

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) à data e hora da calibração.

A quantidade total de radioatividade por frasco para injetáveis de dose única é de 7400 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 no frasco para injetáveis varia entre 20,5 e 25,0 ml de forma a proporcionar a quantidade necessária de radioatividade à data e hora da perfusão.

### Características físicas

O lutécio-177 tem uma semi-vida de 6,647 dias. O lutécio-177 decai por emissão de partículas  $\beta^-$  para háfnio-177 estável, tendo a partícula  $\beta^-$  mais abundante (79,3%) uma energia máxima de 0,498 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 até 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

#### Instruções de segurança importantes

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.

#### Identificação do doente

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.

## Posologia

### Adultos

O regime de tratamento com Lutathera recomendado para adultos é de 4 perfusões de 7400 MBq cada. O intervalo recomendado entre cada administração é de 8 semanas ( $\pm 1$  semana).

É fornecida informação sobre modificações de dose para gestão de reações adversas graves ou intoleráveis na secção respetiva abaixo.

### *Solução de aminoácidos*

Para fins de proteção renal, tem de ser administrada por via intravenosa ao longo de 4 horas uma solução de aminoácidos contendo L-lisina e L-arginina (ver composição nas Tabelas 1 e 2). A perfusão de solução de aminoácidos deve ser iniciada 30 minutos antes do início da perfusão de Lutathera. O método preferencial é a perfusão da solução de aminoácidos e de Lutathera através de acesso venoso separado em cada um dos braços do doente. Contudo, caso não seja possível estabelecer duas linhas intravenosas devido a acesso venoso difícil ou por preferência institucional/clínica, a perfusão da solução de aminoácidos e de Lutathera podem ser realizadas através da mesma linha utilizando uma válvula de 3 vias, tendo em consideração a taxa de fluxo e a manutenção do acesso venoso. A dose da solução de aminoácidos não deve ser reduzida mesmo que seja administrada uma dose reduzida de Lutathera.

Uma solução de aminoácidos contendo apenas L-lisina e L-arginina nas quantidades especificadas na Tabela 1 é considerada o medicamento de eleição, devido ao menor volume total para perfusão e menor osmolalidade.

A solução de aminoácidos pode ser preparada enquanto produto manipulado, 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 manipulada**

<b>Composto</b>	<b>Quantidade</b>
L-lisina HCl	25 g*
L-arginina HCl	25 g**
Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), ou água para preparações injetáveis	1 L
*equivalente a 20,0 g de L-lisina	
**equivalente a 20,7 g de L-arginina	

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

**Tabela 2 Especificação de soluções de aminoácidos disponíveis no mercado**

<b>Característica</b>	<b>Especificação</b>
L-lisina HCl	Entre 18 e 25 g*
L-arginina HCl	Entre 18 e 25 g**
Volume	1 a 2 L
Osmolalidade	<1 200 mOsmol/kg
*equivalente a 14,4-20 g de L-lisina	
**equivalente a 14,9-20,7 g de L-arginina	

### Monitorização do tratamento

Antes de cada administração e durante o tratamento com Lutathera são necessários exames laboratoriais para avaliar o estado do doente e adaptar o protocolo terapêutico conforme necessário (dose, intervalo de perfusão, número de perfusões) (ver Tabela 3).

As análises laboratoriais mínimas necessárias antes de cada perfusão são:

- Hematologia (hemoglobina [Hb], contagem de leucócitos com contagens diferenciais, contagem de plaquetas)
- Função renal (creatinina sérica e depuração da creatinina de acordo com fórmula *Cockcroft-Gault*)
- Função hepática (alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], albumina sérica, razão normalizada internacional [INR] e bilirrubina)

Estas análises laboratoriais devem ser realizadas 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 depois a cada 6 meses, 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 (ver Tabela 3).

### Modificação de dose

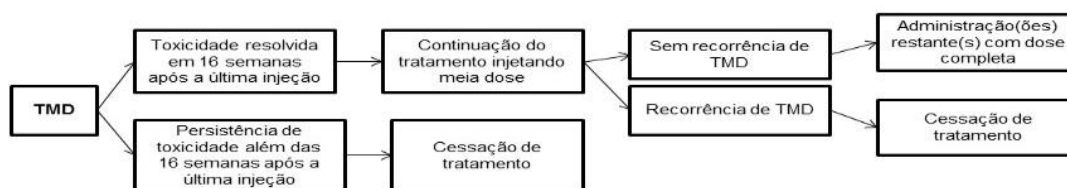
A gestão de reações adversas graves ou intoleráveis pode necessitar de interrupção temporária da dose (prolongamento do intervalo de administração de 8 semanas para até 16 semanas), redução temporária de dose, ou descontinuação permanente do tratamento com Lutathera (ver Tabela 3 e Figura 1).

**Tabela 3** Modificações de dose de Lutathera recomendadas para reacções adversas medicamentosas

Reação adversa medicamentosa	Gravidade da reação adversa medicamentosa	Modificação da dose
Trombocitopenia	Primeira ocorrência de: Grau 2 (plaquetas < 75-50 x 10 <sup>9</sup> /l)  Grau 3 (plaquetas < 50-25 x 10 <sup>9</sup> /l)  Grau 4 (plaquetas < 25 x 10 <sup>9</sup> /l)	Suspender a dose até resolução completa ou parcial (Grau 0 a 1).  Reiniciar Lutathera a 3700 MBq (100 mCi) em doentes com resolução completa ou parcial. Se a dose reduzida não resultar em trombocitopenia de Grau 2, 3 ou 4, administrar Lutathera a 7400 MBq (200 mCi) como próxima dose.  Descontinuar permanentemente Lutathera para trombocitopenia de Grau 2 ou superior que necessite de um intervalo de dose além de 16 semanas.
	Recorrente de Grau 2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente Lutathera.
	Anemia e neutropenia	Primeira ocorrência de anemia: Grau 3 (Hb < 8,0 g/dl); indicação para transfusão  Grau 4 (consequências potencialmente fatais)
Primeira ocorrência de neutropenia: Grau 3 (contagem absoluta de neutrófilos [CAN] < 1,0-0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)  Grau 4 (CAN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)		Descontinuar permanentemente Lutathera para anemia ou neutropenia de Grau 3 ou superior que necessite de um intervalo de dose além de 16 semanas.
Recorrente de Grau 3 ou 4		Descontinuar permanentemente Lutathera.

Toxicidade Renal	Primeira ocorrência: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depuração de creatinina menor que 40 ml/min; calculada utilizando fórmula <i>Cockcroft-Gault</i> com peso corporal real, ou</li> <li>• aumento de 40% em relação a creatinina sérica basal, ou</li> <li>• diminuição de 40% em relação a depuração de creatinina basal; calculada utilizando fórmula <i>Cockcroft-Gault</i> com peso corporal real.</li> </ul>	Suspender a dose até resolução ou regresso ao valor inicial.  Reiniciar Lutathera a 3700 MBq (100 mCi) em doentes com resolução ou regresso ao valor inicial. Se a dose reduzida não resultar em toxicidade renal, administrar Lutathera a 7400 MBq (200 mCi) como próxima dose.  Descontinuar permanentemente Lutathera para toxicidade renal que necessite de um intervalo de dose além de 16 semanas.
	Toxicidade renal recorrente	Descontinuar permanentemente Lutathera.
Hepatotoxicidade	Primeira ocorrência: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirrubinemia superior a 3 vezes o limite superior normal (Grau 3 ou 4), ou</li> <li>• Albuminemia menor que 30 g/l com INR &gt; 1,5</li> </ul>	Suspender a dose até resolução ou regresso ao valor inicial.  Reiniciar Lutathera a 3700 MBq (100 mCi) em doentes com resolução ou regresso ao valor inicial. Se a dose reduzida de Lutathera não resultar em hepatotoxicidade, administrar Lutathera a 7400 MBq (200 mCi) como próxima dose.  Descontinuar permanentemente Lutathera para hepatotoxicidade que necessite de um intervalo de dose além de 16 semanas.
	Hepatotoxicidade recorrente	Descontinuar permanentemente Lutathera.
Qualquer outra reação adversa medicamentosa de grau 3 ou grau 4 de acordo com CTCAE* <sup>1</sup>	Primeira ocorrência de Grau 3 ou 4	Suspender a dose até resolução completa ou parcial (Grau 0 a 2).  Reiniciar Lutathera a 3700 MBq (100 mCi) em doentes com resolução completa ou parcial. Se a dose reduzida não resultar em toxicidade de Grau 3 ou 4, administrar Lutathera a 7400 MBq (200 mCi) como próxima dose.  Descontinuar permanentemente Lutathera para reação adversa medicamentosa de Grau 3 ou superior que necessite de um intervalo de dose além de 16 semanas.
	Grau 3 ou 4 recorrente	Descontinuar permanentemente Lutathera.
<sup>1</sup> Não é necessária modificação de dose para toxicidades hematológicas de Grau 3 ou Grau 4 que sejam devidas exclusivamente a linfopenia. * CTCAE: Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos, <i>National Cancer Institute</i>		

**Figura 1** Visão geral das instruções para modificações de dose



TMD: Toxicidade modificadora de dose

Outras razões para considerar a interrupção temporária da dose de Lutathera incluem a ocorrência de uma doença intercorrente (por ex. infecção do trato urinário) que o médico considera poder aumentar os riscos associados à administração de Lutathera, e que deve ser resolvida ou estabilizada para que o tratamento possa ser reiniciado; ou cirurgia *major*, caso em que o tratamento deve ser suspenso por 12 semanas após a data da cirurgia.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com 65 anos de idade ou mais uma vez que a experiência clínica não identificou diferenças na resposta entre os doentes idosos e os jovens. No entanto, visto que o risco aumentado de desenvolver 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 em doentes com compromisso renal, visto que é possível que ocorra uma exposição a radiação aumentada nestes doentes. O perfil farmacocinético e a segurança do oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) em doentes com compromisso renal grave inicial (depuração de creatinina <30 ml/min utilizando a fórmula *Cockcroft-Gault*) ou doença renal terminal, não foram estudados. O tratamento com Lutathera em doentes com falência renal com depuração de creatinina < 30 ml/min é contraindicado (ver secção 4.3). O tratamento com Lutathera não é recomendado em doentes com depuração de creatinina inicial < 40 ml/min (utilizando a fórmula *Cockcroft-Gault*). Não se recomenda ajuste de dose nos doentes com compromisso renal com depuração de creatinina inicial  $\geq$  40 ml/min. No entanto, como este medicamento é conhecido por ser substancialmente excretado pelos rins, a função renal deve ser mais frequentemente monitorizada durante o tratamento uma vez que estes doentes estão em maior risco de toxicidade.

Para informações adicionais sobre o tratamento de doentes com toxicidade renal, consulte a Tabela 3 na secção 4.2 e secção 4.4.

#### *Compromisso hepático*

É necessário avaliar de forma ponderada a atividade a ser administrada em doentes com compromisso hepático, visto que é possível que ocorra um aumento da exposição à radiação nestes doentes. O perfil farmacocinético e a segurança do oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) não foram estudados em doentes com compromisso hepático grave inicial (bilirrubina total > 3 vezes o limite superior normal, independentemente do nível de AST). Os doentes com compromisso hepático inicial, que apresentem bilirrubina total >3 vezes o limite superior normal ou albuminemia <30 g/l e INR >1,5 só devem ser tratados com Lutathera após cuidadosa avaliação do benefício-risco. Não se recomenda ajuste de dose nos doentes com compromisso hepático inicial ligeiro ou moderado.

Para informações adicionais sobre o tratamento de doentes com hepatotoxicidade, consulte a Tabela 3 na secção 4.2 e a secção 4.4.

#### *População pediátrica*

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

## Modo de administração

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

### Instruções de administração

Podem ser usados para administração da dose recomendada o método da gravidade, o método da bomba peristáltica ou o método da bomba de seringa. Os profissionais de saúde responsáveis pelo tratamento podem utilizar outros métodos considerados apropriados e seguros, especialmente quando é necessária redução de dose.

