

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lutathera 370 MBq/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 370 MBq de oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) à data e hora da calibração.

A quantidade total de radioatividade por frasco para injetáveis de dose única é de 7.400 MBq à data e hora da perfusão. Tendo em conta a atividade volumétrica fixa de 370 MBq/ml à data e hora da calibração, o volume da solução é ajustado entre 20,5 ml e 25,0 ml de forma a proporcionar a quantidade necessária de radioatividade à data e hora da perfusão.

O lutécio (^{177}Lu) tem uma semi-vida de 6,647 dias. O lutécio (^{177}Lu) decai por emissão de partículas β^- para háfnio (^{177}Hf) estável, tendo a partícula β^- mais abundante (79,3%) uma energia máxima de 0,497 MeV. A energia beta média é de, aproximadamente, 0,13 MeV. Também é emitida radiação gama de baixa energia; por exemplo, a 113 keV (6,2%) e 208 keV (11%).

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução contém 0,14 mmol (3,2 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução transparente, incolor a amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lutathera é indicado para o tratamento, em adultos, de tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos (TNE GEP) positivos para o recetor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos.

4.2 Posologia e modo de administração

Lutathera deve ser administrado apenas por pessoas autorizadas a manusear radiofármacos, em contextos clínicos designados para o efeito (ver secção 6.6) e após avaliação do doente por um médico qualificado.

Antes de iniciar o tratamento com Lutathera, um exame de imagiologia do recetor de somatostatina (cintigrafia ou tomografia por emissão de positrões [PET]) tem de confirmar a sobreexpressão destes recetores no tecido do tumor, estando a captação do tumor, no mínimo, ao nível da captação hepática normal (classificação de captação do tumor ≥ 2).

Posologia

Adultos

O regime de tratamento com Lutathera recomendado para adultos é de 4 perfusões de 7.400 MBq cada. O intervalo recomendado entre cada administração é de 8 semanas, que pode ser prolongado até 16 semanas em casos de toxicidade modificadora de dose (TMD) (ver Tabela 5).

Para fins de proteção renal, deve ser administrada por via intravenosa uma perfusão de solução de aminoácidos durante 4 horas. A perfusão de solução de aminoácidos deve ser iniciada 30 minutos antes do início da perfusão de Lutathera.

Solução de aminoácidos

A solução de aminoácidos pode ser preparada enquanto produto composto, em conformidade com as boas práticas de preparação de medicamentos esterilizados do hospital e de acordo com a composição especificada na Tabela 1.

Tabela 1. Composição da solução de aminoácidos padrão

Composto	Montante
Lisina	25 g
Arginina	25 g
Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	1 l

Como alternativa, algumas soluções de aminoácidos disponíveis no mercado podem ser usadas caso estejam em conformidade com a especificação descrita na Tabela 2.

Tabela 2. Especificação de soluções de aminoácidos disponíveis no mercado

Característica	Especificação
Conteúdos de lisina	Entre 18 e 24 g
Conteúdos de arginina	Entre 18 e 24 g
Volume	Entre 1,5 l e 2,2 l
Osmolaridade	<1.050 mOsmol

Considerando a elevada quantidade de aminoácidos e o volume significativo que as soluções disponíveis no mercado possam necessitar para cumprir as especificações supramencionadas, a solução composta é considerada o medicamento de eleição, devido ao seu volume total e osmolaridade inferiores.

Monitorização do tratamento

Antes de cada administração e durante o tratamento são necessários exames biológicos para reavaliar o estado do doente e, caso seja necessário, adaptar o protocolo terapêutico (dose, intervalo de perfusão, número de perfusões).

Os exames laboratoriais mínimos necessários antes de cada perfusão são:

- Função hepática (alanina aminotransferase [ALAT], aspartato aminotransferase [ASAT], albumina, bilirrubina)
- Função renal (creatinina e depuração da creatinina)
- Hematologia (hemoglobina [Hb], contagem de leucócitos, contagem de plaquetas)

Estes exames devem ser realizados pelo menos uma vez nas 2 a 4 semanas antes da administração e pouco antes da administração. É também recomendado realizar estes exames a cada 4 semanas durante, no mínimo, 3 meses após a última perfusão de Lutathera, e a cada 6 meses após esse período, de forma a ser possível detetar possíveis reações adversas retardadas (ver secção 4.8). Pode ser necessário modificar a dosagem com base nos resultados dos exames.

Modificação de dose

Em algumas circunstâncias, pode ser necessário suspender temporariamente o tratamento com Lutathera, adaptar a dose após a primeira administração ou mesmo interromper o tratamento (ver Tabela 3 - Tabela 5 e Figura 1).

Tabela 3. Critérios para a interrupção permanente do tratamento com Lutathera

Interromper as administrações de Lutathera em doentes que tenham experienciado ou que estejam em risco de qualquer uma das seguintes condições durante o tratamento:
Insuficiência cardíaca grave (definida com o grau III ou IV da classificação da <i>New York Heart Association</i> (NYHA))
Gravidez
Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes deste medicamento
Quando persistem ou reincidem reações adversas específicas a este medicamento, tais como hematotoxicidade retardada de grau 3-4 (G3-G4) (ver Tabela 5).

Tabela 4. Critérios para a interrupção temporária do tratamento com Lutathera

Suspender temporariamente o tratamento com Lutathera nas seguintes condições:	
Critério	Ação
A ocorrência de doença intercorrente (p. ex. infecção das vias urinárias), que, de acordo com o médico, possam aumentar os riscos associados à administração de Lutathera.	Suspender temporariamente o tratamento até à resolução ou estabilização. O tratamento pode ser retomado após resolução ou estabilização.
Intervenção cirúrgica importante.	Aguardar 12 semanas após a data da intervenção cirúrgica para administrar Lutathera.
Reações adversas importantes ou algumas específicas a Lutathera.	Ver Tabela 5.

Tabela 5. Instruções para modificações de dose

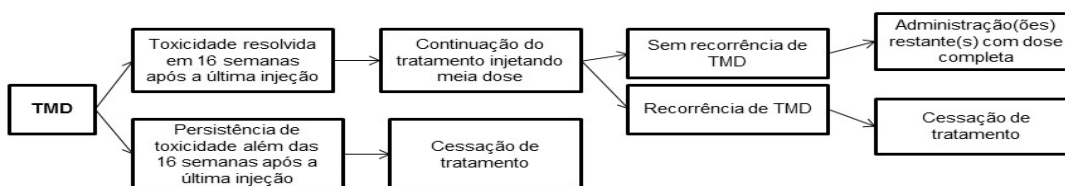
Ajustar a dosagem de Lutathera para as seguintes reações adversas graves	
Reações adversas graves Critérios de toxicidade modificadora de dose (TMD)	Ação
Trombocitopenia de grau 2 ou superior (CTCAE)**.	1. Suspender temporariamente o tratamento. 2. Monitorizar os parâmetros biológicos a cada 2 semanas e tratar adequadamente caso seja necessário; em caso de insuficiência renal, é recomendado que haja boa hidratação se não se verificar contra-indicação para tal. a. <u>Se a toxicidade observada continuar</u> após 16 semanas depois da última perfusão, o tratamento com Lutathera tem de ser interrompido definitivamente. b. <u>Se a toxicidade observada for resolvida</u> dentro de 16 semanas após a última perfusão, é possível continuar o tratamento com Lutathera através da perfusão de meia dose (3.700 MBq)*.
Qualquer toxicidade hematológica de grau 3 ou superior (CTCAE)**, exceto linfopenia.	
A toxicidade renal definida enquanto depuração da creatinina < 40 ml/min, ou um aumento de 40% do nível de creatinina sérica relativamente ao nível inicial com um decréscimo superior a 40% relativamente à depuração inicial da creatinina .	
A toxicidade hepática definida como: <ul style="list-style-type: none">• Bilirrubinemia > 3 vezes o limite superior normal• Ou hipoalbuminemia < 30 g/l com um rácio de protrombina diminuído < 70%.	

Qualquer outra toxicidade de grau 3 ou 4 CTCAE** relacionado possivelmente a Lutathera.	3. Se meia dose for bem tolerada (ou seja, sem reincidência de TMD), a(s) administração(ões) de tratamento restante (s) devem continuar com dose completa (ou seja, 7400 MBq); no entanto, se ocorrer reincidência de TMD após o tratamento com meia dose, o tratamento com Lutathera tem de ser interrompido definitivamente
---	---

* A perfusão concomitante de aminoácidos é sempre administrada como dose completa (ver secção 4.4).

** CTCAE: Critérios de terminologia comum para ocorrências adversas, National Cancer Institute

Figura 1. Diagrama de instruções para modificações de dose



Populações especiais

Idosos

A experiência clínica não identificou diferenças na resposta entre os doentes idosos e os jovens. No entanto, visto que o risco aumentado de hematotoxicidade foi descrito em doentes idosos (> 70 anos), é aconselhável realizar um acompanhamento rigoroso que permita adaptação de dose imediata (TMD) nesta população.

Compromisso renal

É necessário avaliar de forma ponderada a atividade a ser administrada, visto que é possível que ocorra uma exposição a radiação aumentada nestes doentes. O perfil farmacocinético do oxodotretóido de lutécio (¹⁷⁷Lu) em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min) não foi estudado. Como tal, o tratamento Lutathera nesses doentes é contraindicado (ver secção 4.3). Como este medicamento é conhecido por ser substancialmente excretado pelos rins, os doentes com função renal ligeira amoderada devem ser monitorizados de forma mais frequente durante o tratamento.

Para informações adicionais sobre o tratamento de doentes com compromisso renal, consulte a Tabela 5 na secção 4.2 e a secção 4.4.

Compromisso hepático

É necessário avaliar de forma ponderada a atividade a ser administrada a doentes com compromisso hepático, visto que é possível que ocorra uma exposição a radiação aumentada nestes doentes. O perfil farmacocinético do oxodotretóido de lutécio (¹⁷⁷Lu) em doentes com compromisso hepático grave não foi estudado. Como tal, não é recomendado realizar o tratamento com Lutathera nesses doentes. Para informações adicionais sobre o tratamento de doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, consulte a Tabela 5 e a secção 4.4.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Lutathera na população pediátrica na indicação de tratamento de TNEGEP (excluindo neuroblastoma, neuroganglioblastoma e feocromocitoma).

Modo de administração

Lutathera deve ser administrado por via intravenosa. É um medicamento radiofarmacêutico pronto a utilizar e de utilização única.

O Lutathera tem de ser administrado através de perfusão lenta por via intravenosa ao longo de, aproximadamente, 30 minutos, concomitantemente com solução de aminoácidos administrada através de perfusão intravenosa contralateral. Este medicamento não deve ser injetado como bolus. A pré-medicação com antieméticos deve ser injetada 30 minutos antes do início da perfusão da solução de aminoácidos.

O método de perfusão recomendado para administração de Lutathera é o método da gravidade. Devem ser tomadas as medidas de precaução recomendadas durante a administração (ver secção 6.6).

A perfusão de Lutathera deve ser feita diretamente a partir do recipiente original. O frasco para injetáveis não deve ser aberto nem a solução transferida para outro recipiente. Apenas devem ser utilizados materiais elimináveis durante a administração.

A perfusão do medicamento deve ser feita através de um cateter intravenoso colocado na veia exclusivamente para a sua perfusão.

Requisitos

Armazenamento do frasco para injetáveis

- Num recipiente de polimetilmetacrilato (PMMA), num recipiente de radioproteção transparente que permita inspeção visual do frasco para injetáveis
- Ou no recipiente de chumbo no qual Lutathera foi fornecido.

