessä voi esiintyä hengenahdistusta, kalpeutta, kylmänhikiä ja suun kuivumista (sydänperäinen sokki)
- Huimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa, verenpaineen lasku seisoma-asennossa (ortostaattinen hypotensio)
- Laskimon turvotus ja punoitus (laskimotulehduksen merkki)
- Rintakipu, yskä, hikka, nopea hengitys (merkkejä nesteen kertymisestä keuhkopussiin eli keuhkoja ja rintaonteloa verhoavien kudoksetusten väliin) (pleuraeffuusio)
- Vatsan turvotus nesteen kertymisen vuoksi (askites)
- Ummetus, vatsan turvotus, vatsakipu (suolitukos)
- Ripuli, vatsakipu, kuume (mahdollisia paksusuolitulehduksen merkkejä) (koliitti)
- Oksentelu, röyhtäily, ylä- ja alavatsakipu ja mahdollisesti myös pahoinvointi ja oksentelu (mahdollisia haimatulehduksen merkkejä) (akuutti pankreatiitti)
- Verioksenus
- Vatsan akuutti kipu ja turvotus nesteen kertymisen vuoksi (hemorraginen askites)
- Vatsakipu, yleinen sairaudentunne (ileus)
- Haimaentsyymien pienentyneet pitoisuudet veressä (haimaentsyymien väheneminen)
- Ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, virtsan tummuus (maksavaivojen merkkejä) (maksasoluvaurio)
- Silmänvalkuaisten tai ihon keltaisuus (maksavaivojen merkkejä) (kolestaasi)
- Verentungos maksassa (maksakongestio)
- Maksan vajaatoiminta
- Akuutti prerenaalinen munuaisten vajaatoiminta

- Kuolema
- Solisluun murtuma.

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- Kasvojen/kurkun turpoaminen ja/tai hengitysvaikeus (angioedeeman oireita ja löydöksiä).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia luetellaan jäljempänä. Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro asiasta lääkärille tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle.

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä

- Ruokahaluttomuus
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Väsymys (uupumus).

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- Voimakas jano, runsas virtsaneritys, ruokahalun voimistuminen ja samanaikainen painon lasku (korkean verenokeriarvon merkkejä) (hyperglykemia)
- Unihäiriöt
- Huimaus
- Makuaistin häiriöt
- Päänsärky
- Jaksamattomuus, väsymys (letargia)
- Päänsärky, huimaus (korkean verenpaineen merkkejä) (hypertensio)
- Punehtuminen ja kuumat aallot
- Hengenahdistus, työläs hengitys
- Turvotus, täysinäisyyden tunne vatsassa
- Ripuli
- Mahakipu
- Ummetus
- Ylävatsakipu
- Ruoansulatushäiriöt, kipu tai epämukava tuntemus mahan yläkeskiosassa (dyspepsia)
- Mahakipu, pahoinvointi (gastriitti)
- Ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus (mahdollisia veren korkean sappipigmentti- eli bilirubiinimäärän oireita)
- Hiustenlähtö (alopecia)
- Lihas-, luusto- tai nivelkipu
- Lihasnykäykset
- Verivirtsaisuus
- Poikkeavat virtsakoetulokset (seerumin proteiineja virtsassa)
- Ihoreaktio kuten punoitus, turvotus tai kipu pistoskohdassa
- Käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus (ääreisosien turvotus)
- Kipu pistoskohdassa
- Vilunväristykset
- Väsymys, vilunväristykset, kurkkukipu, nivel- tai lihassärky (influenssankaltainen sairaus).

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- Silmien eritevuoto, kutina, punoitus ja turvotus (sidekalvotulehduksen merkkejä)
- Kivulias, tiheä virtsaaminen (mahdollisia virtsarakkoinfektion oireita) (kystiitti)
- Flunssaoireet, kuten väsymys, vilunväristykset, kurkkukipu, nivel- tai lihassärky (influenssa)
- Painon nousu, väsymys, hiustenlähtö, lihasheikkous, viluisuus (kilpirauhasen vajaatoiminnan merkkejä) (hypotyreoosi)
- Luusto- ja nivelkipu, poikkeavan runsas virtsaneritys, vatsakipu, heikotus, väsymys (lisäkilpirauhasen yliaktiivisuuden merkkejä)