No caso de ser utilizado o método da gravidade ou o método da bomba peristáltica, a perfusão de Lutathera deve ser realizada diretamente a partir do recipiente de origem. O método da bomba peristáltica ou o método da bomba de seringa devem ser utilizados quando é administrada uma dose reduzida de Lutathera após modificação de dose devido a uma reação adversa (ver Tabela 3 na secção 4.2). A utilização do método da gravidade para administrar uma dose reduzida Lutathera pode resultar na administração de um volume incorreto de Lutathera se a dose não for ajustada antes da administração. Têm de ser consideradas precauções de segurança da radiação independentemente do método de administração utilizado (ver secção 6.6).

A tabela seguinte resume todo o procedimento de administração de Lutathera:

**Tabela 4**      **Procedimento de administração de antiemético, solução de aminoácidos e Lutathera**

<b>Agentes administrados</b>	<b>Hora de início (min)</b>	<b>Taxa de perfusão (ml/h)</b>	<b>Duração</b>
Antiemético	Pelo menos 30 minutos antes da solução de aminoácidos	De acordo com o Resumo das Características do Medicamento	De acordo com o Resumo das Características do Medicamento
Solução de aminoácidos, composta extemporaneamente (1 L) ou disponível no mercado (1 a 2 L)	0	250–500 dependendo do volume	4 horas
Lutathera com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	30	Até 400	30±10 minutos

Para instruções sobre o método de preparação e sobre os métodos de administração intravenosa, ver secção 12.

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

##### Justificação do benefício-risco individual

Para cada doente, a exposição à radiação tem de 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.

Considerando o mecanismo de ação e o perfil de tolerância de Lutathera, não se recomenda o início de tratamento com Lutathera em doentes com recetor de somatostatina negativo ou lesões viscerais mistas de acordo com exame de imagiologia do recetor de somatostatina.

##### Mielosupressão

Devido ao potencial para efeitos hematológicos indesejáveis, os valores sanguíneos devem ser monitorizados no início e antes de cada dose de Lutathera durante o tratamento e até resolução de qualquer toxicidade (ver secção 4.2). Os doentes com função da medula óssea comprometida e os doentes que receberam anteriormente quimioterapia ou radioterapia externa (que envolva mais do que 25% da medula óssea) podem estar em maior risco de toxicidade hematológica durante o tratamento com Lutathera. O tratamento em doentes com função hematológica basal e durante o tratamento gravemente comprometida (por ex. Hb < 4,9 mmol/l ou 8 g/dl, plaquetas < 75 x 10<sup>9</sup>/l, ou leucócitos < 2 x 10<sup>9</sup>/l) não é recomendado, a não ser que seja exclusivamente devido a linfopenia).

##### Síndrome mielodisplásica e leucemia aguda

Foram observadas síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia aguda (LA) com início tardio após o tratamento com Lutathera (ver secção 4.8), ocorrendo aproximadamente 29 meses (9 - 45) para SMD e 55 meses (32-125) para LA após a primeira perfusão de Lutathera. A etiologia destas neoplasias mielóides secundárias relacionadas com o tratamento (NM-t) não é clara. Os fatores como a idade > 70 anos, função renal comprometida, 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.

##### Toxicidade renal

Como o oxodotreótido de lutécio (<sup>177</sup>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 (<sup>177</sup>Lu) pelos túbulos proximais, resultando numa redução significativa na dose absorvida pelos rins (ver secção 4.2). Foi notificada uma redução média na exposição à radiação renal de cerca de 47% quando a perfusão concomitante da solução de aminoácidos recomendada é administrada ao longo de 4 horas.

Os doentes devem ser aconselhados a manter-se hidratados e a urinarem frequentemente antes da administração, no dia da administração, e no dia seguinte à administração de Lutathera (por ex. 1 copo de água por hora).

A função renal, conforme determinada pela creatinina sérica e pela depuração de creatinina calculada utilizando a fórmula *Cockcroft-Gault*, tem de ser avaliada no início, durante e, no mínimo, no primeiro ano após o tratamento (ver secção 4.2).

Os doentes com compromisso renal basal ou com disfunções do trato renal ou urinário, podem ter um risco aumentado de toxicidade devido a exposição à radiação aumentada (ver secção 4.2).

Nos doentes com depuração de creatinina < 50 ml/min, deve ser considerado um aumento do risco de hipercaliemia transitória devido à solução de aminoácidos (ver Advertências e precauções sobre a solução protetora renal de aminoácidos coadministrada).



## Hepatotoxicidade

Visto que muitos doentes encaminhados para terapia com Lutathera apresentam metástases hepáticas, pode ser comum observar doentes com função hepática alterada no início. Os doentes com metástases hepáticas ou compromisso hepático avançado pré-existente podem estar em maior risco de hepatotoxicidade devido à exposição à radiação. Como tal, recomenda-se a monitorização de soro de ALT, AST, bilirrubina, albumina sérica e INR durante o tratamento (ver secção 4.2).

## Hipersensibilidade

Foram notificados casos de reações de hipersensibilidade (incluindo acontecimentos isolados de angioedema) em doentes tratados com Lutathera no contexto pós-comercialização (ver secção 4.8). No caso de reações de hipersensibilidade graves, a perfusão de Lutathera em curso deve ser descontinuada imediatamente. Devem estar disponíveis para utilização imediata equipamento e medicamentos adequados à gestão destas reações.

## Náuseas e vômitos

Para prevenir tratamento relativo a náuseas e vômitos, deve ser injetado um bolus intravenoso de um medicamento antiemético pelo menos 30 minutos antes do início da perfusão da solução de aminoácidos para atingir eficácia antiemética completa (ver secção 4.2).

## Uso concomitante de análogos de somatostatina

A somatostatina e os seus análogos ligam-se de forma competitiva a recetores de somatostatina e podem interferir com a eficácia de Lutathera (ver secção 4.5).

## Crises hormonais neuroendócrinas

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 em 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-177. 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

Os doentes em tratamento com Lutathera devem ser afastados dos outros durante a administração e até que se sejam atingidos os limites de emissão de radiação estipulados pelas leis aplicáveis, geralmente nas 4-5 horas após a administração do medicamento. O profissional de saúde 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.

Os doentes devem ser aconselhados a manter-se hidratados e a urinar frequentemente antes da administração, no dia da administração, e no dia seguinte à administração de Lutathera (por ex. 1 copo de água por hora) para facilitar a eliminação. Devem também ser aconselhados a defecar todos os dias e a usar um laxante, caso seja necessário. A urina e as fezes devem ser eliminadas de acordo com os regulamentos nacionais.

Desde que a pele do doente não seja contaminada, por exemplo por derrame do sistema de perfusão ou devido a incontinência urinária, não é esperada contaminação radioativa da pele e da massa vomitada. No entanto, é recomendado que na realização de cuidados ou exames regulares com dispositivos médicos ou outros instrumentos que venham a entrar 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 receber alta, o doente deve ser aconselhado sobre as regras de radioproteção necessárias para interagir com outros membros do agregado familiar e com o público em geral, bem como as precauções gerais que o doente tem de 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.

Após cada administração, podem ser consideradas as seguintes recomendações gerais, em conjunto com os procedimentos e regulamentos nacionais, locais e institucionais:

- O contacto próximo (menos de 1 metro) com outras pessoas deve ser limitado durante 7 dias.
- O contacto próximo (menos de 1 metro) com crianças e/ou mulheres grávidas deve ser limitado a menos de 15 minutos por dia durante 7 dias.
- Os doentes devem dormir num quarto separado de outras pessoas durante 7 dias.
- Os doentes devem dormir num quarto separado de crianças e/ou mulheres grávidas durante 15 dias.

#### Medidas recomendadas em caso de extravasamento

Deve usar-se luvas impermeáveis descartáveis. A perfusão do medicamento tem de 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 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 medicamento adicional 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 tem de 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 benefício-risco individual tem de 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.

### Outros doentes com fatores de risco

Os doentes que apresentem qualquer das seguintes condições estão mais propensos a desenvolver reações adversas. Como tal, recomenda-se a monitorização mais frequente destes doentes durante o tratamento. Consulte a Tabela 3 em caso de toxicidade modificadora da dose.

- Metástases ósseas;
- Terapias radiometabólicas oncológicas anteriores com compostos  $^{131}\text{I}$  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, há pelo menos 5 anos.

### Contraceção em homens e mulheres

As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contraceção efetiva durante o tratamento e durante 7 meses após a última dose de Lutathera (ver secção 4.6).

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar contraceção efetiva durante o tratamento e durante 4 meses após a última dose de Lutathera (ver secção 4.6).

### Advertências e precauções específicas sobre a solução protetora renal de aminoácidos coadministrada

#### Hipercaliemia

Pode ocorrer um aumento transitório dos níveis séricos de potássio em doentes a receber arginina e lisina, normalmente com regresso aos níveis normais em 24h após início da perfusão da solução de aminoácidos. Os doentes com depuração de creatinina diminuída podem estar em risco aumentado de hipercaliemia transitória (ver “Toxicidade renal” na secção 4.4).

Os níveis de potássio têm de ser analisados antes de cada administração da solução de aminoácidos. No caso de hipercaliemia, os antecedentes de hipercaliemia e os medicamentos concomitantes do doente devem ser verificados. A hipercaliemia tem que ser corrigida adequadamente antes do início da perfusão.

No caso de hipercaliemia pré-existente clinicamente significativa, uma segunda monitorização antes da perfusão da solução de aminoácidos tem que confirmar que a hipercaliemia foi corrigida com sucesso. O doente deve ser monitorizado cuidadosamente em relação a sinais e sintomas de hipercaliemia, por exemplo dispneia, fraqueza, dormência, dor no peito e manifestações cardíacas (anomalias de condução e arritmias cardíacas). Deve ser realizado um eletrocardiograma (ECG) antes de ser dada alta ao doente.

Os sinais vitais devem ser monitorizados durante a perfusão independentemente dos níveis séricos de potássio iniciais. Os doentes devem ser aconselhados a manter-se hidratados e a urinar frequentemente antes da administração, no dia da administração, e no dia seguinte à administração (por ex. 1 copo de água por hora) para facilitar a eliminação do excesso de potássio sérico.

Caso se desenvolvam sintomas de hipercaliemia durante a perfusão da solução de aminoácidos, têm que ser tomadas as medidas corretivas apropriadas. No caso de hipercaliemia sintomática grave, deve ser considerada a descontinuação da solução de aminoácidos, tendo em conta o benefício-risco da proteção renal *versus* a hipercaliemia aguda.

#### Insuficiência cardíaca

Devido ao potencial de complicações clínicas relacionadas com sobrecarga de volume, deve utilizar-se arginina e lisina com precaução em doentes com insuficiência cardíaca grave definida como classe III ou classe IV na classificação da NYHA (*New York Heart Association*). Os doentes com insuficiência cardíaca grave de classe III ou classe IV na classificação da NYHA só devem ser tratados após avaliação cuidadosa do benefício-risco, tendo em conta o volume e osmolalidade da solução de aminoácidos.

#### Acidose metabólica

Observou-se acidose metabólica com soluções de aminoácidos complexas administradas como parte de protocolos de nutrição parentérica total (NPT). Modificações no equilíbrio ácido-base alteram o equilíbrio extracelular-intracelular do potássio e o desenvolvimento de acidose pode estar associado a aumentos rápidos do potássio plasmático.

#### Advertências específicas

##### Conteúdo em sódio

Este medicamento contém até 3,5 mmol (81,1 mg) de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Análogos da somatostatina

A somatostatina e os seus análogos ligam-se de forma competitiva a recetores de somatostatina e podem interferir com a eficácia de Lutathera. 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 até 24 horas antes da administração de Lutathera.

## Glucocorticoides

Existem algumas evidências de que os glucocorticoides podem induzir diminuição dos recetores da somatostatina do subtipo 2 (SSTR2). Por conseguinte, como medida de precaução, a administração repetida de doses elevadas de glucocorticoides deve ser evitada durante o tratamento com Lutathera. Os doentes com antecedentes de uso crónico de glucocorticoides devem ser avaliados cuidadosamente em relação à suficiente expressão do recetor de somatostatina. Desconhece-se se o uso intermitente de glucocorticoides na prevenção de náuseas e vómitos durante a administração de Lutathera pode induzir a diminuição de SSTR2. Como medida de precaução, os glucocorticoides devem também ser evitados como tratamento preventivo antiemético. Na eventualidade do tratamento administrado antes da perfusão da solução de aminoácidos para a prevenção de náuseas e vómitos demonstrarem ser insuficientes, pode ser utilizada uma dose única de glucocorticoide, desde que não seja administrada antes do início ou até uma hora após o fim da perfusão de Lutathera.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### 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

Lutathera pode causar danos fetais quando administrado em mulheres grávidas.

