

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EndolucinBeta 40 GBq/ml precursore radiofarmaceutico, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 40 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART), corrispondenti a 10 microgrammi di lutezio (^{177}Lu) (come cloruro).

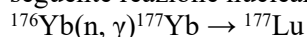
Per ART si intendono le ore 12:00 (pomeridiane) del giorno stabilito per la marcatura radioattiva, come indicato dall'acquirente, e può coincidere con la data di produzione o esserle posteriore di 7 giorni al massimo.

Ogni flaconcino da 2 ml contiene un'attività compresa tra 3 e 80 GBq, corrispondente a un quantitativo di lutezio (^{177}Lu) compreso tra 0,73 e 19 microgrammi all'ART. Il volume varia da 0,075 a 2 ml.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene un'attività compresa tra 8 e 150 GBq, corrispondente a un quantitativo di lutezio (^{177}Lu) compreso tra 1,9 e 36 microgrammi all'ART. Il volume varia da 0,2 a 3,75 ml.

L'attività teorica specifica è di 4.110 GBq/microgrammi di lutezio (^{177}Lu). L'attività specifica del medicinale all'ART è indicata sull'etichetta ed è sempre superiore a 3.000 GBq/mg.

Il lutezio (^{177}Lu) cloruro senza aggiunta di vettore (*non carrier added*, n.c.a.) è prodotto mediante l'irraggiamento di itterbio (^{176}Yb) altamente arricchito (> 99 %) in sorgenti di neutroni, con un flusso neutronico termico compreso tra 10^{13} e 10^{16} $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$. Nel corso dell'irraggiamento si sviluppa la seguente reazione nucleare:



L'itterbio (^{177}Yb) prodotto con un'emivita di 1,9 ore decade a lutezio (^{177}Lu). In un processo cromatografico, il lutezio (^{177}Lu) accumulato si separa chimicamente dal materiale target originario. Il lutezio (^{177}Lu) emette sia particelle beta di energia media che fotoni gamma capaci di dare un'immagine e ha un'emivita di 6,647 giorni. Le emissioni della radiazione principale del lutezio (^{177}Lu) sono indicate nella tabella 1.

Tabella 1: Dati sull'emissione della radiazione principale del lutezio (^{177}Lu)

Radiation	Energia (keV)*	Quantità (%)
e		
Beta (β^-)	47,66	11,61
Beta (β^-)	111,69	9,0
Beta (β^-)	149,35	79,4
Gamma	112,9498	6,17
Gamma	208,3662	10,36

* Per le emissioni beta sono indicate le energie medie.

Il lutezio (^{177}Lu) decade attraverso l'emissione di radiazioni beta ad afnio (^{177}Hf) stabile.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EndolucinBeta è un precursore radiofarmaceutico. Non è destinato all'uso diretto nei pazienti. Deve essere utilizzato esclusivamente per la marcatura radioattiva di molecole *carrier* che siano state specificamente sviluppate e autorizzate per la marcatura con lutezio (^{177}Lu) cloruro.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

EndolucinBeta deve essere utilizzato esclusivamente da specialisti con esperienza nella marcatura radioattiva *in vitro*.

Posologia

La quantità di EndolucinBeta necessaria per la marcatura radioattiva e la quantità di medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) che sarà successivamente somministrato dipenderanno dal medicinale marcato e dall'uso cui è destinato. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Popolazione pediatrica

Per maggiori informazioni sull'uso pediatrico dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

Modo di somministrazione

EndolucinBeta è destinato alla marcatura radioattiva *in vitro* di medicinali che saranno in seguito somministrati attraverso la via approvata.

EndolucinBeta non deve essere somministrato direttamente al paziente.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza accertata o sospetta o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa (vedere paragrafo 4.6).

Per informazioni sulle controindicazioni relative a specifici medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati attraverso la marcatura radioattiva con EndolucinBeta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio. L'attività somministrata deve in ogni caso essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente possibile per ottenere l'effetto terapeutico richiesto.

EndolucinBeta non deve essere somministrato direttamente al paziente ma deve essere utilizzato per la marcatura radioattiva di molecole *carrier*, quali anticorpi monoclonali, peptidi, vitamine o altri

substrati.

Compromissione renale e disturbi ematologici

In questi pazienti si richiede un'attenta considerazione del rapporto beneficio/rischio, data la possibilità di una maggiore esposizione alle radiazioni. Si raccomanda di eseguire valutazioni individuali per quanto concerne la dosimetria delle radiazioni di organi specifici che possono non essere gli organi target della terapia.

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta

In seguito al trattamento di tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) sono stati osservati casi di sindrome mielodisplastica (SMD) e leucemia mieloide acuta (LMA) (vedere paragrafo 4.8). Questo deve essere tenuto in considerazione nella valutazione del rapporto beneficio/rischio, particolarmente in pazienti con possibili fattori di rischio come precedente esposizione ad agenti chemioterapici (come agenti alchilanti).