- Pahoinvointi, hengenahdistus, sydämen rytmihäiriöt, virtsan sameus, väsymys ja/tai epämiellyttävä tuntemus nivelissä ja poikkeavat verikoetulokset – veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja fosforipitoisuudet ja matalat kalsiumpitoisuudet (kasvainsolujen tuhoutumisen merkkejä) (tuumorilyysioireyhtymä)
- Voimakas emotionaalinen tuskaisuus ja huoli (ahdistuneisuus)
- Heikentynyt ajan ja paikan taju
- Tuntemus, joka muistuttaa hyönteisten ryömimistä iholle
- Pistely, polte, kihelmöinti ja tunnottomuus (parestesia)
- Hajuaistin häiriö
- Uneliaisuus
- Silmäongelmat
- Kiertohuimaus eli huimaava ja kieppuva tunne
- Nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke (sydämentykytys)
- Verisuonten laajenemisesta johtuva punoitus ja/tai kasvojen punohtuminen
- Käsien ja jalkaterien kylmyys
- Ihon kalpeus
- Kurkkukipu (suunielun kipu)
- Yskösten lisääntyminen
- Tukehtumisen tunne
- Suun kuivuus
- Ilmavaivat
- Ruoansulatuselimistön kipu
- Suun haavaumat ja ientulehdus (suutulehdus)
- Kirkas veri ulosteessa
- Epämiellyttävä tuntemus vatsassa
- Verenvuoto peräaukosta (peräsuolen verenvuoto)
- Mustat ulosteet (meleena)
- Alavatsakipu
- Ihottuma
- Ihon kuivuus
- Kasvojen turvotus
- Voimakas hikoilu
- Yleistynyt kutina
- Poikkeavat virtsakoetulokset (valkosoluja virtsassa)
- Tahaton virtsankarkailu (virtsanpidätyskyvyttömyys)
- Munuaisvaivoihin viittaava koetulos (glomerulusten suodatusnopeuden pienentyminen)
- Munuaisvaivat
- Munuaisten vajaatoiminta
- Injektiokohdan ihon kovettuminen, turpoaminen tai kyhmy (patti pistoskohdassa)
- Väsymys, epämiellyttävä tuntemus rintakehällä, kipu, sydämentykytys (mahdollisia sydänvaivojen merkkejä) (epämiellyttävä tuntemus rinnassa)
- Rintakipu
- Kuume
- Yleinen sairaudentunne
- Kipu
- Poikkeava olo
- Painon lasku
- Fyysinen invaliditeetti.

Lutathera-hoidon aikana voi esiintyä haittavaikutuksena myös joidenkin verikoetulosten poikkeavuuksia, joista lääkäri voi saada tietoa eri elinten toiminnasta.

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- Seuraavien entsyymien korkeat pitoisuudet:

- Gammaglutamyyli transferaasi, alaniini aminotransferaasi, aspartaatti aminotransferaasi, veren alkalinen fosfataasi
- Veren korkea kreatiniinipitoisuus
- Veren matala magnesium- ja natriumpitoisuus.

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- Seuraavien entsyymien korkeat pitoisuudet:
 - Kreatiini fosfokinaasi veressä – voi viitata lihasvaurioon, esim. sydänlihaksen vaurioon
 - Laktaattidehydrogenaasi veressä – tarjoaa tietoa eräiden elinten terveydestä
- Matalat veren kalium-, fosfaatti-, kalsium- ja albumiinipitoisuudet
- Korkeat veren natrium-, kalsium-, urea- ja katekoliamiinipitoisuudet, korkeat glykosyloituneen hemoglobiinin ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuudet veressä
- Veren matala punasolupitoisuus (hematokriittiarvon pieneneminen)
- Proteiinin esiintyminen virtsassa.

Lutathera-hoidon aikana voidaan tehdä myös kirurgisia/lääketieteellisiä toimenpiteitä.

Yleiset

- Verensiirto.

Melko harvinaiset

- Nesteen poistaminen vatsaontelosta vatsanpeitteiden ja elinten väliltä
- Veren suodattaminen haitallisten kuona-aineiden, liiallisen suolan ja veden poistamiseksi elimistöstä (dialyysi)
- Stentin asetus
- Paiseen tyhjentäminen
- Letkun asetus ruoansulatuskanavaan
- Kantasolujen keräys luuytimeistä
- Polyyppien poisto paksusuolesta (polypektomia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai isotooppilääketieteen erikoislääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. 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 Lutatheraa etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) ja kellonajan jälkeen.
- Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa ionisoivalta säteilyltä suojaamiseksi (lyijysuoja).

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lutathera sisältää

- Vaikuttava aine on lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidi. Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 370 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)oksodotreotidia kalibroinnin päivämääränä ja kellonaikana.
- Muut aineet ovat: etikkahappo, natriumasetatti, gentisiinihappo, askorbiinihappo, dietyyleeni-triamiini-pentaetikkahappo, natriumkloridi, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 “Lutathera sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Lutathera on kirkas, väritön tai hieman keltainen infuusioneste, joka toimitetaan kirkkaassa, värittömässä, tyyppin I lasista valmistetussa, bromobutylikumitulpalla suljetussa ja alumiinisinetillä 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 lyijysäiliössä suojausta varten.

Myyntiluvan haltija

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

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 Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Novartis Sverige AB
Tlf.: +46 8 732 32 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

BIOKOΣMOΣ AEBE
Tηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Tηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

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

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE
Tηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis Pharma Services Inc.
Tηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Sverige AB
Puh/Tel: +46 8 732 32 00

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

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

Lue valmisteyhteenveto.