As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contraceção efetiva durante o tratamento e durante 7 meses após a última dose de Lutathera.

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilização contraceção efetiva durante o tratamento e durante 4 meses após a última dose de Lutathera.

#### Gravidez

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

Os procedimentos com radionuclídeos realizados em mulheres grávidas também envolvem uma dose de radiação para o feto. O uso de Lutathera está contra-indicado 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). As mulheres grávidas devem ser aconselhadas sobre o risco para o feto.

#### Amamentação

Não se sabe se o oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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 tem de ser desmamada.

## Fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para determinar os efeitos de oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) na fertilidade de machos e fêmeas. As radiações ionizantes de oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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 de Lutathera 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 têm de 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 estudos clínicos (doentes do fase III NETTER-1 e doentes dos Países Baixos do fase I/II de 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 solução de aminoácidos concomitante 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%).

No momento da análise final do NETTER-1, após uma duração de seguimento mediana de 76 meses em cada grupo do estudo, o perfil de segurança permaneceu consistente com o previamente reportado.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas na Tabela 5 de acordo com frequências e 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 ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 5** Frequência de reações adversas notificadas em estudos clínicos e vigilância pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos (CSO) do MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<b>Infeções e infestações</b>			Conjuntivite Infecção das vias respiratórias Cistite Pneumonia Herpes zóster Herpes zóster oftalmológico Gripe Infecções estafilocócicas Bacteriemia estreptocócica	
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</b>		Citopenia refratária com displasia multilineagem (Síndrome mielodisplásico)	Leucemia mieloide aguda Leucemia aguda Leucemia mielomonocítica crônica	
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Trombocitopenia <sup>2</sup> Linfopenia <sup>3</sup> Anemia <sup>4</sup> Pancitopenia	Leucopenia <sup>5</sup> Neutropenia <sup>6</sup>	Citopenia refratária com displasia unilineagem Anemia nefrogénica Insuficiência da medula óssea Púrpura trombocitopénica	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Hipersensibilidade	Angioedema
<b>Doenças endócrinas</b>		Hipotiroidismo secundário	Hipotiroidismo Diabetes mellitus Crise carcinoide Hiperparatiroidismo	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Apetite diminuído	Hiperglicemia Desidratação Hipomagnesemia Hiponatremia	Hipoglicemia Hipernatremia Hipofosfatemia Síndrome de lise tumoral Hipercalcemia Hipocalcemia Hipoalbuminemia Acidose metabólica	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Perturbações do sono	Ansiedade Alucinação Desorientação	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Tonturas Disgeusia Cefaleia <sup>10</sup> Letargia Síncope	Sensação de formigueiro Encefalopatia hepática Parestesia Parosmia Sonolência Compressão da medula espinhal	
<b>Afecções oculares</b>			Distúrbios oculares	
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>			Vertigens	
<b>Cardiopatias</b>		Intervalo QT prolongado	Fibrilhação auricular Palpitações Enfarte do miocárdio Angina de peito Choque cardiogénico	
<b>Vasculopatias</b>		Hipertensão <sup>7</sup> Afrontamento Rubor quente Hipotensão	Vasodilatação Algidez periférica Palidez Hipotensão ortostática Flebite	

<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Dispneia	Dor orofaríngea Efusão pleural Expetoração aumentada Sensação de asfixia	
<b>Doenças gastrointestinais</b>	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	
<b>Afecções hepatobiliares</b>		Hiperbilirrubinemia <sup>9</sup>	Enzimas pancreáticas diminuídas Lesão hepatocelular Colestase Congestão hepática Insuficiência hepática	
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Alopécia	Erupção cutânea Xerose cutânea Cara inchada Hiperidrose Prurido generalizado	
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Dor musculoesquelética <sup>8</sup> Espasmos musculares		
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Lesão renal aguda Hematuria Insuficiência renal Proteinúria	Leucocitúria Incontinência urinária Fração de filtração glomerular Anomalia renal Insuficiência pré-renal aguda Compromisso renal	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Fadiga <sup>1</sup>	Reação no local da injeção <sup>11</sup> Edema periférico Dor no local da administração Arrepios Estado gripal	Massa no local da injeção Mal-estar torácico Dor torácica Pirexia Mal-estar geral Dor Mortes Sensação anormal	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Creatinina no sangue aumentada GGT* aumentada ALT** aumentada AST*** 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	
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			Fratura da clavícula	



<b>Procedimentos cirúrgicos e médicos</b>		Transfusão	Drenagem da cavidade abdominal Diálise Introdução de tubo gastrointestinal Colocação de enxerto Drenagem de abscesso Colheita de medula óssea Polipectomia	
<b>Circunstâncias sociais</b>			Incapacidade física	

<sup>1</sup> Inclui astenia e fadiga

<sup>2</sup> Inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída

<sup>3</sup> Inclui linfopenia e contagem de linfócitos diminuída

<sup>4</sup> Inclui anemia e hemoglobina diminuída

<sup>5</sup> Inclui leucopenia e contagem de leucócitos diminuída

<sup>6</sup> Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída

<sup>7</sup> Inclui hipertensão e crise hipertensiva

<sup>8</sup> Inclui artralgia, dor nas extremidades, dorsalgia, dor óssea, dor do flanco, dor torácica musculoesquelética e dor cervical

<sup>9</sup> Inclui bilirrubina do sangue aumentada e hiperbilirrubinemia

<sup>10</sup> Inclui cefaleia e enxaqueca

<sup>11</sup> Inclui reação no local da injeção, hipersensibilidade no local da injeção, induração no local da injeção, tumefação no local de injeção

\*Gamaglutamiltransferase

\*\*Alanina aminotransferase

\*\*\*Aspartato aminotransferase

\*\*\*\*Fosfatase alcalina

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Mielosupressão

Sobretudo toxicidade da medula óssea ligeira/moderada (mielo-/hematotoxicidade) 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 terapêutica com péptidos marcados com radionuclídeos (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.

No NETTER-1, ocorreu nadir de plaquetas na mediana de 5,1 meses após a primeira dose. Dos 59 doentes que apresentaram trombocitopenia, 68% tiveram recuperação das plaquetas para o valor inicial ou para níveis normais. O tempo mediano até recuperação das plaquetas foi 2 meses. Quinze dos dezanove doentes nos quais a recuperação de plaquetas não foi registada tiveram contagens de plaquetas pós-nadir.

#### Toxicidade renal

O oxodotreótido de lutécio (<sup>177</sup>Lu) foi excretado pelo rim.

A tendência a longo prazo da deterioração progressiva da função de filtração glomerular demonstrada em estudos 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 individualizada da relação benefício-risco antes do tratamento com Lutathera em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Para informações adicionais consulte a secção 4.2 (Tabela 3 e subsecção “Compromisso renal”) e a secção 4.4. O uso de Lutathera está contraindicado em doentes com insuficiência renal com depuração de creatinina <30 ml/min (ver secção 4.3).

### Crises hormonais neuroendócrinas

As crises hormonais relacionadas com libertação de substâncias bioativas (provavelmente devido a lise das células do tumor neuroendócrino) foram raramente observadas e resolveram-se após tratamento médico adequado (ver 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 mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem com Lutathera é improvável, visto que este medicamento é fornecido como sendo um produto de dose única e pronto a utilizar, que contém uma quantidade predefinida de radioatividade e é administrado por pessoas autorizadas a manusear radiofármacos após avaliação do doente por um médico qualificado. Na eventualidade de uma sobredosagem, é esperado um aumento na frequência de reações adversas relativas à radiotoxicidade.

No caso da 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. Poderá ser útil calcular a dose real que foi aplicada.

As seguintes análises laboratoriais devem ser efetuadas semanalmente durante as 10 semanas seguintes:

- Monitorização hematológica: contagem de glóbulos brancos com contagens diferenciais, plaquetas e hemoglobina
- Monitorização bioquímica sanguínea: creatinina e glicemia séricas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Radiofármacos terapêuticos, Outros radiofármacos terapêuticos, código ATC: V10XX04

### Mecanismo de ação

O oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) apresenta uma afinidade elevada pelos recetores de somatostatina de subtipo 2 (SSTR2). Liga-se a células malignas que sobre-expressam SSTR2.

O lutécio-177 é um radionuclídeo emissor de  $\beta^-$  com um alcance de penetração máximo de 2,2 mm (alcance de penetração médio de 0,67 mm), causando a morte das células tumorais alvo com um efeito limitado nas 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 péptido oxodotreótido não exerce qualquer efeito farmacodinâmico relevante em termos clínicos.

## Eficácia e segurança clínicas

### NETTER-1

O estudo de fase III NETTER-1 foi um estudo multicêntrico estratificado, aberto, aleatorizado, com comparador ativo e em grupos paralelos para comparar o tratamento com Lutathera (4 doses de 7400 MBq, uma dose a cada 8 semanas [ $\pm 1$  semana]) coadministrado com uma solução de aminoácidos e com os melhores cuidados de suporte (30 mg de octreótido de libertação prolongada [LP] após cada dose de Lutathera e a cada 4 semanas após completar o tratamento com Lutathera para controlo dos sintomas, substituído por octreótido de ação rápida no intervalo de 4 semanas antes da administração de Lutathera) relativamente a octreótido LP em dose elevada de (60 mg a cada 4 semanas) em doentes com tumores carcinoides do intestino inoperáveis, progressivos, e com recetores positivos para a somatostatina. O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (SLP), avaliada pelos critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST v1.1), com base numa avaliação de comité de revisão independente em ocultação. Os objetivos secundários de eficácia incluíram a taxa de resposta objetiva (TRO), a sobrevivência global (SG), o tempo até à progressão do tumor (TPT), a segurança e a tolerabilidade do medicamento e a qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS).

No momento da análise primária, 229 doentes foram aleatorizados para receber Lutathera (n=116) ou octreótido LP em dose elevada (n=113). Os dados demográficos, assim como as características iniciais da doença estavam bem equilibrados entre os grupos de tratamento, com uma idade mediana de 64 anos e 82,1% caucasianos na amostra global do estudo.

No momento da análise primária da SLP (data de *cut-off* 24 de julho de 2015), o número de progressões de doença ou mortes confirmadas centralmente foi de 21 acontecimentos para o grupo de Lutathera e 70 acontecimentos para o grupo do octreótido LP de dose elevada (Tabela 6). A SLP diferiu significativamente ( $p < 0,0001$ ) entre os grupos de tratamento. A mediana de SLP para o grupo do Lutathera não foi atingida na data de *cut-off*, enquanto a mediana de SLP do grupo de dose elevada de octreótido LP foi de 8,5 meses. A *hazard ratio* (HR) para o grupo do Lutathera em comparação com o grupo do octreótido LP em dose elevada foi de 0,18 (95% IC: 0,11; 0,29), indicando uma redução de 82% no risco de progressão da doença ou morte, que favorece o grupo do Lutathera.