Preparação da sala e dos equipamentos:

- Sala de administração:
 - O pavimento e o mobiliário devem estar cobertos com lenços de papel para evitar contaminação acidental
- Medicamentos a serem administrados:
 - Um frasco para injetáveis de Lutathera
 - Uma bolsa de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável (500 ml)
 - Bolsa(s) de solução de aminoácidos
 - Antieméticos
- Consumíveis de cuidados de saúde e equipamentos:
 - Duas (2) hastes de perfusão
 - Uma (1) agulha comprida (90-100 mm)
 - Uma (1) agulha curta
 - Dois (2) conjuntos de perfusão intravenosa de gravidade com um grampo para regular ou interromper o fluxo (um para Lutathera, um para a administração da solução de aminoácidos)
 - Dois (2) cateteres de plástico intravenosos periféricos
 - Um (1) tubo esterilizado com um grampo para regular ou interromper o fluxo
 - Um par de pinças (para o manuseamento do frasco para injetáveis de Lutathera)
 - Sistema de medição de radioatividade calibrada e contador Geiger para monitorizar a radioatividade de Lutathera

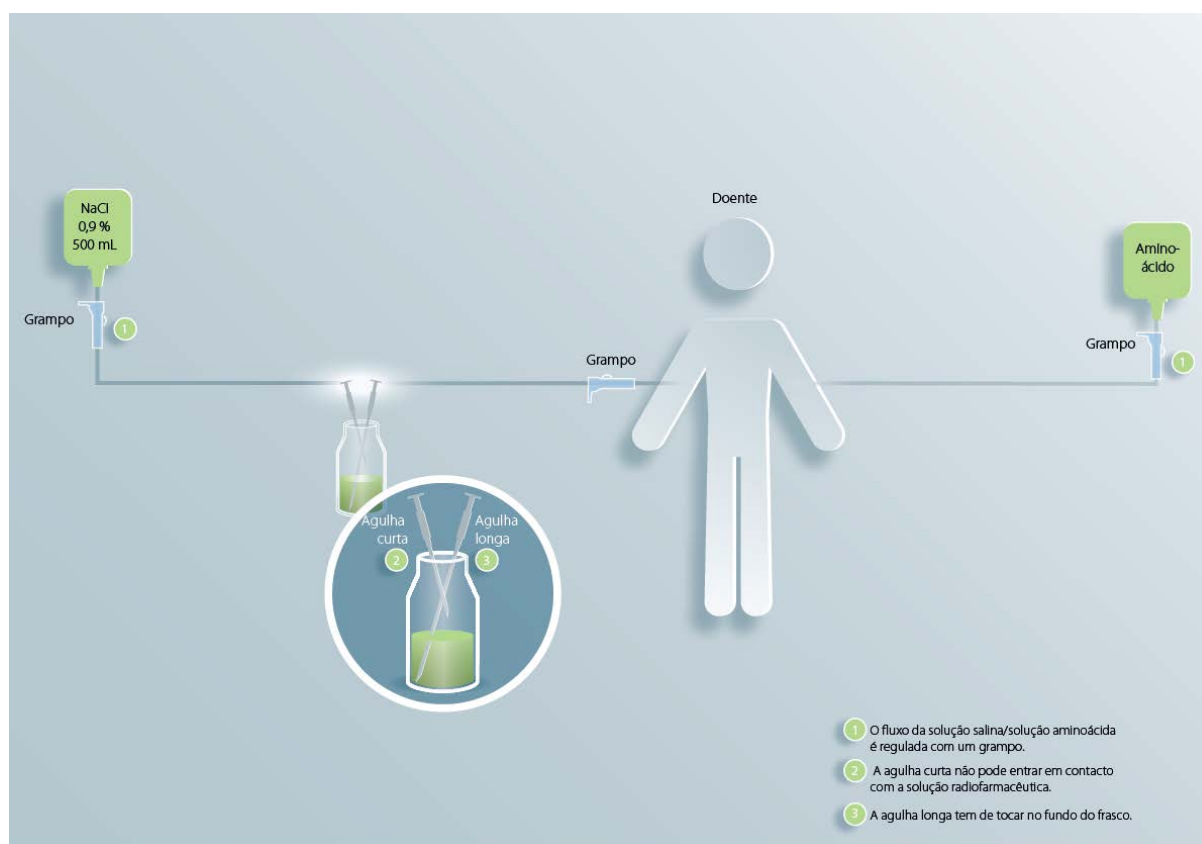
Procedimento de ligação de tubo do frasco para injetáveis de Lutathera (ver Figura 2):

- O tubo deve ser enchido previamente com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) e, em seguida, ligado com um cateter venoso previamente introduzido no braço do doente.
- O conjunto de perfusão deve ser ligado à bolsa da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e enchido previamente através da abertura do grampo.
- A agulha curta deve ser introduzida no frasco para injetáveis de Lutathera, para que não entre em contacto com a solução radiofarmacêutica. Desta forma, a pressão será equilibrada, reduzindo qualquer risco de fuga.
- Em seguida, a agulha curta deve ser ligada ao conjunto de perfusão previamente enchido.
- A agulha longa deve ser ligada ao tubo previamente enchido e, em seguida, introduzido no frasco para injetáveis de Lutathera, de forma que entre em contacto com a parte inferior do

frasco para injetáveis. Desta forma, será permitida a extração total da solução radiofarmacêutica.

- O fluxo da solução radiofarmacêutica deve ser regulado com os grampos.

Figura 2. Método de perfusão por gravidade - diagrama de ligação de tubos



Procedimento de administração (método de gravidade)

Durante a perfusão, o fluxo da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) aumenta a pressão no frasco para injetáveis de Lutathera, facilitando o fluxo de Lutathera para o cateter introduzido na veia periférica do doente.

É recomendado que se realize monitorização atenta dos sinais vitais durante a perfusão.

1. Os dois cateteres de plástico intravenosos devem ser introduzidos nas veias periféricas do doente, um em cada braço.
2. Os cateteres devem ser ligados aos conjuntos de perfusão (um para Lutathera, um para a solução de aminoácidos).
3. A pré-medicação antiemética deve ser administrada 30 minutos antes do início da perfusão da solução de aminoácidos.
4. A administração da solução de aminoácidos deve ter início 30 minutos antes da perfusão de Lutathera com uma taxa de perfusão de 250 a 550 ml/h (dependendo do tipo de solução). A solução de aminoácidos deve ser administrada ao longo de um intervalo de 4 horas. Não são recomendadas taxas inferiores a 320 ml/h para soluções comerciais. Em casos graves de náuseas ou vômitos durante a perfusão da solução de aminoácidos, pode ser administrado um antiemético de classe diferente.
5. A radioatividade no frasco para injetáveis de Lutathera deve ser medida imediatamente antes da perfusão utilizando um sistema de medição de radioatividade calibrado.
6. A perfusão de Lutathera deve ter início 30 minutos após o início da perfusão da solução de aminoácidos, com taxa de perfusão de, aproximadamente, 400 ml/h (esta taxa de perfusão é a taxa de referência e pode ser adaptada, dependendo do estado venoso do doente). Lutathera deve ser administrado ao longo de 20 a 30 minutos. Deve ser preservada pressão constante no interior do frasco para injetáveis durante toda a perfusão.

A administração de Lutathera deve ser iniciada pela abertura do tubo ligado à veia periférica do doente e, em seguida, pela abertura do conjunto de perfusão ligado à bolsa da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). A altura da haste deve ser ajustada para compensar qualquer aumento ou redução à pressão no interior do frasco para injetáveis. Deve evitar-se deslocar a posição do braço do doente, caso tal seja possível (a flexão ou extensão extremas pode resultar em compressão da veia).

7. O fluxo de Lutathera do frasco para injetáveis para o doente deve ser monitorizado durante toda a perfusão. Pouco tempo após o início da perfusão, deve ser medida a emissão de radioatividade no tórax do doente recorrendo a um contador Geiger para verificar a presença de Lutathera na corrente sanguínea. As verificações subsequentes da emissão de radioatividade devem ser realizadas, aproximadamente, a cada 5 minutos ao nível do tórax do doente e do frasco para injetáveis. Durante a perfusão, a emissão de radioatividade do tórax do doente deve aumentar continuamente enquanto a pressão do frasco para injetáveis de Lutathera deve diminuir.
8. Para assegurar administração total, o frasco para injetáveis de Lutathera deve ser mantido sob pressão uniforme. O nível de solução no frasco para injetáveis deve permanecer constante durante toda a perfusão.
Os controlos visuais dos níveis de solução devem ser repetidos durante a administração através de controlo visual direto (quando o recipiente de PMMA é utilizado) ou recorrendo a um par de pinças para manusear o frasco para injetáveis quando o recipiente de chumbo de expedição é utilizado.
9. A perfusão deve ser interrompida assim que a emissão de radioatividade do frasco para injetáveis ficar estável durante diversos minutos (ou durante duas medições consecutivas). Este é o único parâmetro utilizado para determinar a conclusão do procedimento. O volume da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) necessário para concluir a perfusão pode variar.
10. A atividade total administrada é igual à atividade no frasco para injetáveis antes da perfusão menos a atividade restante no frasco para injetáveis após a perfusão. As medições devem ser realizadas utilizando um sistema calibrado.

A seguinte tabela resume os procedimentos necessários durante o curso do tratamento com Lutathera utilizando o método da gravidade:

Tabela 6. Procedimento de administração de solução de aminoácidos e Lutathera

Agentes administrados	Hora de início (min)	Taxa de perfusão (ml/h)	Duração
Antiemético	0	-	bolus
Solução de aminoácidos, composta extemporaneamente (1 l) ou disponível no mercado (1,5 l a 2,2 l)	30	250 – 550 (não < 320 ml/h para soluções comerciais)	4 horas
Lutathera com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	60	400	20 a 30 minutos

Para instruções sobre o medicamento antes da administração, consulte a secção 12.

Para informações sobre a preparação do doente, consulte a secção 4.4.

Para recomendações em caso de extravasamento, consulte a secção 4.4.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez confirmada ou suspeita de gravidez, ou quando a possibilidade de gravidez não foi excluída (ver secção 4.6).
-
- Insuficiência renal com depuração de creatinina < 30 ml/min

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com fatores de risco

Um doente que apresente qualquer das seguintes condições está mais propenso a desenvolver reações adversas. Como tal, recomenda-se a monitorização mais frequente destes doentes durante o tratamento. Consulte a Tabela 5 em caso de toxicidade modificadora.

- Anomalias morfológicas das vias renais ou urinárias;
- Incontinência urinária;
- Doença renal crónica ligeira a moderada com depuração de creatinina ≥ 50 ml/min;
- Quimioterapia realizada anteriormente;
- Toxicidade hematológica superior ou igual a grau 2 (CTCAE) antes do tratamento que não seja linfopenia;
- Metástases ósseas;
- Terapias radiometabólicas oncológicas anteriores com compostos ^{131}I ou qualquer outra terapia que recorra a fontes radioativas desprotegidas;
- Antecedentes de outros tumores malignos, exceto se o doente for considerado como estando em remissão, no mínimo, há 5 anos.

Tendo em conta o mecanismo de ação e o perfil de tolerância de Lutathera (consultar a secção 4.8), não é recomendado iniciar o tratamento nos casos seguintes:

- Radioterapia por feixes externos anterior envolvendo mais do que 25% da medula óssea;
- Insuficiência cardíaca grave definida com o grau III ou IV da classificação da NYHA;
- Compromisso renal com depuração de creatinina < 50 ml/min;
- Função hematológica debilitada com Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dl), plaquetas < 75 G/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) ou leucócitos < 2 G/l ($2000/\text{mm}^3$) (exceto linfopenia);
- Compromisso hepático com bilirrubinemia > 3 vezes o limite superior normal ou albuminemia < 30 g/l e rácio de protrombina diminuído < 70 %;
- Doentes com recetor de somatostatina negativo ou lesões viscerais mistas (classificação de captação do tumor < 2) de acordo com imagiologia do recetor de somatostatina.