Mielosoppressione

Anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia e, con minore frequenza, neutropenia possono verificarsi durante la terapia con il radioligando lutezio (^{177}Lu). Gli eventi sono per la maggior parte lievi e transitori, ma in alcuni casi i pazienti hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue e piastrine. In alcuni pazienti può essere coinvolta più di una linea cellulare ed è stata riferita pancitopenia che ha richiesto l'interruzione del trattamento. In conformità con le linee guida cliniche, un emocromo deve essere effettuato al basale, e monitorato regolarmente durante il trattamento.

Irradiazione renale

L'escrezione degli analoghi marcati della somatostatina avviene per via renale. In seguito al trattamento di tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con altri isotopi è stata segnalata nefropatia da radiazioni. In conformità con le linee guida cliniche relative ai medicinali radiomarcati, la funzione renale, inclusa la velocità di filtrazione glomerulare (GRF), deve essere valutata al basale e durante il trattamento, e si deve prendere in considerazione una protezione renale.

Epatotossicità

Casi di epatotossicità sono stati segnalati dopo la commercializzazione e in letteratura in pazienti con metastasi epatiche sottoposti al trattamento con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) per tumori neuroendocrini. La funzionalità epatica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento. Nei pazienti colpiti può essere necessario ridurre la dose.

Sindromi da rilascio ormonale

Vi sono state segnalazioni di crisi carcinoide e altre sindromi associate al rilascio di ormoni da tumori neuroendocrini funzionanti in seguito a terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu), che possono essere correlate all'irradiazione delle cellule tumorali. I sintomi segnalati includono rossore e diarrea associati a ipotensione. In alcuni casi si deve prendere in considerazione l'osservazione dei pazienti con ricovero ospedaliero fino al giorno successivo (es. pazienti con scarso controllo farmacologico dei sintomi). In caso di crisi ormonali, i trattamenti possono includere: analoghi della somatostatina per via endovenosa ad alte dosi, liquidi per via endovenosa, corticosteroidi e correzione delle alterazioni elettrolitiche in pazienti con diarrea e/o vomito.

Sindrome da lisi tumorale

In seguito alla terapia con il radioligando lutezio (^{177}Lu) è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale. I pazienti con precedente insufficienza renale e con una massa tumorale elevata possono essere più a rischio e devono essere trattati con maggiore cautela. È necessario valutare la funzione renale e il bilancio elettrolitico al basale e durante il trattamento.

Stravaso

Sono stati segnalati casi di stravasamento da ligandi marcati con lutezio (^{177}Lu) dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. In caso di stravasamento, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e devono essere informati il medico specialista in medicina nucleare e il radiofarmacista. La gestione deve seguire i protocolli locali.

Protezione dalle radiazioni

L'approssimazione di sorgente puntiforme mostra che l'intensità di dose media, sperimentata 20 ore dopo la somministrazione di una dose di 7,3 GBq di un radiofarmaco marcato con EndolucinBeta (radioattività residua 1,5 GBq) da una persona a 1 m di distanza dal centro del corpo del paziente con un'area addominale del raggio di 15 cm, è pari a 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Se si aumenta a 2 metri la distanza dal paziente, l'intensità di dose si riduce di un fattore 4, passando a 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. La stessa dose in un paziente con un'area addominale del raggio di 25 cm produce un'intensità di dose di 2,6 $\mu\text{Sv/h}$ a 1 m di distanza. La soglia generalmente accettata per la dimissione dall'ospedale del paziente trattato è di 20 $\mu\text{Sv/h}$. Nella maggior parte dei paesi il valore limite di esposizione per il personale ospedaliero è lo stesso fissato per il pubblico (1 mSv/anno). Se si prendesse come valore medio un'intensità di dose pari a 3,5 $\mu\text{Sv/h}$, ciò consentirebbe al personale ospedaliero di lavorare circa 300 ore all'anno nelle immediate vicinanze dei pazienti trattati con radiofarmaci marcati con EndolucinBeta senza indossare indumenti protettivi anti-radiazioni. Naturalmente il personale medico-nucleare dovrebbe indossare indumenti protettivi standard anti-radiazioni.

Tutte le altre persone nelle immediate vicinanze del paziente trattato devono essere informate in merito alla possibilità di ridurre la loro esposizione dovuta alle radiazioni emesse dal paziente.

Avvertenze speciali

Per le informazioni riguardanti le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), consultare anche il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

Ulteriori precauzioni per parenti, assistenti e personale ospedaliero sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione di lutezio (^{177}Lu) cloruro con altri medicinali.

Per informazioni riguardanti le interazioni associate con l'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto da marcare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando è necessario somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, si devono assumere sempre informazioni su una possibile gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Prima di utilizzare medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), si deve escludere una gravidanza mediante un test adeguato/convalidato.