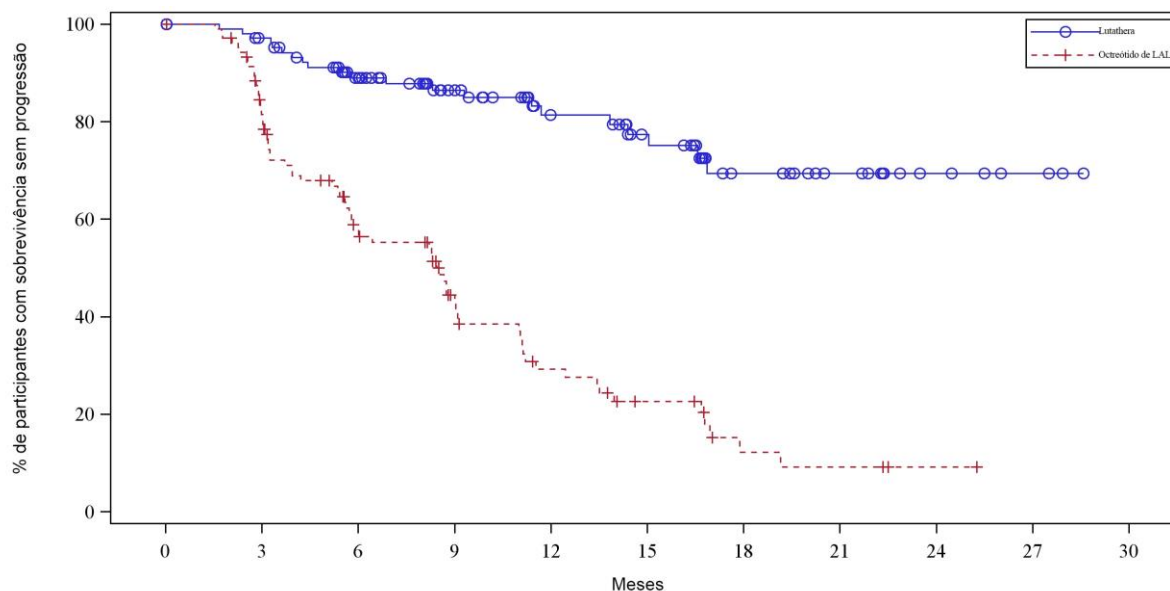
**Tabela 6 SLP observada no estudo de fase III NETTER-1 em doentes com tumores carcinoides progressivos do intestino médio – data de *cut-off* 24 de julho de 2015 (conjunto de análises completo [CAC], N = 229)**

	Tratamento	
	Lutathera e octreótido LP	Octreótido LP de dose elevada
N	116	113
Doentes com acontecimentos	21	70
Doentes censurados	95	43
Mediana em meses (IC 95%)	Não atingido	8,5 (5,8; 9,1)
Valor P do teste de Log-rank	<0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,177 (0,108; 0,289)	

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

O gráfico Kaplan Meier de SLP para o conjunto de análises completo (CAC) é apresentado na Figura 2.

**Figura 2** Curvas de Kaplan Meier de SLP para os doentes com tumores carcinoides progressivos do intestino médio - data de *cut-off* 24 de julho de 2015 (estudo de fase III NETTER-1; CAC, N = 229)



Na data de *cut-off* para análise estatística *post-hoc* (data de *cut-off* 30 de junho de 2016) incluindo a aleatorização de dois doentes adicionais (N=231), o número de progressões de doença ou mortes confirmadas centralmente foi de 30 acontecimentos para o grupo do Lutathera e 78 acontecimentos para o grupo do octreótido LP em dose elevada (Tabela 7). A SLP diferiu significativamente ( $p < 0,0001$ ) entre os grupos de tratamento. A mediana de SLP para o grupo do Lutathera foi de 28,4 meses, enquanto a mediana de SLP para o grupo do octreótido LP em dose elevada foi de 8,5 meses. A *hazard ratio* para o grupo do Lutathera em comparação com o grupo do octreótido LP em dose elevada foi de 0,21 (IC 95%: 0,14; 0,33), indicando uma redução de 79% no risco de de progressão de doença ou morte que favorece o grupo do Lutathera.

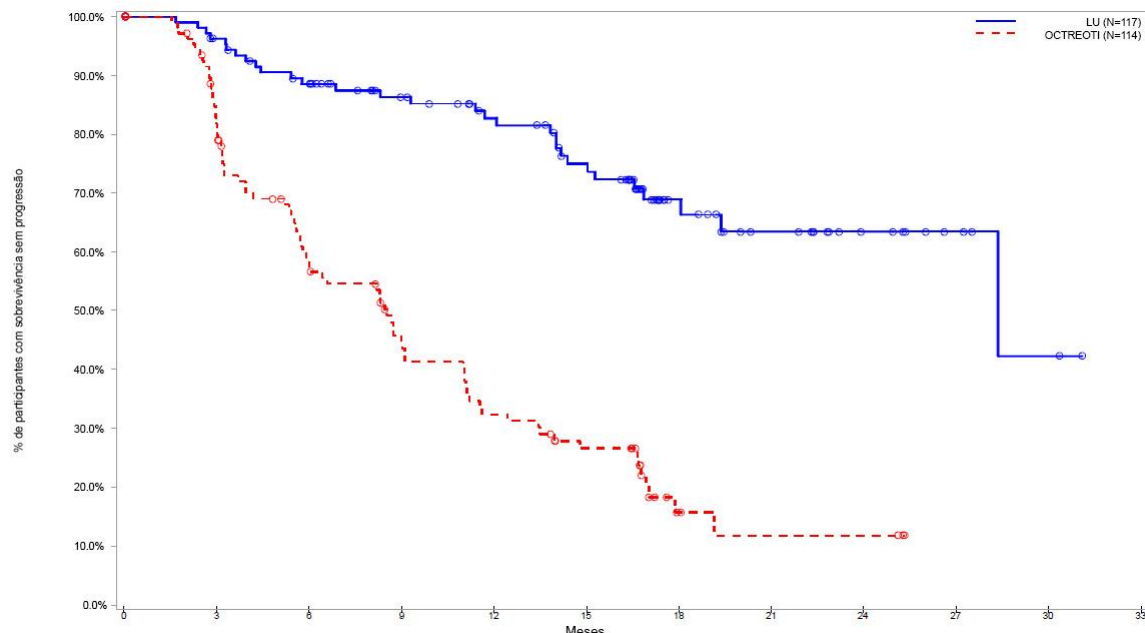
**Tabela 7** SLP observada no estudo de fase III NETTER-1 em doentes com tumores carcinoides progressivos do intestino médio – data *cut-off*: 30 de junho de 2016 (CAC, N=231)

	Tratamento	
	Lutathera e octreótido LP	Octreótido LP em dose elevada
N	117	114
Doentes com acontecimentos	30	78
Doentes censurados	87	36
Mediana em meses (IC 95%)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valor p do teste de Log-rank	<0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,214 (0,139; 0,330)	

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

O gráfico Kaplan Meier de SLP para o CAC na data de *cut-off* de 30 de junho de 2016 é apresentado na Figura 3.

**Figura 3** Curvas Kaplan Meier de SLP para doentes com tumores carcinoides progressivos no intestino médio – data de *cut-off*: 30 de junho de 2016 (estudo de fase III NETTER-1; CAC, N=231)

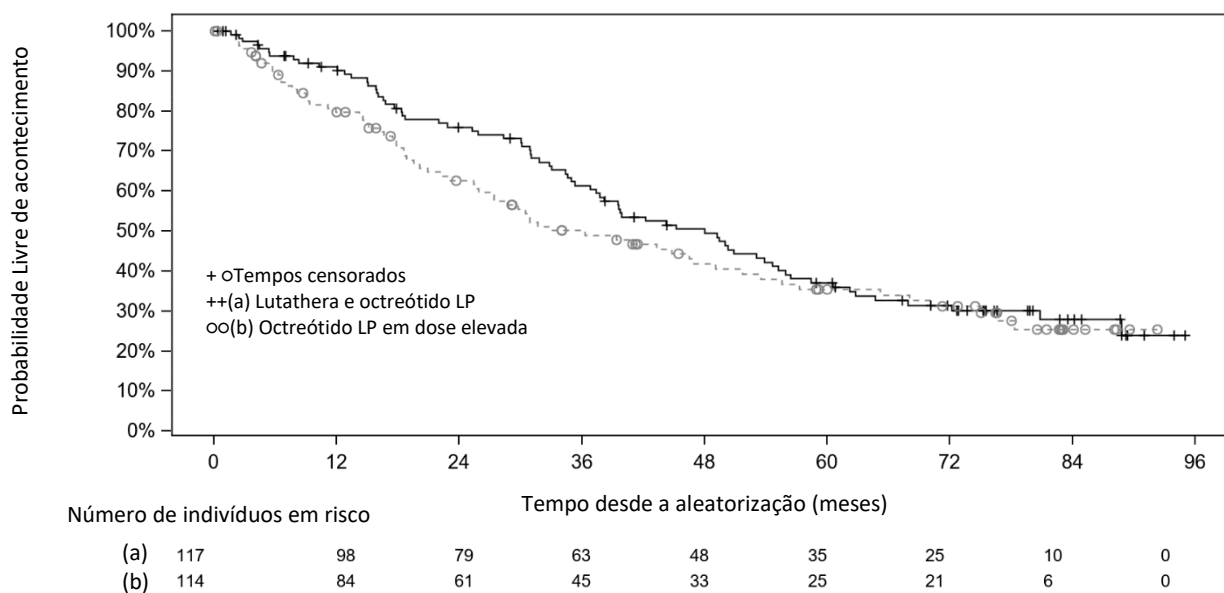


No momento da análise interina de SG (data de *cut-off* 24 de julho de 2015), observaram-se 17 mortes no grupo do Lutathera e 31 mortes no grupo do octreótido LP em dose elevada, resultando numa HR de 0,459 (IC 99,9915%: 0,140; 1,506) que favorece o grupo do Lutathera. A mediana da SG não foi atingida na data de *cut-off* no grupo do Lutathera, enquanto no grupo do octreótido LP de dose elevada foi de 27,4 meses. Os resultados da análise interina da SG não atingiram significado estatístico. Uma atualização realizada cerca de um ano depois (data de *cut-off* 30 de junho 2016), que incluiu a aleatorização de dois doentes adicionais (N=231), demonstrou uma tendência semelhante, com 28 mortes no grupo do Lutathera e 43 mortes no grupo do octreótido LP, resultando numa HR de 0,536 que favorece o grupo do Lutathera. A mediana da SG ainda não foi atingida no grupo do Lutathera na data de *cut-off*, enquanto no grupo do octreotido LP em dose elevada foi de 27,4 meses.

No momento da análise final de SG, que ocorreu 5 anos após ter sido aleatorizado o último doente (N=231, data de *cut-off* 18 de janeiro de 2021), a duração de seguimento mediana foi de 76 meses em cada grupo do estudo. Observaram-se 73 mortes no grupo do Lutathera (62,4%) e 69 mortes no grupo do octreótido LP em dose elevada (60,5%), resultando numa HR de 0,84 (IC 95%: 0,60; 1,17; Teste de Log-rank bilateral não estratificado p=0,3039) que favorece o grupo do Lutathera. A SG mediana foi prolongada numa extensão clinicamente relevante de 11,7 meses nos doentes aleatorizados para o grupo com Lutathera em comparação com doentes aleatorizados para o grupo com octreótido LP de dose elevada, com uma SG mediana de 48,0 meses (IC 95%: 37,4; 55,2) e 36,3 meses (IC 95% CI: 25,9; 51,7), respetivamente. Os resultados de SG finais não atingiram significado estatístico. No grupo do octreótido LP em dose elevada, 22,8% dos doentes receberam subsequentemente terapêutica com radioligandos (incluindo oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ )) até 24 meses após aleatorização, e 36% dos doentes receberam subsequentemente terapêutica com radioligandos até à data de *cut-off* da SG final, o que, juntamente com outros fatores, poderá ter influenciado a SG neste subgrupo de doentes.

O gráfico Kaplan-Meier da SG para o CAC na data de *cut-off* 18 de janeiro de 2021 está representado na Figura 4.

**Figura 4** Curvas de Kaplan-Meier de SG para os doentes com tumores carcinoides progressivos do intestino médio – data de *cut-off* 18 de janeiro de 2021 (estudo de fase III NETTER-1; CAC, N=231)



Perante razões não-proporcionais, realizou-se uma análise de sensibilidade adicional (Tempo de sobrevivência médio restrito) no momento da análise final de SG para estimar mais profundamente o efeito do tratamento (Tabela 8). Aos 60 meses após aleatorização, o benefício médio na SG foi 5,1 meses (IC 95%: -0,5; 10,7) mais longo no grupo do Lutathera em comparação com o grupo do octreótido LP em dose elevada.

