

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lutathera 370 MBq/mL soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione contiene 370 MBq di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide alla data e ora di calibrazione.

La quantità totale di radioattività per ciascun flaconcino a singola dose è di 7.400 MBq alla data e ora di infusione. Data l'attività volumetrica fissa di 370 MBq/mL alla data e ora di calibrazione, per fornire la quantità di radioattività necessaria alla data e ora di infusione, il volume della soluzione viene regolato tra 20,5 mL e 25,0 mL.

Lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) ha un'emivita di 6,647 giorni. Lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) decade ad Afnio ( $^{177}\text{Hf}$ ) stabile emettendo radiazioni  $\beta^-$ , con la maggior parte delle radiazioni  $\beta^-$  (79,3%) avente energia massima di 0,497 MeV. Il valore medio dell'energia beta è circa 0,13 MeV. Vengono anche emesse radiazioni gamma a bassa energia, ad esempio a 113 keV (6,2%) e a 208 keV (11%).

### Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 0,14 mmol (3,2 mg) di sodio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Lutathera è indicato in pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina,.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di Lutathera deve essere condotta esclusivamente da persone autorizzate a manipolare radiofarmaci in strutture cliniche appositamente designate (vedere paragrafo 6.6) e solo dopo aver sottoposto il paziente all'esame di un medico qualificato.

Prima di iniziare il trattamento con Lutathera, l'imaging recettoriale della somatostatina (scintigrafia o tomografia ad emissione di positroni [PET]) deve confermare la sovraespressione di tali recettori nel tessuto tumorale con una captazione da parte del tumore pari almeno alla normale captazione epatica (punteggio di captazione tumorale  $\geq 2$ ).

## Posologia

### *Adulti*

Il regime di trattamento raccomandato con Lutathera negli adulti consiste in 4 infusioni da 7.400 MBq ciascuna. L'intervallo consigliato tra una somministrazione e la successiva è di 8 settimane, estensibile fino a 16 settimane in caso di tossicità modificante la dose (DMT) (vedere Tabella 5).

Come forma di protezione renale, è necessario somministrare per 4 ore una soluzione di amminoacidi per via endovenosa. L'infusione della soluzione di amminoacidi deve iniziare 30 minuti prima dell'avvio dell'infusione di Lutathera.

### Soluzione di amminoacidi

La soluzione di amminoacidi può essere preparata come prodotto estemporaneo, conformemente alle buone pratiche di preparazione dell'ospedale per i prodotti medicinali sterili e secondo la formulazione specificata in Tabella 1.

**Tabella 1. Composizione della soluzione di amminoacidi standard**

<b>Composto</b>	<b>Quantità</b>
Lisina	25 g
Arginina	25 g
Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)	1 L

In alternativa, se conformi alle specifiche descritte in Tabella 2, si possono anche utilizzare alcune soluzioni di amminoacidi disponibili in commercio.

**Tabella 2. Specifiche delle soluzioni di amminoacidi disponibili in commercio**

<b>Caratteristica</b>	<b>Specifica</b>
Contenuto di lisina	tra 18 e 24 g
Contenuto di arginina	tra 18 e 24 g
Volume	da 1,5 L a 2,2 L
Osmolarità	<1.050 mOsmol

Considerando l'elevata quantità di amminoacidi e il significativo volume che le soluzioni commerciali possono richiedere per soddisfare le specifiche indicate sopra, la soluzione estemporanea è da considerare l'opzione di prima scelta, grazie al minore volume totale da infondere e alla più bassa osmolarità.

### Monitoraggio del trattamento

Prima di ogni somministrazione e durante il trattamento, è necessario effettuare test biologici per riesaminare le condizioni del paziente e, ove necessario, adattare il protocollo terapeutico (dose, intervallo di infusione, numero di infusioni).

I test di laboratorio minimi necessari prima di ogni infusione sono:

- Funzionalità epatica (alanina aminotransferasi [ALAT], aspartato aminotransferasi [ASAT], albumina, bilirubina)
- Funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina)
- Test ematologici (emoglobina [Hb], conta dei globuli bianchi, conta delle piastrine)

Questi test devono essere eseguiti almeno una volta nelle 2-4 settimane che precedono la somministrazione, e poco prima della somministrazione. Si raccomanda inoltre di eseguire questi test ogni 4 settimane per almeno 3 mesi dall'ultima infusione di Lutathera, quindi ogni 6 mesi per poter rilevare eventuali reazioni avverse ritardate (vedere paragrafo 4.8). Potrebbe essere necessario modificare il dosaggio in base ai risultati dei test.

### Modifica della dose

In alcune circostanze, potrebbe essere necessario sospendere temporaneamente il trattamento con Lutathera, adattare la dose dopo la prima somministrazione o persino interrompere definitivamente il trattamento (vedere Tabella 3 - Tabella 5 e Figura 1).

**Tabella 3. Criteri di interruzione permanente del trattamento con Lutathera**

<b>Interrompere le somministrazioni di Lutathera in pazienti che hanno subito, o che sono a rischio di una delle seguenti condizioni durante il trattamento:</b>
Grave insufficienza cardiaca (definita di grado III o IV secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA))
Gravidanza
Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale
Quando specifiche reazioni avverse a questo medicinale persistono o si ripresentano, ad esempio ematotossicità ritardata di grado 3-4 (G3-G4) (vedere Tabella 5).

**Tabella 4. Criteri di sospensione temporanea del trattamento con Lutathera**

<b>Sospendere il trattamento con Lutathera nelle seguenti condizioni:</b>	
<b>Criterio</b>	<b>Azione</b>
Manifestazione di una malattia intercorrente (ad esempio, un'infezione delle vie urinarie) che, a parere del medico, potrebbe aumentare i rischi associati alla somministrazione di Lutathera.	Sospendere temporaneamente il trattamento fino a risoluzione o stabilizzazione della malattia. Dopo la risoluzione o la stabilizzazione della malattia il trattamento potrà essere ripristinato.
Chirurgia maggiore.	Prima di somministrare Lutathera, attendere 12 settimane dalla data dell'intervento chirurgico.
Reazioni avverse maggiori o specifiche ascrivibili a Lutathera.	Vedere Tabella 5.

**Tabella 5. Istruzioni per modificare la dose**

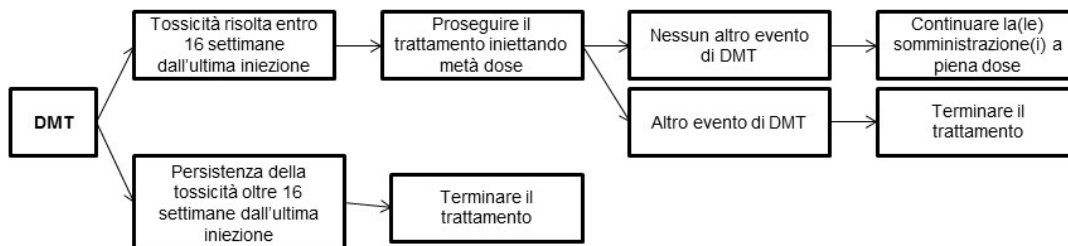
<b>Regolare il dosaggio di Lutathera per le seguenti reazioni avverse gravi come indicato in "Azione"</b>	
<b>Reazioni avverse gravi Criteri di tossicità modificante la dose (DMT)</b>	<b>Azione</b>
Trombocitopenia di grado 2 o superiore (CTCAE)**.	1. Sospendere temporaneamente il trattamento. 2. Monitorare i parametri biologici ogni 2 settimane e, ove necessario, trattare adeguatamente; in caso di insufficienza renale si raccomanda una buona idratazione se non altrimenti controindicato. a. <b>Se la tossicità osservata persiste</b> oltre 16 settimane dopo l'ultima infusione, il trattamento con Lutathera deve essere interrotto definitivamente. b. <b>Se la tossicità osservata si risolve</b> entro 16 settimane dall'ultima infusione, è possibile proseguire il trattamento con Lutathera infondendo mezza dose (3.700 MBq)*. 3. Se la mezza dose è ben tollerata (vale a dire, non vi è ricorrenza di DMT), la(e) rimanente(i) successiva(e) somministrazione(i) deve(devono) continuare
Qualsiasi tossicità ematologica di grado 3 o superiore (CTCAE) **, a eccezione di linfopenia.	
La tossicità renale è definita da una clearance della creatinina stimata <40 mL/min, o da un suo aumento del 40% rispetto al livello di creatinina sierica al basale, con una diminuzione di oltre il 40% rispetto alla clearance della creatinina al basale.	
Tossicità epatica definita come: • Bilirubinemia >3 volte il limite superiore della norma, • o ipoalbuminemia <30 g/L con ridotta protrombina ratio <70%.	
Qualsiasi altra tossicità di grado 3 o di grado 4 CTCAE** potenzialmente correlata a Lutathera.	

	a piena dose (vale a dire 7.400 MBq). Tuttavia, in caso di ricorrenza di DMT dopo il trattamento con dose dimezzata, il trattamento con Lutathera dovrà essere interrotto definitivamente.
--	--

\* L'infusione concomitante di amminoacidi viene sempre somministrata a pieno dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

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

**Figura 1. Schema delle istruzioni per modificare la dose**



### *Popolazioni speciali*

#### Anziani

L'esperienza clinica non ha individuato differenze di risposta tra pazienti anziani e pazienti più giovani. Tuttavia, dal momento che è stato descritto un aumento del rischio di ematotossicità nei pazienti anziani ( $\geq 70$  anni), è consigliabile un serrato follow-up che consenta di adattare rapidamente la dose (DMT) in questa popolazione.

#### Insufficienza renale

Poiché in tali pazienti è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni, è richiesta un'attenta valutazione dell'attività da somministrare. Poiché il profilo farmacocinetico di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min) non è stato studiato, in tali pazienti il trattamento con Lutathera è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Poiché questo medicinale è noto per essere sostanzialmente escreto dai reni, durante il trattamento i pazienti con danno renale da lieve a moderato devono essere sottoposti a un più frequente monitoraggio.

Per maggiori dettagli circa il trattamento di pazienti con insufficienza renale, vedere la Tabella 5 ai paragrafi 4.2 e 4.4.

#### Insufficienza epatica

Poiché nei pazienti con insufficienza epatica è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni, è richiesta un'attenta valutazione dell'attività da somministrare. Il profilo farmacocinetico di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide nei pazienti con insufficienza epatica grave non è stato studiato, pertanto il trattamento con Lutathera non è raccomandato in questi pazienti.

Per ulteriori dettagli sul trattamento di pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, vedere la Tabella 5 e il paragrafo 4.4.

#### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Lutathera nella popolazione pediatrica per l'indicazione di trattamento di NET-GEP (eccetto per neuroblastoma, neuroganglioblastoma e feocromocitoma).

#### Modo di somministrazione

Lutathera è per uso endovenoso. È un prodotto radiofarmaceutico pronto all'uso, solo per uso singolo.

Lutathera deve essere somministrato per infusione endovenosa lenta di circa 30 minuti in concomitanza con una soluzione di amminoacidi somministrata per infusione endovenosa collateralmente. Questo medicinale non deve essere iniettato come bolo.

La premedicazione con antiemetici deve essere avviata 30 minuti prima dell'inizio dell'infusione della soluzione di amminoacidi.

Il metodo di infusione raccomandato per la somministrazione di Lutathera è il metodo per gravità. Durante la somministrazione devono essere intraprese le misure di precauzione raccomandate (vedere paragrafo 6.6).

Lutathera deve essere infuso direttamente dal suo contenitore originale. Il flaconcino non deve essere aperto e la soluzione non deve essere trasferita in un diverso contenitore. Durante la somministrazione devono essere utilizzati solo materiali monouso.

Il medicinale deve essere infuso attraverso un catetere endovenoso inserito nella vena esclusivamente per l'infusione.

### *Requisiti*

#### Conservazione del flaconcino

- Conservare in un contenitore in polimetilmetacrilato (PMMA), un contenitore trasparente per la radioprotezione che consenta l'ispezione visiva diretta del flaconcino,
- Oppure nel contenitore di piombo con il quale viene fornito Lutathera.