Gravidanza

L'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) è controindicato durante la gravidanza accertata o sospetta o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa a causa del rischio di radiazioni ionizzanti

sul feto (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci a una donna che sta allattando con latte materno, si deve considerare la possibilità di posticipare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e verificare che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo conto della secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento deve essere interrotto e il latte estratto deve essere eliminato.

Fertilità

Secondo quanto riportato in letteratura e adottando un approccio cautelativo (dose massima al paziente di 10 GBq, resa di marcatura media e nessuna misura supplementare), si può ritenere che i medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), non comportino una tossicità riproduttiva, incluso danno spermatogenetico nei testicoli o danno genetico nei testicoli o nelle ovaie.

Ulteriori informazioni riguardanti l'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) per quanto concerne la fertilità sono riportate nel riassunto delle caratteristiche/foglio illustrativo del prodotto del medicinale da marcare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo il trattamento con medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) sono riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto da marcare.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse dopo la somministrazione di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati attraverso la marcatura radioattiva con EndolucinBeta dipendono dallo specifico medicinale utilizzato. Le informazioni sono fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è legata all'induzione del cancro e alla potenziale insorgenza di difetti ereditari. La dose di radiazioni risultante dall'esposizione terapeutica può comportare una più elevata incidenza di cancro e mutazioni. In tutti i casi, è necessario assicurare che i rischi della radiazione siano minori di quelli derivati dalla malattia stessa.

Le reazioni avverse sono divise in gruppi conformemente alle frequenze della convenzione MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Citopenia refrattaria con displasia multilineare (sindrome mielodisplastica) (vedere paragrafo 4.4)	Leucemia mieloide acuta (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia	Neutropenia		Pancitopenia
Patologie endocrine				Crisi carcinoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Sindrome da lisi tumorale
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito			Bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia			

Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

'Bocca secca' è stata segnalata tra i pazienti con carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione che assumevano radioligandi marcati con lutezio (^{177}Lu) ad azione mirata sul PSMA (*prostate-specific membrane antigen*, antigene di membrana specifico della prostata).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: L'alopecia, descritta come leggera e temporanea, è stata osservata tra pazienti che venivano trattati per tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La presenza di lutezio (^{177}Lu) cloruro libero nell'organismo, dopo una somministrazione accidentale di EndolucinBeta, provoca un aumento della tossicità a livello di midollo osseo e un danno alle cellule staminali ematopoietiche. Pertanto, in caso di somministrazione accidentale di EndolucinBeta, la radiotossicità nel paziente deve essere ridotta con l'immediata (ovvero entro 1 ora) somministrazione

di preparati contenenti chelanti come Ca-DTPA o Ca-EDTA, al fine di accelerare l'espulsione del radionuclide dall'organismo.

Nelle strutture mediche che utilizzano EndolucinBeta per la marcatura radioattiva di molecole *carrier* a scopo terapeutico devono essere disponibili i seguenti preparati:

- Ca-DTPA (calcio trisodio dietilen-triamin-pentacetato) oppure
- Ca-EDTA (calcio disodio etilen-diamin-tetracetato)

Questi agenti chelanti agevolano l'eliminazione della radiotossicità di lutezio (^{177}Lu) mediante uno scambio tra lo ione calcio nel complesso e lo ione lutezio (^{177}Lu). Grazie alla capacità dei ligandi chelanti (DTPA, EDTA) di formare complessi idrosolubili, i complessi e il lutezio (^{177}Lu) legato vengono eliminati rapidamente per via renale.

Deve essere somministrato 1 g di agente chelante tramite iniezione endovenosa lenta nell'arco di 3-4 minuti o tramite infusione (1 g in 100-250 ml di glucosio o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %)).

L'efficacia chelante è massima immediatamente dopo o entro un'ora dall'esposizione, quando il radionuclide è in circolo o è disponibile nei fluidi tissutali e nel plasma. Tuttavia, un intervallo post-esposizione superiore a un'ora non preclude la somministrazione e l'azione efficace di un chelante con ridotta efficienza. La somministrazione endovenosa non deve protrarsi per più di 2 ore.

In qualsiasi caso, i parametri ematici del paziente devono essere monitorati e, nel caso vi sia evidenza di radiotossicità, devono essere immediatamente adottate misure adeguate.