Todavia, se o médico decidir iniciar o tratamento, devem ser dadas informações claras ao doente relativamente aos riscos associados à administração de Lutathera. A posologia pode ser adaptada de acordo com o estado do doente e de acordo com o critério do médico.

Justificação do benefício/risco individual

Para cada doente, a exposição à radiação deve ser justificável de acordo com o benefício provável. Em cada caso, a atividade administrada deve ser tão reduzida quanto razoavelmente possível para obter o efeito terapêutico necessário.

Proteção renal e compromisso renal

Como o oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) é quase exclusivamente eliminado através do sistema renal, é obrigatório administrar concomitantemente uma solução de aminoácidos que contenha os aminoácidos L-lisina e L-arginina. A solução de aminoácidos vai ajudar a reduzir a reabsorção de oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) pelos túbulos proximais, resultando numa redução significativa na dose de radiação renal (ver secção 4.2). Foi notificada uma redução média na exposição à radiação renal de cerca de 47% quando a perfusão concomitante de aminoácidos recomendada é administrada ao longo de 4 horas.

Não se recomenda diminuir a quantidade de solução de aminoácidos no caso de adaptação da dose de Lutathera.

Os doentes devem ser aconselhados a esvaziarem a sua bexiga tão frequentemente quanto possível durante a administração de aminoácidos e horas após a mesma.

A função renal, conforme determinada pela creatinina sérica e pela depuração de creatinina calculada, deve ser avaliada no início, durante e, no mínimo, no primeiro ano após o tratamento (ver secção 4.2). Para informações sobre o uso em doentes com compromisso renal, consulte a secção 4.2.

Compromisso hepático

Visto que muitos doentes encaminhados para terapia com Lutathera apresentam metástases hepáticas, pode ser comum observar doentes com função hepática alterada no início. Como tal, recomenda-se a monitorização de soro de ALAT, ASAT, bilirrubina e albumina durante o tratamento (ver secção 4.2). Para informações sobre o uso em doentes com compromisso hepático, consulte a secção 4.2.

Náuseas e vômitos

Para evitar tratamento relativo a náuseas e vômitos, deve ser injetado um bolus intravenoso de um medicamento antiemético 30 minutos antes do início da perfusão de solução de aminoácidos (ver secção 4.2).

Uso concomitante de análogos de somatostatina

O uso concomitante de análogos de somatostatina frios pode ser necessário para o controlo dos sintomas da doença. A administração de análogos de ação de longa duração deve ser evitada 30 dias antes da administração de Lutathera. Caso seja necessário, os doentes podem ser tratados com análogos de somatostatina de ação de curta duração durante as 4 semanas que precedem a administração de Lutathera, até 24 horas antes da administração de Lutathera.

Perturbações na função da medula óssea e/ou contagem de células sanguíneas

Devido aos potenciais efeitos indesejáveis, as contagens de leucócitos devem ser monitorizadas no início e durante o tratamento, até à resolução de qualquer toxicidade futura (ver secção 4.2).

Síndrome mielodisplásica e leucemia aguda

Foram observadas síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia aguda (LA) com início tardia após o tratamento com Lutathera (ver secção 4.8), ocorrendo aproximadamente 28 meses (9-41) para SMD e 55 meses (32-125) para LA após o fim do tratamento. A etiologia destas neoplasias mieloides secundárias relativas a terapia (t-MNs) não é clara. Os fatores como a idade > 70 anos, função renal debilitada, citopenias no início, número de terapias, exposição prévia a agentes quimioterapêuticos (especificamente, agentes alquilantes) e radioterapia prévia são sugeridos como riscos potenciais e/ou fatores preditivos para SMD/LA.

Crises hormonais

As crises resultantes de libertação excessiva de hormonas e substâncias bioativas podem ocorrer após o tratamento com Lutathera. Como tal e em alguns casos, deve ser considerada a observação de doentes por hospitalização de um dia para o outro (p. ex. doentes com fraco controlo farmacológico de sintomas). Em caso de crises hormonais, os tratamentos recomendados são: análogos de somatostatina intravenosos de dose elevada, fluidos intravenosos e correção de perturbações de eletrólitos em doentes com diarreia e/ou vômitos.

Síndrome de lise tumoral

Foram comunicados casos de síndrome de lise tumoral após terapia com medicamentos contendo lutécio (¹⁷⁷Lu). Doentes com um historial de insuficiência renal e elevada carga tumoral podem correr maior risco e devem ser tratados com maior precaução. A função renal e o equilíbrio eletrolítico devem ser avaliados no início e durante o tratamento.

Regras de radioproteção

A perfusão de Lutathera deve ser sempre feita através de um cateter intravenoso colocado exclusivamente para a sua perfusão.

A posição adequada do cateter deve ser verificada antes e durante a perfusão.

O doente tratado com Lutathera deve ser afastado dos outros durante a administração e os limites de emissão de radiação estipulados pelas leis aplicáveis devem ser controlados, geralmente 45 horas após a administração do medicamento. O médico de medicina nuclear deve determinar quando o doente pode deixar a área controlada do hospital, ou seja, quando a exposição à radiação por terceiros não ultrapassa os limites regulamentares.

O doente deve ser aconselhado a urinar tanto quanto possível após a administração de Lutathera. Os doentes devem ser informados de que devem beber quantidades substanciais de água (1 copo por hora) no dia da perfusão e no dia seguinte para facilitar a eliminação. O doente também deve ser aconselhado a defecar todos os dias e a usar um laxante, caso seja necessário. A urina e as fezes devem ser eliminadas de acordo com as regulações nacionais.

Desde que a pele do doente não esteja contaminada, da fuga do sistema de perfusão ou devido a incontinência urinária, não é esperada contaminação de radioatividade na pele e na massa vomitada. No entanto, é recomendado que na realização de cuidados ou exames regulares com dispositivos médicos ou outros instrumentos que entrem em contacto com a pele (p. ex. eletrocardiograma (ECG)), sejam tomadas medidas de proteção básicas, tais como usar luvas, instalar o material/eléctrodo antes do início da perfusão radiofarmacêutica, alterar o material/eléctrodo após a medição e, por fim, monitorizar a radioatividade do equipamento após o uso.

Antes de o doente receber alta, o médico de medicina nuclear deve explicar as regras de radioproteção necessárias para interagir com membros da família e terceiros, bem como as precauções gerais que o doente deve ter durante as atividades diárias após o tratamento (conforme indicado no parágrafo seguinte e no folheto informativo), a fim de minimizar a exposição de outras pessoas à radiação. O contacto próximo com outras pessoas deve ser restringido nos 7 dias após uma administração de Lutathera, e no caso de crianças e mulheres grávidas, deve ser limitado a menos de 15 minutos por dia, mantendo uma distância de, pelo menos, 1 metro. Os doentes devem dormir num quarto separado durante 7 dias, ou durante 15 dias no caso de parceiras grávidas ou crianças.

Medidas recomendadas em caso de extravasamento

Deve usar-se luvas impermeáveis descartáveis. A perfusão do medicamento deve ser imediatamente interrompida e o dispositivo de administração (cateter, etc.) removido. O médico de medicina nuclear e o farmacêutico com formação específica em radiofarmácia devem ser informados.

Todos os materiais do dispositivo de administração devem ser preservados, de forma a medir a radioatividade residual e a atividade efetivamente administrada e, por fim, a dose absorvida deve ser determinada. A área de extravasamento deve ser delimitada com uma caneta indelével e deve ser tirada uma fotografia, caso seja possível. Também é recomendado registar a hora de extravasamento e o volume extravasado estimado.

Para continuar a perfusão de Lutathera, é obrigatório utilizar um cateter novo colocando-o, possivelmente, num acesso venoso contralateral.

Não pode ser administrado qualquer medicamento no mesmo lado onde ocorreu extravasamento.

De forma a acelerar a dispersão do medicamento e para prevenir a sua estagnação no tecido, recomenda-se o aumento do fluxo sanguíneo através da elevação do braço afetado. Dependendo do caso, deve ser considerada aspiração do líquido extravasado, injeção de fluxo de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou aplicação de compressas quentes ou de uma compressa de aquecimento ao local de perfusão para acelerar a vasodilatação.

Os sintomas, especialmente inflamação e/ou dores, devem ser tratados. Dependendo da situação, o médico de medicina nuclear deve informar o doente sobre os riscos associados a lesão de extravasamento e aconselhá-lo acerca do potencial tratamento e exigências de acompanhamento necessárias. A área de extravasamento deve ser monitorizada até que o doente receba alta do hospital. Dependendo da sua gravidade, este caso deve ser declarado como uma reação adversa.

Doentes com incontinência urinária

Durante os primeiros 2 dias após a administração do medicamento, devem ser tomadas precauções especiais com os doentes com incontinência urinária para evitar a disseminação de contaminação radioativa. Tal inclui o manuseamento de quaisquer materiais possivelmente contaminados com urina.

Doentes com metástases cerebrais

Não existem dados sobre a eficácia em doentes com metástases no cérebro conhecidas. Como tal, a relação entre benefício e risco individuais deve ser avaliada nestes doentes.

Neoplasias malignas secundárias

A exposição a radiação ionizante está ligada à indução de cancro e ao potencial desenvolvimento de defeitos hereditários. A dose de radiação resultante da exposição terapêutica pode ter como consequência uma maior incidência de cancro e mutações. Em todos os casos, é necessário assegurar que os riscos da exposição à radiação são inferiores aos da própria doença.

Advertências específicas

Este medicamento contém até 3,5 mmol (81,1 mg) de sódio por dose. Este aspeto deve ser tomado em consideração para doentes que estejam a realizar dietas de sódio controladas.

Para mais informações sobre precauções relativas a perigo ambiental, consulte a secção 6.6.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A somatostatina e os seus análogos ligam-se de forma competitiva a recetores de somatostatina. Como tal, a administração de análogos de somatostatina de ação de longa duração deve ser evitada 30 dias antes da administração deste medicamento. Caso seja necessário, os doentes podem ser tratados com análogos de somatostatina de ação de curta duração durante 4 semanas até às 24 horas que precedem a administração de Lutathera.

Existem algumas evidências de que os corticosteroides podem induzir diminuição dos recetores SSTR2. Por conseguinte, como medida de precaução, a administração repetida de doses elevadas de glucocorticosteroides deve ser evitada durante o tratamento com Lutathera. Os doentes com antecedentes de uso crónico de glucocorticosteroides devem ser avaliados cuidadosamente em relação à suficiente expressão do recetor de somatostatina. Desconhece-se se existe interação entre a utilização intermitente de glucocorticosteroides para a prevenção de náuseas e vômitos durante a administração de Lutathera. Como tal, os glucocorticosteroides devem ser evitados como tratamento preventivo antiemético. Caso os tratamentos anteriormente administrados para as náuseas e vômitos sejam insuficientes, pode ser utilizada uma dose única de corticosteroides, desde que não seja administrada antes do início ou até uma hora após o fim da perfusão de Lutathera.

A ausência de inibição ou indução significativa das enzimas humanas CYP450, a ausência de interação específica com glicoproteína P (transportadora de efluxo), assim como os transportadores de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e BCRP, em estudos pré-clínicos, sugerem que Lutathera tem uma probabilidade reduzida de causar outras interações fármaco-fármaco significativas.