**Tabela 8** SG de acordo com Tempo de sobrevivência médio restrito (TSMR) observado no estudo de fase III NETTER-1 em doentes com tumores carcinoides progressivos do intestino médio (CAC, N=231)

		Lutathera e octreótido LP N=117	Octreótido LP em dose elevada N=114
24 meses	Mortes, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	TSMR (IC 95%)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Diferença (IC 95%)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 meses	Mortes, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	TSMR (IC 95%)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Diferença (IC 95%)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 meses	Mortes, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	TSMR (IC 95%)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Diferença (IC 95%)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 meses	Mortes, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	TSMR (IC 95%)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Diferença (IC 95%)	5,1 (-0,5; 10,7)	

A Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QdVRS) 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-GI.NET-21).

Os resultados indicam uma melhoria na qualidade de vida global relacionada com a saúde até à semana 84, nos doentes no grupo de tratamento com Lutathera, em comparação com os doentes no grupo com Octreótido LP em dose elevada.

### ERASMUS

O estudo de fase I/II de Erasmus foi um estudo monocêntrico, de grupo único, sem ocultação para avaliar a eficácia de Lutathera (4 doses de 7400 MBq cada, uma dose a cada 8 semanas) coadministrado com uma solução de aminoácidos em doentes com tumores positivos para os recetores da somatostatina. A idade mediana dos doentes participantes no estudo foi de 59 anos. A maioria dos doentes eram naturais dos Países Baixos (811) e os restantes (403) oriundos de diversos países europeus e não europeus. A análise principal incluiu 811 doentes naturais dos Países Baixos com diferentes tipos de tumores neuroendócrinos (TNE) positivos para os recetores da somatostatina. A TRO (incluindo respostas completas [RC]) e respostas parciais [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 9.

**Tabela 9 Melhor resposta, TRO e DdR observadas no estudo de fase I/II de Erasmus em doentes naturais dos Países Baixos com TNE GEP e brônquicos - (CAC, N = 360)**

Tipo de tumor	N	RC		RP		DE		TRO		DdR (meses)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	CI 95%	Mediana	IC 95%
Todos os TNE*	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 posterior**	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 anterior	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 anterior, médio e posterior; \*\*TNE do intestino anterior que não seja brônquico e pancreático

A medianas SLP e SG gerais para o CAC da população natural dos Países Baixos com TNE GEP e brônquicos, assim como por tipo de tumor, são apresentadas na Tabela 10.

**Tabela 10 SLP e SG observadas no estudo de fase I/II de Erasmus em doentes naturais dos Países Baixos com TNE GEP e brônquicos - (CAC, N = 360)**

	N	SLP			SG		
		Mediana	Tempo (meses)		Mediana	Tempo (meses)	
			IC 95%	%		IC 95%	%
Todos os TNE*	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 posterior**	12	43,9	10,9	ND	NA	21,3	ND
Intestino médio	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Intestino anterior	13	29,4	18,9	35,0	NA	ND	ND

SLP = sobrevivência livre de progressão; SG = sobrevivência global; ND = Não detetado, NA = Não atingido

\* Inclui o intestino anterior, médio e posterior; \*\*TNE do intestino anterior que não seja brônquico e pancreático

No estudo de fase I/II de Erasmus, 188 doentes (52%) receberam e 172 (48%) não receberam octreótido LP concomitantemente 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 de doentes 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) dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lutathera em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de TNE GPE (excluindo neuroblastoma, neuroganglioblastoma e feocromocitoma) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

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

### Distribuição

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

A transquelação de lutécio-177 do oxodotreótido de lutécio ( $^{175}\text{Lu}$ ) para proteínas séricas não se verificou.

### Captação do órgão

Nas 4 horas após a administração, o padrão de distribuição do oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) é rapidamente eliminado do sangue.

### Biotransformação

Existem evidências, a partir da análise de amostras de urina de 20 doentes incluídos no sub-estudo de dosimetria, farmacocinética e de ECG do estudo de fase III NETTER-1, que o oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) é metabolizado de forma fraca e é excretado, sobretudo, enquanto composto intacto através da via renal.

As análises de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) realizadas em amostras de urina recolhidas até 48 horas depois da perfusão mostraram oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) inalterado perto de 100% na maioria das amostras analisadas (sendo que o valor 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 de Erasmus, em que a análise de HPLC de um espécime de urina recolhido 1 hora após a administração de oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) de um doente a receber 1,85 MBq de oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ), 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 ( $^{175}\text{Lu}$ ) foi verificada.



## Eliminação

Com base nos dados recolhidos durante os estudos de fase I/II de Erasmus e de fase III NETTER1, o oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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.

## Idosos

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

## Avaliação do potencial de interação *in vitro*

### Interação baseada em metabolismo e transportador

A ausência de inibição ou indução significativa das enzimas humanas CYP450, e a ausência de interação específica com a glicoproteína-P (transportadora de efluxo) ou com os transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 e BCRP estudos pré-clínicos, sugerem que Lutathera tem baixa probabilidade de causar interações mediadas por metabolismo ou por transportadores.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos toxicológicos em ratos demonstraram que uma única injeção intravenosa até 4 550 MBq/kg foi bem tolerada e não foram verificadas mortes. Ao testar o composto não-radioativo (oxodotreótido de lutécio ( $^{175}\text{Lu}$ )) 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 frio (oxodotreótido de lutécio ( $^{175}\text{Lu}$ ) não-radioativo) foi bem tolerado por ambas as espécies e não foram verificadas mortes. A toxicidade com 4 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. Os dados não clínicos sobre o composto não-radioativo (oxodotreótido de lutécio ( $^{175}\text{Lu}$ )) não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose 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 pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 12.

### **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.

Não congelar.

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

O armazenamento de radiofármacos deve ser realizado em conformidade com os regulamentos nacionais 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 selo de alumínio.

Cada frasco para injetáveis contém um volume que varia entre 20,5 e 25,0 ml de solução, correspondente a uma atividade de 7400 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, usados 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 do recipiente protetor de chumbo ou do 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 seguir 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, têm de tomar-se as precauções relativas à proteção contra radiação em conformidade com os regulamentos nacionais.

A preparação resulta provavelmente numa dose de radiação relativamente elevada para a maioria dos doentes. A administração de 7400 MBq pode resultar em perigo ambiental significativo.

Tal pode ser motivo de preocupação para outras pessoas que vivam na mesma habitação dos indivíduos submetidos a tratamento ou para o público geral, dependendo do nível de atividade administrado, pelo que devem ser observadas as regras de radioproteção (ver 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 não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Advanced Accelerator Applications  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
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  
Data da última renovação: 8 de julho de 2022

## **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 7400 MBq), não foi verificada qualquer correlação entre a toxicidade hematológica e a radioatividade total administrada ou dose absorvida pela medula óssea, observadas tanto no estudo de fase I/II de Erasmus como no de fase III NETTER-1.
- O rim não é um órgão crítico se for realizada uma copperfusão de uma solução de aminoácidos adequada (ver secção 4.2).

No geral, os resultados da análise dosimétrica realizada no sub-estudo de dosimetria de fase III NETTER 1 e no estudo de fase I/II de Erasmus, estão em conformidade e indicam que o regime de dosagem de Lutathera (4 administrações de 7400 MBq) é seguro.

**Tabela 11 Estimativas de dosagem absorvida para oxodotreótido de lutécio (<sup>177</sup>Lu) do estudo de fase III NETTER 1 (resultado Olinda)**

Órgão	Dosagem absorvida do órgão por unidade de atividade (mGy/MBq) (n = 20)	
	Média	DP
Glândulas suprarrenais	0,037	0,016
Cérebro	0,027	0,016
Mamas	0,027	0,015
Parede da vesícula biliar	0,042	0,019
Parede inferior do intestino grosso	0,029	0,016
Intestino delgado	0,031	0,015
Parede do estômago	0,032	0,015
Parede superior do intestino grosso	0,032	0,015
Parede do coração	0,032	0,015
Rins	0,654	0,295
Fígado*	0,299	0,226
Pulmões	0,031	0,015
Músculo	0,029	0,015
Ovários***	0,031	0,013
Pâncreas	0,038	0,016
Medula vermelha	0,035	0,029
Células osteogénicas	0,151	0,268
Pele	0,027	0,015
Baço	0,846	0,804
Testículos**	0,026	0,018
Timo	0,028	0,015
Tiroide	0,027	0,016
Parede da bexiga	0,437	0,176
Útero***	0,032	0,013
Organismo como um todo	0,052	0,027

\* n=18 (dois doentes excluídos devido a viés na dose absorvida pelo fígado causado pela captação nas metástases hepáticas)

\*\*n=11 (apenas doentes masculinos)

\*\*\*n=9 (apenas doentes femininos)

A dosagem de radiação para órgão 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

### Instruções de preparação

- Utilize técnica asséptica e proteção contra a radiação aquando da administração da solução de Lutathera. Utilize pinças para manusear o frasco para injetáveis e minimizar a exposição à radiação.
- Antes da administração, sob um ecrã protetor para fins de radioproteção, inspecione visualmente o produto para existência de partículas e descoloração. Rejeite o frasco para injetáveis na presença de partículas e/ou descoloração.
- Inspeção a embalagem para existência de danos e utilize um sistema de medição de radioatividade calibrado para determinar se está presente contaminação radioativa. Não utilize o produto se a integridade do frasco para injetáveis ou do recipiente protetor de chumbo estiver comprometida.
- Não injete a solução de Lutathera diretamente em qualquer outra solução intravenosa.
- Confirme a quantidade de radioatividade do Lutathera administrada ao doente com um Sistema de medição de radioatividade calibrado antes e depois de cada administração de Lutathera para confirmar que a quantidade de radioatividade efetivamente administrada é igual à quantidade planeada.
- Não administrar Lutathera como um bolus intravenoso.

### Métodos de administração intravenosa

#### Instruções para o método da gravidade (utilizando um grampo ou uma bomba de perfusão)

1. Insira uma agulha de 2,5 cm, de calibre 20 (agulha curta) no frasco para injetáveis de Lutathera e faça a ligação através de um cateter a 500 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% (usada para transportar a solução de Lutathera durante a perfusão). Assegure que a agulha curta não toca na solução de Lutathera no frasco para injetáveis e não faça a ligação da agulha curta diretamente no doente. Não permita o fluxo da solução de cloreto de sódio para o frasco para injetáveis de Lutathera antes do início da perfusão de Lutathera e não injete a solução de Lutathera diretamente na solução de cloreto de sódio.
2. Insira uma segunda agulha de 9 cm, de calibre 18 (agulha longa) no frasco para injetáveis de Lutathera, assegurando que a agulha longa toca e fica segura no fundo do frasco para injetáveis de Lutathera durante toda a perfusão. Faça a ligação da agulha longa ao doente através de um cateter intravenoso previamente cheio com solução estéril de cloreto de sódio 0,9% e que é usado para a perfusão de Lutathera no doente.
3. Use um grampo ou uma bomba de perfusão para regular o fluxo da solução de cloreto de sódio através da agulha curta para o interior do frasco para injetáveis de Lutathera. A solução de cloreto de sódio que entra no frasco para injetáveis através da agulha curta vai transportar a solução de Lutathera do frasco para injetáveis para o doente através do cateter intravenoso ligado à agulha longa, ao longo de um total de  $30 \pm 10$  minutos, a uma taxa de perfusão de até 400 ml/h. A perfusão deve iniciar-se a uma taxa mais baixa de  $< 100$  ml/h durante os primeiros 5 a 10 minutos e deve depois ser aumentada dependendo do estado venoso do doente. A pressão interna do frasco deve ser mantida constante durante toda a perfusão.
4. Durante a perfusão, assegure que o nível da solução no frasco para injetáveis de Lutathera permanece constante através de controlo visual direto repetido quando é utilizado um recipiente protetor transparente, ou utilizando um par de pinças para manusear o frasco para injetáveis quando é utilizado um recipiente protetor de chumbo.
5. Monitorize o fluxo de Lutathera do frasco para injetáveis para o doente durante toda a perfusão.
6. Remova a ligação do frasco para injetáveis à linha da agulha longa e coloque um grampo na linha da solução de cloreto de sódio quando o nível de radioatividade estiver estável há pelo menos cinco minutos.
7. No seguimento da perfusão realize uma lavagem intravenosa com 25 ml de solução estéril de cloreto de sódio 0,9% através do cateter intravenoso para o doente.