La tossicità del lutezio (^{177}Lu) libero dovuta al rilascio *in vivo* dalla biomolecola marcata nell'organismo durante la terapia può essere ridotta dalla successiva somministrazione di agenti chelanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri radiofarmaci terapeutici, codice ATC: V10X

Le proprietà farmacodinamiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura radioattiva con EndolucinBeta, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Il lutezio (^{177}Lu) emette particelle beta di energia massima moderata (0,498 MeV) con una penetrazione tissutale massima di circa 2 mm. Il lutezio (^{177}Lu) genera inoltre raggi gamma di bassa energia, il che permette di eseguire studi scintigrafici, dosimetrici e di biodistribuzione con gli stessi medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con EndolucinBeta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica perché il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto ai trattamenti esistenti per i pazienti pediatrici. L'esonero, tuttavia, non si estende a usi terapeutici del medicinale quando è collegato a una molecola *carrier* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura

radioattiva con EndolucinBeta, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

Distribuzione dopo la somministrazione endovenosa accidentale di lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro

Nei ratti maschi e femmine, dopo la somministrazione endovenosa, il lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro viene eliminato rapidamente dal sangue: 5 minuti dopo l'iniezione, nel sangue si rileva solo l'1,52 % dell'attività iniettata (%ID) (tale valore corrisponde a una %ID/g dello 0,08 %) e 1 h dopo la dose non si rileva più alcuna attività al di sopra dei livelli di base. Il lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro è distribuito principalmente nel fegato, nella milza e nelle ossa. Dopo un'ora è presente nel fegato il 9,56 % dell'attività iniettata per grammo (%ID/g), mentre il 5,26 % di %ID/g si trova nella milza. Nelle ossa il contenuto aumenta da una %ID/g dello 0,01 % dopo 5 minuti a una %ID/g dello 0,23 % dopo 12 h. Nei successivi 28 giorni si osserva un'ulteriore captazione del lutezio (¹⁷⁷Lu) nelle ossa, compensata in parte dalla decadenza radioattiva. Considerando che il lutezio (¹⁷⁷Lu) ha un'emivita radioattiva di 6,647 giorni, la radioattività residua nelle ossa dopo 28 giorni è solo di una %ID/g dello 0,06 % circa. L'eliminazione fecale e urinaria è lenta. In seguito all'escrezione e alla decadenza radioattiva, la radioattività complessiva residua nell'organismo dopo 28 giorni è pari all'1,8 % circa della dose iniettata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà tossicologiche dei medicinali marcati con lutezio (¹⁷⁷Lu) preparati mediante marcatura radioattiva con EndolucinBeta, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

La tossicità del lutezio cloruro non radioattivo è stata studiata in diversi mammiferi utilizzando differenti vie di somministrazione. Per via intraperitoneale, la DL50 è pari a circa 315 mg/kg nei topi. Nei gatti non sono stati osservati effetti farmacologici sulle funzioni respiratorie e cardiovascolari con una dose endovenosa massima cumulativa di 10 mg/kg. Una dose elevata di 10 GBq di lutezio (di ¹⁷⁷Lu)- cloruro contiene 2,4 µg di lutezio, corrispondente a una dose umana di 0,034 µg/kg, ossia circa 7 ordini di grandezza inferiore rispetto alla DL50 intraperitoneale riscontrata nei topi e oltre 5 rispetto alla NOEL osservata nei gatti. Pertanto si può escludere la tossicità degli ioni metallici di lutezio nei medicinali marcati con EndolucinBeta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico, diluito

6.2 Incompatibilità

La marcatura radioattiva di medicinali quali anticorpi monoclonali, peptidi, vitamine o altri substrati con lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro è molto sensibile alla presenza di impurezze metalliche in tracce.

È importante che tutti gli strumenti in vetro, gli aghi da siringa, ecc., utilizzati per la preparazione del medicinale marcato, siano accuratamente puliti per assicurare l'assenza di tali impurezze. Per ridurre al minimo i livelli di impurezze metalliche in tracce si devono utilizzare soltanto aghi da siringa (ad esempio non metallici) con comprovata resistenza all'acido diluito.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dei medicinali da marcare.

6.3 Periodo di validità

Fino a 9 giorni dalla data di produzione.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di prelievo dal flaconcino o l'inserimento di qualsiasi strumento nel flaconcino non escludano il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per evitare un'esposizione non necessaria alle radiazioni.

La conservazione dei radiofarmaci deve essere conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a temperature particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore di tipo I da 2 ml o da 10 ml, con fondo a V e base piatta, chiuso rispettivamente da un tappo bromobutilico e da un sigillo in alluminio.

I flaconcini sono collocati in un contenitore di piombo per la schermatura protettiva e confezionati in un barattolo metallico e in una scatola in cartone.

Confezioni: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

EndolucinBeta non è destinato all'uso diretto nei pazienti.

Avvertenza generale

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati esclusivamente da personale autorizzato, in strutture cliniche appositamente designate. La ricezione, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle opportune autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia le norme di radioprotezione che i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate opportune precauzioni per l'asepsi.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Il medicinale non deve essere utilizzato se, in qualunque momento durante la preparazione, l'integrità del contenitore viene compromessa.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione per il medicinale e di irradiazione per gli operatori. È obbligatoria un'adeguata schermatura.