4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

Mulheres com potencial para engravidar

Quando se pretende administrar radiofármacos a uma mulher em idade fértil, é importante determinar se está grávida. Qualquer mulher a quem tenha faltado um período menstrual deve supor-se como estando grávida até prova em contrário. Caso existam dúvidas sobre uma potencial gravidez (se tiver faltado um período menstrual, se o período menstrual for muito irregular etc.), devem ser disponibilizadas ao doente técnicas alternativas que não recorram a radiação ionizante (caso existam). Antes de utilizar Lutathera, a gravidez deve ser excluída recorrendo a um teste adequado/validado.

Métodos contraceptivos em homens e mulheres

Durante o tratamento com Lutathera e durante um mínimo de 6 meses após o fim do tratamento, devem ser tomadas medidas adequadas para evitar a gravidez; tal aplica-se a doentes de ambos os géneros.

Gravidez

Não foram realizados estudos sobre a função reprodutora em animais com o oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu).

Os procedimentos com radionuclídeos realizados em mulheres grávidas também envolvem dose de radiação para o feto. O uso de Lutathera está contraindicado durante gravidez efetiva ou provável ou quando a possibilidade de gravidez não foi excluída, devido a risco associado à radiação ionizante (ver secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se o oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) é excretado no leite materno. Não pode ser excluído um risco associado à radiação ionizante para a criança a ser amamentada. A amamentação deve ser evitada durante o tratamento com este medicamento. Se o tratamento com Lutathera for necessário durante a amamentação, a criança deve ser desmamada.

Fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para determinar os efeitos de oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) na fertilidade de ambos os géneros. As radiações ionizantes de oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) podem ter potencialmente efeitos tóxicos temporários nas gónadas femininas e masculinas. É recomendado procurar aconselhamento genético se o doente desejar ter filhos após o tratamento. A preservação criogénica de espermatozoides ou óvulos pode ser debatida como opção para os doentes antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Todavia, o estado geral do doente e as reações adversas possíveis relacionadas com o tratamento devem ser tomados em consideração antes de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança geral de Lutathera tem por base dados recolhidos de doentes de ensaios clínicos (doentes dos Países Baixos de fase III NETTER1 e fase I/II Erasmus) e de programas de uso compassivo.

As reações adversas mais comuns em doentes a receberem tratamento com Lutathera são náuseas e vómitos, que ocorrem no início da perfusão em 58,9 e 45,5 % dos doentes, respetivamente. A causalidade de náuseas/vómitos é confundida com o efeito emético da perfusão concomitante de aminoácidos administrada para proteção renal.

Devido à toxicidade da medula óssea de Lutathera, a maioria das reações adversas esperadas estão relacionadas com a toxicidade hematológica: trombocitopenia (25%), linfopenia (22,3%), anemia (13,4%) e pancitopenia (10,2%).

Outras reações adversas muito comuns notificadas incluem fadiga (27,7%) e apetite diminuído (13,4%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas na Tabela 7 de acordo com as frequências e a Classe de sistemas de órgãos (CSO) do MedDRA. As frequências são categorizadas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a

< 1/1000), muito raros (< 1/10000) e desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7. Frequência de reações adversas notificadas de ensaios clínicos e de vigilância pós-marketing

Classe de sistemas de órgãos (CSO) do MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações			Conjuntivite Infeção das vias respiratórias Cistite Pneumonia Herpes zóster Herpes zóster oftalmológico (Gripe Infeções estafilocócicas Bacteremia estreptocócica
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)		Citopenia refratária com displasia multilinhagem (síndrome mielodisplásico)	Leucemia mieloide aguda Leucemia aguda Leucemia mielomonocítica crónica
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia ² Linfopenia ³ Anemia ⁴ Pancitopenia	Leucopenia ⁵ Neutropenia ⁶	Citopenia refratária com displasia unilinhagem Anemia nefrogénica Insuficiência da medula óssea Púrpura trombocitopénica
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças endócrinas		Hipotiroidismo secundário	Hipotiroidismo Diabetes mellitus Crise carcinoide Hiperparatiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Hiperglicemia Desidratação Hipomagnesemia Hiponatremia	Hipoglicemia Hipernatremia Hipofosfatemia Síndrome de lise tumoral Hipercalcemia Hipocalcemia Hipoalbuminemia Acidose metabólica
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbações do sono	Ansiedade Alucinação Desorientação
Doenças do sistema nervoso		Tonturas Disgeusia Cefaleia ¹⁰ Letargia Síncope	Sensação de formigamento Encefalopatia hepática Parestesia Parosmia Sonolência Compressão da espinal-medula
Afecções oculares			Distúrbios oculares
Afecções do ouvido e do labirinto			Vertigens
Cardiopatias		Intervalo QT prolongado	Fibrilhação auricular Palpitações Enfarte do miocárdio Angina de peito Choque cardiogénico
Vasculopatias		Hipertensão ⁷ Afrontamento Rubor quente Hipotensão	Vasodilatação Algidez periférica Palidez Hipotensão ortostática Flebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Dor orofaríngea Efusão pleural Expetoração aumentada Sensação de asfixia

Classe de sistemas de órgãos (CSO) do MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náusea Vômitos	Distensão abdominal Diarreia Dor abdominal Obstipação Dor abdominal superior Dispepsia Gastrite	Secura de boca Flatulência Ascite Dor gastrointestinal Estomatite Hematoquezia Desconforto abdominal Obstrução intestinal Colite Pancreatite aguda Hemorragia retal Melena Dor abdominal inferior Hematemese Ascite hemorrágica Íleo
Afecções hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia ⁹	Enzimas pancreáticas diminuídas Lesão hepatocelular Colestase Congestão hepática Insuficiência hepática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopécia	Erupção cutânea Xerose cutânea Cara inchada Hiperidrose Prurido generalizado
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor musculoesquelética ⁸ Espasmos musculares	
Doenças renais e urinárias		Lesão renal aguda Hematúria Insuficiência renal Proteinúria	Leucocitúria Incontinência urinária Fração de filtração glomerular Anomalia renal Insuficiência pré-renal aguda Compromisso renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ¹	Reação no local da injeção ¹¹ Edema periférico (4,5) Dor no local da administração (4,5) Arrepios (1,8) Estado gripal (1,8)	Massa no local da injeção Mal-estar torácico Dor torácica Pirexia Mal-estar geral Dor Mortes Sensação anormal
Exames complementares de diagnóstico		Creatinina no sangue aumentada GGT* aumentada ALAT** aumentada ASAT*** aumentada ALP no sangue**** aumentada	Potássio no sangue diminuído Ureia no sangue aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Hematócrito diminuído Proteína na urina Peso diminuído Creatinafosfoquinase no sangue aumentada Lactato desidrogenase no sangue aumentado Catecolaminas no sangue Proteína C reativa aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Fratura da clavícula
Procedimentos cirúrgicos e médicos		Transfusão	Drenagem da cavidade abdominal Diálise Introdução de tubo gastrointestinal Colocação de enxerto Drenagem de abscesso Colheita de medula óssea Polipectomia

Classe de sistemas de órgãos (CSO) do MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Circunstâncias sociais			Incapacidade física

¹ Inclui astenia e fadiga

² Inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída

³ Inclui linfopenia e contagem de linfócitos diminuída

⁴ Inclui anemia e hemoglobina diminuída

⁵ Inclui leucopenia e contagem de leucócitos diminuída

⁶ Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída

⁷ Inclui hipertensão e crise hipertensiva

⁸ Inclui artralgia, dor nas extremidades, dorsalgia, dor óssea, dor do flanco, dor torácica musculoesquelética e dor cervical

⁹ Inclui bilirrubina do sangue aumentada e hiperbilirrubinemia

¹⁰ Inclui cefaleia e enxaqueca

¹¹ Inclui reação no local da injeção, hipersensibilidade no local da injeção, induração no local da injeção, tumefação no local de injeção

* Gamaglutamiltransferase aumentada

** Alanina aminotransferase

*** Aspartato aminotransferase

**** Fosfatase alcalina

Descrição de reações adversas selecionadas

Toxicidade da medula óssea

A toxicidade da medula óssea (mielotoxicidade/hematoxicidade) manifestada com reduções reversíveis/transitórias na contagem de leucócitos, afetando todas as linhagens (citopenias em todas as combinações, ou seja, pancitopenia, bicitopenia, monocitopenias isoladas – anemia, neutropenia, linfocitopenia e trombocitopenia). Apesar de se verificar a depleção significativa e selecionada de células B, não se verificou aumento na taxa de complicações infecciosas após terapia radionuclídica do recetor de péptidos (PRRT).

Foram notificados casos de patologias hematológicas irreversíveis, ou seja, neoplasias do sangue pré-malignas e malignas (ou seja, síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda, respetivamente) após o tratamento com Lutathera.

Nefrotoxicidade

O oxodotreótido de lutécio (¹⁷⁷Lu) foi excretado pelo rim.

A tendência a longo prazo da deterioração progressiva da função de filtração glomerular demonstrada em ensaios clínicos confirma que a nefropatia relacionada com Lutathera é uma doença renal crónica que se desenvolve progressivamente ao longo de meses, ou anos, após exposição. É recomendado realizar uma avaliação da relação entre benefício e risco individuais antes do tratamento com Lutathera em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado; para informações adicionais consulte as secções 4.2 (Tabela 3) e 4.4. O uso de Lutathera está contraindicado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

Crises hormonais

As crises hormonais relacionadas com substâncias bioativas libertadas (provavelmente devido a lise das células do tumor neuroendócrino) raramente foram observadas e resolvidas após tratamento médico adequado (secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

Portugal : INFARMED, I.P., Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa; Tel: +351 21 798 73 73; Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita); Fax: + 351 21 798 73 97; Sítio da internet:

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com Lutathera é improvável, visto que este medicamento é fornecido como sendo de “dose única” e “pronto a utilizar” que contém uma quantidade predefinida de radioatividade. No caso de sobredosagem, é esperado um aumento na frequência de reações adversas relativas à radiotoxicidade.

No caso de administração de uma sobredosagem de radiação com Lutathera, a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida sempre que possível, eliminando o radionuclídeo do organismo através de micção frequente ou por diurese forçada e esvaziamento da bexiga frequente durante as primeiras 48 horas após a perfusão. É útil calcular a dose real que foi aplicada.

A seguinte análise deve ser efetuada semanalmente durante as próximas 10 semanas:

- Monitorização hematológica: glóbulos brancos, plaquetas e hemoglobina
- Monitorização bioquímica sanguínea: creatinina e glicemia séricas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros radiofármacos terapêuticos, código ATC: V10XX04

Mecanismo de ação

O oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) apresenta uma afinidade elevada pelos recetores de somatostatina de subtipo 2 (sst2). Liga-se a células malignas que realizam sobreexpressão dos recetores sst2.

O lutécio-177 (^{177}Lu) é um radionuclídeo emissor de β^- com um alcance de penetração máximo de 2,2 mm (alcance de penetração médio de 0,67 mm), suficiente para matar células de tumor específicas com um efeito limitado em células normais vizinhas.

Efeitos farmacodinâmicos

Na concentração utilizada (cerca de 10 $\mu\text{g/ml}$ no total, para ambas as formas livres e radiomarcadas), o oxodotreótido de péptido não exerce qualquer efeito farmacodinâmico relevante em termos clínicos.