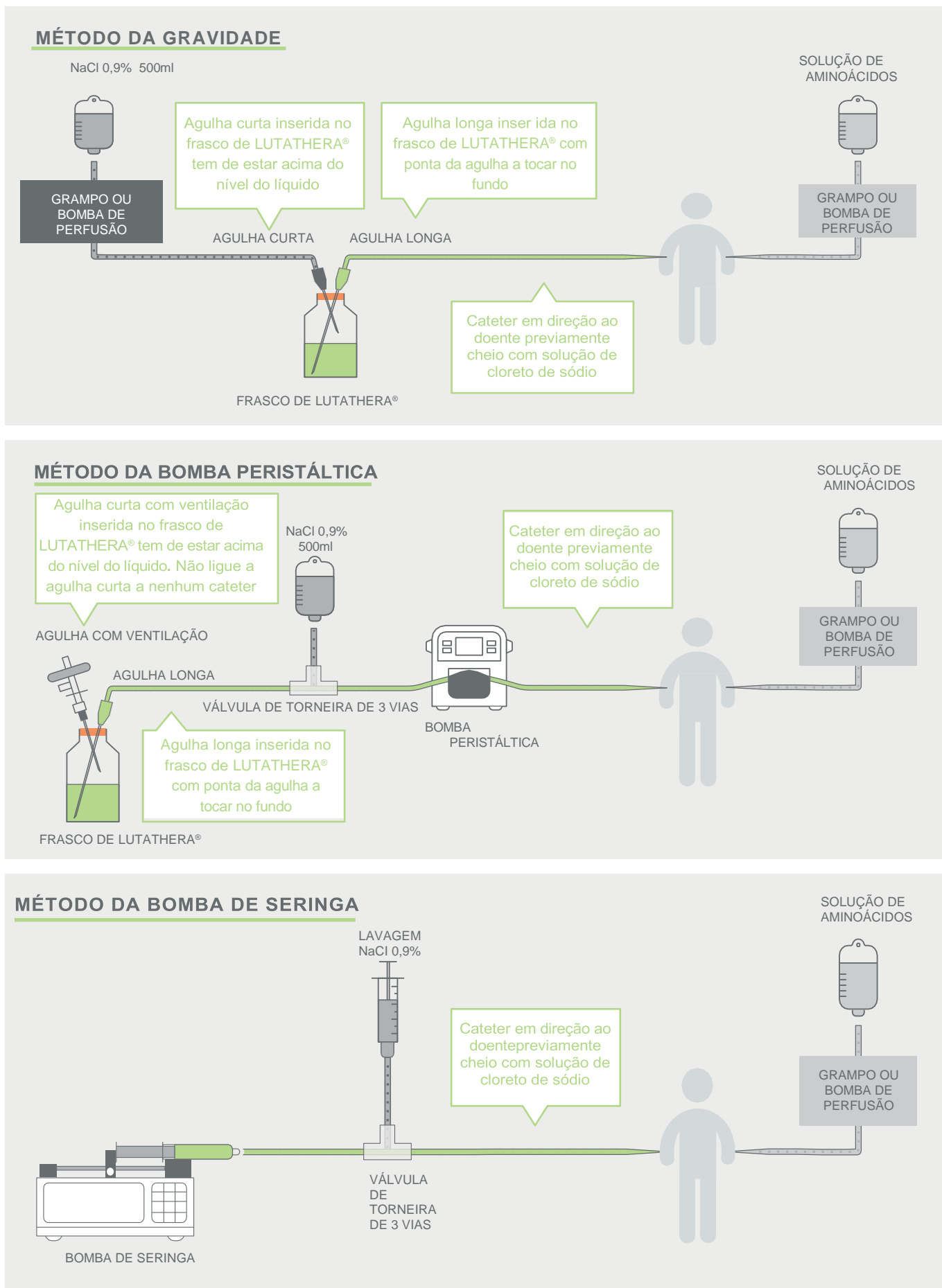
#### Instruções para o método da bomba peristáltica

1. Insira uma agulha de 2,5 cm, de calibre 20 com filtro (agulha curta com ventilação) no frasco para injetáveis de Lutathera. Assegure que a agulha curta não toca na solução de Lutathera no frasco para injetáveis e não faça a ligação da agulha curta diretamente ao doente ou à bomba peristáltica.
2. Insira uma segunda agulha de 9 cm, de calibre 18 (agulha longa) no frasco para injetáveis de Lutathera, assegurando que a agulha longa toca e fica segura no fundo do frasco para injetáveis de Lutathera durante toda a perfusão. Faça a ligação da agulha longa e de uma solução estéril de cloreto de sódio 0,9% a uma válvula de torneira de 3 vias através de um tubo adequado.
3. Faça a ligação da saída da válvula de torneira de 3 vias ao tubo colocado no lado da entrada da bomba peristáltica de acordo com as instruções do fabricante da bomba.
4. Preencha a linha abrindo a válvula de torneira de 3 vias e bombeando a solução de Lutathera através do tubo até que atinja a saída da válvula.
5. Preencha o cateter intravenoso que vai estar ligado ao doente abrindo a válvula de torneira de 3 vias para a solução estéril de cloreto de sódio 0,9% e bombeando a solução estéril de cloreto de sódio 0,9% até que saia no final do cateter.
6. Faça a ligação ao doente do cateter intravenoso previamente preenchido e coloque a válvula de torneira de 3 vias de forma que a solução de Lutathera esteja alinhada com a bomba peristáltica.
7. Perfunda um volume apropriado de solução de Lutathera ao longo de um período de  $30 \pm 10$  minutos para administrar a radioatividade pretendida.
8. Quando a radioatividade de Lutathera pretendida tiver sido administrada, pare a bomba peristáltica, e depois altere a posição da válvula de torneira de 3 vias de forma que a bomba de peristáltica esteja alinhada com a solução estéril de cloreto de sódio 0,9%. Reinicie a bomba peristáltica e perfunda uma injeção intravenosa de 25 ml de solução estéril de cloreto de sódio 0,9% através do cateter intravenoso para o doente.

#### Instruções para o método da bomba de seringa

1. Retire um volume apropriado de solução de Lutathera para administrar a radioatividade pretendida, utilizando uma seringa descartável contendo uma proteção de seringa e uma agulha estéril descartável de 9 cm, de calibre 18 (agulha longa). Para ajudar a retirar a solução, é possível utilizar uma agulha com filtro de 2,5 cm, de calibre 20 (agulha curta com ventilação) para reduzir a pressão do frasco para injetáveis pressurizado. Assegure que a agulha curta não toca na solução de Lutathera no frasco para injetáveis.
2. Ajuste a seringa à bomba com proteção e inclua uma válvula de torneira de 3 vias entre a seringa e um cateter intravenoso previamente preenchido com solução estéril de cloreto de sódio 0,9% e que é usado para a administração de Lutathera ao doente.
3. Perfunda um volume apropriado da solução de Lutathera ao longo de um período de  $30 \pm 10$  minutos para administrar a radioatividade pretendida.
4. Quando a radioatividade de Lutathera pretendida tiver sido administrada, pare a bomba de seringa e depois altere a posição da válvula de torneira de 3 vias de forma a realizar uma lavagem da seringa com 25 ml de solução estéril de cloreto de sódio 0,9%. Reinicie a bomba de seringa.
5. Após completar a lavagem da seringa, realize uma lavagem intravenosa com 25 ml solução estéril de cloreto de sódio 0,9% através do cateter intravenoso para o doente.

**Figura 5** Visão geral dos métodos de administração



Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <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 Ribes 5  
10010  
Colleretto Giacosa (TO)  
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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.

## **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 péptidos marcados com radionuclídeos (TPMR), 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 TPMR pode causar efeitos indesejáveis 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 ( $^{177}\text{Lu}$ )

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

Um ml contém 370 MBq de oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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, cloreto de sódio, 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

Via intravenosa.

Frasco para injetáveis de dose única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO 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. Não congelar.  
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 APLICÁVEL**

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  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
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 ( $^{177}\text{Lu}$ )  
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 Ribes 5  
10010  
Colleretto Giacosa (TO)  
Itália

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Lutathera 370 MBq/ml solução para perfusão oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ )

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado 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 ou outro profissional de saúde que irá supervisionar o procedimento.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é o Lutathera e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Lutathera ser utilizado
3. Como Lutathera é utilizado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como Lutathera é conservado
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Lutathera e para que é utilizado**

##### **O que é Lutathera**

Lutathera contém oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ). Este medicamento é um produto radiofarmacêutico apenas para tratamento.

##### **Para que é utilizado Lutathera**

O Lutathera é utilizado para o tratamento de adultos com determinados tumores (tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos), que não podem ser totalmente removidos do organismo através de cirurgia, que se tenham espalhado pelo organismo (metastáticos) e que já não respondam mais ao tratamento atual.

##### **Como funciona Lutathera**

O tumor tem de ter recetores de somatostatina na superfície das suas células de forma a 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 seu médico assistente 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 Lutathera ser utilizado**

##### **Lutathera não pode ser utilizado**

- se tem alergia a oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida, se pensa estar grávida ou se não tiver sido confirmado que não está grávida.
- se os rins estiverem gravemente debilitados.

##### **Advertências e precauções**

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

- cancro no sangue secundário (síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda), que pode ocorrer em casos raros vários anos após conclusão do tratamento com Lutathera.

Se algum destes sintomas se aplica a si antes ou durante o tratamento com Lutathera, fale com o seu médico ou outro profissional de saúde:

- se tem ou teve fraqueza, cansaço, falta de ar, dificuldade de concentração, infeções, febre, sangramento ou aparecimento de nódulos negros mais facilmente que o normal ou tem dificuldade em parar um sangramento (sinais e sintomas de mielosupressão).
- se teve qualquer outro tipo de cancro nos últimos 5 anos, metástases ósseas, ou tratamento anticancerígeno anterior (quimioterapia) ou radioterapia.
- se tem ou teve os pés e tornozelos inchados, urina em grande ou em pouca quantidade, comichão ou dificuldade em recuperar o fôlego (sinais e sintomas de doença crónica dos rins).
- se tem ou teve pele amarela com comichão, amarelecimento da parte branca dos olhos, náuseas ou vômitos, cansaço, perda de apetite, dor na parte superior direita da zona do estômago (abdómen), urina escura ou castanha, ou se sangra ou tem nódulos negros mais facilmente que o normal (sinais e sintomas de doença no fígado).
- se tem falta de ar, fraqueza, dormência, dor no peito, palpitações ou ritmo anormal no batimento do coração (sinais e sintomas de níveis elevados de potássio no sangue, também conhecido como hipercalemia).
- se tem falta de ar, dificuldade em respirar quando está deitado ou inchaço dos pés ou pernas (sinais e sintomas de insuficiência cardíaca).
- se os seus rins ou vias urinárias não estão corretamente desenvolvidos.
- se sofre de incontinência urinária.

Informe o seu médico ou outro profissional de saúde de imediato se, após o início do tratamento com Lutathera, tiver qualquer um dos seguintes:

- inchaço da cara/garganta e/ou dificuldade em respirar (sinais e sintomas de angioedema).
- rubor (face corada), diarreia, dificuldade em respirar com pieira ou tosse, tonturas, sensação de desmaio (sinais e sintomas de crise hormonal neuroendócrina), que pode surgir nas primeiras 24 horas após administração de Lutathera.
- se sentir cansaço, perda de apetite, sentir alterações no batimento do seu coração, tiver dificuldade em pensar com clareza (sinais e sintomas de acidose metabólica).
- se tiver câibras, fraqueza muscular, confusão ou falta de ar (sinais e sintomas de síndrome de lise tumoral). O tratamento com Lutathera (oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ )) 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 pedir análises sanguíneas para monitorizar a ocorrência desta síndrome.

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

- se alguma vez tiver recebido radioterapia externa em mais do que 25% da medula óssea.
- se o seu 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.

#### **Antes da administração de Lutathera deve**

- beber bastante água de forma a urinar o mais frequentemente possível durante as primeiras horas após a perfusão.