#### Preparazione della sala e della strumentazione:

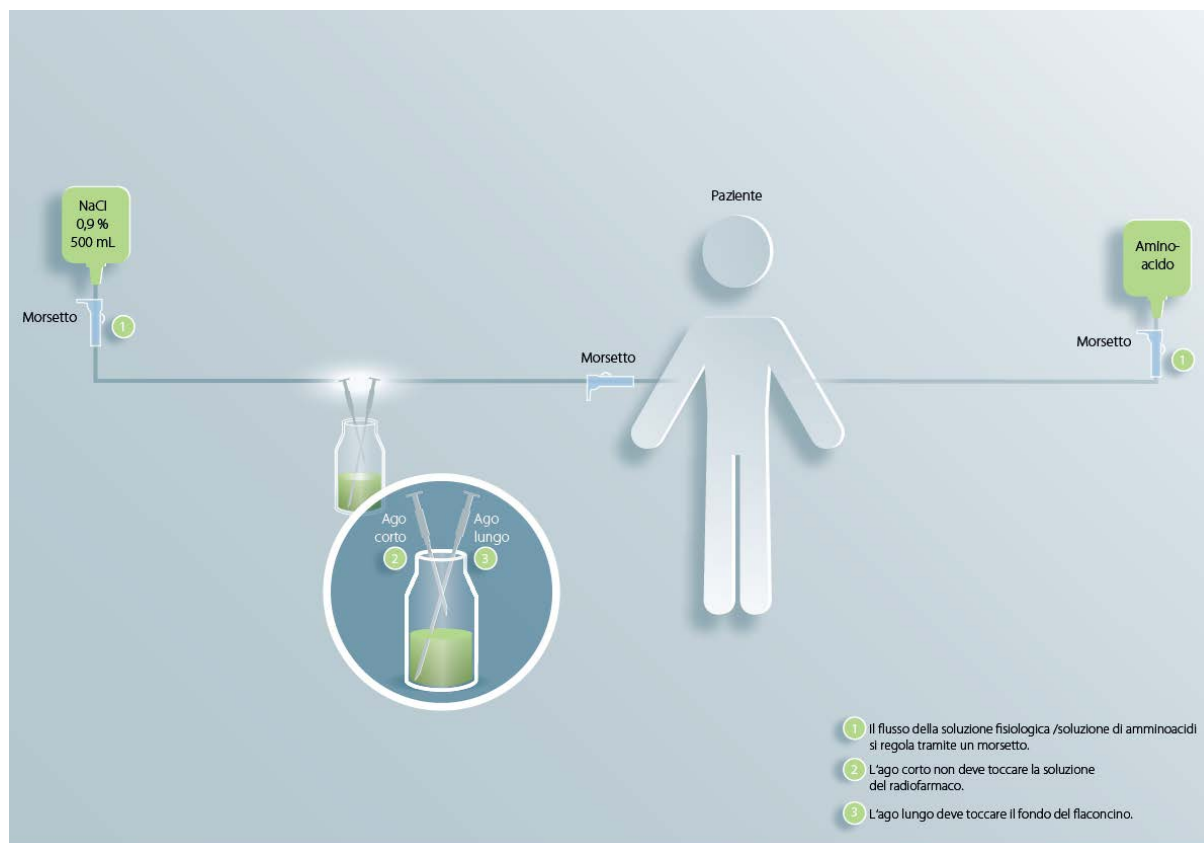
- Sala di somministrazione:
  - Per evitare possibili contaminazioni accidentali, il pavimento e gli arredi della sala devono essere ricoperti di carta assorbente
- Medicinali da somministrare:
  - 1 flaconcino di Lutathera
  - 1 sacca di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (500 mL)
  - Sacca(sacche) di soluzione di amminoacidi
  - Antiemetici
- Materiali e strumentazione di cura:
  - Due (2) aste portaflebo
  - Un (1) ago lungo (90 – 100 mm)
  - Un (1) ago corto
  - Due (2) set per infusione endovenosa per gravità dotati di morsetto di regolazione o di arresto del flusso (uno per Lutathera, uno per la somministrazione della soluzione di amminoacidi)
  - Due (2) cateteri endovenosi periferici in plastica
  - Una (1) linea di tubo sterile con morsetto di regolazione o arresto del flusso
  - Un paio di forbici (per la manipolazione del flaconcino di Lutathera)
  - Un sistema di misurazione della radioattività calibrato e un contatore Geiger per monitorare la radioattività di Lutathera

#### Procedura di connessione delle linee al flaconcino di Lutathera (vedere Figura 2):

- La linea di tubo deve essere pre-riempita con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), quindi collegata a un catetere venoso precedentemente inserito nel braccio del paziente.
- Il set di infusione deve essere collegato alla sacca di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) e pre-riempita aprendo il morsetto.
- L'ago corto deve essere inserito nel flaconcino di Lutathera, facendo in modo che non entri in contatto con la soluzione radiofarmaceutica. Tale accorgimento consente di equilibrare la pressione riducendo il rischio di fuoriuscite.
- L'ago corto deve essere quindi collegato al set di infusione pre-riempito.

- L'ago lungo deve essere collegato alla linea di tubo pre-riempita e poi inserito nel flaconcino di Lutathera, facendo in modo che entri in contatto con il fondo del flaconcino. Tale accorgimento consente di prelevare interamente la soluzione radiofarmaco.
- Il flusso della soluzione del radiofarmaco deve essere regolato utilizzando i morsetti.

**Figura 2. Metodo di infusione per gravità - schema di connessione del tubo**



#### Procedura di somministrazione (metodo per gravità)

Durante l'infusione, il flusso della soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) aumenta la pressione nel flaconcino di Lutathera, facilitando così il flusso di Lutathera nel catetere inserito nella vena periferica del paziente.

Durante l'infusione si raccomanda di monitorare attentamente i segni vitali del paziente.

1. Nelle vene periferiche del paziente devono essere inseriti i due cateteri endovenosi in plastica, un catetere per braccio.
2. I cateteri devono essere collegati ai set di infusione (uno per Lutathera, uno per la soluzione di aminoacidi).
3. La premedicazione antiemetica deve essere somministrata 30 minuti prima dell'inizio dell'infusione della soluzione di aminoacidi.
4. La somministrazione della soluzione di aminoacidi deve essere avviata 30 minuti prima dell'infusione di Lutathera, a una velocità di infusione tra 250 e 550 mL/h (secondo il tipo di soluzione). La soluzione di aminoacidi deve essere somministrata nell'arco di 4 ore. Velocità di infusione inferiori a 320 mL/h non sono raccomandate per le soluzioni commerciali. In caso di grave nausea o vomito durante l'infusione della soluzione di aminoacidi, è possibile somministrare un antiemetico di diversa classe farmacologica.
5. La radioattività nel flaconcino di Lutathera deve essere misurata immediatamente prima dell'infusione utilizzando un sistema di misurazione della radioattività calibrato.
6. L'infusione di Lutathera deve essere avviata 30 minuti dopo l'inizio dell'infusione della soluzione di aminoacidi, a una velocità di infusione di circa 400 mL/h (questa velocità di infusione è quella di riferimento e può essere adattata in base allo stato delle vene del paziente). Lutathera deve essere somministrato per un periodo di tempo compreso tra 20 e 30 minuti.

Durante l'intero processo di infusione la pressione all'interno del flaconcino deve essere mantenuta costante.

La somministrazione di Lutathera deve essere avviata aprendo prima la linea di tubo collegata alla vena periferica del paziente e poi aprendo il set di infusione collegato alla sacca di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). L'altezza dell'asta portaflebo deve essere regolata per compensare qualsiasi aumento o riduzione della pressione all'interno della fiala. Se possibile, evitare di modificare la posizione del braccio del paziente (l'estrema flessione o estensione potrebbe comportare compressione della vena).

7. Il flusso di Lutathera dal flaconcino al paziente deve essere monitorato durante tutto il corso dell'infusione. Poco dopo l'inizio dell'infusione, per verificare la presenza di Lutathera nel flusso sanguigno, si deve misurare l'emissione di radioattività sul torace del paziente con un contatore Geiger. I successivi controlli dell'emissione di radioattività devono essere eseguiti ogni 5 minuti circa a livello del torace e del flaconcino del paziente. Durante l'infusione, l'emissione di radioattività dal torace del paziente deve aumentare costantemente, viceversa quella del flaconcino di Lutathera deve diminuire.
8. Per garantire la completa somministrazione, il flaconcino di Lutathera deve essere mantenuto sotto pressione. Il livello della soluzione nel flaconcino deve rimanere costante durante l'intera infusione.  
Il controllo visivo del livello della soluzione deve essere ripetuto durante la somministrazione, tramite controllo visivo diretto (quando si utilizza il contenitore PMMA) o utilizzando un paio di pinze per maneggiare il flaconcino quando viene utilizzato il contenitore di piombo fornito.
9. L'infusione deve essere interrotta una volta verificato che la radioattività emessa dalla fiala resta stabile per diversi minuti (o dopo due misurazioni consecutive). Questo è l'unico parametro che consenta di determinare il completamento della procedura. Il volume della soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) necessaria al completamento dell'infusione può variare.
10. L'attività totale somministrata è uguale all'attività nel flaconcino prima dell'infusione meno l'attività residua presente nel flaconcino dopo l'infusione. Le misurazioni devono essere condotte con un sistema di rilevamento calibrato.

La seguente tabella riassume le procedure richieste durante il trattamento con Lutathera utilizzando il metodo per gravità:

**Tabella 6. Procedura di somministrazione della soluzione antiemetica di amminoacidi e di Lutathera**

<b>Agente somministrato</b>	<b>Ora di inizio (min.)</b>	<b>Velocità di infusione (mL/h)</b>	<b>Durata</b>
Antiemetico	0	-	bolo
Soluzione di amminoacidi, sia quella allestita estemporaneamente (1 L) che quella commerciale (da 1,5 L a 2,2 L)	30	250 – 550 (non inferiore a 320 mL/h per le soluzioni commerciali)	4 ore
Lutathera con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)	60	400	da 20 a 30 minuti

Per le istruzioni sul medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 12.

Per la preparazione del paziente, vedere il paragrafo 4.4.

Per le raccomandazioni in caso di stravasamento, vedere il paragrafo 4.4.



### 4.3 Controindicazioni

- Ipsensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza accertata o sospetta, ovvero qualora non possa essere esclusa una gravidanza (vedere il paragrafo 4.6).
- Insufficienza renale con clearance della creatinina <30 mL/min.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Pazienti con fattori di rischio

I pazienti con una delle seguenti condizioni sono più inclini a sviluppare reazioni avverse. Pertanto, durante il trattamento si raccomanda di monitorare con maggiore frequenza tali pazienti. In caso di tossicità modificante la dose, fare riferimento alla Tabella 5.

- Anomalie morfologiche del tratto renale o urinario;
- Incontinenza urinaria;
- Malattia renale cronica da lieve a moderata con clearance della creatinina  $\geq 50$  mL/min.;
- Pregressa chemioterapia;
- Tossicità ematologica maggiore o pari al grado 2 (CTCAE) prima del trattamento, tranne che per la linfopenia;
- Metastasi ossee;
- Precedenti terapie oncologiche radiometaboliche con composti con ( $^{131}\text{I}$ ) ovvero qualsiasi altra terapia che utilizza sorgenti radioattive non schermate;
- Storia clinica di altri tumori maligni, a meno che il paziente non sia stato considerato in remissione da almeno 5 anni.

Considerato il meccanismo d'azione e il profilo di tolleranza di Lutathera (vedere paragrafo 4.8), si raccomanda di non iniziare il trattamento nei seguenti casi:

- Precedente radioterapia a fasci esterni che abbia interessato più del 25% del midollo osseo;
- Grave insufficienza cardiaca definita di classe III o IV nelle classificazioni NYHA;
- Insufficienza renale con clearance della creatinina <50 mL/min;
- Funzione ematologica compromessa con Hb <4,9 mmol/L (8 g/dL), piastrine <75 g/L ( $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) o leucociti <2 g/L ( $2.000/\text{mm}^3$ ) (eccetto che per linfopenia);
- Insufficienza epatica con bilirubinemia totale >3 volte del limite superiore della norma o albuminemia <30 g/L e protrombina ratio diminuito <70%;
- Pazienti negativi al recettore della somatostatina o con lesioni viscerali miste (punteggio di captazione tumorale <2) in base all'imaging del recettore della somatostatina.