Eficácia e segurança clínica

O estudo de fase III NETTER1 foi um estudo multicêntrico estratificado, aberto, aleatorizado, com comparador ativo e em grupos paralelos para comparar o tratamento com Lutathera (4 doses de 7.400 MBq a cada 8 semanas) coadministrado com solução de aminoácidos mais o melhor tratamento de apoio (MTA; 30 mg de octreótido de libertação prolongada [LP] a cada 4 semanas para controlo dos sintomas, substituído por octreótido de ação rápida no intervalo de 4 semanas antes da administração de Lutathera) relativamente a uma dose elevada de octreótido LP (60 mg a cada 4 semanas) em doentes com tumores inoperáveis, progressivos, de recetor positivo de somatostatina, carcinoides do intestino. O ponto final primário do estudo foi a sobrevivência sem progressão (SSP), avaliada pelos critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST 1.1), com base em avaliação de radiologia independente. Os pontos finais secundários incluem a taxa de resposta objetiva (TRO), a sobrevivência geral (SG), o tempo até à progressão do tumor (TPT), a segurança e a tolerabilidade do medicamento e a qualidade de vida (QdV).

Duzentos e trinta e um (231) doentes foram aleatorizados para receberem Lutathera (n = 117) ou octreótido LP (n = 114). Os grupos demográficos, assim como as características e doenças dos doentes, foram bastante equilibrados entre grupos com idade mediana de 64 anos e 82,1% caucasianos na população geral.

No momento da análise estatística final da SSP por protocolo (data-limite: 24 de julho de 2015), o número de progressões de doença ou mortes centralmente confirmadas foi de 21 acontecimentos para

Lutathera e 70 acontecimentos para octreótido LP (Tabela 8). A SSP diferiu significativamente ($p < 0,0001$) entre os grupos de tratamento. A SSP mediana para Lutathera não foi atingida na altura da análise, enquanto a do octreótido LP foi de 8,5 meses. O rácio de perigo para Lutathera era de 0,18 (95% IC: 0,11 – 0,29), indicando uma redução de 82% no risco de um doente progredir ou morrer com Lutathera, quando comparado com octreótido LP.

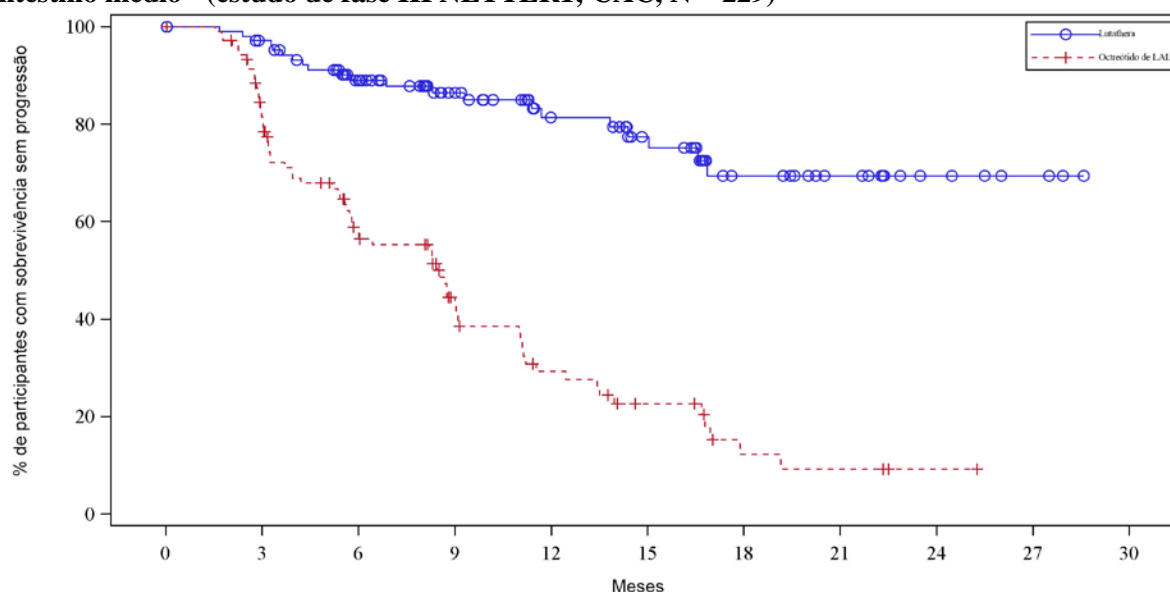
Tabela 8. SSP observada no estudo de fase III NETTER1 em doentes com tumor carcinoide progressivo no intestino médio – data-limite: 24 de julho de 2015 (conjunto de análises completo (CAC), N = 229)

	Tratamento	
	Lutathera	Octreótido LP
N	116	113
Doentes com acontecimentos	21	70
Doentes censurados	95	43
Meses medianos (IC: 95%)	Não atingido	8,5 (5,8 ; 9,1)
Valor P do teste de Logrank	<0,0001	
Rácio de perigo (IC: 95%)	0,177 (0,108 ; 0,289)	

N: número de doentes, IC: intervalo de confiança.

O gráfico Kaplan Meier de SSP para o conjunto de análises completo (CAC) é apresentado na Figura 3.

Figura 3. Curvas Kaplan Meier de SSP de doentes com tumor carcinoide progressivo no intestino médio - (estudo de fase III NETTER1; CAC, N = 229)



À data-limite para análises estatísticas *post-hoc* (30 de junho de 2016), o número de progressões de doença ou mortes centralmente confirmadas foi de 30 acontecimentos para Lutathera e 78 acontecimentos para octreótido LP (Tabela 9). A SSP diferiu significativamente ($p < 0,0001$) entre os grupos de tratamento. A SSP mediana para Lutathera foi de 28,4 meses, enquanto a do octreótido LP foi de 8,5 meses. O rácio de perigo para Lutathera era de 0,21 (95% CI: 0,14 – 0,33), indicando uma redução de 79% no risco de um doente progredir ou morrer com Lutathera, quando comparado com octreótido LP.

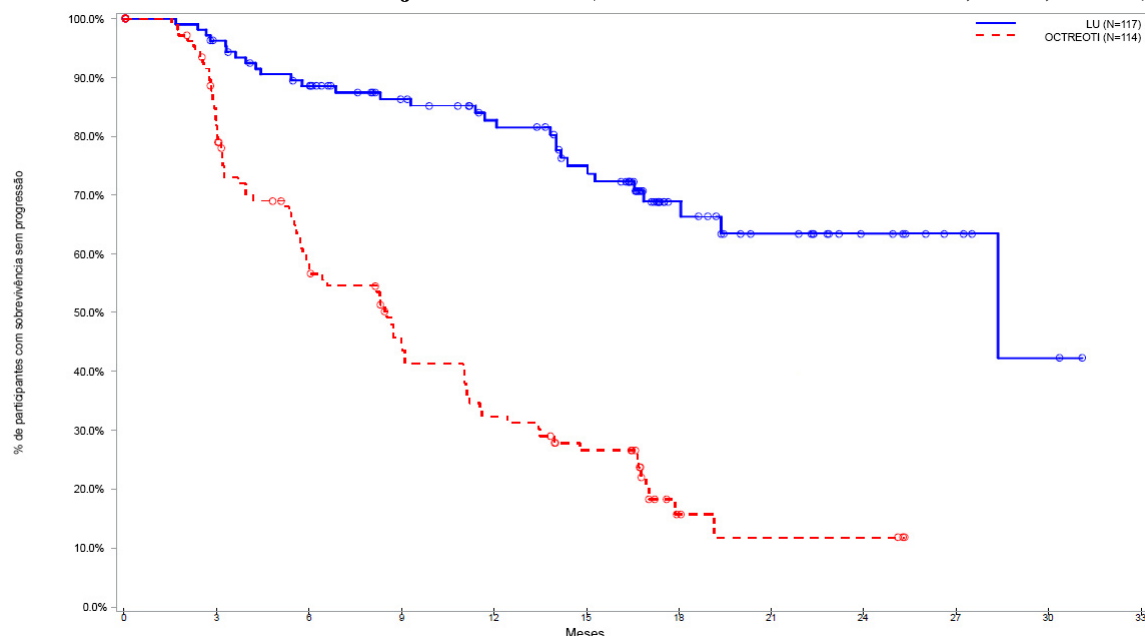
Tabela 9. SSP observada no estudo de fase III NETTER-1 em doentes com tumor carcinoide progressivo no intestino médio – data-limite: 30 de junho de 2016 (conjunto de análises completo (CAC), N=231)

	Tratamento	
	Lutathera	Octreótido LP
N	117	114
Doentes com acontecimentos	30	78
Doentes censurados	87	36
Meses medianos (IC: 95%)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valor P do teste de Logrank	<0,0001	
Rácio de perigo (IC: 95%)	0,214 (0,139 ; 0,331)	

N: número de doentes, IC: intervalo de confiança.

O gráfico Kaplan Meier de SSP para o conjunto de análises completo (CAC) à data-limite de 30 de junho de 2016 é apresentado na Figura 4.

Figura 4. Curvas Kaplan Meier de SSP de doentes com tumor carcinoide progressivo no intestino médio – data-limite: 30 de junho de 2016 (estudo de fase III NETTER-1; CAC, N=231)



Relativamente à sobrevivência geral (SG), na altura da análise interna (24 de julho de 2015), ocorreram 17 mortes para Lutathera e 31 para octreótido LP (60 mg) e o rácio de perigo era de 0,459 a favor de Lutathera, mas não atingiu o nível de significância para a análise interna (TR 99,9915%, IC: 0,140, 1,506). A SG mediana era de 27,4 meses para octreótido LP e não foi atingida para Lutathera. Uma atualização realizada cerca de um ano depois (30 de junho de 2016) apresentou uma tendência semelhante com 28 mortes para Lutathera e 43 para octreótido LP (60 mg), TR de 0,535 e SG mediana de 27,4 meses para octreótido LP, não tendo ainda sido atingida para Lutathera. A análise de SG final está prevista após 158 mortes cumulativas.

A Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS) foi avaliada utilizando o questionário de qualidade de vida da European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) e o seu módulo acerca do tumor neuroendócrino (EORTC QLQ-GINET-21).

Os resultados indicam uma melhoria na qualidade de vida global relacionada com a saúde até a semana 84, em doentes tratados com Lutathera, em comparação com o grupo de doentes que recebeu Octeótrido LAR.

O estudo de fase I/II Erasmus foi um estudo monocêntrico, de grupo único, sem ocultação para avaliar a eficácia de Lutathera (7400 MBq administrado 4 vezes a cada 8 semanas) coadministrado com solução de aminoácidos em doentes com tumores de recetor positivo de somatostatina. A idade média de doentes participantes no estudo foi de 58,4 anos. A maioria dos países eram naturais dos Países Baixos (811) e os restantes (403) de diversos países europeus e não europeus. A análise principal foi realizada nos doentes naturais dos Países Baixos com diferentes tipos de tumores de recetor positivo de somatostatina. A TRO (incluindo resposta total (RT) e resposta parcial (RP), de acordo com os critérios RECIST) e a duração de resposta (DdR) para o CAC da população natural dos Países Baixos com TNE gastroenteropancreáticos (GEP) e brônquicos (360 doentes), assim como por tipo de tumor, são apresentadas na Tabela 10

Tabela 10. Melhor resposta, TRO e DdR observadas no estudo de fase I/II Erasmus em doentes naturais dos Países Baixos com TNE GEP e brônquicos - (CAC, N = 360)

Tipo de tumor	N	RC		RP		DP		TRO			DdR (meses)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	CI 95%	Mediana	CI 95%	
Todos*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Brônquico	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Pancreático	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Intestino inferior**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Intestino médio	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Intestino superior	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

RC = resposta completa; RP = resposta parcial; DE = doença estável; TRO = taxa de resposta objetiva (RC+RP); DdR = duração de resposta
* Inclui o intestino superior, médio e inferior; **TNE do intestino superior que não seja brônquico e pancreático

A SSP e SG medianas gerais para o CAC da população natural dos Países Baixos com TNE GEP e brônquicos (360 doentes), assim como por tipo de tumor são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11. SSP e SG observadas no estudo de fase I/II Erasmus em doentes naturais dos Países Baixos com TNE GEP e brônquicos - (CAC, N = 360)

	N	SSP Tempo (meses)			SG Tempo (meses)		
		Mediana	CI 95% %		Mediana	CI 95% %	
Todos*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Brônquico	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancreático	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Intestino inferior**	12	43,9	10,9			21,3	
Intestino médio	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Intestino superior	13	29,4	18,9	35,0			

SSP = sobrevivência sem progressão; SG = sobrevivência geral

* Inclui o intestino superior, médio e inferior; **TNE do intestino superior que não seja brônquico e pancreático

No estudo de fase I/II Erasmus, 188 doentes (52%) receberam e 172 (48%) não receberam octreótido LP concomitante durante o tratamento com Lutathera. Não foram observadas diferenças significativas, em termos estatísticos, entre o subgrupo de doentes que não recebeu octreótido LP (25,4 meses [IC: 95% 22,8-30,6]) e o subgrupo que recebeu tratamento concomitante com octreótido LP (30,9 meses [IC: 95% 25,6-34,8]) (p= 0,747).