L'intensità di dose superficiale e la dose accumulata dipendono da molti fattori. Le misurazioni in sede e durante il lavoro sono essenziali e devono essere eseguite per stabilire in modo più preciso e informativo la dose complessiva di radiazioni per il personale. Al personale sanitario si raccomanda di limitare il tempo in cui è a stretto contatto con i pazienti cui sono stati iniettati radiofarmaci marcati con lutezio (¹⁷⁷Lu). Si raccomanda inoltre l'uso di sistemi di monitoraggio televisivi per tenere sotto osservazione i pazienti. Data la lunga emivita del lutezio (¹⁷⁷Lu) si raccomanda in modo particolare di evitare la contaminazione interna. Per questo motivo è obbligatorio l'uso di guanti di protezione di alta

qualità (latex/nitrile) quando si è a diretto contatto con il radiofarmaco (flaconcino/siringa) e con il paziente. Non esistono indicazioni specifiche per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni derivante da esposizioni ripetute, salvo la stretta osservanza delle raccomandazioni sopracitate.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone, dovuti a radiazioni esterne o contaminazione da fuoriuscita di urina, vomito, ecc. Devono essere pertanto adottate le misure di protezione dalle radiazioni previste dalle normative nazionali.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flaconcino da 2 ml: EU/1/16/1105/001
Flaconcino da 10 ml: EU/1/16/1105/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 luglio 2016
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La dose di radiazione ricevuta dai vari organi in seguito alla somministrazione endovenosa di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) dipende dalla specifica molecola marcata.

Le informazioni concernenti la dosimetria delle radiazioni di ciascun medicinale in seguito alla somministrazione della preparazione omarcata sono disponibili nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

La seguente tabella di dosimetria è presentata per valutare il contributo di lutezio (^{177}Lu) non coniugato sulla dose di radiazione, in seguito alla somministrazione di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) o all'iniezione endovenosa accidentale di EndolucinBeta.

Le stime dosimetriche sono state basate su uno studio di biodistribuzione condotto nel ratto in base al pamphlet n. 16 del metodo MIRD e i calcoli sono stati eseguiti utilizzando il pacchetto software OLINDA 1.1. Gli intervalli di misurazione sono stati di 5 minuti, 1 ora, 12 ore, 2 giorni, 7 giorni e 28 giorni.

Tabella 2: Dosi radianti stimate assorbite dagli organi e dosi efficaci (mSv/MBq) dopo la somministrazione endovenosa accidentale di $^{177}\text{LuCl}_3$ per diverse fasce di età nell'uomo, basate sui dati raccolti nei ratti (n = 24)

Organo	Dose assorbita per radioattività unitaria somministrata (mSv/MBq)				
	Adulto (73,7 kg)	15 anni (56,8 kg)	10 anni (33,2 kg)	5 anni (19,8 kg)	1 anno (9,7 kg)
Surrene	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Cervello	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Seno	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Parete della colecisti	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Intestino tenue	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Parete dello stomaco	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Parete dell'intestino crasso superiore	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Parete del cuore	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Reni	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Fegato	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Polmoni	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Muscoli	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Ovaie	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Pancreas	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Midollo osseo rosso	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Cellule osteogeniche	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Cute	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Milza	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Testicoli	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Timo	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Tiroide	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Parete della vescica urinaria	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Utero	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Resto del corpo	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Dose efficace (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

La dose efficace risultante dalla somministrazione endovenosa accidentale di un'attività di 1 GBq per un adulto di 73,7 kg sarebbe di 534 mSv.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Prima dell'uso devono essere controllate la confezione e la radioattività. L'attività può essere misurata utilizzando una camera di ionizzazione.

Il lutezio (^{177}Lu) è un emettitore beta(-)/gamma. Le misurazioni dell'attività con l'utilizzo di una camera di ionizzazione sono molto sensibili a fattori geometrici e, pertanto, devono essere eseguite solo in condizioni geometriche che siano state appropriatamente convalidate.

Devono essere rispettate le precauzioni abituali per quanto riguarda la sterilità e la radioattività.

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni di asepsi. I flaconcini non devono essere aperti prima di aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo utilizzando una siringa monodose dotata di idonea schermatura protettiva e di ago sterile monouso, oppure utilizzando un sistema automatico di applicazione autorizzato.

Se l'integrità del flaconcino è compromessa, il medicinale non deve essere utilizzato.

L'agente complessante e gli altri reagenti devono essere aggiunti al flaconcino di lutezio (^{177}Lu) cloruro. Il lutezio (^{177}Lu) libero viene captato e si accumula nelle ossa. Ciò può provocare osteosarcomi. Si raccomanda di aggiungere un agente di legame, come DTPA, prima della somministrazione endovenosa di coniugati marcati con lutezio (^{177}Lu), allo scopo di formare un complesso con il lutezio (^{177}Lu) libero, se presente, che accelera la clearance renale del lutezio (^{177}Lu).