Tuttavia, se il medico decide di avviare il trattamento, devono essere fornite informazioni chiare al paziente riguardo ai rischi associati alla somministrazione di Lutathera. A discrezione del medico, la posologia può essere adattata in base allo stato del paziente.

#### Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata in rapporto al probabile beneficio. L'attività somministrata deve essere, in ogni caso, quella ragionevolmente più bassa possibile in grado di ottenere l'effetto terapeutico richiesto.

#### Protezione renale e insufficienza renale

Poiché lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide viene quasi esclusivamente eliminato attraverso il sistema renale, è obbligatorio somministrare contemporaneamente una soluzione di amminoacidi contenente gli amminoacidi L-lisina e L-arginina. La soluzione di amminoacidi contribuirà a ridurre il riassorbimento del lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide attraverso i tubuli prossimali, con conseguente riduzione significativa della dose di radiazioni renali (vedere paragrafo 4.2). Quando la raccomandata infusione concomitante di amminoacidi è stata somministrata per un periodo di 4 ore, è stata riportata una riduzione media dell'esposizione renale alla radiazione di circa il 47%.

Non è raccomandata una riduzione della quantità degli amminoacidi somministrati in caso di adattamento della dose di Lutathera.

I pazienti devono essere incoraggiati a svuotare la vescica il più frequentemente possibile durante la somministrazione degli amminoacidi e nelle ore successive alla somministrazione. La funzionalità renale, determinata dalla creatinina sierica e dalla clearance calcolata della creatinina, deve essere valutata al basale, durante, e almeno, per il primo anno dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.2). Per le informazioni sull'uso in pazienti con insufficienza renale, vedere paragrafo 4.2.

#### Insufficienza epatica

Poiché molti pazienti avviati alla terapia con Lutathera presentano metastasi epatica, può essere comune osservare pazienti con alterata funzionalità epatica al basale. Pertanto, durante il trattamento si consiglia di monitorare ALAT, ASAT, bilirubina e albumina (vedere paragrafo 4.2). Per informazioni d'uso in pazienti con insufficienza epatica, vedere paragrafo 4.2.

#### Nausea e vomito

Per evitare la nausea e il vomito dovuti al trattamento, 30 minuti prima di avviare l'infusione della soluzione di amminoacidi deve essere iniettato un bolo endovenoso di un antiemetico (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso concomitante di analoghi della somatostatina

Per controllare i sintomi della malattia, può essere necessario l'uso concomitante di analoghi freddi della somatostatina. Nei 30 giorni che precedono la somministrazione di Lutathera deve essere evitata la somministrazione di analoghi della somatostatina ad azione protratta. Se necessario, nelle 4 settimane precedenti la somministrazione di Lutathera e fino a 24 ore prima della somministrazione di Lutathera, i pazienti possono essere trattati con un analogo della somatostatina a breve durata d'azione.

#### Disturbi della funzionalità midollare e/o dell'ematocrito

A causa dei potenziali effetti indesiderati, si devono monitorare i valori dell'ematocrito al basale e durante tutto il corso del trattamento, fino a risoluzione di eventuali eventi di tossicità, (vedere paragrafo 4.2).

#### Sindrome mielodisplastica e leucemia acuta

Al termine del trattamento con Lutathera sono state osservate una sindrome mielodisplastica (MDS) a esordio tardivo e una leucemia acuta (AL) (vedere paragrafo 4.8) rispettivamente dopo circa 28 mesi (9 - 41) e dopo circa 55 mesi (32-125) dalla fine del trattamento. L'eziologia di tali neoplasie mieloidi secondarie correlate alla terapia (t-MNs) non è chiara. Sono stati ipotizzati come possibili fattori di rischio e/o fattori predittivi di MDS/AL, un'età >70 anni, la compromissione della funzionalità renale, la citopenia al basale, il numero di precedenti terapie, la pregressa esposizione ad agenti chemioterapici (specificamente agenti alchilanti) e le precedenti radioterapie.

#### Crisi ormonali

Poiché possono verificarsi crisi dovute a eccessivo rilascio di ormoni o di sostanze bioattive dopo il trattamento con Lutathera, in alcuni casi deve essere considerato il monitoraggio attraverso il ricovero notturno dei pazienti (ad es., pazienti con scarso controllo farmacologico dei sintomi). In caso di crisi ormonali, i trattamenti raccomandati sono: somministrazione endovenosa di analoghi della somatostatina a dosi elevate, di corticosteroidi, di liquidi per via endovenosa, e la correzione dei disturbi elettrolitici nei pazienti con diarrea e/o vomito.

#### Sindrome da lisi tumorale

Dopo la terapia con medicinali contenenti lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) sono stati segnalati casi di sindrome da lisi tumorale. I pazienti con una storia di insufficienza renale e un carico tumorale elevato presentano un rischio più elevato e devono essere trattati con maggiore cautela. La funzionalità renale e l'equilibrio elettrolitico devono essere valutati al basale e durante il trattamento.

#### Regole di radioprotezione

Lutathera deve essere sempre infuso attraverso un catetere endovenoso inserito appositamente a tale scopo.

Prima e durante l'infusione si deve verificare l'appropriata collocazione del catetere. Il paziente trattato con lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide deve essere tenuto lontano da altre persone durante la somministrazione e fino al raggiungimento dei limiti di emissione delle radiazioni previsti dalle leggi applicabili, solitamente entro 4-5 ore dopo la somministrazione del medicinale. Il medico di medicina nucleare deve stabilire quando il paziente può lasciare l'area controllata dell'ospedale, vale a dire il momento in cui l'esposizione alle radiazioni di terze parti non supera le soglie regolamentari.

Dopo la somministrazione di Lutathera, il paziente deve essere incoraggiato a urinare il più frequentemente possibile. Nel giorno dell'infusione e in quello seguente, allo scopo di facilitare l'eliminazione del medicinale, i pazienti devono essere sollecitati a bere notevoli quantità di acqua (1 bicchiere ogni ora). Il paziente deve essere incoraggiato anche a defecare ogni giorno e, ove necessario, ad aiutarsi con lassativi. L'urina e le feci devono essere smaltite conformemente alle norme nazionali.

A meno che non vi sia contaminazione cutanea del paziente dovuta, ad esempio, a fuoriuscite dal sistema di infusione o a incontinenza urinaria, non ci si attendono contaminazioni di radioattività della cute o della massa di materiale vomitato. Tuttavia, durante le normali cure mediche o gli esami con dispositivi medici o altri strumenti a contatto con la cute (ad es., elettrocardiogramma (ECG)), si consiglia di osservare misure di protezione base, come indossare guanti, applicare materiali/elettrodi prima di avviare l'infusione del radiofarmaco e sostituirli una volta terminate le misurazioni, e, infine, monitorare il livello di radioattività dell'apparecchiatura dopo l'uso.

Prima di dimettere il paziente, il medico specialista in medicina nucleare deve spiegarli(le) le necessarie regole di radioprotezione a cui attenersi durante le interazioni con membri della famiglia e terzi, e le precauzioni generali che il paziente deve seguire durante le attività quotidiane dopo il trattamento (come indicato nel prossimo paragrafo e nel foglio illustrativo) per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni di altre persone.

Nei 7 giorni successivi alla somministrazione di Lutathera, deve essere limitata la stretta vicinanza ad altre persone, e, nel caso di bambini e donne in gravidanza, dovrà essere limitata a meno di 15 minuti al giorno mantenendo una distanza di almeno 1 metro. I pazienti devono dormire in una camera da letto separata per un periodo di 7 giorni. Tale periodo deve essere esteso a 15 giorni in presenza di partner in gravidanza o di bambini.

#### *Misure consigliate in caso di stravasato*

Si devono indossare guanti impermeabili monouso. L'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente ed il dispositivo di somministrazione (catetere, ecc.) rimosso. Informare il medico specialista in medicina nucleare e il radiofarmacista.

Tutti i materiali del dispositivo di somministrazione devono essere conservati per potere misurare la radioattività residua, l'attività effettivamente somministrata, ed infine deve essere determinata la dose assorbita. L'area di stravasato deve essere delimitata con una penna indelebile e, se possibile, se ne deve fare una foto. Inoltre, si raccomanda di registrare il tempo e il volume stimato dello stravasato.

Per continuare l'infusione di Lutathera, è obbligatorio utilizzare un nuovo catetere, eventualmente inserendolo in un accesso venoso controlaterale.

Nessun medicinale supplementare può essere somministrato omolateralmente alla sede dello stravasato. Al fine di accelerare la dispersione del medicinale e prevenire la sua stagnazione nei tessuti, si raccomanda di aumentare il flusso sanguigno elevando il braccio interessato. A seconda del caso, deve essere presa in considerazione l'aspirazione del liquido di stravasato, un'iniezione di lavaggio con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), o l'applicazione di compresse calde o di un impacco caldo al sito di infusione per accelerare la vasodilatazione.

Si devono trattare eventuali sintomi, in particolare l'infiammazione e/o il dolore. A seconda della situazione, il medico specialista in medicina nucleare deve informare il paziente circa i rischi connessi alle lesioni da stravasato e fornire suggerimenti circa i possibili trattamenti e le necessarie esigenze di follow-up. L'area di stravasato deve essere controllata fino alla dimissione del paziente dall'ospedale. A seconda della gravità dello stravasato, l'evento deve essere dichiarato come reazione avversa.

#### Pazienti con incontinenza urinaria

Onde evitare la dispersione di contaminazione radioattiva, durante i primi 2 giorni successivi alla somministrazione di questo medicinale, si devono adottare precauzioni particolari nei pazienti con incontinenza urinaria. Ciò include la manipolazione di qualsiasi materiale eventualmente contaminato da urina.

#### Pazienti con metastasi cerebrali

Poiché non sono disponibili dati di efficacia per i pazienti con metastasi cerebrali note, in tali pazienti deve essere valutato caso per caso il rapporto beneficio/rischio.

#### Neoplasie secondarie maligne

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è collegata all'induzione del cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. La dose di radiazioni risultante dall'esposizione terapeutica può determinare una maggiore incidenza di cancro e di mutazioni geniche. In tutti i casi è necessario garantire che i rischi dovuti all'esposizione alle radiazioni siano inferiori a quelli derivati dalla malattia stessa.

#### Avvertenze speciali

Questo medicinale contiene fino a 3,5 mmol (81,1 mg) di sodio per dose. Questo deve essere tenuto in considerazione in pazienti sottoposti a dieta a basso contenuto di sodio.

Per le precauzioni relative al rischio ambientale, vedere paragrafo 6.6.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La somatostatina ed i suoi analoghi si legano competitivamente ai recettori della somatostatina. Pertanto, nei 30 giorni precedenti alla somministrazione di questo medicinale, deve essere evitata la somministrazione di analoghi della somatostatina ad azione protratta. Se necessario, i pazienti possono essere trattati con analoghi della somatostatina a breve durata d'azione per 4 settimane, fino a 24 ore precedenti la somministrazione di Lutathera.

Sussistono evidenze a favore della capacità dei corticosteroidi di indurre sottoregolazione dei recettori SST2. Pertanto, come misura cautelativa devono essere evitate ripetute somministrazioni di alte dosi di glucocorticosteroidi durante il trattamento con Lutathera. Nei pazienti con storia di uso cronico di glucocorticosteroidi deve valutare attentamente la presenza di una sufficiente espressione del recettore della somatostatina. Non è nota l'esistenza di interazioni tra i glucocorticosteroidi usati in modo intermittente per la prevenzione di nausea e vomito durante la somministrazione di Lutathera. Pertanto, l'uso di glucocorticosteroidi come trattamento antiemetico preventivo deve essere evitato. Nell'eventualità in cui precedenti trattamenti contro nausea e vomito siano insufficienti, potrà essere somministrata una singola dose di corticosteroidi, ciò a condizione che la somministrazione non avvenga prima dell'inizio dell'infusione di Lutathera o entro l'ora successiva alla sua conclusione.

L'assenza di inibizione o significativa induzione degli enzimi CYP450 umani e l'assenza di specifica interazione con la glicoproteina-P (trasportatore di efflusso), come pure con i trasportatori OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, e BCRP emerse negli studi pre-clinici, suggerisce la bassa probabilità di lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide di causare altre significative interazioni farmaco-farmaco.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

Quando è prevista la somministrazione di radiofarmaci ad una donna potenzialmente fertile, è importante determinarne l'eventuale stato di gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza fino a prova contraria. In caso di dubbio circa il potenziale stato di gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), alla paziente devono essere proposte tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili). Prima dell'uso del lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide, deve essere escluso un eventuale stato di gravidanza con un test adeguato/validato.

### Contracezione nei maschi e nelle femmine

Durante il trattamento con Lutathera, e per un periodo minimo di 6 mesi successivo alla fine del trattamento, devono essere adottate appropriate misure finalizzate a evitare gravidanze; ciò vale per pazienti di entrambi i sessi.

Non sono stati condotti studi sulla funzione riproduttiva animale con lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide. Le procedure con radionuclidi eseguite su donne in stato di gravidanza comportano l'assorbimento di dosi di radiazioni anche per il feto. A causa del rischio associato alla radiazione ionizzante, l'uso di Lutathera è controindicato durante la gravidanza, accertata o sospetta, o quando lo stato di gravidanza non sia stato comunque escluso (vedere paragrafo 4.3).

### Allattamento con latte materno

Non è noto se lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide venga escreto nel latte materno.

Non si può escludere un rischio dovuto alle radiazioni ionizzanti per i lattanti.

Durante il trattamento con questo medicinale deve essere evitato l'allattamento con latte materno. Se il trattamento con Lutathera durante l'allattamento con latte materno è necessario, il bambino deve essere prima svezzato.

### Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli animali finalizzati a determinare gli effetti di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide sulla fertilità di entrambi i sessi. Le radiazioni ionizzanti di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide possono indurre effetti tossici temporanei sulle gonadi femminili e maschili. Nel caso in cui il paziente desidera avere bambini dopo il trattamento, si raccomanda di richiedere una consultazione genetica. Prima del trattamento, è possibile parlare con i pazienti della crioconservazione dello sperma o degli ovociti.

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

Lutathera non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, prima di porsi alla guida o di utilizzare macchinari, si devono considerare le condizioni generali del paziente ed eventuali reazioni avverse al trattamento.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Lutathera si basa sui dati raccolti nei pazienti sottoposti a studi clinici (studio NETTER-1 di fase III e studio Erasmus di fase I/II in pazienti olandesi) e da programmi di uso compassionevole.

Le reazioni avverse più comuni nei pazienti che ricevono il trattamento con Lutathera sono state la nausea e il vomito, insorti all'inizio della infusione, rispettivamente nel 58,9% e nel 45,5% dei pazienti. La causalità di nausea/vomito è confusa dall'effetto emetico dell'infusione concomitante di amminoacidi somministrata per la protezione renale.

A causa della tossicità midollare di Lutathera, le reazioni avverse più attese sono state quelle correlate a tossicità ematologica: trombocitopenia (25%), linfopenia (22,3%), anemia (13,4%), pancitopenia (10,2%).

Altre reazioni avverse molto comuni includono affaticamento (27,7%) e diminuzione dell'appetito (13,4%).

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 7 in base alla frequenza e alla Classificazione per sistemi e organi (SOC - System Organ Class) secondo MedDRA. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ), e non nota (non stimabile dai dati disponibili).

**Tabella 7. Frequenza delle reazioni avverse segnalate da studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing**

Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
<b>Infezioni e infestazioni</b>			Congiuntivite Infezione del tratto respiratorio Cistite Polmonite Herpes zoster Herpes zoster oftalmico Influenza Infezioni da stafilococco Batteriemia streptococcica
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>		Citopenia refrattaria con displasia multilineare (sindrome mielodisplastica)	Leucemia mieloide acuta Leucemia acuta Leucemia mielomonocitica cronica
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Trombocitopenia <sup>2</sup> Linfopenia <sup>3</sup> Anemia <sup>4</sup> Pancitopenia	Leucopenia <sup>5</sup> Neutropenia <sup>6</sup>	Citopenia refrattaria con displasia unilineare Anemia nefrogenica Insufficienza midollare Porpora trombocitopenica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità
<b>Patologie endocrine</b>		Ipotiroidismo secondario	Ipotiroidismo Diabete mellito Crisi carcinoide Iperparatiroidismo
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Deidratazione Ipomagnesiemia Iponatriemia	Ipoglicemia Ipernatremia Ipofofatemia Sindrome da lisi tumorale Ipercalcemia Ipocalcemia Ipoalbuminemia Acidosi metabolica
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Disturbi del sonno	Ansia Allucinazione Disorientamento
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		Capogiro Disgeusia Mal di testa <sup>10</sup> Letargia Sincope	Formicolio Encefalopatia epatica Parestesia Parosmia Sonnolenza Compressione del midollo spinale
<b>Patologie dell'occhio</b>			Patologie dell'occhio
<b>Disturbi dell'orecchio e del labirinto</b>			Vertigine
<b>Patologie cardiache</b>		Elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT	Fibrillazione atriale Palpitazioni Infarto miocardico

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
			Angina pectoris Shock cardiogeno
<b>Patologie vascolari</b>		Iperensione <sup>7</sup> Arrossamento cutaneo Vampate di calore Ipotensione	Vasodilatazione Estremità fredde Pallore Ipotensione ortostatica Flebite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea	Dolore orofaringeo Versamento pleurico Aumento dell'espettorato Sensazione di soffocamento
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea Vomito	Distensione addominale Diarrea Dolore addominale Costipazione Dolore addominale superiore Dispepsia Gastrite	Bocca secca Flatulenza Ascite Dolore gastrointestinale Stomatite Ematochezia Fastidio addominale Blocco intestinale Colite Pancreatite acuta Emorragia rettale Melena Dolore addominale inferiore Ematemesi Ascite emorragica Ileo
<b>Patologie epatobiliari</b>		Iperbilirubinemia <sup>9</sup>	Diminuzione degli enzimi pancreatici Lesione epatocellulare Colestasi Congestione epatica Insufficienza epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Alopecia	Eruzione cutanea Secchezza della cute Gonfiore del viso Iperidrosi Prurito diffuso
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Dolore muscoloscheletrico <sup>8</sup> Spasmo muscolare	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Insufficienza renale acuta Ematuria Danno renale renale Proteinuria	Leucocituria Incontinenza urinaria Diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare Malattia renale Insufficienza prerenale acuta Insufficienza renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Affaticamento <sup>1</sup>	Reazione al sito di iniezione <sup>11</sup> Edema periferico Dolore al sito di somministrazione Brividi Sindrome simil-influenzale	Massa al sito di iniezione Fastidio al torace Dolore toracico Piressia Malessere Dolore Morti Sensazioni anomale
<b>Esami diagnostici</b>		Aumento della creatinemia Aumento di GGT* Aumento di ALAT** Aumento di ASAT*** Aumento di ALP**** ematica	Diminuzione della potassiemia Aumento dell'uremia Aumento dell'emoglobina glicosilata Diminuzione dell'ematocrito Proteinuria Dimagrimento Aumento della creatinfosfochinasi

Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
			ematica Aumento della lattato deidrogenasi ematica Catecolamine ematiche Aumento della proteina c-reattiva
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			Frattura della clavicola
<b>Procedure mediche e chirurgiche</b>		Trasfusione	Drenaggio della cavità addominale Dialisi Inserimento di sondino gastrointestinale Posizionamento di stent Drenaggio di ascesso Prelievo di midollo osseo Polipectomia
<b>Circostanze sociali</b>			Disabilità fisica

<sup>1</sup> Include astenia e affaticamento

<sup>2</sup> Include trombocitopenia e diminuzione della conta delle piastrine

<sup>3</sup> Include linfopenia e diminuzione della conta dei linfociti

<sup>4</sup> Include anemia e diminuzione dell'emoglobina

<sup>5</sup> Include leucopenia e diminuzione dei leucociti

<sup>6</sup> Include neutropenia e diminuzione della conta dei neutrofilii

<sup>7</sup> Include ipertensione e crisi ipertensiva

<sup>8</sup> Include artralgia, dolore delle estremità, mal di schiena, dolore osseo, dolore al fianco, dolore muscoloscheletrico del torace e dolore al collo

<sup>9</sup> Include aumento della bilirubinemia e iperbilirubinemia

<sup>10</sup> Include mal di testa ed emicrania

<sup>11</sup> Include reazione al sito di iniezione, ipersensibilità al sito di iniezione, indurimento del sito di iniezione, gonfiore del sito di iniezione

\* Aumento della gamma-glutamilttransferasi

\*\* Alanina aminotransferasi

\*\*\* Aspartato aminotransferasi

\*\*\*\* Fosfatasi alcalina

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### *Tossicità del midollo osseo*

La tossicità del midollo osseo (mielo-/ematossicità) si è manifestata con riduzioni reversibili/transitorie delle conte ematiche di tutte le linee linfocitarie (citopenie in tutte le combinazioni, vale a dire pancitopenia, bicitopenia, monocitopenia isolata - anemia, neutropenia, linfocitopenia e trombocitopenia). Nonostante sia stata riportata una significativa deplezione selettiva delle cellule-B, dopo la radioterapia recettoriale con peptidi marcati (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy*, PRRT) non è stato osservato alcun aumento del tasso di incidenza delle complicanze infettive.

A seguito del trattamento con Lutathera, sono stati segnalati casi di patologie ematologiche irreversibili, vale a dire neoplasie ematiche premaligne e maligne (sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta).

#### *Nefrotossicità*

Lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide viene escreto dal rene.

Il progressivo deterioramento a lungo-termine della funzione di filtrazione glomerulare dimostrata negli studi clinici, conferma che la nefropatia correlata a Lutathera è una patologia renale cronica che si sviluppa progressivamente per mesi o anni dopo l'esposizione. Prima del trattamento con Lutathera nei pazienti con insufficienza renale da lieve e moderata, si raccomanda di valutare il rapporto beneficio/rischio individuale. Per ulteriori dettagli, vedere i paragrafi 4.2 (Tabella 3) e 4.4. L'uso di Lutathera è controindicato in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.3).



### *Crisi ormonali*

Raramente sono state osservate crisi ormonali correlate al rilascio di sostanze bioattive (probabilmente dovute a lisi di cellule tumorali neuroendocrine), che comunque si sono risolte dopo adeguato trattamento medico (paragrafo 4.4).

### Segnalazione di 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**

Poiché questo medicinale viene fornito come prodotto a "singola dose" e "pronto all'uso" contenente una quantità di radioattività predefinita, il sovradosaggio con Lutathera è improbabile. In caso di sovradosaggio è prevedibile un aumento della frequenza delle reazioni avverse correlate a radiotossicità.

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni con Lutathera, ove possibile, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta stimolando l'escrezione corporea del radionuclide tramite diuresi forzata e frequente svuotamento della vescica nel corso delle prime 48 ore dopo l'infusione. In tali circostanze, è utile calcolare l'effettiva dose applicata.

Ogni settimana, nelle successive 10 settimane, devono essere effettuati i seguenti controlli:

- Monitoraggio ematologico: globuli bianchi, piastrine ed emoglobina
- Monitoraggio ematochimico: creatinina e glicemia sieriche.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri radiofarmaci terapeutici, codice ATC: V10XX04

#### Meccanismo d'azione

Lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide ha un'alta affinità per i recettori di sottotipo 2 (sst2) della somatostatina. Si lega alle cellule maligne che sovraesprimono i recettori sst2.

Lutezio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) è un radionuclide a emissione  $\beta^-$  con profondità massima di penetrazione nel tessuto di 2,2 mm (profondità media di penetrazione 0,67 mm), sufficiente per uccidere cellule tumorali target con limitato effetto sulle cellule normali vicine.

#### Effetti farmacodinamici

Alla concentrazione utilizzata (circa 10  $\mu\text{g/mL}$  in totale, sia per la forma libera sia per quella marcata), il peptide oxodotreotide non esercita alcun effetto farmacodinamico clinicamente rilevante.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio NETTER-1 di fase III, uno studio multicentrico stratificato, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, controllato con comparatore attivo, ha confrontato il trattamento con Lutathera (4 dosi da 7.400 MBq ogni 8 settimane), co-somministrato con una soluzione di aminoacidi più la migliore terapia di supporto (BSC; 30 mg di octreotide a rilascio a lunga durata [LAR] ogni 4 settimane per il controllo dei sintomi, sostituito da octreotide a rilascio a breve durata negli intervalli di 4 settimane prima della somministrazione di Lutathera) per la dose elevata di (LAR) (60 mg ogni 4 settimane) in pazienti con tumori carcinoidi dell'intestino medio, progressivi, inoperabili, positivi al recettore della somatostatina. L'endpoint primario dello studio è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata secondo criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST 1.1), basata su una valutazione radiologica indipendente. Gli endpoint secondari hanno incluso tasso di risposta obiettiva

(ORR), sopravvivenza globale (OS), tempo alla progressione tumorale (TTP), sicurezza e tollerabilità del medicinale, e qualità della vita (QoL).

Duecento trentuno (231) pazienti sono stati randomizzati per ricevere Lutathera (n = 117) o octreotide LRT (n = 114). Dati demografici, pazienti e caratteristiche della malattia erano molto bilanciati tra i gruppi, con età mediana di 64 anni e 82,1% di pazienti caucasici nella popolazione generale.

Al momento dell'analisi statistica della PFS finale secondo protocollo (data di cut-off 24 luglio 2015), il numero di progressioni della malattia o di decessi confermati centralmente è stato di 21 eventi nel braccio Lutathera e di 70 eventi nel braccio octreotide LAR (Tabella 8). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata significativamente diversa ( $p < 0,0001$ ) tra i gruppi in trattamento. Al momento dell'analisi, non è stata raggiunta la mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) per Lutathera, mentre quello per octreotide LAR è stata di 8,5 mesi. Il rischio relativo per Lutathera è stato di 0,18 (IC 95%: 0,11 - 0,29), indicando una riduzione dell'82% del rischio di progressione della malattia o morte per un paziente in trattamento con Lutathera rispetto a octreotide LAR.

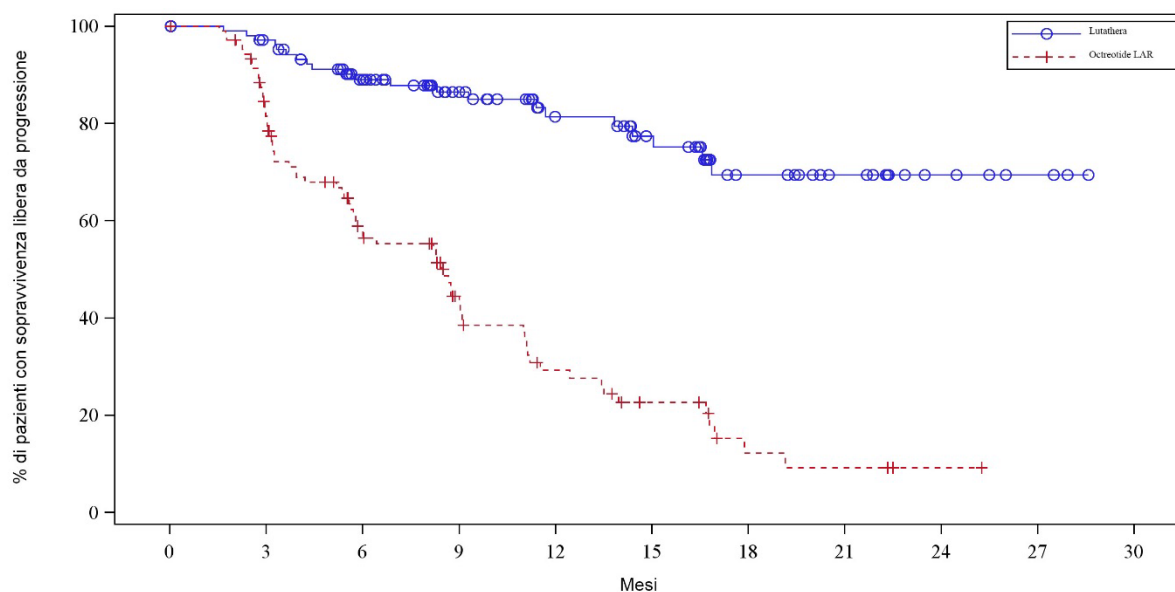
**Tabella 8. Sopravvivenza libera da progressione (PFS) osservata nello studio NETTER-1 di fase III in pazienti con carcinoma progressivo dell'intestino medio – data di cut-off 24 luglio 2015 (set di analisi completo (Full Analysis Set, FAS), N=229)**

	Trattamento	
	Lutathera	Octreotide LAR
N	116	113
Pazienti con eventi	21	70
Pazienti statisticamente censurati	95	43
Mediana mesi (IC-95%)	Non raggiunta	8.5 (5.8; 9.1)
Valore-p del test Log-rank	<0,0001	
Rischio relativo (IC-95%)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: numero di pazienti, IC: intervallo di confidenza.

Il grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (PFS) per il set di analisi completo (FAS) alla data di cut-off 24 luglio 2015 è riportato in Figura 3.

**Figura 3. Curve Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) di pazienti con carcinoma progressivo dell'intestino medio - data di cut-off 24 luglio 2015 (studio NETTER-1 di fase III; FAS, N=229)**



Alla data di cut-off per l'analisi statistica post-hoc (30 giugno 2016), il numero di progressioni o di decessi correlati alla malattia e confermati centralmente è stato di 30 eventi nel braccio con Lutathera e di 78 eventi nel braccio con octreotide LAR (Tabella 9). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) ha differito significativamente ( $p < 0,0001$ ) tra i gruppi di trattamento. Il valore mediano di sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stato di 28,4 mesi per Lutathera e di 8,5 mesi per octreotide LAR. Il rischio relativo per Lutathera è stato di 0,21 (95% IC: 0,14 - 0,33), indicando con ciò una riduzione del 79% del rischio di progressione della malattia o di morte per un paziente in trattamento con Lutathera rispetto a octreotide LAR.

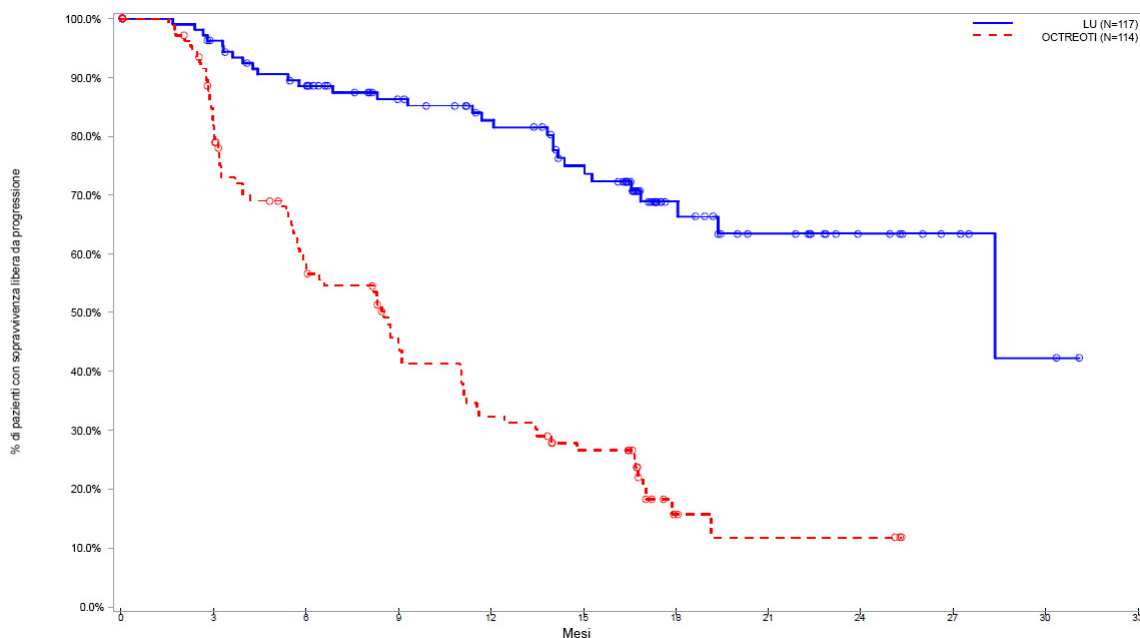
**Tabella 9. Sopravvivenza libera da progressione (PFS) osservata nello studio di fase III NETTER-1 in pazienti con carcinoma progressivo dell'intestino medio – data di cut-off 30 giugno 2016 (set di analisi completo (FAS), N=231)**

	Trattamento	
	Lutathera	Octreotide LAR
N	117	114
Pazienti con eventi	30	78
Pazienti censiti	87	36
Mediana mesi (IC-95%)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valore-p del test dei ranghi-logaritmici	<0,0001	
Rischio relativo (IC-95%)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: numero di pazienti, IC: intervallo di confidenza.

Il grafico di Kaplan-Meier relativo al set di analisi completo (FAS) alla data di cut-off del 30 giugno 2016 è riportato in Figure 4.

**Figure 4. Curve Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) di pazienti con carcinoma progressivo dell'intestino medio – data di cut-off 30 giugno 2016 (studio di fase III NETTER-1; FAS, N=231)**



Riguardo alla sopravvivenza globale (OS), al momento dell'analisi ad interim (24 luglio 2015) sono stati registrati 17 decessi nel braccio con Lutathera e 31 decessi nel braccio con octreotide LAR a 60 mg. Il rischio relativo è stato di 0,459 a favore di Lutathera, che però non ha raggiunto il livello di significatività per l'analisi *ad interim* (Rischio relativo (HR) 99,9915% IC: 0,140, 1,506). Il valore mediano di sopravvivenza globale (OS) è stato di 27,4 mesi nel braccio con octreotide LAR, mentre non è stato raggiunto nel braccio con Lutathera. Un aggiornamento condotto a distanza di circa un

anno (30 giugno 2016) ha mostrato una tendenza simile, con 28 decessi nel braccio con Lutathera e 43 nel braccio con octreotide LAR a 60 mg, un rischio relativo (HR) di 0.536, e una sopravvivenza globale (OS) mediana di 27,4 mesi nel braccio con octreotide LAR e ancora non raggiunto nel braccio con Lutathera. L'analisi finale di sopravvivenza globale (OS) è prevista dopo 158 decessi cumulativi.

La qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) è stata valutata tramite il questionario sulla qualità della vita dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro (EORTC QLQ-C30) (strumento generico) e il relativo modulo per i tumori neuroendocrini (EORTC QLQ-GI.NET-21). I risultati indicano un miglioramento generale della qualità della vita correlata alla salute complessiva fino a 84 settimane nei pazienti nel braccio di trattamento con Lutathera rispetto ai pazienti nel braccio Octreotide LAR.

Lo studio Erasmus di fase I/II è stato uno studio in aperto, monocentrico, a braccio singolo per valutare l'efficacia di Lutathera (7.400 MBq somministrati per 4 volte ogni 8 settimane) in co-somministrazione con una soluzione di amminoacidi in pazienti con tumori positivi al recettore della somatostatina. L'età media dei pazienti arruolati nello studio è stata di 58,4 anni. La maggior parte dei pazienti era di nazionalità olandese (811), mentre i restanti (403) provenivano da vari Paesi europei e non-europei. L'analisi principale è stata condotta su 811 pazienti olandesi con diversi tipi tumorali positivi al recettore della somatostatina. Il tasso di risposta obiettivo (ORR) (che include la risposta completa (CR) e la risposta parziale (PR) secondo i criteri di RECIST) e la durata della risposta (DoR) relativi al set di analisi completo (FAS) della popolazione olandese con NET gastroenteropancreatici (GEP) e bronchiali (360 pazienti), e per tipo di tumore, sono presentati in Tabella 10.

**Tabella 10. Migliore risposta, tasso di risposta obiettivo (ORR) e durata della risposta (DoR) osservati nello studio Erasmus di fase I/II nei pazienti olandesi con NET GEP e bronchiali (FAS, N = 360)**

Tipo di tumore	N	Risposta completa (CR)		Risposta parziale (PR)		Malattia stabile (SD)		Tasso di risposta obiettivo (ORR)			Durata della risposta (DoR) (mesi)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	IC 95%	Mediana	IC 95%	
Tutti*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Bronchiale	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Pancreatico	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Intestino anteriore**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Intestino medio	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Intestino posteriore	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

CR = risposta completa; PR = risposta parziale; SD = malattia stabile; ORR = tasso di risposta obiettivo (CR + PR); DoR = durata della risposta

\* Comprende intestino anteriore, medio e posteriore; \*\* NET dell' intestino anteriore diversi da quelli bronchiali e pancreatici

Il valore mediano complessivo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) per il set d'analisi completo (FAS) della popolazione olandese con NET GEP e bronchiali (360 pazienti), e per tipo di tumore, sono riportati in Tabella 11.

**Tabella 11. Sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS) osservati nello studio Erasmus di fase I/II nei pazienti olandesi con NET GEP e bronchiali (FAS, N = 360)**

		Sopravvivenza libera da progressione (PFS)			Sopravvivenza globale (OS)		
		Tempo (mesi)			Tempo (mesi)		
		Mediana	IC 95%		Mediana	IC 95%	
Tutti*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronchiale	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancreatico	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Intestino anteriore**	12	43,9	10,9			21,3	
Intestino medio	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Intestino posteriore	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = sopravvivenza libera dalla progressione; OS = sopravvivenza globale

\* Comprende intestino anteriore, medio e posteriore; \*\* NET dell' Intestino anteriore diversi da quelli bronchiali e pancreatici

Nello studio Erasmus di fase I/II 188 pazienti (52%) hanno ricevuto e 172 (48%) non hanno ricevuto la terapia concomitante con octreotide LAR durante il trattamento con Lutathera. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa della sopravvivenza libera da progressione (PFS) tra il sottogruppo di pazienti che non ha ricevuto octreotide LAR (25,4 mesi [IC 95% 22,8 - 30,6]) rispetto al sottogruppo che ha ricevuto il trattamento concomitante con octreotide LAR (30,9 mesi [IC 95% 25,6 – 34,8]) (p = 0,747).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lutathera in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di NET-GEP (eccetto per neuroblastoma, neuroganglioblastoma, e feocromocitoma). Vedere paragrafo 4.2.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il medicinale viene somministrato per via endovenosa ed è immediatamente e completamente biodisponibile.

### Captazione da parte degli organi

Dopo 4 ore dalla somministrazione, il profilo di distribuzione di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide mostra una rapida captazione in reni, lesioni tumorali, fegato, milza, e, in alcuni pazienti, in ipofisi e tiroide. La co-somministrazione di una soluzione di amminoacidi riduce la captazione renale, migliorando l'eliminazione della radioattività (vedere paragrafo 4.4). Studi di biodistribuzione mostrano che lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide viene rapidamente eliminato dal torrente ematico.

Un'analisi effettuata sul plasma umano per determinare l'entità del legame con le proteine plasmatiche di un composto non-radioattivo (lutezio ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotretotide) ha mostrato che circa il 50% del composto è legato alle proteine plasmatiche.

Non è stata osservata transchelazione di lutezio da lutezio ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotretotide nelle proteine sieriche.

### Biotrasformazione

Esiste l'evidenza proveniente dall'analisi di campioni di urina di 20 pazienti inclusi nel sub-studio di dosimetria, farmacocinetica e ECG dello studio NETTER-1 di fase III, che lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide viene scarsamente metabolizzato e che viene principalmente escreto come composto intatto attraverso la via renale.

Le analisi di cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) su campioni di urina raccolti fino a 48 ore dopo l'infusione hanno mostrato che la purezza radiochimica di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide è prossima a 100% nella maggior parte dei campioni analizzati (con il più basso grado di purezza radiochimica maggiore di 92%), con ciò indicando che il composto viene eliminato con le urine essenzialmente come composto intatto.

Tale evidenza conferma quanto precedentemente osservato nello studio Erasmus di fase I/II, in cui l'analisi di HPLC di un campione di urina raccolto 1 ora dopo la somministrazione di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ )

oxodotreotide da un paziente che stava ricevendo 1,85 MBq di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide, ha evidenziato che la principale aliquota del composto (91%) è stata escreta intatta. Tali evidenze sono supportate dai dati del metabolismo *in vitro* in epatociti umani, nei quali non si è osservata alcuna degradazione metabolica di lutezio ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotide.

#### Eliminazione

In base ai dati raccolti durante gli studi Erasmus di fase I/II e NETTER-1 di fase III, lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide viene primariamente eliminato per escrezione renale: circa il 60% del medicinale viene eliminato con le urine entro 24 ore, e circa il 65% entro 48 ore dalla somministrazione.

#### Pazienti anziani

Non è stato determinato il profilo farmacocinetico nei pazienti anziani ( $\geq 75$  anni). Nessun dato disponibile.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi tossicologici sui ratti hanno dimostrato che una singola iniezione endovenosa fino a 4.550 MBq/kg è stata ben tollerata senza occorrenza di decessi. Testando il composto freddo (lutezio ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotide non radioattivo) dopo singola iniezione endovenosa in ratti e cani a dosi fino a 20.000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (ratti) e 3.200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (cani), il composto è risultato ben tollerato in entrambe le specie senza occorrenza di decessi. Non è stata osservata tossicità con quattro somministrazioni ripetute, una ogni 2 settimane, del componente freddo alla dose di 1.250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  nei ratti e di 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  nei cani.

Questo medicinale non è destinato alla somministrazione regolare o continuativa.

Non sono stati condotti studi di mutagenicità né studi di carcinogenesi a lungo termine.

I dati non-clinici relativi al componente freddo (lutezio ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotide non radioattivo) basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta e genotossicità, non hanno rivelato specifici rischi per gli esseri umani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido acetico  
Sodio acetato  
Acido gentisico  
Acido ascorbico  
Acido pentetico  
Sodio cloruro  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 4.2.

### **6.3 Periodo di validità**

72 ore dalla data e ora di calibrazione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per la protezione anti-radiazioni ionizzanti (schermatura di piombo).

La conservazione dei radiofarmaci deve essere conforme alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro Tipo I, incolore, chiuso con un tappo in gomma bromobutile e sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene un volume che varia da 20,5 a 25,0 mL di soluzione, corrispondente a un'attività di 7.400 MBq alla data e ora di infusione.

Il flaconcino è racchiuso all'interno di un contenitore in piombo per la schermatura protettiva.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo per uso singolo.

### Avvertenze generali

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

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare le norme di radioprotezione e i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate adeguate precauzioni di asepsi.

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

Se, in qualsiasi momento durante la preparazione di questo medicinale viene compromessa l'integrità del contenitore e del flaconcino, il prodotto non deve essere utilizzato.

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

Durante la manipolazione del medicinale è necessario indossare guanti impermeabili e adottare le opportune tecniche di asepsi.

La somministrazione di radiofarmaci pone rischi per altre persone derivanti dall'irradiazione all'esterno o da versamento di urine, vomito, ecc. Pertanto, devono essere adottate le precauzioni di protezione dalle radiazioni previste dalle normative nazionali.

I tassi di dosaggio di superficie e la dose accumulata dipendono da molti fattori. Le rilevazioni di radioattività sul sito di lavoro e durante le procedure sono di importanza critica e devono essere condotte per determinare in modo più preciso e istruttivo la dose complessiva al personale. Il personale sanitario deve limitare il tempo di stretta vicinanza con pazienti sottoposti a iniezione di Lutathera. È consigliabile utilizzare sistemi monitor per monitorare i pazienti. Considerata la emivita di ( $^{177}\text{Lu}$ ), è particolarmente raccomandato evitare contaminazioni interne. È necessario utilizzare guanti protettivi di alta qualità (lattice/nitrile) onde evitare qualsiasi contatto diretto con il radiofarmaco (flaconcino/siringa). Per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni, rispettare sempre i principi di tempo, distanza e schermatura (riducendo la manipolazione del flaconcino e utilizzando il materiale già fornito dal produttore).

Questa preparazione può indurre una dose di radiazioni relativamente elevata nella maggior parte dei pazienti. La somministrazione di 7,400 MBq può costituire un rischio significativo per l'ambiente. In rapporto al livello di attività somministrata, tutto ciò può rappresentare motivo di preoccupazione per i famigliari più prossimi dei pazienti sottoposti a trattamento o, in generale, per ogni altra persona, pertanto devono essere rispettate le norme di radioprotezione (paragrafo 4.4). Al fine di evitare contaminazioni, devono essere adottate opportune precauzioni in conformità alle normative nazionali riguardanti l'attività eliminata dai pazienti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alle vigenti normative locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
Francia

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

EU/1/17/1226/001

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2017

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## 11. DOSIMETRIA

Le seguenti conclusioni sul trattamento con Lutathera sono state determinate dalle valutazioni della dosimetria delle radiazioni eseguite negli studi clinici:

- L'organo critico è il midollo osseo, tuttavia, con la dose raccomandata cumulativa di Lutathera di 29.600 MBq (4 somministrazioni di 7.400 MBq), non è stata osservata alcuna correlazione tra la tossicità ematologica e la radioattività totale somministrata o la dose assorbita dal midollo osseo sia nello studio Erasmus di fase I/II che nello studio NETTER-1 di fase III.
- Il rene non è un organo critico se viene condotta una co-infusione di un'appropriata soluzione di amminoacidi.

Complessivamente, i risultati di analisi dosimetrica condotti nel sub-studio di dosimetria dello studio NETTER-1 di fase III e nello studio Erasmus di fase I/II sono coerenti tra loro e indicano che il regime di dosaggio di Lutathera (4 somministrazioni di 7.400 MBq) è sicuro.

**Tabella 12. Dose assorbita stimata di lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretotide nello studio NETTER-1 di fase III (output Olinda)**

Organo	Dose assorbita dall'organo (mGy/MBq) (n = 20)	
	Media	Deviazione standard (SD)
Ghiandole surrenali	0,04	0,02
Cervello	0,03	0,02
Mammelle	0,03	0,01
Parete della colecisti	0,04	0,02
Parete del tratto inferiore dell'intestino crasso	0,03	0,02
Intestino tenue	0,03	0,02



Organo	Dose assorbita dall'organo (mGy/MBq) (n = 20)	
	Media	Deviazione standard (SD)
Parete gastrica	0,03	0,02
Parete del tratto superiore dell'intestino crasso	0,03	0,02
Parete cardiaca	0,03	0,02
Reni	0,65	0,29
Fegato	0,49	0,62
Polmoni	0,03	0,01
Muscolo	0,03	0,02
Ovaie**	0,03	0,01
Pancreas	0,04	0,02
Midollo rosso	0,03	0,03
Osteoblasti	0,15	0,27
Cute	0,03	0,01
Milza	0,85	0,80
Testicoli*	0,03	0,02
Timo	0,03	0,02
Tiroide	0,03	0,02
Parete della vescica	0,45	0,18
Utero**	0,03	0,01
Corpo intero	0,05	0,03

\*n=11 (solo pazienti maschi)

\*\*n=9 (solo pazienti femmine)

La dose di radiazione a specifici organi, che possono essere diversi da quelli target della terapia, può essere influenzata in modo significativo da cambiamenti fisiopatologici indotti dal processo di malattia. Ciò deve essere preso in considerazione durante l'uso delle seguenti informazioni.

## 12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

### Controllo qualità

Prima dell'uso, la soluzione deve essere controllata visivamente per verificare eventuali danni o contaminazioni, e si devono utilizzare solo soluzioni limpide prive di particelle visibili. L'ispezione visiva deve essere condotta sotto schermatura di protezione anti-radiazioni. Il flaconcino non deve essere aperto.

Se, in qualsiasi momento durante la preparazione di questo medicinale, venisse compromessa l'integrità del flaconcino, il prodotto non deve essere utilizzato.

Prima dell'infusione deve essere misurata la quantità di radioattività nel flaconcino utilizzando un adeguato sistema di calibrazione della radioattività per confermare che l'effettiva quantità di radioattività da somministrare corrisponda a quella prevista al tempo di infusione.

Qualsiasi aliquota di medicinale non utilizzato e i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (vedere paragrafo 6.6).

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



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI 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. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

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

## **B. 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 dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **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).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Lutathera in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità competente nazionale il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di diffusione, e ogni altro aspetto del programma.

Il programma educativo è finalizzato ad aumentare la consapevolezza del paziente sul rischio di radiotossicità dovuto all'esposizione professionale o involontaria alla terapia recettoriale con peptidi radiomarcanti (PRRT), oltre che a fornire informazioni circa le necessarie precauzioni da adottare per limitare di esporre inutilmente sé stessi e altri a radiazioni.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che, in tutti gli Stati membri in cui Lutathera viene commercializzato, ogni paziente candidato alla somministrazione di Lutathera/ogni persona che lo(la) assiste abbiano accesso al materiale didattico del paziente, contenente:

- Il foglio illustrativo
- La Guida del paziente

La **Guida del paziente** conterrà i seguenti elementi chiave:

- Una breve introduzione al trattamento e alla procedura di somministrazione
- Informazioni sulle precauzioni che il paziente deve adottare prima, durante e dopo la procedura di somministrazione, in ospedale e a casa, per limitare l'inutile esposizione alle radiazioni di sé stessi e delle persone a séprossime.
- Informazioni relative a possibili gravi effetti collaterali derivabili dalla terapia recettoriale con peptidi radiomarcanti (PRRT), durante o dopo il trattamento, e l'avvertimento di segnalare al medico qualsiasi effetto collaterale.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### CONTENITORE SCHERMATO IN PIOMBO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lutathera 370 MBq/mL soluzione per infusione  
Lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 mL contiene 370 MBq di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide alla data e ora di calibrazione.  
Attività volumica alla data e ora di calibrazione: 370 MBq/mL - {GG/MM/AAAA/hh:mm UTC}

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico, sodio acetato, acido gentsico, acido ascorbico, acido pentetico, sodio cloruro 9 mg/mL iniettabile, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione  
Flaconcino n.: {X}  
Volume: {Y} mL  
Attività alla data e ora di infusione: {Z} MBq - {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Flaconcino a dose singola.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso.

#### 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:mm UTC}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per la protezione anti-radiazioni ionizzanti (schermatura di piombo).

**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 da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

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

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

EU/1/17/1226/001

**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 DALL'UOMO**

Non pertinente.

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

**Flaconcino**

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

Lutathera 370 MBq/mL soluzione per infusione  
Lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide  
Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Flaconcino a dose singola.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {GG MM AAAA hh:mm UTC}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Flaconcino n.: {X}  
Volume: {Y} mL  
Attività volumica alla data e ora della calibrazione: 370 MBq/mL - {GG/MM/AAAA hh: mm UTC}  
Attività alla data e ora di infusione: {Z} MBq - {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}

**6. ALTRO**



**Produttore**

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

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

Italia

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

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

### Lutathera 370 MBq/mL soluzione per infusione Lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

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

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è Lutathera e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Lutathera
3. Come si usa Lutathera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lutathera
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Lutathera e a cosa serve**

Lutathera è un medicinale radiofarmaceutico utilizzato per il trattamento di alcuni tumori (tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici) che non possono essere completamente rimossi dal corpo per via chirurgica, che si sono diffusi nel corpo (metastatici) e che non rispondono più al trattamento in atto. Affinché il medicinale sia efficace, le cellule del tumore devono possedere recettori per la somatostatina sulla propria superficie. Lutathera si lega a tali recettori ed emette la radioattività direttamente nelle cellule tumorali, causandone la morte.

L'uso di Lutathera comporta l'esposizione a piccole dosi di radioattività. Il suo medico e il medico specialista in medicina nucleare hanno ritenuto che i benefici provenienti dalla procedura con il radiofarmaco siano superiori ai rischi connessi alle radiazioni.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Lutathera**

##### **Non usi Lutathera**

- se è allergico a lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza
- se i suoi reni sono gravemente danneggiati

##### **Avvertenze e precauzioni**

Discuta con il medico prima di ricevere Lutathera poiché tale medicinale potrebbe causare:

- tumore secondario del sangue (sindrome mielodisplastica o leucemia acuta) che può raramente manifestarsi alcuni anni dopo aver completato il trattamento di Lutathera.

Faccia particolare attenzione con Lutathera

- se il rene o il tratto urinario non sono correttamente sviluppati

- se soffre di incontinenza urinaria
- se ha una malattia renale cronica da lieve a moderata
- se ha precedentemente ricevuto un trattamento anti-cancro (chemioterapia)
- se ha le conte ematologiche lievemente alterate
- se ha metastasi ossee
- se ha ricevuto una precedente terapia con radionuclide
- se ha avuto altri tipi di cancro negli ultimi 5 anni

La terapia con Lutathera (lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide) può provocare la sindrome da lisi tumorale, a causa della rapida disgregazione delle cellule tumorali. Questo può causare risultati anormali dei test ematici, battito cardiaco irregolare, insufficienza renale o convulsioni entro una settimana dal trattamento. Il medico eseguirà esami del sangue per monitorarla per questa sindrome. Informi il medico se manifesta crampi muscolari, debolezza muscolare, confusione o respiro affannoso.

A meno che il medico non ritenga che il beneficio clinico proveniente dal trattamento superi i possibili rischi connessi, non le verrà somministrato questo medicinale:

- se ha ricevuto una precedente radioterapia esterna su più del 25% del midollo osseo
- se il suo cuore è gravemente danneggiato
- se le sue conte ematologiche sono gravemente alterate
- se il suo fegato è gravemente danneggiato
- se il suo tumore evidenzia una scarsa presenza di recettori per la somatostatina

### **Bambini e adolescenti**

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale non sono ancora state stabilite nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Se lei ha meno di 18 anni si rivolga al medico specialista in medicina nucleare.

### **Altri medicinali e Lutathera**

A causa di possibili interferenze con il trattamento informi il medico specialista in medicina nucleare di qualsiasi altro medicinale che stia assumendo, compresi gli analoghi della somatostatina, glucocorticoidi (noti anche come corticosteroidi). Nel caso stia assumendo analoghi della somatostatina, le potrebbe essere richiesto di interrompere e/o adattare il suo trattamento per un breve periodo di tempo.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico specialista in medicina nucleare prima della somministrazione di questo medicinale.

Lutathera è controindicato nelle donne in gravidanza. Durante il trattamento con questo medicinale deve essere evitato l'allattamento con latte materno. Qualora fosse indispensabile somministrare il trattamento con Lutathera durante l'allattamento con latte materno, si dovrà prima svezzare il neonato. Deve informare il medico specialista in medicina nucleare prima della somministrazione di Lutathera se vi è la possibilità che lei sia in stato di gravidanza, se ha saltato il ciclo mestruale o se sta allattando con latte materno.

In caso di dubbi, è importante consultare il medico specialista in medicina nucleare che presiederà alla procedura.

Durante il trattamento con Lutathera e per un periodo di almeno 6 mesi successivo alla fine del trattamento, devono essere adottate appropriate misure per evitare una gravidanza. Tale prescrizione vale per pazienti di entrambi i sessi.

### **Fertilità**

Le radiazioni ionizzanti del medicinale possono diminuire la fertilità. Qualora si desiderasse una gravidanza dopo il trattamento, si raccomanda di richiedere una consultazione genetica. Prima del trattamento, potrebbe esserle offerto di sottoporre il suo sperma o i suoi ovociti a crioconservazione.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che Lutathera influisca sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, per valutare le capacità di guida o di impiego di macchinari, si deve prendere in considerazione lo stato delle sue condizioni generali e le possibili reazioni avverse al trattamento.

### **Lutathera contiene sodio**

Questo medicinale contiene 0,14 mmol (3,2 mg) di sodio per ml. Tale dato deve essere preso in considerazione nei pazienti sottoposti a una dieta a contenuto di sodio controllato.

## **3. Come si usa Lutathera**

Vi sono leggi molto severe sull'uso, la manipolazione e lo smaltimento di radiofarmaci. Lutathera deve essere usato solo in speciali aree controllate. Questo prodotto verrà manipolato e somministrato esclusivamente da personale preparato e qualificato, in grado di usarlo in condizioni di sicurezza. Tale personale farà particolare attenzione ad usare questo medicinale in condizioni di sicurezza e la terrà informata sulle procedure eseguite.

La dose raccomandata è di 7.400 MBq (megabecquerel, unità di misura della radioattività) in una singola infusione somministrata 4 volte, una volta ogni 8 settimane.

### **Somministrazione di Lutathera e conduzione della procedura**

Lutathera viene somministrato direttamente in vena.

A causa delle radiazioni emesse da questo medicinale, durante la procedura di somministrazione dovrà restare isolato/a da altri pazienti che non ricevono lo stesso trattamento. Il medico la informerà su quando potrà lasciare l'area controllata dell'ospedale.

Oltre alla somministrazione di Lutathera, riceverà l'infusione di una soluzione di amminoacidi per proteggere i reni. Ciò potrebbe indurre nausea e vomito. Per attenuare tali sintomi, prima dell'inizio del trattamento le verrà praticata un'iniezione.

### **Durata della procedura**

Il medico specialista in medicina nucleare la informerà circa la normale durata della procedura. L'infusione del medicinale dura da 20 a 30 minuti. Tuttavia, la procedura completa di somministrazione richiederà circa 5 ore.

### **Monitoraggio del trattamento**

Il trattamento con Lutathera può avere un impatto sulle cellule del sangue, sul fegato e sui reni (vedere paragrafo 4). Di conseguenza, il medico le chiederà di effettuare analisi del sangue periodiche per controllare se è idoneo a ricevere questo trattamento e per rilevare tempestivamente eventuali effetti collaterali. Ove necessario, in base all'esito delle analisi del sangue, il medico potrà decidere di ritardare o interrompere il trattamento.

### **Dopo la somministrazione di Lutathera**

Le verrà chiesto di bere una quantità sufficiente di acqua (1 bicchiere ogni ora), necessaria a consentirle di urinare ogni ora durante il giorno dell'infusione e nel giorno successivo, e di cercare di defecare ogni giorno allo scopo di eliminare il medicinale dall'organismo.

Poiché questo medicinale è radioattivo, per minimizzare l'esposizione di altri alle radiazioni, dovrà attenersi alle istruzioni descritte qui di seguito.

Alla luce delle conoscenze ed esperienze attuali in questo campo e in base alle proprietà fisiche e farmaceutiche del medicinale, si stima che i rischi per la salute per familiari e altre persone siano generalmente bassi. Tuttavia, per la massima sicurezza di altre persone, deve rispettare le seguenti regole. Tali regole sono il risultato di molti anni di esperienza legata all'uso della radioattività in medicina, e includono le raccomandazioni emesse da organizzazioni internazionali.



### Regole generali

Nei 7 giorni successivi alla somministrazione di Lutathera, eviti una stretta vicinanza con le persone che vivono con lei, cercando di tenersi a una distanza di almeno un metro da loro.

### Uso della toilette

Le toilette devono essere usate stando seduti sul WC. Ciò vale anche per gli uomini. È assolutamente necessario usare ogni volta la carta igienica. Per evitare di contaminare le maniglie delle porte e parimenti importante lavarsi le mani. È fortemente raccomandato di defecare ogni giorno e, se necessario, di usare lassativi. Inoltre, di deve bere spesso e cercare di urinare ogni ora durante il giorno in cui si riceve il trattamento e nel giorno successivo. Si attenga ai consigli del medico in relazione alla quantità di fluidi da assumere.

### Contatti con bambini e donne in gravidanza

E' fortemente raccomandato limitare il contatto con bambini e donne in gravidanza nei 7 giorni successivi alla somministrazione.

### Coniuge e familiari

Durante i 7 giorni successivi alla somministrazione di Lutathera:

- Dormire in letti separati, alla distanza minima di 1 metro. Se la partner è in gravidanza, estendere tale periodo a 15 giorni.

### Allattamento con latte materno

L'allattamento con latte materno deve essere interrotto. Se il trattamento con Lutathera durante l'allattamento con latte materno è necessario, il bambino deve essere prima svezzato.

### Gravidanza

Poiché le radiazioni ionizzanti sono pericolose per il feto, la gravidanza è controindicata. Uomini e donne potenzialmente fertili devono astenersi dal concepimento utilizzando metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e nei successivi 6 mesi.

### Persone che necessitano di assistenza supplementare

Le persone confinate al letto o con mobilità ridotta vengono generalmente aiutati da personale di assistenza. Si raccomanda che durante l'aiuto prestato alla toilette il personale di assistenza indossi guanti monouso per 7 giorni dopo la somministrazione. Se vengono utilizzate attrezzature mediche speciali, come cateteri, sacche per colostomia, linee di irrigazione, o qualsiasi altro dispositivo potenzialmente contaminabile da fluidi corporei, dovranno essere svuotati immediatamente nel gabinetto e poi puliti. Se qualcuno la aiuta a ripulire vomito, sangue, urina o feci deve indossare guanti di plastica; i guanti dovranno essere quindi smaltiti in una specifica borsa di plastica per rifiuti (secondo le raccomandazioni riportate più avanti nel paragrafo "Raccomandazioni per i rifiuti").

### Stoviglie e accessori da bagno

Prendere speciali precauzioni nei 7 giorni successivi al trattamento:

- Gettare ogni salvietta e/o pezzo di carta igienica nello sciacquone immediatamente dopo l'uso,
- Lavare sempre bene le mani dopo aver usato la toilette,
- Fare una doccia ogni giorno,
- Scaricare nello sciacquone fazzoletti di carta o altri materiali contenenti residui di provenienza corporea, come sangue, urina e feci. Gli oggetti che non possono essere scaricati nel bagno, come bendaggi e assorbenti mestruali, devono essere depositi in specifici sacchetti di plastica per rifiuti (secondo le raccomandazioni riportate più avanti nel paragrafo "Raccomandazioni per i rifiuti").
- Lavare biancheria intima, pigiami, lenzuola e ogni altro indumento entrato a contatto con sudore, sangue o urina, separatamente dalla biancheria degli altri famigliari e utilizzando un ciclo di lavaggio standard. Non è necessario utilizzare candeggina o cicli di risciacquo extra.

### Raccomandazioni per i rifiuti

Mantenere gli specifici sacchetti di plastica di raccolta separati dagli altri rifiuti, lontani da bambini e animali.

Un membro del personale ospedaliero le dirà come e quando eliminare tali sacchetti con i rifiuti. Potrebbe essere chiesto di portare il sacchetto presso la struttura del trattamento o, dopo 70 giorni, smaltirlo con gli altri rifiuti domestici.

#### Ricovero in ospedale e gestione delle situazioni di emergenza

Se, per qualsiasi motivo e in modo imprevisto, fosse richiesto un intervento medico di emergenza o un ricovero in ospedale durante i 3 mesi successivi al trattamento, informi gli operatori sanitari del tipo, del dosaggio e della data del trattamento con il radiofarmaco. Per semplificare tale operazione, tenga sempre con sé la lettera di dimissione dall'ospedale.

#### Viaggi

Per almeno 3 mesi dopo il trattamento, porti sempre con sé in viaggio la lettera di dimissione dall'ospedale.

Il medico specialista in medicina nucleare la informerà di eventuali altre specifiche precauzioni dopo aver ricevuto questo medicinale. In caso di domande, si rivolga al medico specialista in medicina nucleare.

#### **Se le è stata somministrata una quantità di Lutathera maggiore del dovuto**

Poiché riceverà solo una dose singola, in condizioni controllate con precisione dal medico specialista in medicina nucleare responsabile della procedura di somministrazione, è improbabile ricevere un sovradosaggio. Tuttavia, in caso di sovradosaggio riceverà il trattamento appropriato.

In caso di ulteriori domande circa l'uso di questo medicinale, si rivolga al medico specialista in medicina nucleare responsabile della procedura di somministrazione.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come qualsiasi altro medicinale, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutti pazienti le manifestino.

Gli effetti indesiderati di Lutathera sono principalmente riconducibili alla radioattività.

L'effetto indesiderato più comunemente osservato nei pazienti trattati con Lutathera è l'impatto sul midollo osseo. Ciò può comportare la diminuzione di diversi tipi di cellule del sangue, soprattutto dei globuli rossi (responsabili del trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai diversi organi), delle piastrine (speciali cellule che aiutano il sangue a coagulare) e di altri tipi di cellule del sangue, come i globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni). Ciò accade in molti pazienti ma si tratta frequentemente di un fenomeno transitorio. Tuttavia, in rari casi, la diminuzione delle cellule del sangue può durare a lungo e/o essere permanente.

Come conseguenza della diminuzione di vari tipi di cellule del sangue, potrà incorrere in sanguinamento, affaticamento, mancanza del respiro, e infezioni. Se ciò dovesse accadere, il medico potrà decidere di ritardare o interrompere la somministrazione del trattamento.

Altri effetti indesiderati includono: nausea e vomito (di solito durante le prime 24 ore) e diminuzione dell'appetito.

Un possibile effetto indesiderato delle radiazioni a insorgenza ritardata (oltre le prime 24 ore dalla somministrazione) è l'affaticamento.

Inoltre, a causa della morte e della rottura delle cellule maligne dovute alla terapia, è possibile che si verifichi un eccessivo rilascio di ormoni da tali cellule, aumentando o innescando così sintomi correlati al tumore neuroendocrino, come diarrea, arrossamento cutaneo e vampate di calore, disturbi del ritmo cardiaco, mancanza del respiro, ecc. Nel caso osservasse tali sintomi, informi immediatamente il medico, che potrà chiederle di rimanere in osservazione in ospedale ed eventualmente ricevere il trattamento del caso.

Qui di seguito vengono riassunti gli effetti collaterali riportati in ordine di frequenza:

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

Nausea, vomito, affaticamento, ridotto numero di piastrine (trombocitopenia), ridotto numero di globuli bianchi (linfopenia), ridotto numero di globuli rossi (anemia), diminuzione dell'appetito, diminuzione del numero di tutte le cellule del sangue (pancitopenia)

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

Ridotto numero di globuli bianchi (leucopenia o neutropenia), dolore muscolare, parziale caduta transitoria dei capelli (alopecia), distensione addominale (sensazione di gonfiore), diarrea, capogiro, reazione o gonfiore al sito di iniezione, disturbi del senso del gusto, dolore al sito di iniezione, mal di testa, pressione alta o bassa, edema periferico, test ematico renale anomalo (aumento della creatinina), dolore addominale (generale e quadrante superiore), costipazione, test ematico del fegato anomalo, arrossamento cutaneo e vampate di calore, aumento del livello degli zuccheri nel sangue, svenimento, insufficienza renale (compreso danno acuto), disidratazione, bruciore di stomaco (dispepsia), sangue nelle urine, esame delle urine anomalo (presenza di sieroproteine), diminuzione della funzionalità tiroidea, mancanza del respiro, infiammazione dello stomaco (gastrite), pigmento biliare (bilirubina) anormalmente alto nel sangue (iperbilirubinemia), esami del sangue anomali (ipomagnesemia e iponatremia), sindrome simil-influenzale, brividi, cancro del midollo osseo (sindrome mielodisplastica), trasfusione di sangue.

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

Dolore, dolore al basso addome, disagio addominale, dolore gastrointestinale, accumulo anomalo di fluidi nell'addome, ostruzione intestinale (in particolare ileo), dolore orofaringeo, infiammazione di bocca e labbra, secchezza della bocca, disturbi del senso dell'olfatto, funzionalità anomala del pancreas, infiammazione pancreatica acuta, infiammazione del colon, sangue nelle feci, feci nere, ansia, ritmo cardiaco rapido e irregolare, palpitazioni, fastidio al torace, congiuntivite, disturbi dell'occhio, secchezza della cute, sudorazione eccessiva e profusa, prurito generalizzato, porpora trombocitopenica, gonfiore locale e del viso, formicolio (sensazione pungente, di bruciore, sensazione di pizzicore o intorpidimento), alterata funzione cerebrale dovuta alla malattia epatica, esami del sangue anomali (iponatremia, ipofosfatemia, ipercalcemia, ipocalcemia, ipoalbuminemia, diminuzione del potassio, aumento della urea, aumento dell'emoglobina glicosilata, diminuzione dell'ematocrito, presenza di catecolamine, aumento della proteina C-reattiva, aumento della creatinfosfochinasi, aumento della lattato deidrogenasi), bassi livelli degli zuccheri nel sangue, flatulenza, esami delle urine anomali (presenza di leucociti), aumento del livello del paratormone nel sangue, anomala proliferazione, acuta o cronica, di leucociti, dissoluzione o distruzione cellulare (sindrome da lisi tumorale), febbre, eruzione cutanea, pallore cutaneo, freddezza delle estremità, disturbi del sonno (sensazione di sonnolenza), allucinazioni, incontinenza urinaria, dilatazione dei vasi sanguigni, vertigine, malessere, disturbi legati alla disintegrazione del tumore, perdita di peso, cancro del midollo osseo (leucemia mieloide acuta), danno del midollo osseo, infiammazione vescicale (cistite), morte, attacco cardiaco, polmonite, inconsueto accumulo di fluidi intorno ai polmoni (effusione pleurica), aumento dell'espettorato, disturbo delle funzioni renali o pre-renali, spasmi muscolari, crisi carcinoide, sensazioni anomale, disorientamento, elettrocardiogramma anomalo (prolungamento dell'intervallo QT), shock cardiogeno, ipotensione ortostatica, flebite, sensazione di soffocamento, vomito di sangue, anomalo flusso biliare dal fegato al duodeno (colestasi), lesione o congestione epatica, livello di acidità del sangue e di altri tessuti corporei anormalmente alto (acidosi metabolica), frattura della clavicola. Eccezionalmente sono state riportate procedure chirurgiche/mediche (polipectomia, posizionamento di stent, inserimento di sondino gastrointestinale, dialisi, drenaggio della cavità addominale, drenaggio di ascesso).

Informi il medico specialista in medicina nucleare di qualsiasi effetto indesiderato si manifesti. Gli effetti indesiderati includono anche qualsiasi altro effetto non elencato in questo foglio.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione

Italia: Agenzia Italiana del Farmaco; Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Lutathera

Non dovrà conservare questo medicinale. Questo medicinale è conservato sotto la responsabilità dello specialista in locali idonei. La conservazione dei radiofarmaci avverrà in conformità alle normative nazionali in materia di prodotti radioattivi.

Le informazioni seguenti sono destinate solo allo specialista.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Lutathera non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza riportata sulla confezione dopo SCAD.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per la protezione anti-radiazioni.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Contenuto di Lutathera

- Il principio attivo di Lutathera è lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide. 1 mL di soluzione per infusione contiene 370 MBq di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide alla data e ora di calibrazione.
- Gli altri ingredienti sono: acido acetico, sodio acetato, acido gentisico, acido ascorbico, acido dietilen-triammino-pentacetico (DTPA), soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), acqua per preparazioni iniettabili (vedere il paragrafo 2 "Lutathera contiene sodio").

### Descrizione dell'aspetto di Lutathera e contenuto della confezione

Lutathera è una soluzione per l'infusione limpida e incolore, fornita in un flaconcino di vetro incolore, chiuso con un tappo in gomma e sigillata con una capsula di alluminio.

Ogni flaconcino contiene un volume variabile da 20,5 mL a 25,0 mL di soluzione corrispondente a un'attività di 7.400 MBq alla data e ora di infusione.

Il flaconcino è racchiuso all'interno di un contenitore con schermatura in piombo sigillato da un tappo in plastica.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630, Saint Genis Pouilly

Francia

### Produttori

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Spagna

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Italia

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

**DK, EE, FI, NO, SE**  
SAM Nordic  
Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

#### **Altre fonti di informazioni**

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

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP) completo di Lutathera viene fornito come documento separato nella confezione del medicinale, con l'obiettivo di fornire agli operatori sanitari informazioni scientifiche e pratiche aggiuntive per la somministrazione e l'utilizzo di questo radiofarmaco.

Fare riferimento al RCP.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI  
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Sulla base di un'analisi cumulativa di tutti i casi di sindrome da lisi tumorale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha individuato un caso di un paziente con una storia di tumore carcinomatoso dell'intestino medio con metastasi peritoneali e mesenteriche e disidratazione dovuta a subileo e scarso introito orale per mesi. Il paziente era stato trattato con Lutathera in una data non specificata e a un dosaggio non noto. Dopo 10 giorni di somministrazione di Lutathera, il paziente è stato ricoverato per traumatismo renale acuto. Il traumatismo renale acuto nel contesto precedentemente indicato è stato attribuito alla sindrome da lisi tumorale. Il trattamento aveva incluso cinque dosi di rasburicase (come riportato) ed è stato riferito un recupero completo. Il PRAC ritiene opportuno che al paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto debba essere aggiunta un'avvertenza relativa alla sindrome da lisi tumorale, in linea con il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di altri medicinali contenenti il radioligando  $^{177}\text{Lu}$ . Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.