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) renunciou a obrigação de submeter os resultados de estudos com Lutathera em todos os subconjuntos da população pediátrica no tratamento de TNE GPE (excluindo neuroblastoma, neuroganglioblastoma e feocromocitoma). Consultar a secção 4.2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O medicamento é administrado por via intravenosa e fica imediata e completamente biodisponível.

Captação do órgão

4 horas após a administração, o padrão de distribuição do oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) apresenta uma captação rápida nos rins, lesões do tumor, fígado e baço e, em alguns doentes, na hipófise e na tireoide. A coadministração de solução de aminoácidos diminui a captação renal, melhorando a eliminação de radioatividade (ver secção 4.4). Estudos de biodistribuição mostram que o oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) é rapidamente eliminado do sangue.

Uma análise realizada com plasma humano para determinar a extensão da ligação de composto não radioativo da proteína do plasma (oxodotreótido de lutécio (^{175}Lu)) demonstrou que cerca de 50% do composto está ligado a proteínas plasmáticas.

A transquelação de lutécio do oxodotreótido de lutécio (^{175}Lu) para proteínas séricas não se verificou.

Biotransformação

Existem evidências, a partir da análise de amostras de urina de 20 doentes incluídos na Dosimetria de fase III NETTER 1, subestudo farmacocinético e de ECG, que o oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) é metabolizado de forma fraca e é excretado, sobretudo, enquanto composto intacto pela via renal.

As análises de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) realizadas em amostras de urina recolhidas até 48 horas depois da perfusão mostraram uma pureza radioquímica de oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) perto de 100% na maioria das amostras analisadas (sendo que o valor de pureza radioquímica mais baixo era superior a 92%), indicando que o composto é eliminado da urina, sobretudo, enquanto composto intacto.

Esta evidência confirma o que foi verificado previamente no estudo de fase I/II Erasmus, em que a análise de HPLC de um espécime de urina recolhido 1 hora após a administração de oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) de um doente a receber 1,85 MBq de oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu), indicou que a porção principal (91%) foi excretada sem alterações.

Estas conclusões são suportadas pelos dados de metabolismo *in vitro* em hepatócitos humanos, nos quais a degradação metabólica de oxodotreótido de lutécio (^{175}Lu) foi verificada.

Eliminação

Com base nos dados recolhidos durante os estudos de fase I/II Erasmus e de fase III NETTER1, o oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) é eliminado primariamente por excreção renal: cerca de 60% do medicamento é eliminado na urina em 24 horas e cerca de 65% em 48 horas após a administração.

População idosa:

O perfil farmacocinético em doentes idosos (≥ 75 anos) não foi determinado. Não existem dados disponíveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos toxicológicos com ratos demonstraram que uma única injeção intravenosa até 4.550 MBq/kg foi bem tolerada e não foram verificadas mortes. Ao testar o composto frio (oxodotreótido de lutécio (^{175}Lu) não radioativo) como uma única injeção intravenosa em ratos e cães com doses até 20.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ratos) e 3.200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (cães), o composto foi bem tolerado por ambas as espécies e não foram verificadas mortes. A toxicidade com quatro administrações repetidas, uma a cada 2 semanas, de 1.250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ do composto frio em ratos e 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ em cães não foi verificada. Este medicamento não se destina a administração regular ou contínua.

Os estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade de longo prazo não foram realizados.

Dados não clínicos sobre o composto frio (oxodotreótido de lutécio (^{175}Lu) não radioativo) não revelam perigo especial para humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetida e genotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético
Acetato de sódio
Ácido gentísico
Ácido ascórbico
Ácido pentético
Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 4.2.

6.3 Prazo de validade

72 horas a partir da data e hora da calibração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25° C.
Conservar na embalagem de origem para proteger de radiação ionizante (proteção de chumbo).
O armazenamento de radiofármacos deve ser realizado em conformidade com a regulação nacional sobre materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente, incolor e de Tipo I, fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e vedante de alumínio.

Cada frasco para injetáveis contém um volume que pode variar entre 20,5 e 25,0 ml de solução correspondente a uma atividade de 7.400 MBq à data e hora de perfusão.

O frasco para injetáveis está encerrado num recipiente de chumbo para proteção.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para utilização única.

Advertências de caráter geral

Os radiofármacos devem ser recebidos, usado e administrados apenas por pessoas autorizadas em ambientes clínicos designados. A sua receção, armazenamento, uso, transferência e eliminação estão sujeitos a regras e/ou licenças apropriadas emitidas pela organização oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de forma a cumprirem os requisitos de segurança de radiação e de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas adequadas.

Para instruções sobre a preparação do medicamento antes da administração, consulte a secção 12.

Se, em qualquer momento durante a preparação deste medicamento, a integridade deste recipiente e frasco para injetáveis for comprometida, o mesmo não deve ser usado.

Os procedimentos de administração devem ser realizados de forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e irradiação dos operadores. É obrigatória proteção adequada. É necessário usar luvas impermeáveis e técnicas assépticas adequadas durante o manuseamento do medicamento.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas devido à radiação externa ou à contaminação de derrames de urina, vômitos, etc. Assim, devem tomar-se as precauções relativas à proteção contra radiação em conformidade com os regulamentos nacionais.

As taxas de dose da superfície e a dose acumulada dependem de vários fatores. As medições no local e durante o trabalho são essenciais e devem ser praticadas para uma determinação mais precisa e elucidativa da radiação geral para a equipa. Recomenda-se que os profissionais de saúde limitem o tempo de contacto próximo com os doentes injetados com Lutathera. É recomendado o uso de sistemas de monitorização televisivos para monitorizar os doentes. Dada a semi-vida de ^{177}Lu , é especialmente recomendado que se evite a contaminação interna. É necessário utilizar luvas de proteção de alta qualidade (látex/nitrilo) para evitar o contacto direto com o radiofármaco (frasco para injetáveis/seringa). Para minimizar a exposição à radiação, recorra sempre aos princípios de tempo, distância e proteção (reduzindo a manipulação do frasco para injetáveis e utilizando o material já fornecido pelo fabricante).

A preparação resulta provavelmente numa dose de radiação relativamente elevada para a maioria dos doentes. A administração de 7.400 MBq pode resultar em perigo ambiental significativo. Tal pode ser motivo de preocupação para a família direta desses indivíduos submetidos a tratamento ou para o público geral, dependendo do nível de atividade administrado, pelo que devem ser observadas as regras de radioproteção (secção 4.4). Devem ser tomadas precauções adequadas em conformidade com a legislação nacional relativamente à atividade eliminada pelos doentes, de forma a evitar contaminações.

Qualquer medicamento ou material residual não utilizado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1226/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11. DOSIMETRIA

Foram determinadas as seguintes conclusões sobre o tratamento com Lutathera a partir de avaliações de dosimetria de radiação realizadas em estudos clínicos:

- O órgão crítico é a medula óssea, no entanto, com a dose cumulativa recomendada de Lutathera de 29.600 MBq (4 administrações de 7.400 MBq), não foi verificada qualquer correlação entre a toxicidade hematológica e a radioatividade total administrada ou dose absorvida na medula óssea, tanto no estudo de fase I/II Erasmus como no de fase III NETTER1.
- O rim não é um órgão crítico se for realizada uma copperfusão de uma solução de aminoácidos adequada.

No geral, os resultados da análise dosimétrica realizada no subestudo de dosimetria de fase III NETTER 1 e no estudo de fase I/II Erasmus, estão em conformidade e indicam que o regime de dosagem de Lutathera (4 administrações de 7.400 MBq) é seguro.

Tabela 12. Estimativas de dosagem absorvida para oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) do estudo de fase III NETTER 1 (resultado Olinda)

Órgão	Dosagem absorvida do órgão (mGy/MBq) (n = 20)	
	Média	DP
Glândulas suprarrenais	0,04	0,02
Cérebro	0,03	0,02
Mamas	0,03	0,01
Parede da vesícula biliar	0,04	0,02
Parede inferior do intestino grosso	0,03	0,02
Intestino delgado	0,03	0,02
Parede do estômago	0,03	0,02
Parede superior do intestino grosso	0,03	0,02
Parede do coração	0,03	0,02
Rins	0,65	0,29
Fígado	0,49	0,62
Pulmões	0,03	0,01
Músculo	0,03	0,02
Ovários**	0,03	0,01
Pâncreas	0,04	0,02
Medula vermelha	0,03	0,03
Células osteogénicas	0,15	0,27
Pele	0,03	0,01
Baço	0,85	0,80
Testículos*	0,03	0,02
Timo	0,03	0,02
Tiroide	0,03	0,02
Parede da bexiga	0,45	0,18

Órgão	Dosagem absorvida do órgão (mGy/MBq) (n = 20)	
	Média	DP
Útero**	0,03	0,01
Organismo como um todo	0,05	0,03

*n = 11 (apenas doentes masculinos)

**n = 9 (apenas doentes femininos)

A dosagem de radiação para órgãos específicos, que podem não ser o órgão alvo da terapia, pode ser influenciada significativamente por alterações fisiopatológicas induzidas pelo processo da doença. Tal deve ser tomado em consideração ao usar as seguintes informações.

12. INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Controlos de qualidade

A solução deve ser inspecionada visualmente para a existência de danos e contaminação antes do uso e apenas soluções transparentes sem partículas visíveis devem ser usadas. A inspeção visual da solução deve ser realizada sob um ecrã protetor para fins de radioproteção. O frasco para injetáveis não deve ser aberto.

Se, em qualquer momento durante a preparação deste medicamento, a integridade deste frasco para injetáveis for comprometida, o mesmo não deve ser usado.

A quantidade de radioatividade no frasco deve ser medida antes da perfusão, recorrendo a um sistema de calibração de radioatividade adequado, de forma a confirmar que o montante real de atividade a ser administrado é igual ao montante planeado no momento da perfusão.

Qualquer medicamento ou material residual não utilizado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

Estão disponíveis informações pormenorizadas sobre este medicamento no sítio da Agência do Medicamento Europeia (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Lutathera em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente quanto ao conteúdo e ao formato do programa educativo, incluindo os suportes de comunicação, as modalidades de distribuição e todos os outros aspetos do programa.

O programa educacional visa aumentar a sensibilização do doente para o risco da radiotoxicidade pela exposição profissional e pela exposição inadvertida à terapêutica com radionuclídeos para recetores de peptídeos, bem como fornecer informações relativas às precauções necessárias a tomar para limitar a exposição desnecessária, quer dele próprio quer das pessoas à sua volta.