Si deve garantire un adeguato controllo di qualità della purezza radiochimica dei radiofarmaci pronti per l'uso dopo la marcatura con EndolucinBeta, nonché stabilire limiti per le impurezze radiochimiche tenendo conto del rischio di radiotossicità connesso al lutezio (^{177}Lu). È necessario pertanto ridurre al minimo il lutezio (^{177}Lu) libero non legato.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
Garching b. Muenchen
Bayern, 85748
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BARATTOLO METALLICO E SCATOLA ESTERNA IN CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EndolucinBeta 40 GBq/ml precursore radiofarmaceutico, soluzione
lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un ml di soluzione contiene 40 GBq di lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido cloridrico, diluito

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.

VOLUME: ...ml

ATTIVITÀ: ...GBq/flaconcino all'ART ART: {GG/MM/AAAA 12:00 CET}

Attività specifica: ...GBq/mg all'ART

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per somministrazione dopo marcatura *in vitro*.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO



8. DATA DI SCADENZA

Scad. {GG/MM/AAAA, hh:00 CET}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per evitare un'esposizione non necessaria alle radiazioni.

Conservare conformemente alle normative locali per le sostanze radioattive.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching - Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flaconcino da 2 ml: EU/1/16/1105/001
Flaconcino da 10 ml: EU/1/16/1105/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE DI PIOMBO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EndolucinBeta 40 GBq/ml precursore radiofarmaceutico, soluzione
lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un ml di soluzione contiene 40 GBq di lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido cloridrico, diluito

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.

VOLUME: ...ml

ATTIVITÀ: ...GBq/flaconcino all'ART ART: {GG/MM/AAAA 12:00 CET}

Attività specifica: ...GBq/mg all'ART

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per somministrazione dopo marcatura *in vitro*.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO



8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {GG/MM/AAAA, hh:00 CET}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per evitare un'esposizione non necessaria alle radiazioni.

Conservare conformemente alle normative locali per le sostanze radioattive.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching - Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flaconcino da 2 ml: EU/1/16/1105/001
Flaconcino da 10 ml: EU/1/16/1105/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO (2 ml, 10 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

EndolucinBeta 40 GBq/ml

lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {GG/MM/AAAA, hh:00 CET}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

VOLUME: ...ml

ATTIVITÀ: ...GBq/flaconcino

ART: {GG/MM/AAAA 12:00 CET}

Attività specifica: ...GBq/mg all'ART

6. ALTRO



ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching
Germania

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

EndolucinBeta 40 GBq/ml precursore radiofarmaceutico, soluzione lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro

Legga attentamente questo foglio prima di usare il medicinale combinato con EndolucinBeta perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico nucleare responsabile della procedura.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico nucleare. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è EndolucinBeta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di utilizzare il medicinale marcato con EndolucinBeta
3. Come usare il medicinale marcato con EndolucinBeta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare EndolucinBeta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è EndolucinBeta e a cosa serve

EndolucinBeta non è un medicinale e non è destinato a essere usato da solo. Deve essere usato in associazione ad altri medicinali (vettori o *carrier*).

È un tipo di prodotto denominato precursore radiofarmaceutico. Contiene il principio attivo lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro che emette radiazioni beta, consentendo un effetto radioattivo localizzato. Tali radiazioni si usano per il trattamento di determinate malattie.

Prima della somministrazione, EndolucinBeta deve essere combinato con un medicinale vettore in un processo denominato marcatura. Successivamente il medicinale vettore trasporta l'EndolucinBeta nella sede della malattia.

Questi farmaci vettori sono stati sviluppati appositamente per l'uso con il lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro e possono essere sostanze concepite per riconoscere un particolare tipo di cellule dell'organismo.

L'uso di un medicinale marcato con EndolucinBeta comporta l'esposizione alla radioattività. Il medico e lo specialista di medicina nucleare hanno ritenuto che il beneficio clinico che lei otterrà dalla procedura con il radiofarmaco superi il rischio dovuto alle radiazioni.

Consulti il foglio illustrativo del medicinale da marcare con EndolucinBeta.

2. Cosa deve sapere prima che sia utilizzato il medicinale marcato con EndolucinBeta

Il medicinale marcato con EndolucinBeta non deve essere usato

- se è allergico al lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in stato di gravidanza o pensa di poterlo essere.

Consulti il foglio illustrativo del medicinale da marcare con EndolucinBeta per ulteriori informazioni.

Avvertenze e precauzioni

EndolucinBeta non deve essere somministrato direttamente ai pazienti.

Presti particolare attenzione con il medicinale marcato con EndolucinBeta:

- se è affetto da problemi ai reni o da malattia del midollo osseo.

Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) può comportare i seguenti effetti indesiderati:

- un numero ridotto di globuli rossi (anemia);
- un numero ridotto di piastrine nel sangue (trombocitopenia); le piastrine sono importanti per fermare il sanguinamento;
- un numero ridotto di globuli bianchi (leucopenia, linfopenia o neutropenia); i globuli bianchi sono importanti per proteggere l'organismo dalle infezioni.

Questi eventi sono per la maggior parte lievi e solo temporanei. In alcuni pazienti è stato descritto un numero ridotto di tutti e 3 i tipi di cellule del sangue (globuli rossi, piastrine e globuli bianchi - pancitopenia), che ha richiesto l'interruzione del trattamento.

Poiché il lutezio (^{177}Lu) può, in qualche caso, avere effetti sulle cellule del sangue, il medico la sottoporrà a esami del sangue prima dell'inizio del trattamento e a intervalli regolari nel corso dello stesso. Si rivolga al medico se compaiono fiato corto, lividura, sanguinamento nasale, sanguinamento gengivale o se sviluppa febbre.

Durante la terapia recettoriale con peptide marcato per i tumori neuroendocrini, gli analoghi marcati della somatostatina vengono escreti dai reni. Dunque il medico la sottoporrà a un prelievo di sangue per misurare la funzione dei suoi reni prima e durante il trattamento.

Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) può causare disturbi della funzione del fegato. Durante il trattamento, il medico effettuerà un esame del sangue per tenere sotto controllo la funzione del suo fegato.

I medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) possono essere somministrati direttamente in vena attraverso un dispositivo (tubo) noto come cannula. Sono state riportate segnalazioni di fuoriuscite di fluido nel tessuto circostante (extravasazione). Informi il medico in caso di gonfiore o dolore al braccio.

Dopo avere trattato i tumori neuroendocrini con lutezio (^{177}Lu), i pazienti possono sviluppare sintomi associati al rilascio di ormoni dalle cellule tumorali, conosciuti come crisi carcinoide. Informi il medico se si sente svenire o le gira la testa o se sviluppa rossore o diarrea dopo il trattamento.

Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) può provocare la sindrome da lisi tumorale, dovuta alla rapida disgregazione delle cellule tumorali. Ciò può determinare, entro una settimana dal trattamento, risultati anomali degli esami del sangue, battito cardiaco irregolare, insufficienza renale o convulsioni. Il medico la sottoporrà ad esami del sangue per tenerla sotto controllo. Riferisca al medico l'eventuale comparsa di crampi muscolari, debolezza dei muscoli, confusione o respiro corto.

Consulti il foglio illustrativo del medicinale da marcare con EndolucinBeta per ulteriori avvertenze e precauzioni.

Bambini e adolescenti

EndolucinBeta non deve essere utilizzato direttamente nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età.

Altri medicinali e medicinali marcati con EndolucinBeta

Informi il medico nucleare se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, perché potrebbe interferire con la procedura.

Non è noto se il lutezio (^{177}Lu) cloruro possa interagire con altri medicinali perché non sono stati condotti studi specifici.

Gravidanza e allattamento

Prima della somministrazione di medicinali marcati con EndolucinBeta, deve avvisare il medico nucleare se c'è la possibilità che lei sia in gravidanza, se ha saltato una mestruazione o se sta allattando al seno.

In caso di dubbio, è importante consultare lo specialista di medicina nucleare responsabile della procedura.

Se è in gravidanza

I medicinali marcati con EndolucinBeta non devono essere somministrati durante la gravidanza.

Se sta allattando

Le sarà chiesto di sospendere l'allattamento al seno.

Chieda al medico nucleare quando può riprendere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Possono verificarsi effetti sulla sua capacità di guidare e utilizzare macchinari a causa del medicinale usato in combinazione con EndolucinBeta. Legga attentamente il foglio illustrativo di quel medicinale.

3. Come usare il medicinale marcato con EndolucinBeta

Vi sono norme severe sull'uso, sulla manipolazione e sullo smaltimento dei radiofarmaci. I medicinali marcati con EndolucinBeta saranno utilizzati solo in aree speciali e controllate. Questo medicinale sarà manipolato e le sarà somministrato solo da personale preparato e qualificato a utilizzarlo in modo sicuro. Il personale userà particolare cautela per garantire l'uso sicuro del medicinale e la terrà informata sulle loro azioni.

Il medico nucleare responsabile della procedura deciderà la quantità di medicinale marcato con EndolucinBeta da usare nel suo caso. Sarà il quantitativo minimo necessario per raggiungere il risultato appropriato, a seconda del medicinale somministrato con EndolucinBeta e dell'uso cui è destinato.