#### **Crianças e adolescentes**

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

### **Outros medicamentos e Lutathera**

Informe o seu médico ou médico de medicina nuclear se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, uma vez que estes podem interferir com o seu tratamento. Isto inclui em particular análogos da somatostatina ou glucocorticoides (também chamados corticosteroides). Se estiver a tomar análogos de somatostatina, pode ser-lhe pedido para interromper e/ou adaptar o tratamento durante um curto período de tempo.

Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza se o seu medicamento é um dos medicamentos mencionados acima.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou médico de medicina nuclear antes de lhe ser administrado este medicamento.

Lutathera está contraindicado em mulheres grávidas uma vez que a radiação ionizante é perigosa para o bebé em gestação. A amamentação tem de ser interrompida durante o tratamento com este medicamento. Se o tratamento com Lutathera for necessário durante a amamentação, a criança tem de ser desmamada.

Tem de informar o seu médico e/ou 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 ou outro profissional de saúde que supervisiona o procedimento.

As doentes do sexo feminino devem utilizar um método contraceptivo efetivo durante o tratamento com Lutathera e durante 7 meses após terem completado o tratamento.

Os doentes do sexo masculino devem utilizar um método contraceptivo efetivo durante o tratamento e durante 4 meses após terem completado o tratamento.

Se for uma mulher que pode engravidar, o seu médico ou outro profissional de saúde irá verificar se está grávida e se necessário vai realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Lutathera.

Se engravidou ou pensa que pode estar grávida depois de ter iniciado o tratamento com Lutathera, informe o seu médico e/ou médico de medicina nuclear imediatamente.

A radiação emitida pelo medicamento pode potencialmente diminuir a sua fertilidade. Recomenda-se a consulta com um geneticista se desejar ter filhos após o tratamento. Pode ser-lhe apresentada a opção de preservação de esperma ou óvulos 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 têm de ser tomados em consideração antes de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Lutathera contém sódio**

Este medicamento contém até 81,1 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

### **3. Como Lutathera é utilizado**

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.

#### **Que quantidade de Lutathera é administrada**

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

#### **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 ou outro profissional de saúde irá informá-lo quando puder sair da área controlada do hospital.

Além de Lutathera, ser-lhe-á administrada uma perfusão com aminoácidos, de forma a proteger os rins. Tal pode causar náuseas e vômitos e como tal também vai receber uma injeção com um anti-emético antes do início do tratamento, o que ajudará a reduzir estes sintomas.

#### **Duração do procedimento de administração**

O seu médico de medicina nuclear ou outro profissional de saúde irá informá-lo sobre a duração normal do procedimento.

A perfusão de Lutathera dura 30±10 minutos, mas o procedimento de administração completo dura aproximadamente 5 horas. O seu médico vai monitorizar regularmente a sua condição durante a administração.

#### **Monitorização do tratamento**

O tratamento com Lutathera pode ter um impacto nas células sanguíneas, fígado e rins (ver secção 4). Como tal o seu médico irá pedir-lhe para realizar testes regulares ao sangue, de forma a verificar se é apropriado que receba este tratamento e para detetar efeitos indesejáveis o mais cedo possível durante o tratamento. Se necessário, a atividade elétrica do seu coração vai ser avaliada antes de receber alta do hospital (com um teste chamando eletrocardiograma ou ECG). Com base nos resultados, o médico pode decidir atrasar, modificar ou interromper o tratamento com este medicamento, caso seja necessário.

#### **Após a administração de Lutathera**

Ser-lhe-á pedido para beber água suficiente (por ex. 1 copo de água por hora) que permita urinar tão frequentemente quanto possível, 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, a não ser que o seu médico lhe dê outras instruções.

Com base no conhecimento e experiência atuais neste campo e sobre as propriedades do medicamento, estima-se que os riscos de saúde para as pessoas que vivem consigo e para o público geral são reduzidos.

#### **Contacto com outras pessoas que vivem na mesma casa**

Deve limitar o contacto próximo (menos de 1 metro) com as pessoas que vivam consigo durante 7 dias após receber Lutathera. Deve dormir num quarto separado de outras pessoas durante 7 dias após receber Lutathera.

#### **Contacto com crianças e/ou mulheres grávidas**

Após receber Lutathera, é fortemente recomendado que limite o contacto próximo (menos de 1 metro) com crianças e/ou mulheres grávidas a menos de 15 minutos por dia, durante 7 dias. Deve dormir num quarto separado de crianças e/ou mulheres grávidas durante 15 dias após receber Lutathera.

### Uso de sanitas

Recomenda-se vivamente que defequo diariamente e que use um laxante, caso seja necessário. Além disso, beba frequentemente e tente urinar tão frequentemente quanto possível no dia em que recebeu o tratamento e no dia seguinte. Siga os conselhos do seu médico ou de outro profissional de saúde sobre a quantidade de fluidos a beber.

Tome precauções especiais para evitar contaminação durante os 7 dias após o tratamento (aplicam-se a todos os doentes, independentemente do género):

- Tem de sentar-se sempre quando utiliza a sanita.
- É essencial que use sempre papel higiénico cada vez que utilizar a sanita.
- Lave sempre bem as mãos após utilizar a sanita.
- Elimine na sanita todos os toalhetes e/ou papel higiénico imediatamente após utilização.
- Elimine na sanita quaisquer lenços ou outros artigos que contenham resíduos corporais, como sangue, urina e fezes. Os artigos que não possam ser colocados na sanita, como pensos higiénicos e pensos, têm de ser colocados em sacos de lixo de plástico separados (de acordo com a recomendação indicada na secção “Recomendações para eliminação de resíduos” abaixo).

### Banho e lavagem de roupas

Tome precauções especiais durante 7 dias após o tratamento:

- Tome banho diariamente,
- 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.

### Pessoas com mobilidade reduzida

As pessoas que estejam acamadas ou que tenham mobilidade reduzida irão receber preferencialmente assistência de um prestador de cuidados. Recomenda-se que quando em assistência na casa de banho o prestador de cuidados utilize luvas descartáveis durante 7 dias após administração. Qualquer equipamento especial, que possa ser contaminado pelos seus fluidos corporais (por ex. cateteres, bolsas de colostomia, arrastadeiras, bocais), tem de ser despejado de imediato na sanita e depois limpo. Os cuidadores que limpem vomitado, sangue, urina ou fezes devem utilizar luvas de plástico, as quais devem ser colocadas num saco de lixo de plástico separado (ver “Recomendações para eliminação de resíduos” abaixo).

### Recomendações para eliminação de resíduos

Todos os artigos a deitar fora devem ser eliminados em saco de lixo de plástico separado, a usar apenas para este fim. Mantenha os sacos de lixo de plástico separados dos restantes resíduos da casa e afastados de crianças e animais.

Um membro da equipa hospitalar irá dizer-lhe como e quando deve eliminar estes sacos de eliminação de resíduos. Pode ser-lhe pedido para trazer o saco de eliminação de resíduos para as instalações de tratamento ou, após 70 dias, os sacos de lixo podem ser eliminados da mesma forma que os outros resíduos da casa.

### Hospitalização e cuidados de emergência

Se, por qualquer razão, necessitar de assistência médica de emergência ou ficar inesperadamente em internamento hospitalar nos 3 meses após o tratamento, deve informar os profissionais de saúde acerca da natureza, data e dosagem do tratamento radioativo. Para facilitar esta comunicação leve sempre consigo a sua nota de alta.

### Viagens

Guarde a sua nota de alta consigo sempre que viajar durante, pelo menos nos 3 meses após o tratamento.



#### Outras precauções

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

#### **Se lhe foi administrado mais Lutathera do que deveria**

Uma sobredosagem é improvável porque apenas irá receber uma dose única, estritamente controlada, de Lutathera, administrada pelo médico de medicina nuclear ou outro profissional de saúde que está a supervisionar o procedimento. No entanto, na eventualidade de uma sobredosagem, irá receber o tratamento adequado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Lutathera, fale com o seu médico de medicina nuclear ou outro profissional de saúde que supervisiona o procedimento.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes 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 (células especiais que ajudam o sangue a coagular) e outras células sanguíneas como os glóbulos brancos (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, cansaço, falta de ar e infeção. Se tal ocorrer, o seu médico de família pode decidir atrasar, modificar ou interromper a administração do tratamento.

#### **Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves**

Se tiver qualquer efeito indesejável, **fale com o seu médico imediatamente.**

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

- Sangramento ou aparecimento de nódoas negras mais facilmente que o normal ou dificuldade em parar um sangramento (possíveis sinais de nível baixo de plaquetas no sangue) (trombocitopenia)
- Infeções com sinais como febre, dor de garganta ou feridas na boca (possíveis sinais de nível baixo de glóbulos brancos no sangue) (linfopenia)
- Cansaço, fraqueza, pele pálida ou falta de ar (possíveis sinais de nível baixo de glóbulos vermelhos no sangue) (anemia)
- Cansaço, fraqueza, pele pálida, sangramento ou aparecimento de nódoas negras mais facilmente que o normal ou dificuldade em parar um sangramento e infeções com sinais como febre, arrepios, dor de garganta ou feridas na boca (possíveis sinais de nível baixo de células sanguíneas) (pancitopenia)

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Cancro na medula óssea que causa má formação das células sanguíneas ou células sanguíneas que não funcionam corretamente, com sinais e sintomas de anemia, linfopenia, neutropenia e/ou trombocitopenia (síndrome mielodisplásica)
- Infecções com sinais como febre, dor de garganta ou feridas na boca (possíveis sinais de nível baixo de glóbulos brancos no sangue) (leucopenia e neutropenia)
- Aumento de peso, cansaço, queda de cabelo, fraqueza muscular, sensação de frio (possíveis sinais de glândula tiróide pouco ativa) (hipotiroidismo secundário)
- Sede, produção de urina baixa, perda de peso, pele corada seca, irritabilidade (possíveis sinais de desidratação)
- Perda de consciência temporária auto-limitada, seguida de recuperação espontânea (síncope)
- Batimento do coração irregular (alteração na atividade elétrica do coração) (electrocardiograma com QT prolongado)
- Tonturas, sensação de desmaio (sinais possíveis de tensão arterial baixa) (hipotensão)
- Urinar menos frequentemente ou em quantidades muito menores que o habitual (sinais possíveis de problemas nos rins) (insuficiência renal e lesão renal aguda)

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Dor de garganta, corrimento nasal, respiração difícil ou dolorosa e febre (sinais possíveis infecção do trato respiratório)
- Tosse, respiração difícil ou dolorosa, pieira, dor no peito quando respira, febre (sintomas possíveis de infecção do trato respiratório inferior) (pneumonia)
- Erupção na pele de pequenas bolhas com líquido, que aparecem na pele avermelhada, sinais de infecção viral que pode ser potencialmente grave (herpes zoster)
- Infecção viral nos olhos (herpes zoster oftalmológico)
- Infecções estafilocócicas
- Presença de bactérias no sangue (bacteremia estreptocócica)
- Cansaço persistente, infecções graves ou frequentes, sangramento com facilidade, perda de peso (possíveis sintomas de cancro na medula óssea) (leucemia mieloide aguda, leucemia aguda e leucemia mielomonocítica crónica)
- Cancro na medula óssea que causa má formação das células sanguíneas ou células sanguíneas que não funcionam corretamente, com sinais e sintomas de anemia (citopenia refratária com displasia unilinhagem)
- Anemia causada por problemas nos rins (anemia nefrogénica)
- Dor nos ossos ou fraturas, cansaço, infecções aumentadas, alterações no número de vezes que urina, confusão, sede, náuseas ou vômitos, perda de peso (possíveis sintomas de falência da medula óssea)
- Sangramento e/ou formação de nódos negros debaixo da pele (possíveis sinais de nível baixo de plaquetas no sangue) (púrpura trombocitopénica)
- Erupção na pele, comichão, erupção na pele com comichão, falta de ar ou dificuldade em respirar, pieira ou tosse, sensação de desmaio, tonturas, alterações do nível de consciência, hipotensão, com ou sem comichão generalizada ligeira, pele avermelhada, inchaço da cara/garganta, coloração azulada dos lábios, língua ou pele (sinais de reação alérgica grave) (hipersensibilidade)
- Sede excessiva, produção de urina aumentada, aumento do apetite com perda de peso, cansaço (sinais de nível elevado de açúcar no sangue) (diabetes mellitus)
- Face corada, vermelhidão, e sensação súbita de calor na cara por vezes confundida com os afrontamentos da menopausa, diarreia, batimento do coração rápido, pieira, diminuição súbita da tensão arterial (sinais possíveis de crise carcinoide)
- Náuseas, suor, fraqueza, tonturas, tremores, dor de cabeça (sinal de nível baixo de açúcar no sangue) (hipoglicemia)
- Respiração rápida e superficial, confusão, cansaço, dor de cabeça, sonolência, falta de apetite, coloração amarelada da pele, batimento do coração aumentado, possíveis sinais de acidose metabólica que ocorre quando o corpo produz quantidades excessivas de ácido ou quando os rins não estão a eliminar quantidade de ácido suficiente do corpo (acidose metabólica)
- Ver, sentir ou ouvir coisas que não são reais (alucinação)

- Nível alterado de consciência causado por insuficiência do fígado (possíveis sinais de encefalopatia hepática)
- Pressão nos nervos da medula espinhal que pode ser causada por um tumor ou outra lesão (compressão da medula espinhal)
- Batimento irregular do coração (fibrilhação auricular)
- Dor no peito súbita e esmagadora, cansaço, batimento irregular do coração (possíveis sintomas de ataque cardíaco) (enfarte do miocárdio)
- Dor no peito esmagadora (possíveis sintomas de problema no coração) (angina de peito)
- Colapso causado por um problema no coração, durante o qual pode ficar sem ar, pálido, com suores frios e boca seca (choque cardiogénico)
- Tonturas, desmaio quando está levantado, queda da tensão arterial quando está levantado (hipotensão ortostática)
- Inchaço e avermelhar de uma veia (sinal de flebite)
- Dor no peito, tosse, soluços, respiração rápida (sinais de acumulação de líquido entre as camadas de tecido que cobrem os pulmões e a cavidade do peito) (derrame pleural)
- Inchaço do abdómen devido a acumulação de líquido (ascite)
- Prisão de ventre, abdómen inchado, dor abdominal (obstrução intestinal)
- Diarreia, dor abdominal, febre (possíveis sinais de inflamação do cólon) (colite)
- Vômitos, arroto, dor abdominal superior e inferior, com ou sem náuseas e vômitos (possíveis sinais de inflamação do pâncreas) (pancreatite aguda)
- Vomitar sangue (hematemese)
- Dor aguda e inchaço do abdómen devido a acumulação de líquido (ascite hemorrágica)
- Dor abdominal, sensação de mal estar geral (íleo)
- Diminuição dos níveis de enzimas pancreáticas no sangue (enzimas pancreáticas diminuídas)
- Pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite, urina escura (sinais de problemas no fígado) (lesão hepatocelular)
- Pele e olhos amarelos (sinais de problemas no fígado) (colestase)
- Congestão no fígado (congestão hepática)
- Insuficiência do fígado (insuficiência hepática)
- Insuficiência pré-renal aguda
- Morte
- Fratura da clavícula

**Desconhecido:** a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Inchaço da cara/garganta e/ou dificuldade em respirar (sinais e sintomas de angioedema)

### **Outros efeitos indesejáveis possíveis**

Outros efeitos indesejáveis podem incluir os seguintes listados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, informe o seu médico ou outro profissional de saúde.

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

- Perda de apetite
- Náuseas
- Vômitos
- Cansaço (fadiga)

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Sede excessiva, produção de urina aumentada, aumento do apetite com perda de peso (sinais de nível elevado de açúcar no sangue) (hiperglicemia)
- Perturbações do sono
- Tonturas
- Alteração do sentido do paladar (disgeusia)
- Dor de cabeça
- Sensação de ter pouca energia, cansaço (letargia)
- Dor de cabeça, tonturas (sinal de tensão arterial alta) (hipertensão)
- Rubor (face corada) e afrontamentos
- Falta de ar, respiração esforçada (dispneia)
- Inchaço, sensação de abdómen cheio
- Diarreia
- Dor no estômago
- Prisão de ventre
- Dor na parte superior do estômago
- Indigestão, dor ou sensação de desconforto na parte superior do meio do estômago (dispepsia)
- Dor no estômago, náuseas (gastrite)
- Pele e olhos amarelos, possíveis sintomas de quantidade alta do pigmento da biliar (bilirrubina) no sangue
- Queda de cabelo (alopécia)
- Dor nos músculos, ossos ou articulações
- Espamos musculares
- Sangue na urina
- Análises à urina com resultados anormais (presença de proteínas séricas)
- Reação na pele tal como vermelhidão ou inchaço e dor no local da injeção
- Mãos, tornozelos ou pés inchados (edema periférico)
- Dor no local da injeção
- Arrepios
- Cansaço, arrepios, dor de garganta, dor nas articulações ou músculos (doença do tipo gripal)

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Secreção no olho com comichão, vermelhidão e inchaço (sinais de conjuntivite)
- Urinar com frequência e com dor (possíveis sintomas de inflamação da bexiga) (cistite)
- Sintomas de gripe como cansaço, arrepios, dor de garganta, dor nas articulações ou músculos (influenza)
- Aumento de peso, cansaço, queda de cabelo, fraqueza muscular, sensação de frio (possíveis sinais de glândula tireóide pouco ativa) (hipotireoidismo)
- Dor nos ossos e articulações, urinar excessivamente, dor abdominal, fraqueza, cansaço (sinais de glândula paratiroide muito ativa) (hiperparatiroidismo)
- Náuseas, falta de ar, batimento irregular do coração, urina turva, cansaço e/ou desconforto nas articulações associado a análises laboratoriais anormais – valores altos de potássio, ácido úrico e fósforo e valores baixos de cálcio no sangue (sinais de destruição de células tumorais) (síndrome de lise tumoral)
- Angústia emocional excessiva, perturbação (ansiedade)
- Desorientação
- Sensação de insetos a subir na pele (formigueiro)
- Sensação de formigueiro (sensação de picada, queimadura ou dormência) (parestesia)
- Sentido de olfato distorcido (parosmia)
- Sensação de muito sono (sonolência)
- Problemas nos olhos
- Tonturas, com sensação de andar à roda (vertigens)
- Batimento rápido ou irregular do coração (palpitações)
- Vermelhidão e/ou rubor facial devido ao alargamento dos vasos sanguíneos (vasodilatação)

- Frieza das mãos e pés
- Pele pálida (palidez)
- Dor de garganta (dor orofaríngea)
- Expetoração aumentada
- Sensação de choque
- Boca seca
- Gases
- Dor gastrointestinal
- Aftas com inflamação das gengivas (estomatite)
- Sangue vermelho vivo nas fezes (hematoquezia)
- Desconforto na barriga (desconforto abdominal)
- Sangramento no ânus (hemorragia retal)
- Fezes negras (melena)
- Dor abdominal inferior
- Erupção na pele
- Pele seca
- Cara inchada
- Suor excessivo (hiperhidrose)
- Comichão generalizada (prurido generalizado)
- Análises à urina com resultados anormais (presença de leucócitos)
- Perda involuntária de urina (incontinência urinária)
- Resultado de exame que indica problemas nos rins (taxa de filtração glomerular diminuída)
- Problema no rins
- Compromisso dos rins
- Anormal endurecimento, inchaço ou caroço na pele no local de injeção (nódulo no local de injeção)
- Cansaço, desconforto no peito, dor, palpitações (possíveis sinais de problemas no coração) (desconforto no peito)
- Dor no peito
- Febre (pirexia)
- Sensação geral de não se sentir bem (mal-estar geral)
- Dor
- Sentir-se fora do normal
- Perda de peso
- Incapacidade física

**Durante o tratamento com Lutathera, também pode ter efeitos indesejáveis como resultados de análises sanguíneas anormais, que podem fornecer ao seu médico informação sobre como estão a funcionar algumas partes do seu corpo.**

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Nível elevado das seguintes enzimas:
  - Gamaglutamiltransferase, alaninaminotransferase, aspartatoaminotransferase, fosfatase alcalina no sangue
- Nível elevado de creatinina no sangue
- Níveis baixos de magnésio e sódio no sangue

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Nível elevado das seguintes enzimas:
  - Creatina fosfoquinase no sangue o que pode indicar danos nos músculos, tal como no coração
  - Lactato desidrogenase no sangue que fornece informação sobre a saúde de certos órgãos
- Níveis baixos de potássio, fosfato, cálcio e albumina no sangue
- Níveis elevados de sódio, cálcio, ureia, hemoglobina glicosilada, catecolaminas e proteína c-reativa no sangue
- Nível baixo de glóbulos vermelhos no sangue (hematócrito diminuído)
- Presença de proteína na urina

**Durante o tratamento com Lutathera, pode realizar também procedimentos cirúrgicos/médicos**

### **Frequentes**

- Transfusão sanguínea

### **Pouco frequentes**

- Drenar líquido da cavidade peritoneal, o espaço entre a parede abdominal e os órgãos (drenagem da cavidade abdominal)
- Filtrar o seu sangue para eliminar resíduos que são prejudiciais, excesso de sal, e água (diálise)
- Colocar um *stent*
- Drenar abscesso
- Introdução de tubo gastrointestinal
- Extrair (recolher) células estaminais da sua medula óssea (colheita da medula óssea)
- Remover pólipos da parte interior do cólon, também chamado intestino grosso (polipectomia)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou médico de medicina nuclear. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como Lutathera é conservado**

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:

- Manter este medicamento fora da vista e alcance de crianças.
- Lutathera não pode ser utilizado após a data e hora de validade impressos no rótulo após EXP.
- Conservar a temperatura inferior a 25° C. Não congelar.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da radiação ionizante (proteção de chumbo).

## 6. Conteúdos da embalagem e outras informações

### Qual composição de Lutathera

- A substância ativa é o oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ). Um ml de solução para perfusão contém 370 MBq de oxodotreótido de lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ) à data e hora da calibração.
- Os outros componentes são: ácido acético, acetato de sódio, ácido gentísico, ácido ascórbico, ácido pentético, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Lutathera contém sódio”).

### Qual o aspeto de Lutathera e conteúdo da embalagem

O Lutathera é uma solução para perfusão transparente, incolor a ligeiramente amarela, fornecida num frasco para injetáveis de vidro tipo I incolor transparente, fechado com um batente de borracha bromobutil e selado com um selo de alumínio.

Cada frasco para injetáveis contém um volume que varia entre 20,5 e 25,0 ml de solução correspondente a uma atividade de 7400 MBq à data e hora de perfusão.

O frasco para injetáveis está inserido num recipiente chumbo para proteção.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### 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 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:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

M.G.P. spol. s r.o.  
Tel: +420 602 303 094

#### **Lietuva**

SAM Nordic  
Švedija  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

SAM Nordic  
Sverige  
Tel: +46 8 720 58 22

**Deutschland**

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 911 2730

**Eesti**

SAM Nordic  
Rootsi  
Tel: +46 8 720 58 22

**Ελλάδα**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900

**España**

Advanced Accelerator Applications Ibérica,  
S.L.U.  
Tel: +34 97 6600 126

**France**

Advanced Accelerator Applications  
Tél: +33 1 55 47 63 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

SAM Nordic  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 720 58 22

**Italia**

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

**Κύπρος**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 22920 63900

**Latvija**

SAM Nordic  
Zviedrija  
Tel: +46 8 720 58 22

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

SAM Nordic  
Sverige  
Tlf: +46 8 720 58 22

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z  
o.o.  
Tel.: +48 22 275 56 47

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Advanced Accelerator Applications  
Francija  
Tel: +33 1 55 47 63 00

**Slovenská republika**

MGP, spol. s r.o.  
Tel: +421 254 654 841

**Suomi/Finland**

SAM Nordic  
Ruotsi/Sverige  
Puh/Tel: +46 8 720 58 22

**Sverige**

SAM Nordic  
Tel: +46 8 720 58 22

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370



**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos 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.