O Titular da AIM deve garantir que em cada Estado-Membro onde Lutathera é comercializado, todos os doentes a quem se espera que Lutathera venha a ser administrado, bem como os respetivos prestadores de cuidados, recebem ou tenham acesso ao material educacional para o doente, o qual incluirá:

- O folheto informativo
- O guia do doente

O guia do doente incluirá os seguintes elementos-chave:

- Breve introdução ao tratamento e ao procedimento de administração.
- Informação sobre as precauções que o doente deve tomar antes, durante e após o procedimento de administração, no hospital e em casa, para limitar a exposição desnecessária, quer dele próprio quer das pessoas à sua volta.
- Informação de que a TRRP pode causar efeitos secundários graves, durante ou após o tratamento, e que qualquer efeito secundário deve ser comunicado ao médico.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RECIPIENTE PROTETOR DE CHUMBO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lutathera 370 MBq/ml solução para perfusão
Oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 370 MBq de oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) à hora da calibração.
Atividade volumétrica à hora da calibração: 370 MBq/ml - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, acetato de sódio, ácido gentísico, ácido ascórbico, ácido pentético, injeção de cloreto de sódio 9 mg/ml, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Consulte o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão.
Frasco para injetáveis n.º: {X}
Volume: {Y} ml
Atividade à hora da perfusão: {Z} MBq - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Frasco para injetáveis de dose única.
Ler o folheto informativo antes de utilizar o medicamento.
Administração por via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISÃO E ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO



8. PRAZO DE VALIDADE

EXP: {DD MM AAAA hh:mm UTC}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Conservar na embalagem de origem para proteger de radiação ionizante (proteção de chumbo).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

Qualquer medicamento ou material residual não utilizado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1226/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS A 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Lutathera 370 MBq/ml solução para perfusão
Oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu)
Administração por via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Frasco para injetáveis de dose única.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP: {DD MM AAAA hh:mm UTC}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frasco para injetáveis n.º: {X}
Volume: {Y} ml
Atividade volumétrica à hora da calibração: 370 MBq/ml - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}
Atividade à hora da perfusão: {Z} MBq - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

6. OUTROS



Fabricante

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

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

Itália

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Lutathera 370 MBq/ml solução para perfusão Oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico de medicina nuclear que irá supervisionar o procedimento.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico de medicina nuclear. Ver secção 4.

O que este folheto contém

1. O que é o Lutathera e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Lutathera
3. Como utilizar Lutathera
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Lutathera
6. Conteúdos da embalagem e outras informações

1. O que é o Lutathera e para que é utilizado

O Lutathera é um medicamento radiofarmacêutico usado para o tratamento de determinados tumores (tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos), que não podem ser totalmente removidos do organismo através de cirurgia, que se tenha espalhado no organismo (metastáticos) e que não respondam mais ao tratamento atual. O tumor tem de ter recetores de somatostatina na superfície das suas células de forma que o medicamento seja eficaz. O Lutathera liga-se a estes recetores e emite radioatividade diretamente para as células do tumor, causando a morte das mesmas.

O uso de Lutathera envolve exposição a radioatividade. O médico de família e o médico de medicina nuclear consideraram que o benefício clínico obtido pelo procedimento com o radiofármaco ultrapassa o risco devido a radiação.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Lutathera

Lutathera não deve ser usado

- se for alérgico a oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) ou a qualquer outro componente deste medicamento (listados na secção 6)
- se estiver grávida
- se os rins estiverem gravemente debilitados

Avisos e precauções

Consulte o seu médico antes de lhe ser administrado Lutathera, pois pode causar:

- cancro no sangue secundário (síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda), que pode ocorrer, embora raramente, vários anos após ter concluído o tratamento com Lutathera.

Tome especial cuidado com Lutathera

- se os rins ou vias urinárias não estiverem desenvolvidos de forma correta
- se sofrer de incontinência urinária

- se tiver doença renal crónica ligeira a moderada
- se já recebeu tratamento contra o cancro (quimioterapia)
- se tiver contagens de células sanguíneas ligeiramente alteradas
- se tiver metástases ósseas
- se tiver recebido terapia com radionuclídeos
- se teve outro tipo de cancro nos últimos 5 anos

O tratamento com Lutathera - oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) - pode causar síndrome de lise tumoral devido a uma decomposição rápida das células tumorais. Isto pode provocar anomalias nos resultados das análises sanguíneas, batimento cardíaco irregular, insuficiência renal ou ataques na primeira semana de tratamento. O seu médico irá realizar análises sanguíneas para monitorizar a ocorrência desta síndrome. Informe o seu médico se sentir câibras nos músculos, fraqueza muscular, confusão ou dificuldade em respirar.

Exceto se o médico de família considerar que o benefício clínico do tratamento ultrapassa os riscos possíveis, não lhe será administrado este medicamento:

- se tiver recebido terapia de radiação externa em mais do que 25% da medula óssea
- se o coração estiver gravemente debilitado
- se tiver contagens de células sanguíneas gravemente alteradas
- se o fígado estiver gravemente debilitado
- se parecer que o tumor não tem recetores de somatostatina suficientes

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia deste medicamento ainda não foram determinadas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Consulte um médico de medicina nuclear se tiver idade inferior a 18 anos.

Utilizar Lutathera e outros medicamentos

Informe o médico de medicina nuclear se estiver a tomar, ou se tiver tomado recentemente, outros medicamentos que incluam análogos de somatostatina e glucocorticoides (também designados corticosteroides), uma vez que estes podem interferir com o seu tratamento. Se estiver a tomar análogos de somatostatina, pode ser-lhe pedido para interromper e/ou adaptar o tratamento durante um curto período de tempo.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se estiver grávida ou a amamentar, se pensa que está grávida ou estiver a planejar engravidar, consulte o médico de medicina nuclear antes de tomar este medicamento.

Lutathera está contraindicado em mulheres grávidas. A amamentação deve ser evitada durante o tratamento com este medicamento. Se o tratamento com Lutathera for necessário durante a amamentação, a criança deve ser desmamada.

Tem de informar o médico de medicina nuclear antes da administração de Lutathera, caso exista a possibilidade de estar grávida, se tiver um período menstrual em falta ou se estiver a amamentar. Quando em dúvida, é importante consultar o médico de medicina nuclear que supervisiona o procedimento.

Durante o tratamento com Lutathera e durante um mínimo de 6 meses após o fim do tratamento, devem ser tomadas medidas adequadas para evitar a gravidez; tal aplica-se a doentes de ambos os géneros.

Fertilidade

As radiações ionizantes deste medicamento podem diminuir potencialmente, a fertilidade. É recomendado procurar aconselhamento genético se desejar ter filhos após o tratamento. A preservação criogénica de esperma ou óvulos pode ser apresentada como opção para os doentes antes do tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É considerado improvável que Lutathera afete a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas; no entanto, o estado geral e as reações adversas possíveis devido ao tratamento devem ser tomados em consideração para avaliar a capacidade antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Lutathera contém sódio

Este medicamento contém 0,14 mmol (3,2 mg) de sódio por ml. Este aspeto deve ser tomado em consideração nos doentes que estejam a realizar dietas de sódio controladas.

3. Como utilizar Lutathera

Existem leis rígidas sobre o uso, manuseamento e eliminação de radiofármacos. Lutathera apenas será usado em áreas controladas. Este medicamento apenas será manuseado e administrado por pessoas formadas e qualificadas para usá-lo em segurança. Estas pessoas tomarão cuidados especiais para o uso seguro deste medicamento e darão informações sobre as suas ações.

A dose recomendada é de 7400 MBq (megabequerel, a unidade utilizada para expressar radioatividade) numa única perfusão, que é administrada 4 vezes a cada 8 semanas.

Administração de Lutathera e realização do procedimento

Lutathera é administrado diretamente numa veia.

Devido à radiação emitida por este medicamento, durante o procedimento de administração, deve estar isolado de outros doentes que não estejam a receber o mesmo tratamento. O médico irá informá-lo quando puder sair da área controlada do hospital.

Além da administração de Lutathera, será administrada uma perfusão com aminoácidos, de forma a proteger os rins. Tal pode induzir náuseas e vômitos; também vai receber uma injeção antes do início do tratamento para reduzir estes sintomas.

Duração do procedimento

O médico de medicina nuclear irá informá-lo sobre a duração normal do procedimento. A perfusão do medicamento leva 20 a 30 minutos; mas o procedimento de administração completo dura aproximadamente 5 horas.

Monitorização do tratamento

O tratamento com Lutathera pode ter um impacto nas células sanguíneas, fígado e rins (ver secção 4). Como consequência, o médico irá pedir-lhe para realizar testes regulares ao sangue, de forma a verificar a sua elegibilidade para este tratamento e para detetar efeitos secundários o mais cedo possível. Com base nos resultados, o médico pode decidir atrasar ou interromper o tratamento com este medicamento, caso seja necessário.

Após a administração de Lutathera

Ser-lhe-á pedido para beber uma quantidade suficiente de água (1 copo por hora), necessária para urinar a cada hora, no dia da perfusão e no dia seguinte, e tentar defecar diariamente, de forma a eliminar o medicamento do organismo.

Como este medicamento é radioativo, terá de seguir as instruções descritas de seguida para minimizar a exposição a radiação de outros.

Considerando o conhecimento e experiência atuais neste campo e as propriedades físicas e farmacêuticas do medicamento, calcula-se que os riscos de saúde para os membros da sua família e para o público geral são reduzidos. No entanto, deve cumprir as seguintes regras para maximizar a segurança de outras pessoas. Estas regras são o resultado de vários anos de experiência no uso de radioatividade em medicina e incluem recomendações emitidas por organizações internacionais.

Regra geral

Deve evitar contacto próximo com as pessoas que vivam consigo e deve tentar manter uma distância de, pelo menos, um metro, nos 7 dias após ser-lhe administrado Lutathera.

Uso de sanitas

As sanitas devem ser usadas na posição sentada, mesmo para homens. É absolutamente necessário que use sempre papel higiénico. É também importante lavar as mãos para evitar a contaminação de maçanetas. Recomenda-se vivamente que defeque diariamente e que use um laxante, caso seja necessário. Além disso, beba frequentemente e tente urinar de hora em hora no dia em que lhe foi administrado o tratamento e no dia seguinte. Siga os conselhos do seu médico sobre a quantidade de fluidos a beber.

Contacto com crianças e mulheres grávidas

Recomenda-se vivamente a limitação de contacto com crianças e mulheres grávidas durante 7 dias após a administração.

Cônjuge e pessoas no círculo familiar

Durante 7 dias após a administração de Lutathera:

- Dormir em camas separadas com distância mínima de 1 metro. Se a sua parceira estiver grávida, alargue este período para 15 dias.

Amamentação

A amamentação deve ser interrompida. Se o tratamento com Lutathera for necessário durante a amamentação, a criança deve ser desmamada.

Gravidez

A radiação ionizante é perigosa para o feto. Como tal, a gravidez está contraindicada. Homens e mulheres em idade fértil não devem procriar, recorrendo a métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e 6 meses após o mesmo.

Pessoas que necessitam de assistência especial

Pessoas confinadas à cama ou que tenham mobilidade reduzida irão receber preferencialmente assistência por um prestador de cuidados. Recomenda-se que quando se disponibiliza assistência na casa de banho, o prestador de cuidados use luvas descartáveis durante 7 dias após a administração. No caso de uso de equipamento médico especial, tal como cateteres, arrastadeira de bolsa de colostomia, bocais ou qualquer objeto que possa ser contaminado por fluidos corporais, este deve ser imediatamente esvaziado na sanita e, em seguida, lavado. Caso alguém ajude a limpar vômitos, sangue, urina ou fezes, devem usar luvas de plástico; em seguida, as luvas devem ser eliminadas num saco de lixo de plástico específico (de acordo com a recomendação indicada na secção “Recomendações de lixo” abaixo).

Acessórios de higiene

Tome precauções especiais durante 7 dias após o tratamento:

- Coloque todos os lenços e/ou papel higiénico na sanita imediatamente após usá-los,
- Lave sempre e bem as mãos após ir à casa de banho,
- Tome banho diariamente,
- Coloque todos os lenços e outros artigos que contenham qualquer coisa do seu corpo, como sangue, urina e fezes, na sanita. Os artigos que não possam ser colocados na sanita, como pensos de menstruação e pensos, devem ser colocados em sacos de lixo de plástico específicos (de acordo com a recomendação indicada na secção “Recomendações de lixo” abaixo).
- Lave a sua roupa interior, pijamas, lençóis e roupas que tenham suor, sangue ou urina separadamente da roupa de outros membros do seu agregado familiar, utilizando um ciclo de lavagem regular. Não é necessário utilizar lixívia e não é necessário recorrer a lavagens adicionais.

Recomendações de lixo

Mantenha sacos de lixo de plástico específicos separados do restante lixo; mantenha os sacos afastados de crianças e animais.

Um membro da equipa hospitalar irá dizer-lhe como e quando deve eliminar estes sacos de lixo. Pode ser-lhe pedido para levar o saco para as suas instalações de tratamento ou, após 70 dias, o saco pode ser removido como qualquer outro resíduo do agregado familiar.

Hospitalização e cuidados de emergência

Se, por qualquer razão, necessitar de assistência médica de emergência ou ocorrer uma hospitalização não planeada durante 3 meses após o tratamento, deve informar os prestadores de serviços médicos acerca da natureza, data e dosagem do tratamento radioativo. Para facilitar esta transmissão de informações, transporte a sua carta de alta sempre consigo.

Viagens

Guarde a sua carta de alta consigo sempre que viajar durante, no mínimo, 3 meses após o tratamento.

O médico de medicina nuclear vai informá-lo caso seja necessário tomar outras precauções especiais após receber este medicamento. Entre em contacto com o médico de medicina nuclear caso tenha alguma questão.

Se tomou uma dose de Lutathera superior à indicada

Uma sobredosagem é improvável porque apenas irá receber uma dose única, estritamente controlada, de Lutathera, administrada pelo médico de medicina nuclear que está a supervisionar o procedimento de administração. No entanto, no caso de uma sobredosagem, irá receber o tratamento adequado. Caso tenha alguma questão adicional sobre o uso deste medicamento, consulte o médico de medicina nuclear que supervisiona o procedimento.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora este não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos do Lutathera estão ligados principalmente à radioatividade.

O efeito secundário mais comum verificado em doentes que estejam a ser tratados com Lutathera é o impacto na medula óssea. Tal pode levar a uma diminuição nos diferentes tipos de células sanguíneas, de forma mais importante, os glóbulos vermelhos (responsáveis pelo transporte de oxigénio dos pulmões para os diferentes órgãos), plaquetas (uma célula especial que ajuda o sangue a coagular) e outras células sanguíneas como os glóbulos brancos (leucócitos) (ajudam a combater infeções). Tal acontece em muitos doentes e é frequentemente temporário. No entanto, em casos raros, o decréscimo nas células sanguíneas pode ser de longa duração e/ou permanente.

Como consequência, um decréscimo nos diversos tipos de células sanguíneas pode pô-lo em risco de hemorragia, fadiga, falta de ar e infeção. Se tal ocorrer, o seu médico de família pode decidir atrasar ou interromper a administração do tratamento.

Outros efeitos secundários incluem: náuseas e vómitos (geralmente durante as primeiras 24 horas) e apetite diminuído.

Possíveis efeitos secundários retardados (> primeiras 24 horas) da radiação incluem fadiga.

Adicionalmente, devido à morte e fracionamento das células malignas pela terapia, existe uma possibilidade de experienciar uma libertação excessiva de hormonas destas células, aumentando ou iniciando sintomas relativos a tumor neuroendócrino, tais como diarreia, afrontamentos, alteração do batimento cardíaco, falta de ar etc. Caso experiencie estes sintomas: informe o seu médico de família imediatamente e pode ser-lhe pedido para ficar no hospital para observação e tratamento, caso seja necessário.

De seguida, é disponibilizado um resumo dos efeitos secundários por ordem de frequência:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

Náuseas, vômitos, fadiga, contagem de plaquetas reduzida (trombocitopenia), contagem de leucócitos reduzida (linfopenia), contagem de eritrócitos reduzida (anemia), apetite diminuído, contagem de todas as células sanguíneas reduzida (pancitopenia)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Contagem de leucócitos reduzida (leucopenia ou neutropenia), dores musculares, perda de cabelo parcial temporal (alopécia), distensão abdominal (sensação de inchaço), diarreia, tonturas, reação no local de injeção ou inchaço, alteração no paladar, dor no local da injeção, dor de cabeça, tensão arterial elevada ou reduzida, edema (inchaço) periférico, resultados anómalos no teste de sangue renal (creatinina aumentada), dor abdominal (geral e superior), prisão de ventre, resultados anómalos no teste de sangue do fígado, rubor e afrontamentos, nível de açúcar no sangue aumentado, desmaios, insuficiência renal (incluindo lesão aguda), desidratação, azia (dispepsia), sangue na urina, resultados anómalos no teste de urina (presença de proteínas séricas), decréscimo na função da tiroide, falta de ar, inflamação do estômago (gastrite), quantidade anormalmente elevada de pigmento biliar (bilirrubina) no sangue (hiperbilirrubinemia), resultados anómalos de teste do sangue (hipomagnesemia e hiponatremia), doença do tipo gripe, arrepios, cancro na medula óssea (síndrome mielodisplásica), transfusão de sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Dor, dor no abdómen inferior, desconforto abdominal, dor gastrointestinal, acumulação anómala de fluidos no abdómen, obstrução intestinal (especialmente no íleo), dor orofaríngea, inflamação da boca e dos lábios, boca seca, disfunção do olfato, função pancreática anómala, inflamação aguda do pâncreas, inflamação do cólon, sangue nas fezes, fezes pretas, ansiedade, batimento cardíaco acelerado e irregular, palpitações, mal-estar torácico, conjuntivite, afeções oculares, xerose cutânea (pele seca), transpiração excessiva e abundante, comichão generalizada, púrpura trombocitopénica, inchaço local e no rosto, sensação de formigueiro (sensação de picadas, ardores ou dormência), função cerebral debilitada devido a doença do fígado, resultados anómalos em teste do sangue (hipernatremia, hipofosfatemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, potássio aumentado, ureia diminuída, hemoglobina glicosilada aumentada, hematócrito diminuído, presença de catecolaminas, proteína C reativa aumentada, creatina fosfoquinase aumentada, dehidrogenase láctica aumentada), nível de açúcar no sangue reduzido, flatulência (gases), resultados anómalos de teste da urina (presença de leucócitos), níveis da hormona paratiroide no sangue aumentados, proliferação de leucócitos aguda ou crónica anómala, dissolução ou destruição de células (síndrome de lise tumoral), febre, erupção na pele, palidez da pele, arrefecimento das extremidades, perturbações do sono (sonolência), alucinações, incontinência urinária, dilatação dos vasos sanguíneos, vertigens, mal-estar, distúrbios relacionados com a desintegração do tumor, perda de peso, cancro na medula óssea (leucemia mieloide aguda), insuficiência da medula óssea, inflamação da bexiga (cistite), morte, ataque cardíaco, pneumonia, quantidade anómala de fluidos à volta dos pulmões (derrame pleural), expectoração aumentada, distúrbios nas funções renal ou pré-renal, espasmos musculares, crise carcinoide, sensação anormal, desorientação, eletrocardiograma anómalo (intervalo QT prolongado), choque cardiogénico, hipotensão ortostática, flebite, sensação de asfixia, vomitar sangue, fluxo biliar anómalo do fígado para o duodeno (colestase), lesão hepática ou congestão, acidez anormalmente elevada do sangue e de outros tecidos do organismo (acidose metabólica), fratura da clavícula, foram excecionalmente comunicados procedimentos cirúrgicos/médicos (polipectomia, colocação de enxerto, introdução de tubo gastrointestinal, diálise, drenagem da cavidade abdominal e drenagem de abscesso).

Se verificar efeitos secundários, consulte o seu médico de medicina nuclear. Tal inclui efeitos secundários possíveis não listados neste folheto.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação:

Portugal : INFARMED, I.P., Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa; Tel: +351 21 798 73 73; Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita); Fax: + 351 21 798 73 97; Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lutathera

Não terá de conservar este medicamento. Este medicamento é conservado sob responsabilidade do especialista, em instalações adequadas. A conservação dos radiofármacos far-se-á de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

As informações seguintes destinam-se somente ao especialista.

Mantenha este medicamento fora da vista e alcance de crianças.

Lutathera não pode ser utilizado após o prazo de validade impresso na embalagem exterior

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da radiação.

6. Conteúdos da embalagem e outras informações

O que contém Lutathera

- A substância ativa é o oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu). Um ml de solução para perfusão contém 370 MBq de oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) à data e hora da calibração.
- Os outros componentes são: ácido acético, acetato de sódio, ácido gentísico, ácido ascórbico, ácido dietileno triamino pentacético (DTPA), solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), águas para injeções (ver secção 2 “Lutathera contém sódio”).

Qual o aspeto de Lutathera e conteúdo da embalagem

O Lutathera é uma solução transparente e incolor para perfusão, fornecida num frasco para injetáveis de vidro incolor fechado com um batente de borracho e selado numa cápsula de alumínio.

Cada frasco para injetáveis contém um volume que pode variar entre 20,5 e 25,0 ml de solução correspondente a uma atividade de 7.400 MBq à data e hora de perfusão.

O frasco para injetáveis está encerrado num recipiente protetor de chumbo selado em plástico.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630, Saint Genis Pouilly

França

Fabricantes

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Espanha

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Itália

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado:

**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

Este panfleto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Estão disponíveis informações pormenorizadas sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia do Medicamento (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

As seguintes informações destinam-se apenas a profissionais de saúde:

O resumo de características do medicamento completo do Lutathera é fornecido como documento separado na embalagem do produto, com o objetivo de fornecer informações científicas e práticas adicionais a profissionais de saúde sobre a administração e uso deste radiofármaco.

Consulte o resumo de características do medicamento.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu), as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Com base numa revisão cumulativa de todos os casos de Síndrome de Lise Tumoral, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado identificou um caso que descrevia um doente com historial clínico de tumor carcinoide do mesentério com metástases peritoneais e mesentéricas, desidratação devido a obstrução intestinal parcial e consumo oral insuficiente durante vários meses. O doente recebeu tratamento com Lutathera numa data não especificada e numa dose desconhecida. Após 10 dias de administração de Lutathera, o doente foi hospitalizado por lesão renal aguda. A lesão renal aguda no contexto acima indicado foi declarada como resultante de síndrome de lise tumoral. O tratamento incluiu cinco doses de rasburicase (conforme relatório) e foi declarada recuperação total. O PRAC considera que deve ser acrescentado um aviso à secção 4.4 RCM relativamente à síndrome de lise tumoral, tal como acontece noutros medicamentos com o radioligando ^{177}Lu . O Folheto Informativo deve ser atualizado em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu), o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) o oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.