Somministrazione del medicinale marcato con EndolucinBeta e svolgimento della procedura

EndolucinBeta deve essere usato solo in combinazione con un altro medicinale (vettore o *carrier*) che sia stato specificamente sviluppato e autorizzato per essere combinato con lutezio (^{177}Lu) cloruro. La somministrazione dipenderà dal tipo di vettore. Legga attentamente il foglio illustrativo di quel medicinale.

Durata della procedura

Lo specialista di medicina nucleare la informerà in merito alla durata abituale della procedura.

Dopo la somministrazione del medicinale marcato con EndolucinBeta

Il medico nucleare le comunicherà le eventuali precauzioni particolari da adottare dopo la somministrazione del medicinale marcato con EndolucinBeta. Per qualsiasi domanda, si rivolga al medico nucleare.

Se le è stato somministrato più medicinale marcato con EndolucinBeta di quanto dovuto

Dato che il medicinale marcato con EndolucinBeta è manipolato da un medico nucleare in condizioni rigorosamente controllate, il rischio di un possibile sovradosaggio è molto limitato. Tuttavia, in caso di sovradosaggio o di un'iniezione endovenosa accidentale del prodotto non marcato, riceverà un trattamento appropriato che eliminerà il radionuclide dall'organismo.

Se ha ulteriori domande sull'uso del medicinale marcato con EndolucinBeta, si rivolga al medico nucleare responsabile della procedura.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, il medicinale marcato con EndolucinBeta può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

'Bocca secca', di natura temporanea, è stata segnalata tra i pazienti con carcinoma della prostata che venivano trattati con lutezio (¹⁷⁷Lu).

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Riduzione del numero delle cellule del sangue (piastrine, globuli rossi o globuli bianchi)
- Nausea
- Vomito

Effetti indesiderati segnalati nei pazienti trattati per tumori neuroendocrini:

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Leggera e temporanea perdita dei capelli

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Tumore del midollo osseo (sindrome mielodisplastica)
- Un ridotto numero di globuli bianchi (neutropenia)

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Tumore del midollo osseo (leucemia mieloide acuta)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Crisi carcinoide
- Sindrome da lisi tumorale (rapida disgregazione delle cellule tumorali)
- Un ridotto numero di globuli rossi, piastrine e globuli bianchi (pancitopenia)
- Bocca secca

Tumori del midollo osseo (sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta) sono stati segnalati molti anni dopo il trattamento con terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (¹⁷⁷Lu) per tumori neuroendocrini.

Dopo la somministrazione del medicinale marcato con EndolucinBeta, verrà rilasciata una certa quantità di radiazione ionizzante (radioattività) che può indurre un certo rischio di cancro e di sviluppo di difetti ereditari. In tutti i casi, il potenziale beneficio della somministrazione del medicinale marcato è superiore al rischio della radiazione.

Per maggiori informazioni, consulti il foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga allo specialista di medicina nucleare. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare EndolucinBeta

Lei non dovrà conservare questo medicinale. Questo medicinale è conservato sotto la responsabilità dello specialista in locali adeguati. La conservazione dei radiofarmaci sarà conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente allo specialista: conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

EndolucinBeta non deve essere utilizzato dopo la data e l'ora di scadenza che sono riportate sull'etichetta dopo la dicitura Scad. EndolucinBeta sarà conservato nella confezione originaria che assicura protezione dalle radiazioni.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene EndolucinBeta

- Il principio attivo è lutezio (^{177}Lu) cloruro.
Un ml di soluzione sterile contiene 40 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (ART, *activity reference time*) (corrispondenti a 10 microgrammi di lutezio (^{177}Lu) (come cloruro). (GBq: il GigaBecquerel è l'unità in cui si misura la radioattività).
- L'altro componente è acido cloridrico, diluito.

Descrizione dell'aspetto di EndolucinBeta e contenuto della confezione

EndolucinBeta è un precursore radiofarmaceutico. Si presenta come soluzione limpida e incolore in un flaconcino di vetro incolore di tipo I da 2 ml o da 10 ml con fondo a V e base piatta, chiuso rispettivamente da un tappo bromobutilico e da un sigillo in alluminio.

Ogni flaconcino è collocato in un contenitore di piombo per la schermatura protettiva ed è confezionato in un barattolo metallico e in una scatola esterna in cartone.

Il volume di un flaconcino varia da 0,075 a 3,75 ml di soluzione (corrispondente a un'attività compresa tra 3 e 150 GBq alla data e ora di riferimento). Il volume dipende dalla quantità del medicinale combinato con EndolucinBeta necessario per la somministrazione da parte del medico nucleare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Germania
Tel: + 49-89-289 139-08
info@itm.ag

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto completo di EndolucinBeta è fornito come documento separato nella confezione del medicinale, allo scopo di fornire agli operatori sanitari ulteriori informazioni scientifiche e pratiche sulla somministrazione e sull'uso di questo radiofarmaco.

Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto.