

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție conține oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu) 370 MBq, la data și ora calibrării.

Cantitatea totală de radioactivitate pe flacon cu doză unică este de 7 400 MBq, la data și ora perfuziei. Având în vedere activitatea volumetrică fixă de 370 MBq/ml la data și ora calibrării, volumul soluției este ajustat între 20,5 ml și 25,0 ml pentru a furniza cantitatea necesară de radioactivitate, la data și ora perfuziei.

Lutețiul (^{177}Lu) are o perioadă de înjumătățire de 6 647 zile. Lutețiul (^{177}Lu) se descompune prin emisie de radiații β^- la hafniu stabil (^{177}Hf), cu cele mai abundente β^- (79,3 %) având o energie maximă de 0,497 MeV. Energia medie beta este de aproximativ 0,13 MeV. De asemenea, este emisă și energia gamma redusă, de exemplu la 113 keV (6,2 %) și 208 keV (11 %).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține sodiu 0,14 mmol (3,2 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lutathera este indicat la adulți pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine gastro-entero-pancreatice nerezecabile sau metastazate, progresive, bine diferențiate (G1 și G2), pozitive pentru receptori de somatostatină (TNE-GEP).

4.2 Doze și mod de administrare

Lutathera trebuie administrat numai de către persoane autorizate să manipuleze produse radiofarmaceutice, în structuri clinice specifice (vezi pct. 6.6) și după evaluarea pacientului de către un medic calificat.

Înainte de începerea tratamentului cu Lutathera, imagistica receptorilor de somatostatină [scintigrafie sau tomografie cu emisie de pozitroni (PET)] trebuie să confirme supraexprimarea acestor receptori în țesutul tumoral, cu absorbția tumorală cel puțin la fel de ridicată ca absorbția normală a ficatului (scor absorbție tumoră ≥ 2).

Doze

Adulți

Schema de tratament recomandată cu Lutathera la adulți este compusă din 4 perfuzii a câte 7 400 MBq fiecare. Intervalul recomandat între fiecare administrare este de 8 săptămâni, care poate fi prelungit până la 16 săptămâni în caz de toxicități care determină modificarea dozei (TMD) (vezi Tabelul 5).

În scopul protejării renale, o soluție de aminoacizi trebuie administrată intravenos în decurs de 4 ore. Perfuzia cu soluția de aminoacizi trebuie inițiată cu 30 de minute înainte de începerea perfuziei cu Lutathera.

Soluția de aminoacizi

Soluția de aminoacizi poate fi preparată ca produs compus, în conformitate cu bunele practici de preparare a medicamentului steril în spital și în conformitate cu compoziția specificată la Tabelul 1.

Tabelul 1. Compoziția soluției standard de aminoacizi

Compus	Cantitate
Lizina	25 g
Arginină	25 g
Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție injectabilă	1 l

În mod alternativ, pot fi utilizate câteva soluții de aminoacizi disponibile pe piață, dacă sunt conforme cu specificațiile descrise la Tabelul 2.

Tabelul 2. Specificația soluțiilor de aminoacizi disponibile pe piață

Caracteristică	Specificație
Conținut lizină	Între 18 și 24 g
Conținut arginină	Între 18 și 24 g
Volum	Între 1,5 l și 2,2 l
Osmolaritate	< 1 050 mOsmol

Având în vedere cantitatea mare de aminoacizi și volumul semnificativ care poate fi necesar pentru ca soluțiile disponibile pe piață să îndeplinească specificațiile de mai sus, soluția complexă se consideră a fi medicament de elecție, datorită volumului de perfuzat redus și a osmolarității scăzute.

Monitorizarea tratamentului

Înainte de fiecare administrare și în timpul tratamentului, sunt necesare teste biologice pentru a reevalua starea pacientului și a adapta protocolul terapeutic, dacă este necesar (doză, interval de perfuzie, număr de perfuzii).

Testele minime de laborator necesare înainte de fiecare perfuzie sunt:

- Funcția hepatică [alanin aminotransferază (ALAT), aspartat aminotransferază (ASAT), albumină, bilirubină]
- Funcția renală (creatinina și clearance-ul creatininei)
- Hematologie [hemoglobină (Hb), număr de leucocite, număr de trombocite]

Aceste teste trebuie efectuate cel puțin o dată în decurs de 2 până la 4 săptămâni înainte de administrare și cu puțin timp înainte de administrare. De asemenea, se recomandă efectuarea acestor teste la interval de 4 săptămâni, timp de cel puțin 3 luni după ultima perfuzie cu Lutathera și apoi la interval de 6 luni, pentru a putea detecta posibile reacții adverse întârziate (vezi pct. 4.8). Este posibil să fie necesar ca schema terapeutică să fie modificată pe baza rezultatelor testelor.

Modificarea dozei

În unele cazuri, ar putea fi necesar să se întrerupă temporar tratamentul cu Lutathera, să se ajusteze doza după prima administrare sau chiar să se oprească tratamentul (vezi Tabelul 3 - Tabelul 5 și Figura 1).

Tabelul 3. Criterii pentru întreruperea permanentă a tratamentului cu Lutathera

Se întrerupe administrarea de Lutathera la pacienții care au prezentat sau sunt expuși riscului oricăror dintre următoarele afecțiuni în timpul tratamentului:
Insuficiență cardiacă severă [definită ca gradul III sau IV în clasificarea New York Heart Association (NYHA)]
Sarcină
Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții acestui medicament
Când reacțiile adverse specifice acestui medicament persistă sau reapar, cum ar fi hematotoxicitatea întârziată de grad 3-4 (G3-G4) (vezi Tabelul 5).

Tabelul 4. Criterii pentru întreruperea temporară a tratamentului cu Lutathera

Se întrerupe temporar tratamentul cu Lutathera în următoarele condiții:	
Criteriu	A acțiune
Apariția unei boli intercurrente (de exemplu, infecție a tractului urinar) care, în opinia medicului, ar putea crește riscurile asociate administrării Lutathera.	Se întrerupe temporar tratamentul, până la vindecare sau stabilizare. Tratamentul poate fi reluat după vindecare sau stabilizare.
Operație majoră.	Se așteaptă 12 săptămâni după data intervenției chirurgicale pentru a administra Lutathera.
Reacții adverse majore sau anumite reacții adverse la Lutathera.	Vezi Tabelul 5.

Tabelul 5. Instrucțiuni pentru modificarea dozei

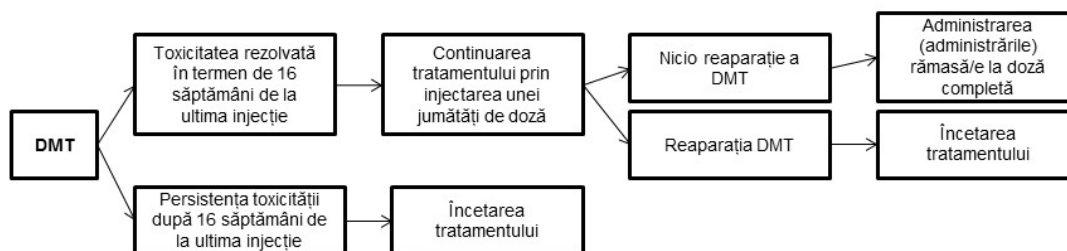
Ajustarea dozei de Lutathera pentru următoarele reacții adverse severe	
Reacții adverse severe Criterii de toxicitate care impun modificarea dozei (TMD)	A acțiune
Trombocitopenie de gradul 2 sau superior (CTCAE)**.	1. Se întrerupe temporar tratamentul. 2. Se monitorizează parametrii biologici la interval de 2 săptămâni și se administrează tratament corespunzător dacă este necesar; în cazul insuficienței renale, se recomandă o bună hidratare, dacă nu este contraindicată altfel. a. <u>Dacă toxicitatea observată persistă</u> după 16 săptămâni de la ultima perfuzie, tratamentul cu Lutathera trebuie oprit definitiv. b. <u>Dacă toxicitatea observată se remite</u> în decurs de 16 săptămâni după ultima perfuzie, este posibilă continuarea tratamentului cu Lutathera prin perfuzarea unei jumătăți de doză (3 700 MBq)*. 3. Dacă jumătatea de doză este bine tolerată (adică fără reapariția TMD), următoarea (următoarele) administrare (administrări) de tratament rămasă (rămase) trebuie
Orice toxicitate hematologică de gradul 3 sau superior (CTCAE)**, cu excepția limfopeniei.	
Toxicitate la nivel renal, definită ca un clearance al creatininei estimat <40 ml/min sau o creștere de 40 % comparativ cu valoarea creatininei serice la momentul inițial, cu o scădere de peste 40 % comparativ cu clearance-ul creatininei la momentul inițial.	
Toxicitate hepatică, definită ca: • bilirubinemie > de 3 ori limita superioară a valorilor normale • sau hipoalbuminemie < 30 g/l cu un raport scăzut de protrombină < 70 %.	
Orice altă toxicitate CTCAE de gradul 3 sau 4** posibil legată de Lutathera.	

	continuat(e) cu doza completă (adică 7 400 MBq); dar, dacă TMD reapare după tratament cu o jumătate de doză, tratamentul cu Lutathera trebuie oprit definitiv.
--	--

* Administrarea concomitentă a perfuziei cu aminoacizi se realizează întotdeauna la doza completă (vezi pct. 4.4).

** CTCAE: Criteriile de terminologie comună pentru reacții adverse, Institutul Național al Cancerului

Figura 1. Schema cu instrucțiuni pentru modificările dozei



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Experiența clinică nu a identificat diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și cele ale pacienților mai tineri. Cu toate acestea, deoarece la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 70 de ani) a fost descris un risc crescut de apariție a hematotoxicității, se recomandă o monitorizare atentă, care să permită ajustarea promptă a dozei (TMD) la această populație.

Insuficiență renală

Se va acorda o atenție specială raportului beneficiu-risc la acești pacienți, deoarece este posibilă o expunere crescută la radiații. Profilul farmacocinetic al oxodotretidei de lutețiu (^{177}Lu) la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) nu a fost studiat, prin urmare tratamentul cu Lutathera la acești pacienți este contraindicat (vezi pct.4.3). Întrucât se știe că acest medicament este eliminat în mod substanțial prin rinichi, pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată trebuie monitorizați mai frecvent în timpul tratamentului.

Pentru detalii suplimentare despre tratamentul pacienților cu insuficiență renală, vezi tabelul 5 de la pct. 4.2 și pct. 4.4.

Insuficiență hepatică

Se va acorda o atenție specială raportului beneficiu-risc la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece este posibilă o expunere crescută la radiații la acești pacienți. Profilul farmacocinetic al oxodotretidei de lutețiu (^{177}Lu) la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiat, prin urmare nu se recomandă tratamentul cu Lutathera la acești pacienți.

Pentru detalii suplimentare despre tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată, vezi Tabelul 5 și pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a oxodotretidei de lutețiu (^{177}Lu) la copii și adolescenți în indicația tratamentului TNE-GEP (excluzând neuroblastomul, neuroanglioblastomul, feocromocitomul).

Mod de administrare

Lutathera este destinat utilizării intravenoase. Este un medicament radiofarmaceutic gata preparat, de unică folosință.

Lutathera trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă lentă, timp de aproximativ 30 de minute, concomitent cu soluția de aminoacizi administrată prin perfuzie intravenoasă contralaterală. Acest medicament nu trebuie injectat sub formă de bolus.

Premedicația cu antiemetice trebuie injectată cu 30 de minute înainte de începerea perfuziei cu soluția de aminoacizi.

Metoda de perfuzare recomandată pentru administrarea Lutathera este metoda gravitațională. În timpul administrării trebuie luate măsurile de precauție recomandate (vezi pct. 6.6).

Lutathera trebuie perfuzat direct din recipientul original. Flaconul nu trebuie deschis sau soluția transferată într-un alt recipient. În timpul administrării trebuie utilizate numai materiale de unică folosință.

Medicamentul trebuie perfuzat printr-un cateter intravenos plasat în venă exclusiv pentru perfuzie.

Cerințe

Depozitarea flaconului

- Fie într-un recipient fabricat din polimetilmetacrilat (PMMA), un recipient transparent pentru radioprotecție care permite o inspecție vizuală directă a flaconului,
- Fie în recipientul de plumb în care este livrat Lutathera.

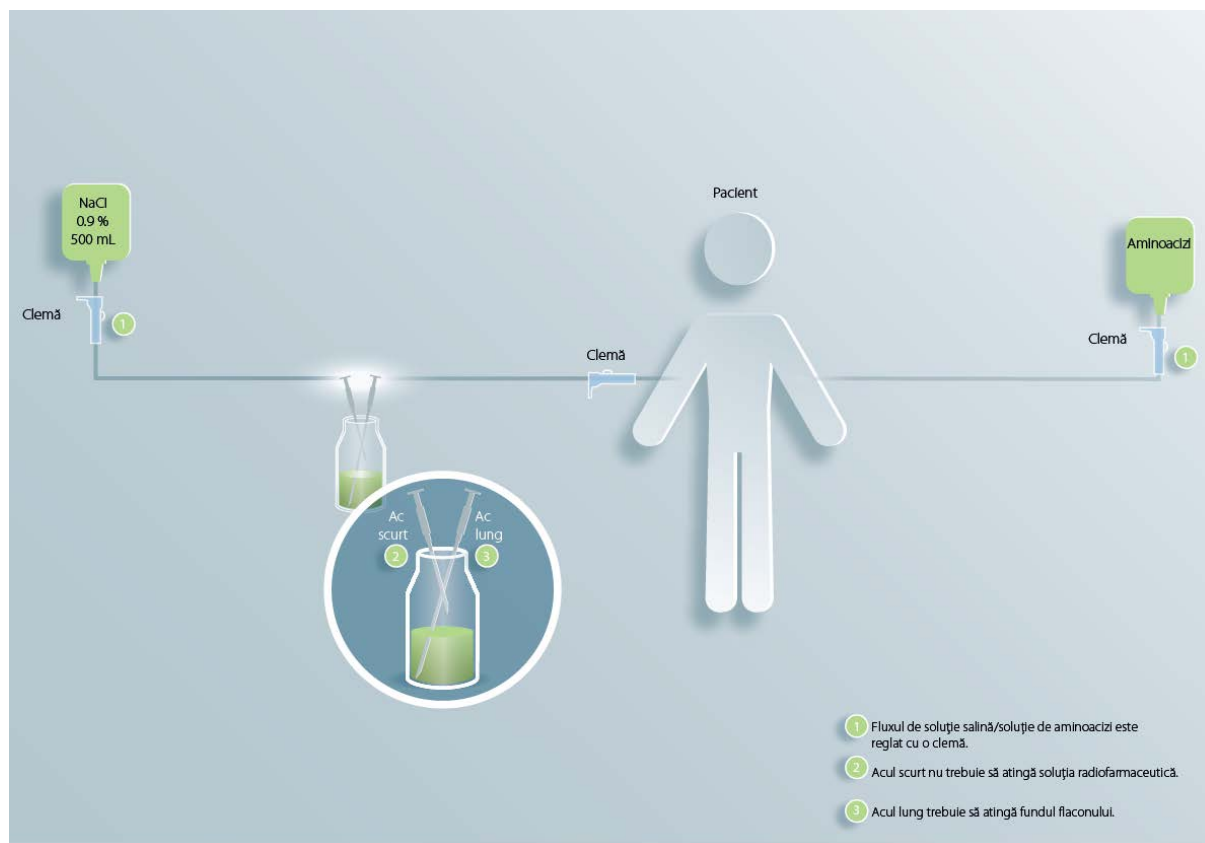
Pregătirea sălii și a echipamentelor:

- Sala de tratament:
 - Podeaua și mobilierul trebuie acoperite cu hârtie absorbantă pentru a evita orice contaminare accidentală
- Medicamente care urmează a fi administrate:
 - Un flacon de Lutathera
 - O pungă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție injectabilă (500 ml)
 - Punga (pungile) cu soluția de aminoacizi
 - Antiemetice
- Consumabile și echipamente pentru îngrijire:
 - Doi (2) suporturi de perfuzie
 - Un (1) ac lung (90-100 mm)
 - Un (1) ac scurt
 - Două (2) seturi de perfuzie intravenoasă cu o clemă pentru reglarea sau oprirea debitului (unul pentru Lutathera, unul pentru administrarea soluției de aminoacizi)
 - Două (2) catetere intravenoase periferice din plastic
 - Un (1) tub steril cu o clemă pentru reglarea sau oprirea debitului
 - O pereche de clești (pentru manipularea flaconului de Lutathera)
 - Sistemul de măsurare al radioactivității calibrat și contorul Geiger pentru monitorizarea radioactivității Lutathera

Procedura de conectare a tubulaturii flaconului de Lutathera (vezi Figura 2):

- Tubulatura trebuie preumplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) și apoi conectată cu un cateter venos inserat anterior în brațul pacientului.
- Setul de perfuzie trebuie conectat la punga de soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) și preumplută prin deschiderea clemei.
- Acul scurt trebuie introdus în flaconul de Lutathera, astfel încât să nu atingă soluția radiofarmaceutică. Astfel se va echilibra presiunea, reducând orice risc de scurgere.
- Acul scurt trebuie apoi conectat la setul de perfuzie preumplut.
- Acul lung trebuie conectat la tubulara preumplută și apoi introdus în flaconul de Lutathera, astfel încât să atingă fundul flaconului. Acest lucru va permite extragerea completă a soluției radiofarmaceutice.
- Debitul soluției de preparat radiofarmaceutic trebuie reglat cu clemele.

Figura 2. Metoda de perfuzie gravitațională - schema de conectare a tubului



Procedura de administrare (metoda gravitațională)

În timpul perfuziei, fluxul de soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) crește presiunea în flaconul de Lutathera, facilitând curgerea Lutathera în cateterul introdus în vena periferică a pacientului.

Se recomandă o monitorizare atentă a semnelor vitale în timpul perfuziei.

1. Două catetere intravenoase din plastic trebuie inserate în venele periferice ale pacientului, câte unul în fiecare braț.
2. Cateterele trebuie să conectate la seturile de perfuzie (unul pentru Lutathera, unul pentru soluția de aminoacizi).
3. Premedicația cu antiemetice trebuie administrată cu 30 de minute înainte de începerea perfuziei cu soluția de aminoacizi.
4. Administrarea soluției de aminoacizi trebuie inițiată cu 30 de minute înainte de perfuzia cu Lutathera, cu o viteză de perfuzare de 250 până la 550 ml/oră (în funcție de tipul soluției). Soluția de aminoacizi trebuie administrată timp de 4 ore. Vitezele de perfuzare mai mici de 320 ml/oră nu sunt recomandate pentru soluțiile disponibile pe piață. În caz de greață sau vărsături severe în timpul perfuziei cu soluția de aminoacizi, se poate administra un antiemetic dintr-o clasă farmacologică diferită.
5. Radioactivitatea în flaconul de Lutathera trebuie măsurată imediat înainte de perfuzie, utilizând un sistem calibrat de măsurare a radioactivității.
6. Perfuzia cu Lutathera trebuie să înceapă la 30 de minute după începerea perfuziei cu soluția de aminoacizi, cu o viteză de perfuzare de aproximativ 400 ml/oră (această viteză de perfuzare este viteza de referință și poate fi adaptată în funcție de starea venelor pacientului). Lutathera trebuie administrat într-un interval de 20 până la 30 de minute. Pe durata întregii perfuzii trebuie menținută o presiune constantă în interiorul flaconului.
Administrarea Lutathera trebuie inițiată prin deschiderea mai întâi a tubulaturii conectate la vena periferică a pacientului și apoi prin deschiderea setului de perfuzie conectat la punga de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Înălțimea suportului trebuie ajustată pentru a compensa orice creștere sau scădere a presiunii din interiorul flaconului. Trebuie

- evitată mutarea poziției brațului pacientului, dacă este posibil (flexia sau extensia extremă care ar putea duce la compresia venei).
7. Debitul de Lutathera din flacon la pacient trebuie monitorizat pe toată durata perfuziei. La scurt timp după începerea perfuziei, emisia de radioactivitate deasupra toracelui pacientului trebuie măsurată utilizând contorul Geiger pentru a verifica prezența Lutathera în fluxul sanguin. Verificările ulterioare ale emisiei de radioactivitate trebuie efectuate aproximativ la fiecare 5 minute la nivelul toracelui pacientului și a flaconului. În timpul perfuziei, emisia de radioactivitate din toracele pacientului ar trebui să crească constant, în timp ce cea din flaconul de Lutathera ar trebui să scadă.
 8. Pentru a asigura o administrare completă, flaconul de Lutathera trebuie menținut sub presiune uniformă. Nivelul de soluție din flacon trebuie să rămână constant pe toată durata perfuziei. Controlul vizual al nivelului soluției trebuie repetat în timpul administrării prin control vizual direct (când se utilizează recipientul din PMMA) sau prin utilizarea unei perechi de clești pentru manipularea flaconului atunci când se utilizează containerul de transport din plumb.
 9. Perfuzia trebuie oprită odată ce emisiile radioactive din flacon devin stabile timp de câteva minute (sau în timpul a două măsurători consecutive). Acesta este singurul parametru care determină finalizarea procedurii. Volumul de soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) necesar pentru completarea perfuziei poate varia.
 10. Activitatea totală administrată este egală cu activitatea din flacon înainte de perfuzie minus activitatea rămasă în flacon după perfuzie. Măsurătorile trebuie să fie efectuate cu ajutorul unui sistem calibrat.

Următorul tabel sintetizează procedurile necesare în timpul unui ciclu de tratament cu Lutathera utilizând metoda gravitațională:

Tabelul 6. Procedura de administrare a soluției antiemetice și cu aminoacizi și a Lutathera

Substanțe administrate	Timp pornire (min)	Viteză de perfuzare (ml/oră)	Durață
Antiemetic	0	-	bolus
Soluție de aminoacizi, fie preparată extemporaneu (1 l) fie disponibilă pe piață (1,5 l până la 2,2 l)	30	250 – 550 (nu < 320 ml/oră pentru soluții comerciale)	4 ore
Lutathera cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)	60	400	20 la 30 de minute

Pentru instrucțiuni privind medicamentul înainte de administrare, vezi pct. 12.

Pentru pregătirea pacientului, vezi pct. 4.4.

Pentru recomandări în caz de extravazare, vezi pct. 4.4.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină cunoscută sau suspectată sau când posibilitatea existenței unei sarcini nu este exclusă (vezi pct. 4.6).
- Insuficiență renală cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu factori de risc

Un pacient care prezintă oricare dintre afecțiunile de mai jos este mai predispus la apariția reacțiilor adverse. Prin urmare, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestor pacienți în timpul tratamentului. Vă rugăm consultați Tabelul 5 în caz de toxicitate pentru modificarea dozei.

- anomalii morfologice ale tractului renal sau urinar;
- incontinență urinară;
- afecțiuni renale cronice ușoare până la moderate cu clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min;
- chimioterapie anterioară;
- toxicitate hematologică mai mare sau egală cu gradul 2 (CTCAE) înainte de tratament, alta decât limfopenia;
- metastaze osoase;
- terapii radiometabolice oncologice anterioare cu compuși ^{131}I sau orice altă terapie care utilizează surse radioactive neecranate;
- antecedente de alte tumori maligne, cu excepția cazului în care pacientul este considerat a fi în remisie timp de cel puțin 5 ani.

Având în vedere mecanismul de acțiune și profilul de toleranță al Lutathera (vezi pct. 4.8), nu se recomandă începerea tratamentului în următoarele cazuri:

- radioterapie anterioară cu fascicul extern care a implicat mai mult de 25 % din măduva osoasă;
- insuficiență cardiacă severă definită ca clasa III sau IV în clasificările NYHA;
- insuficiență renală cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min;
- funcție hematologică afectată fie cu $\text{Hb} < 4,9$ mmol/l (8 g/dl), trombocite < 75 g/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$), fie cu leucocite < 2 g/l ($2\,000/\text{mm}^3$) (cu excepția limfopeniei);
- insuficiență hepatică, fie cu bilirubinemie totală > 3 ori limita superioară a valorilor normale sau albuminemie < 30 g/l și raport al protrombinei scăzut < 70 %;
- pacienții cu leziuni viscerale negative pentru receptorii de somatostatină sau cu leziuni viscerale mixte (scoruri de absorbție tumorală < 2), în funcție de imagistica receptorului de somatostatină.

Cu toate acestea, în cazul în care medicul decide să înceapă tratamentul, pacienților trebuie să li se dea informații clare cu privire la riscurile asociate cu administrarea Lutathera. Schema terapeutică poate fi adaptată în funcție de starea pacientului, conform deciziei medicului.

Justificarea raportului beneficiu-risc pentru fiecare caz în parte

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie justificată de beneficiul posibil. Activitatea administrată în fiecare caz în parte trebuie să fie cât mai mică posibil pentru a obține efectul terapeutic necesar.

Protecția renală și insuficiența renală

Deoarece oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu) se elimină aproape exclusiv prin sistemul renal, este obligatorie administrarea concomitentă a unei soluții de aminoacizi care conține aminoacizii L-lizină și L-arginină. Soluția de aminoacizi va contribui la scăderea reabsorbției oxodotreotidei de lutețiu (^{177}Lu) prin tubulii proximali, ducând la o reducere semnificativă a dozei de radiații renale (vezi pct. 4.2). La administrarea concomitentă a perfuziei recomandate cu aminoacizi pe o perioadă de 4 ore, a fost raportată o reducere medie a expunerii la radiații renale de aproximativ 47 %.

Nu se recomandă scăderea cantității soluției cu aminoacizi în cazul ajustării dozei de Lutathera. Pacienții trebuie încurajați să își golească vezica cât mai des posibil în timpul administrării aminoacizilor și după administrare.

De asemenea, funcția renală determinată prin creatinina serică și clearance-ul calculat al creatininei trebuie evaluată la momentul inițial, în timpul tratamentului și cel puțin pentru primul an după tratament (vezi pct. 4.2).

Pentru informații privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală, vezi pct. 4.2.

Insuficiență hepatică

Deoarece mulți pacienți cărora li se recomandă terapia cu Lutathera au metastaze hepatice, o practică medicală uzuală implică ținerea sub observație a pacienților cu funcție hepatică inițială modificată. De

aceea, se recomandă monitorizarea ALAT, ASAT, a bilirubinei și a albuminei serice în timpul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Pentru informații privind utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică, vezi pct. 4.2.

Greată și vărsături

Pentru a evita greața și vărsăturile legate de tratament, un bolus intravenos cu un medicament antiemetic trebuie injectat cu 30 de minute înainte de începerea perfuziei cu soluția de aminoacizi (vezi pct. 4.2).

Utilizarea concomitentă a analogilor de somatostatină

Utilizarea concomitentă a analogilor de somatostatină reci (nemarkați radioactiv) poate fi necesară pentru controlul simptomelor bolii. Administrarea analogilor de somatostatină cu durată lungă de acțiune trebuie evitată cu 30 de zile înainte de administrarea Lutathera. Dacă este necesar, pacienții pot fi tratați cu analogi de somatostatină cu acțiune de scurtă durată în timpul celor 4 săptămâni care preced administrarea de Lutathera, până la 24 de ore înainte de administrarea Lutathera.

Afectiuni ale funcției măduvei osoase și/sau ale sângelui

Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse, valorile sanguine trebuie monitorizate la momentul inițial și în timpul tratamentului și până la remisia oricărei eventuale toxicități (vezi pct. 4.2).

Sindromul mielodisplazic și leucemia acută

S-au observat sindromul mielodisplazic (SMD) cu debut tardiv și leucemie acută (LA) după tratamentul cu Lutathera (vezi pct. 4.8), apărute la aproximativ 28 de luni (9-41) pentru SMD și la 55 de luni (32-125) pentru LA după terminarea tratamentului. Etiologia neoplasmelor mieloid secundare asociate acestei terapii (t-MNs) este neclară. Factori cum ar fi vârsta > 70 de ani, afectarea funcției renale, citopeniile inițiale, numărul anterior de terapii, expunerea prealabilă la medicamente chimioterapeutice (în mod special la agenții de alchilare) și radioterapia anterioară sunt sugerate ca potențiale riscuri și/sau factori predictivi pentru SMD/LA.

Crize hormonale

Crizele determinate de eliberarea excesivă de hormoni sau de substanțe bioactive pot să apară după tratamentul cu Lutathera, prin urmare, în anumite cazuri (de exemplu, pacienții cu control farmacologic slab al simptomelor) trebuie luată în considerare ținerea sub observație a pacienților prin spitalizare peste noapte. În cazul crizelor hormonale, tratamentele recomandate sunt: analogi de somatostatină administrați intravenos în doze mari, administrare intravenoasă de lichide, administrare de corticosteroizi și corectarea tulburărilor electrolitice la pacienții cu diaree și/sau vărsături.

Reguli de radioprotecție

Lutathera trebuie întotdeauna perfuzat printr-un cateter intravenos plasat în venă exclusiv pentru perfuzie.

Poziția adecvată a cateterului trebuie verificată înainte și în timpul perfuziei.

Pacientul tratat cu Lutathera trebuie să fie ținut departe de alte persoane în timpul administrării și până la atingerea limitelor de emisie a radiațiilor prevăzute de legile aplicabile, de obicei în cele 4-5 ore după administrarea medicamentului. Medicul specializat în medicină nucleară trebuie să determine când pacientul poate părăsi zona controlată a spitalului, adică atunci când expunerea terților la radiații nu depășește pragurile de reglementare.

Pacientul trebuie încurajat să urineze cât mai mult posibil după administrarea Lutathera. Pacienții trebuie instruiți să bea cantități substanțiale de apă (1 pahar pe oră) în ziua perfuziei și în ziua următoare pentru a facilita eliminarea. Pacientul trebuie, de asemenea, să fie încurajat să aibă scaun în fiecare zi și să utilizeze laxative dacă este necesar. Urina și materiile fecale trebuie eliminate în conformitate cu reglementările naționale.

Atât timp cât pielea pacientului nu este contaminată, cum ar fi de la scurgerea sistemului de perfuzie sau din cauza incontinenței urinare, nu este de așteptat contaminarea cu radioactivitate la nivel cutanat

și în masa vărsată. Cu toate acestea, se recomandă ca, atunci când se acordă îngrijiri sau se efectuează examene standard cu dispozitive medicale sau alte instrumente care intră în contact cu pielea [de exemplu electrocardiograma (ECG)], trebuie respectate măsurile de protecție de bază, cum ar fi purtarea mănușilor, instalarea materialului/electrodului înainte de începerea perfuziei radiofarmaceutice, schimbarea materialului/electrodului după măsurare și, eventual, monitorizarea radioactivității echipamentului după utilizare.

Înainte de externarea pacientului, medicul specializat în medicină nucleară trebuie să explice regulile de radioprotecție necesare pentru interacțiunea cu membrii familiei și terții și, în plus, precauțiile generale pe care pacientul trebuie să le urmeze în timpul activităților zilnice după tratament (așa cum se arată în paragraful următor și în prospect).

Contactul apropiat cu alte persoane ar trebui restricționat timp de 7 zile după administrarea Lutathera, iar pentru copii și femeile gravide trebuie limitat la mai puțin de 15 minute pentru fiecare zi, menținând o distanță de cel puțin 1 metru. Pacienții trebuie să doarmă într-un dormitor separat timp de 7 zile, perioadă care trebuie extinsă la 15 zile în cazul partenerelor gravide sau al copiilor.

Măsuri recomandate în cazul extravazării

Trebuie purtate mănuși impermeabile de unică folosință. Perfuzarea medicamentului trebuie oprită imediat și dispozitivul de administrare (cateter etc.) îndepărtat. Medicul specializat în medicină nucleară și radiofarmacistul trebuie informați.

Toate materialele dispozitivului de administrare trebuie păstrate pentru a măsura radioactivitatea reziduală și activitatea administrată efectiv și, eventual, pentru a determina doza absorbită. Suprafața afectată de extravazare trebuie delimitată cu un marker permanent și, dacă este posibil, trebuie fotografiată. Se recomandă, de asemenea, înregistrarea timpului de extravazare și volumul extravazat estimat.

Pentru a continua perfuzia cu Lutathera, este obligatoriu să se utilizeze un cateter nou, plasându-l eventual într-un acces venos contralateral.

Niciun alt medicament nu poate fi administrat în aceeași zonă în care s-a produs extravazarea. Pentru a accelera dispersia medicamentului și pentru a preveni stagnarea acestuia în țesut, se recomandă creșterea fluxului sanguin prin ridicarea brațului afectat. În funcție de caz, trebuie avută în vedere aspirația lichidului extravazat, spălarea cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau aplicarea de comprese calde sau a unui tampon de încălzire la locul de perfuzare pentru a accelera vasodilatarea.

Trebuie tratate simptomele, în special inflamația și/sau durerea. În funcție de situație, medicul specializat în medicină nucleară trebuie să informeze pacientul cu privire la riscurile legate de leziunile produse de extravazare și să dea sfaturi cu privire la tratamentul potențial și cerințele necesare de urmărire. Suprafața afectată de extravazare trebuie monitorizată până când pacientul este externat din spital. În funcție de gravitatea sa, acest eveniment trebuie declarat ca reacție adversă.

Pacienți cu incontinență urinară

În primele 2 zile după administrarea acestui medicament, trebuie luate măsuri speciale de precauție la pacienții cu incontinență urinară pentru a evita contaminarea radioactivă. Aceasta include manipularea oricărui material eventual contaminat cu urină.

Pacienți cu metastaze cerebrale

Nu există date privind eficacitatea la pacienții cu metastaze cerebrale cunoscute, prin urmare, la acești pacienți trebuie evaluat riscul beneficiului - individual.

Tumori maligne secundare

Expunerea la radiația ionizantă este legată de inducerea cancerului și de un potențial de dezvoltare a defectelor ereditare. Doza de radiații care rezultă din expunerea terapeutică poate determina o incidență mai mare a cancerului și a mutațiilor. În toate cazurile, este necesar să se asigure că riscurile expunerii la radiații sunt mai mici decât în cazul bolii.

Atenționări speciale

Acest medicament conține sodiu până la 3,5 mmol (81,1 mg) per doză. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care urmează un regim hiposodat.

Precauții cu privire la pericolele pentru mediul înconjurător, consultați pct. 6.6.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Somatostatina și analogii acesteia se leagă competitiv de receptorii de somatostatină. Astfel, administrarea analogilor de somatostatină cu durată lungă de acțiune trebuie evitată cu 30 de zile înainte de administrarea acestui medicament. Dacă este necesar, pacienții pot fi tratați cu analogi de somatostatină cu durată scurtă de acțiune în timpul celor 4 săptămâni cu până la 24 de ore înainte de administrarea de Lutathera.

Există unele dovezi conform cărora corticosteroizii pot induce scăderea exprimării receptorilor SSTR2. Prin urmare, ca măsură de precauție, trebuie evitată administrarea repetată de doze mari de corticosteroizi în timpul tratamentului cu Lutathera. Pacienții cu antecedente de utilizare cronică de corticosteroizi trebuie evaluați cu atenție pentru o exprimare suficientă a receptorilor de somatostatină. Nu se știe dacă există o interacțiune între corticosteroizii utilizați intermitent pentru prevenirea greții și a vărsăturilor în timpul administrării Lutathera. Prin urmare, trebuie evitați corticosteroizii ca tratament antiemetic preventiv. În cazul în care tratamentele administrate anterior pentru greață și vărsături sunt insuficiente, se poate utiliza o singură doză de corticosteroizi, atât timp cât aceasta nu se administrează înainte de inițierea tratamentului sau timp de o oră după terminarea perfuziei cu Lutathera.

Absența inhibării sau a inducției semnificative a enzimelor CYP450 umane, absența interacțiunii specifice cu transportorul glicoproteinei P (transportor de eflux), precum și cu transportorii OAT1, OATP3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 și BCRP în studiile preclinice sugerează că Lutathera are o probabilitate mică de a provoca alte interacțiuni semnificative între medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Atunci când se intenționează administrarea de produse radiofarmaceutice unei femei aflate la vârsta fertilă, este important de stabilit dacă aceasta este gravidă sau nu. Până la proba contrarie, trebuie să se presupună că orice femeie căreia i-a întârziat menstruația este însărcinată. Dacă există dubii cu privire la existența posibilă a unei sarcini (dacă femeii i-a întârziat menstruația, dacă menstruația este foarte neregulată etc.), pacientei trebuie să i se recomande tehnici alternative, care nu utilizează radiația ionizantă (dacă acestea există). Înainte de utilizarea Lutathera, trebuie exclusă sarcina printr-un test corespunzător/validat.

Contracepția la bărbați și femei

Pe durata tratamentului cu Lutathera și cel puțin în următoarele 6 luni după încheierea tratamentului, trebuie luate măsuri corespunzătoare pentru a se evita o sarcină; acest lucru se aplică pacienților de ambele sexe.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii asupra funcției de reproducere pe animale cu Lutathera.

Procedurile cu radionuclid efectuate în cazul femeilor gravide implică și anumite doze de radiații asupra fătului. Utilizarea Lutathera este contraindicată pe durata sarcinii stabilite sau suspectate sau când o sarcină nu a fost exclusă, din cauza riscului asociat radiației ionizante (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă oxodotretotida de lutețiu (^{177}Lu) se excretă în laptele matern.

Nu poate fi exclus riscul asociat cu radiațiile ionizante pentru copilul alăptat.

Alăptarea trebuie evitată în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă este necesar tratamentul cu Lutathera pe durata alăptării, copilul trebuie să fie înțărcat.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pe animale pentru a determina efectele oxodotretotidei de lutețiu (^{177}Lu) asupra fertilității fiecărui sex. Radiațiile ionizante ale oxodotretotidei de lutețiu (^{177}Lu) pot avea efecte toxice temporare asupra gonadelor feminine și masculine. Se recomandă consultul genetic dacă pacientul dorește să aibă copii după tratament. Crioprezervarea spermei sau ovulelor poate fi discutată ca o opțiune pentru pacienți înainte de tratament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lutathera nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie luată în considerare starea generală a pacientului și posibilele reacții adverse la tratament înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al Lutathera se bazează pe datele colectate de la pacienții din studiile clinice (pacienții olandezi din studiul de fază III NETTER-1 și din studiul de fază I/II Erasmus) și din programele de utilizare compasională.

Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați cu Lutathera au fost greața și vărsăturile, care au apărut la începutul perfuziei la 58,9 %, respectiv la 45,5 % dintre pacienți. Cauzalitatea de greață/vomă este confundată de efectul emetic al perfuziei concomitente de aminoacizi administrați pentru protecție renală.

Din cauza toxicității asupra măduvei osoase a Lutathera, reacțiile adverse cele mai așteptate au fost legate de toxicitatea hematologică: trombocitopenie (25 %), limfopenie (22,3 %), anemie (13,4 %), pancitopenie (10,2 %).

Alte reacții adverse foarte frecvente raportate includ oboseala (27,7 %) și scăderea poftei de mâncare (13,4 %).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 7 în funcție de frecvență și de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO). Frecvențele sunt clasificate după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 7. Frecvența reacțiilor adverse raportate din studiile clinice și din supravegherea după punerea pe piață

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări			Conjunctivită Infecții ale tractului respirator Cistită Pneumonie Herpes zoster Herpes zoster oftalmic Gripă Infecții cu stafilococi Bacteriemie cu streptococi

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Citopenie refractară cu displazie multiliniară (sindromul mielodisplazic)	Leucemie mieloidă acută Leucemie mieloidă Leucemie mielomonocitară cronică
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ² Limfopenie ³ Anemie ⁴ Pancitopenie	Leucopenie ⁵ Neutropenie ⁶	Citopenie refractară cu displazie unilaterală Anemie nefrogenă Insuficiență medulară Purpură trombocitopenică
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări endocrine		Hipotiroidism secundar	Hipotiroidism Diabet zaharat Criză carcinoidă Hiperparatiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit scăzut	Hiperglicemie Deshidratare Hipomagneziemie Hiponatremie	Hipocalcemie Hipernatremie Hipofosfatemie Sindrom de liză tumorală Hipercalcemie Hipocalcemie Hipoalbuminemie Acidoză metabolică
Tulburări psihice		Tulburări de somn	Anxietate Halucinații Dezorientare
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli Disgeuzie Cefalee ¹⁰ Letargie Sincopă	Furnicăături Encefalopatie hepatică Parestezie Parosmie Somnolență Compresie la nivelul coloanei vertebrale
Tulburări oculare			Tulburări oculare
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij
Tulburări cardiace		Electrocardiogramă cu QT prelungit	Fibrilație atrială Palpitații Infarct miocardic Angină pectorală Șoc cardiogen
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială ⁷ Eritem facial Bufeuri Hipotensiune arterială	Vasodilatație Senzatie de rece la nivelul extremităților Paloare Hipotensiune arterială ortostatică Flebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Durere orofaringiană Pleurezie Creștere a producerii de spută Senzatie de sufocare
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături	Distensie abdominală Diaree Durere abdominală Constipație Dureri în abdomenul superior Dispepsie Gastrită	Xerostomie Flatulență Ascită Dureri gastro-intestinale Stomatită Hematochezie Disconfort abdominal Obstrucție intestinală Colită Pancreatită acută Hemoragie rectală Melenă Dureri în abdomenul inferior Hematemază

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
			Ascită hemoragică Ileus
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie ⁹	Enzime pancreatice scăzute Leziuni hepatocelulare Colestază Congestie hepatică Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie	Eczemă Xerodermie Edem facial Hiperhidroză Prurit generalizat
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri musculo-scheletice ⁸ Spasme musculare	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Leziuni renale acute Hematurie Insuficiență renală Proteinurie	Leucociturie Incontinență urinară Rata de filtrare glomerulară scăzută Tulburări renale Insuficiență acută prerenală Insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală ¹	Reacție la locul injectării ¹¹ Edem periferic Durere la locul de administrare Frisoane Simptome asemănătoare gripei	Indurație la locul injectției Disconfort toracic Durere toracică Febră cu valori mari Senzație de disconfort general Durere Decese Stare de rău
Investigații diagnostice		Creatininemie crescută GGT* crescut ALAT** crescut ASAT*** crescut ALP**** din sânge crescut	Potasemie scăzută Uremie crescută Hemoglobină glicozilată crescută Hematocrit scăzut Proteinurie Scădere în greutate Creștere a creatin fosfokinazei din sânge Creștere a lactat dehidrogenazei din sânge Prezență de catecolamine în sânge Proteina C reactivă crescută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Fracturare a claviculei
Proceduri medicale și chirurgicale		Transfuzie	Drenajul cavității abdominale Dializă Inserarea unui tub gastrointestinal Montarea unui stent Drenarea abceselor Recoltarea măduvei osoase Polipectomie
Circumstanțe sociale			Handicap fizic

¹ Include astenia și oboseala

² Include trombocitopenia și numărul de trombocite scăzut

³ Include limfopenia și numărul de limfocite scăzut

⁴ Include anemia și hemoglobina scăzută

⁵ Include leucopenia și numărul de leucocite scăzut

⁶ Include neutropenia și numărul de neutrofile scăzut

⁷ Include hipertensiunea arterială și criza hipertensivă

⁸ Include artralgia, durerea la nivelul extremităților, dureri de spate, durere osoasă, durere la nivelul flancului, durere toracică musculo-scheletală și dureri de gât

⁹ Include bilirubinemie crescută și hiperbilirubinemia

¹⁰ Include cefalee și migrene

¹¹ Include reacția la locul injectării, hipersensibilitatea la locul injectării, indurație la nivelul locului de injectare, tumefiere la nivelul locului de injectare

- * Gama-glutamil transpeptidaza crescută
- ** Alanin aminotransferază
- *** Aspartat aminotransferază
- **** Fosfatază alcalină

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitatea măduvei osoase

Toxicitatea măduvei osoase (mielotoxicitate/hematotoxicitate) manifestată prin reducerea reversibilă/tranzitorie a valorilor hemoleucogramei care implică toate liniile celulare (citopenii în toate combinațiile, adică pancitopenie, bi - citopenii, monocitopenii izolate - anemie, neutropenie, limfocitopenie și trombocitopenie). În ciuda unei epuizări semnificative a celulelor B selective, nu se produce o creștere a incidenței complicațiilor infecțioase după terapia cu radionuclizi a receptorilor peptidici (PRRT).

Au fost raportate cazuri de patologii hematologice ireversibile, adică neoplasme premaligne și maligne ale sângelui (adică, sindromul mielodisplazic și leucemia mieloidă acută) după tratamentul cu Lutathera.

Nefrotoxicitate

Oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu) se excretă prin rinichi.

Tendința progresivă, pe termen lung, de deteriorare a funcției de filtrare glomerulară a fost demonstrată în studiile clinice, confirmând faptul că nefropatia asociată cu Lutathera este o boală cronică a rinichilor care se dezvoltă progresiv în decurs de luni sau ani după expunere. Se recomandă o evaluare a raportului risc-beneficiu individual înainte de tratamentul cu Lutathera la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată, pentru detalii suplimentare, vezi pct. 4.2 (Tabelul 3) și pct. 4.4. Utilizarea Lutathera este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Crize hormonale

Crizele critice legate de eliberarea de substanțe bioactive (probabil din cauza lizării celulelor tumorale neuroendocrine) au fost rareori observate și s-au remis după tratamentul medical adecvat (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul este puțin probabil cu Lutathera, deoarece acest medicament este furnizat ca „unidoză” și „gata de utilizare” și conține o cantitate predeterminată de radioactivitate. În cazul supradozajului, este de așteptat o creștere a frecvenței reacțiilor adverse legate de radiotoxicitate.

În cazul administrării unei supradoze de radiații cu Lutathera, doza absorbită de pacient trebuie redusă, atunci când acest lucru este posibil, prin creșterea eliminării radionuclizilor din organism prin hidratare forțată și micțiuni frecvente în primele 48 de ore de la perfuzie. Poate fi utilă estimarea dozei efective care a fost aplicată.

Următoarele verificări ar trebui efectuate în fiecare săptămână, pentru următoarele 10 săptămâni:

- monitorizarea hematologică: leucocite, trombocite și hemoglobină;
- monitorizarea testelor biochimice sanguine: creatinina serică și glicemia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente farmacoterapeutice, cod ATC: V10XX04

Mecanism de acțiune

Oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu) are o afinitate mare pentru receptorii de somatostatina subtipul 2 (sst2). Se leagă de celulele maligne care supraexprimă receptorii sst2.

Lutețiul-177 (^{177}Lu) este un radionuclid cu emisie β^- , cu un interval maxim de penetrare în țesut de 2,2 mm (interval mediu de penetrare de 0,67 mm), care este suficient pentru a distruge celulele tumorale vizate, cu un efect limitat asupra celulelor normale vecine.

Efecte farmacodinamice

La concentrația utilizată (aproximativ 10 $\mu\text{g/ml}$ în total, atât pentru formele libere, cât și pentru cele radiomarcate), oxodotreotida peptidică nu are niciun efect farmacodinamic relevant din punct de vedere clinic.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul de fază III NETTER-1 a fost un studiu multicentric, stratificat, deschis, randomizat, controlat, în grupuri paralele, care a comparat tratamentul cu Lutathera (4 doze de 7 400 MBq la interval de 8 săptămâni) administrat concomitent cu soluție de aminoacizi plus cea mai bună îngrijire de susținere [BSC; octreotidă cu eliberare prelungită (EP) 30 mg la interval de 4 săptămâni pentru controlul simptomelor, înlocuită cu octreotidă cu eliberare rapidă în intervalul de 4 săptămâni anterior administrării Lutathera] cu tratamentul cu doză mare de octreotidă EP (60 mg la interval de 4 săptămâni) la pacienții cu tumori carcinoide de intestin mediu, pozitive pentru receptorii de somatostatina, inoperabile, progresive. Criteriul final principal de evaluare pentru studiu a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluat prin criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST 1.1), pe baza evaluării radiologice independente. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO), supraviețuirea globală (SG), timpul până la progresia tumorii (TTP), siguranța și tolerabilitatea medicamentului și calitatea vieții (QoL). Două sute treizeci și unu (231) de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie Lutathera (n = 117), fie octreotidă EP (n = 114). Datele demografice, precum și numărul de pacienți și caracteristicile bolii au fost foarte echilibrate între grupuri, cu vârsta medie de 64 de ani și 82,1 % persoane caucaziene din populația generală.

La momentul analizei statistice finale per protocol a SFP (data finală 24 iulie 2015), numărul de progrese ale bolii confirmate la nivel central sau de decese a fost de 21 de evenimente în cazul Lutathera și de 70 de evenimente în cazul octreotidă EP (Tabelul 8). SFP diferă semnificativ ($p < 0,0001$) între grupurile de tratament. SFP mediană pentru Lutathera nu a fost atinsă la momentul analizei, în timp ce cea pentru octreotidă EP a fost de 8,5 luni. Rata de risc pentru Lutathera a fost de 0,18 (Î 95 %: 0,11-0,29), indicând reducerea cu 82 % a riscului ca unui pacient să îi progreseze boala sau să moară în cursul tratamentului cu Lutathera, în comparație cu tratamentul cu octreotidă EP.

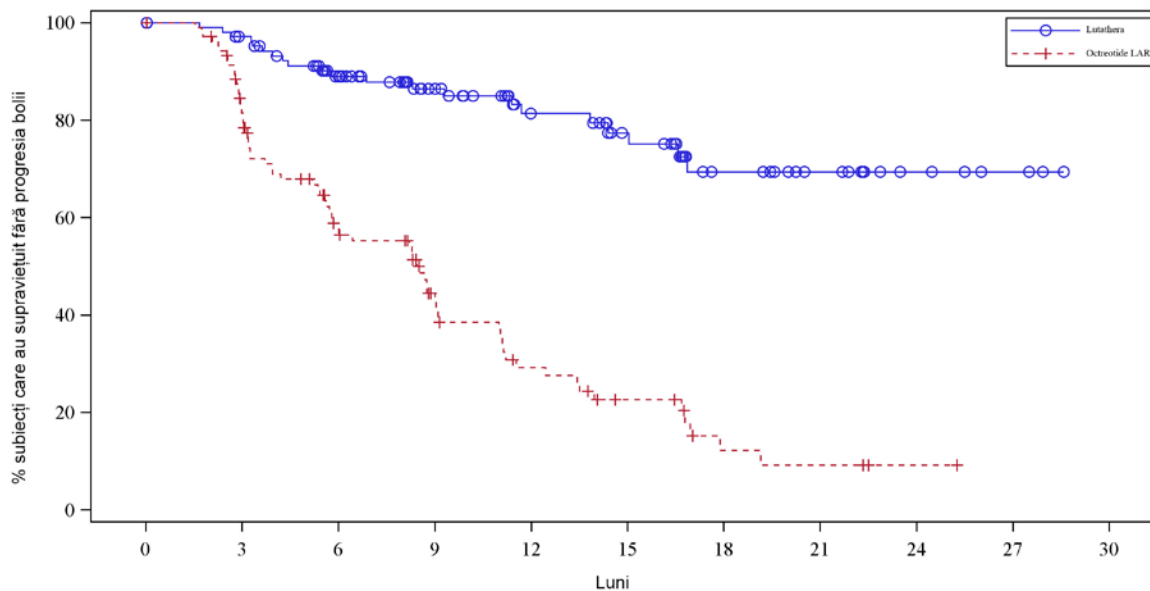
Tabelul 8. SFP observate în studiul de fază III NETTER-1 la pacienții cu tumori carcinoide progresive de intestin mediu – data limită 24 iulie 2015 [set complet de analize (FAS), N = 229]

	Tratament	
	Lutathera	Octreotidă EP
N	116	113
Pacienți cu evenimente	21	70
Pacienți monitorizați	95	43
Valoare mediană luni (Î 95 %)	Nu s-a atins	8,5 (5,8 ; 9,1)
Valoarea-p a testului Log-rank	<0,0001	
Rata de risc (Î 95 %)	0,177 (0,108 ; 0,289)	

N: număr pacienți, Î: interval de încredere.

Graficul SFP Kaplan-Meier pentru setul complet de analize (FAS) la data limită 24 iulie 2015 este prezentat în Figura 3.

Figura 3. Curbele SFP Kaplan Meier ale pacienților cu tumori carcinoide progresive de intestin mediu – data limită 24 iulie 2015 (studiul de fază III NETTER-1, FAS, N=229)



La data limită pentru analiza statistică *post-hoc* (30 iunie 2016), numărul de progresii ale bolii confirmate la nivel central sau de decese a fost de 30 de evenimente în cazul Lutathera și de 78 de evenimente în cazul octreotidă EP (Tabelul 9). SFP diferă semnificativ ($p < 0,0001$) între grupurile de tratament. SFP mediană pentru Lutathera a fost de 28,4 luni, în timp ce cea pentru octreotidă EP a fost de 8,5 luni. Rata de risc pentru Lutathera a fost de 0,21 (Î 95 %: 0,14 – 0,33), indicând reducerea cu 79 % a riscului pentru ca unui pacient să îi progreseze boala sau să moară în cursul tratamentului cu Lutathera, în comparație cu tratamentul cu octreotidă EP.

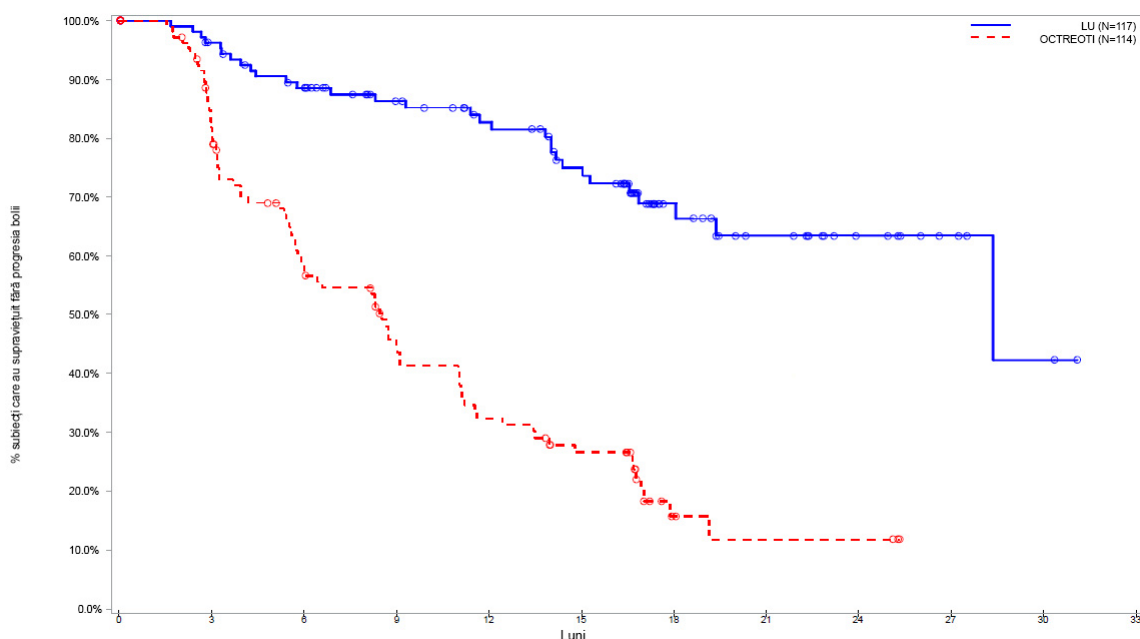
Tabelul 9. SFP observate în studiul de fază III NETTER-1 la pacienții cu tumori carcinoide progresive de intestin mediu – data limită 30 iunie 2016 [set complet de analize (FAS), N=231]

	Tratament	
	Lutathera	Octreotidă EP
N	117	114
Pacienți cu evenimente	30	78
Pacienți monitorizați	87	36
Valoare mediană luni (Î 95 %)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valoarea p a testului Log-rank	<0,0001	
Rata de risc (Î 95 %)	0,214 (0,139 ; 0,331)	

N: număr de pacienți, Î: interval de încredere.

Graficul SFP Kaplan-Meier pentru setul complet de analize (FAS) la data limită 30 iunie 2016 este prezentat în Figura 4.

Figura 4. Curbele SFP Kaplan Meier ale pacienților cu tumori carcinoide progresive de intestin mediu – data limită 30 iunie 2016 - (studiul de fază III NETTER 1, FAS, N=231)



În ceea ce privește sistemul de supraviețuire global, la momentul analizei intermediare (24 iulie 2015), au existat 17 decese în cazul administrării Lutathera și 31 în cazul administrării de octreotidă EP 60 mg, iar rata de risc a fost de 0,459 în favoarea Lutathera, dar nu a atins nivelul de semnificație pentru analiza intermediară (HR 99,9915 % ÎI: 0,140, 1,506). SG mediană a fost de 27,4 luni în cazul administrării de octreotidă EP și nu a fost atinsă în cazul administrării de Lutathera. O actualizare efectuată la aproximativ un an după (30 iunie 2016) a arătat o tendință similară, cu 28 de decese în cazul administrării Lutathera și 43 în cazul administrării de octreotidă EP 60 mg, un RR de 0,536 și o SG mediană de 27,4 luni în cazul administrării de octreotidă EP și încă nu s-a atins în cazul Lutathera. Analiza finală a SG este prevăzută după 158 de decese cumulate.

A fost evaluată Calitatea vieții din punctul de vedere al sănătății (Health Related Quality of Life – HRQOL) utilizând Chestionarul privind calitatea vieții al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – EORTC QLQ-C30) (instrument generic) și modulul acestuia privind tumorile neuroendocrine (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Rezultatele indică o îmbunătățire generală a calității vieții din punct de vedere al sănătății la nivel global până în săptămâna 84, pentru pacienții din brațul de tratament cu Lutathera față de pacienții din brațul de tratament cu Octreotide LAR.

Studiul de fază I/II Erasmus a fost un studiu monocentric, deschis, cu un braț, conceput pentru a evalua eficacitatea Lutathera (7 400 MBq administrat de 4 ori la fiecare 8 săptămâni) administrat concomitent cu soluție de aminoacizi la pacienții cu tumori pozitive pentru receptorii de somatostatină. Vârsta medie a pacienților înscrși în studiu a fost de 58,4 ani. Majoritatea pacienților au fost olandezi (811), restul (403) de rezidenți provenind din diferite țări europene și neeuropene. Analiza principală a fost efectuată la 811 pacienți olandezi cu diferite tipuri de tumori pozitive pentru receptorii de somatostatină. RRO [inclusiv răspunsul complet (RC) și răspunsul parțial (RP) în conformitate cu criteriile RECIST] și durata răspunsului (DR) pentru populația olandeză FAS cu TNE gastro-enteropancreatice (GEP) și tumori bronșice (360 pacienți), precum și conform tipului tumorii sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10. Cel mai bun răspuns, RRO și DR observate în studiul de fază I/II Erasmus în cazul pacienților olandezi cu TNE GEP și tumori bronșice - (FAS, N=360)

Tip tumoră	N	RC		RP		BS		RRO			DR (luni)			
		n	%	n	%	N	%	n	%	Î 95 %	Median	Î 95 %		
Toate*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	16,3	12,2	17,8
Bronșic	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Pancreatic	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Intestin proximal**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Intestin mediu	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Intestin caudal	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial; BS = boală stabilă; RRO = răspuns obiectiv (RC + RP); DR = durata răspunsului

* Include intestin proximal, intestinul mediu și intestinul caudal; ** TNE ale intestinului proximal, altele decât cele bronșice și pancreatice

SFP și SG totale mediane pentru populația olandeză FAS cu TNE GEP și tumori bronșice (360 de pacienți), precum și în funcție de tipul tumorii sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11. SFP și SG observate în studiul de fază I/II Erasmus în cazul pacienților olandezi cu TNE GEP și bronșice - (FAS, N=360)

	N	SFP Timp (luni)			SG Timp (luni)		
		Median	Î 95 %		Median	Î 95 %	
Toate*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronșic	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancreatic	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Intestin proximal **	12	43,9	10,9			21,3	
Intestin mediu	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Intestin caudal	13	29,4	18,9	35,0			

SFP = supraviețuire fără progresia bolii; SG = supraviețuire globală

* Include intestinul proximal, intestinul mediu și intestinul caudal; ** TNE ale intestinului proximal altele decât cele bronșice și pancreatice

În studiul de fază I/II Erasmus, în timpul tratamentului cu Lutathera, 188 pacienți (52 %) au utilizat concomitent octreotidă EP și 172 (48 %) nu au utilizat terapie concomitentă. Nu s-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în SFP între subgrupul de pacienți care nu au utilizat octreotidă EP [25,4 luni (Î 95 % 22,8-30,6)], față de subgrupul care a utilizat tratament concomitent cu octreotidă EP [30,9 luni (Î 95 % 25,6-34,8)] (p=0,747).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lutathera la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul TNE-GEP (excluzând neuroblastomul, neuroganglioblastomul, feocromocitomul). Vezi pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Medicamentul se administrează intravenos și este imediat și complet biodisponibil.

Absorbție în organe

La 4 ore după administrare, modelul de distribuție al oxodotreotidei de lutețiu (¹⁷⁷Lu) arată o absorbție rapidă în rinichi, leziuni tumorale, ficat și splină și, la unii pacienți, în glanda pituitară și în tiroidă. Administrarea concomitentă a soluției de aminoacizi scade absorbția în rinichi, sporind eliminarea

radioactivității (vezi pct. 4.4). Studiile de biodistribuție arată că oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu) este eliminată rapid din sânge.

O analiză efectuată cu plasmă umană pentru a determina gradul de legare de proteinele plasmaticice al compusului non-radioactiv [oxodotreotidă de lutețiu (^{175}Lu)] a arătat că aproximativ 50 % din compus este legat de proteinele plasmaticice.

Nu a fost observată transchelarea lutețiului din oxodotreotida de lutețiu (^{175}Lu) la nivelul proteinelor plasmaticice.

Metabolizare

Există dovezi, din analiza probelor de urină provenite de la 20 de pacienți incluși în substudiul de dozimetrie, farmacocinetică și ECG al studiului de fază III NETTER-1, că oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu) este slab metabolizată și este excretată în principal ca un compus intact pe cale renală.

Analizele de cromatografie în lichide de înaltă performanță (HPLC) efectuate pe probe de urină colectate până la 48 de ore după perfuzie au arătat o puritate radiochimică a oxodotreotidei de lutețiu (^{177}Lu) aproape de 100 % în majoritatea probelor analizate (cu cea mai mică valoare a purității radiochimice fiind mai mare de 92 %), indicând eliminarea compusului în urină, în principal sub formă de compus nemodificat.

Aceste dovezi confirmă ceea ce s-a observat anterior în studiul de fază I/II Erasmus, în care analiza HPLC a unui eșantion de urină colectată la 1 oră după administrarea de oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu) de la un pacient cărui i s-a administrat o doză de oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu) de 1,85 MBq a indicat faptul că fracțiunea principală (91 %) a fost excretată neschimbată.

Aceste constatări sunt susținute de date metabolice *in vitro* în hepatocite umane, în care nu a fost observată o descompunere metabolică a oxodotreotidei de lutețiu (^{175}Lu).

Eliminare

Pe baza datelor colectate în timpul studiilor de fază I/II Erasmus și de fază III NETTER-1, oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu) este eliminată în primul rând prin excreție renală: aproximativ 60 % din medicament este eliminat în urină în 24 de ore și aproximativ 65 % în decurs de 48 de ore după administrare.

Vârstnici:

Profilul farmacocinetic la pacienții vârstnici (≥ 75 ani) nu a fost stabilit. Nu sunt disponibile date.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile toxicologice efectuate la șobolani au demonstrat că o singură injecție intravenoasă de până la 4 550 MBq/kg a fost bine tolerată și nu au fost observate decese. La testarea compusului rece [oxodotreotida de lutețiu non-radioactivă (^{175}Lu)] sub formă de injecție intravenoasă unică la șobolani și câini la doze de până la 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (șobolani) și 3 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (câini), compusul a fost bine tolerat de ambele specii și nu au fost observate decese. Nu a fost observată toxicitate la patru administrări repetate, o dată la 2 săptămâni, de 1 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de compus rece la șobolani și de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ la câini. Acest medicament nu este destinat unei administrări regulate sau continue.

Nu au fost efectuate studii de mutagenitate și studii de cancerigenitate pe termen lung.

Datele non-clinice privind compusul rece [oxodotreotida de lutețiu non-radioactivă (^{175}Lu)] nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic
Acetat de sodiu
Acid gentizic
Acid ascorbic
Acid pentetic

Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 4.2.

6.3 Perioada de valabilitate

72 de ore de la data și ora calibrării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de radiațiile ionizante (ecranare cu plumb).

Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să respecte normele naționale pentru materiale radioactive.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I, închis cu dop din cauciuc brombutilic și sigiliu din aluminiu.

Fiecare flacon conține un volum variind de la 20,5 până la 25,0 ml de soluție, care corespunde unei activități de 7 400 MBq la data și ora perfuziei.

Flaconul este închis într-un container de plumb pentru ecranarea de protecție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură utilizare.

Atenționare generală

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie recepționate, utilizate și administrate doar de către persoane autorizate, în structuri clinice specifice. Primirea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea acestora sunt supuse reglementărilor și/sau autorizărilor adecvate din partea organizațiilor oficiale competente.

Produsele radiofarmaceutice trebuie preparate astfel încât să respecte atât cerințele privind siguranța împotriva radiațiilor, cât și pe cele privind calitatea farmaceutică. Trebuie luate măsuri adecvate privind asepsia.

Pentru instrucțiuni privind marcarea radioactivă a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

Dacă, în orice moment pe parcursul preparării acestui medicament, integritatea recipientului și a flaconului este compromisă, acestea nu trebuie utilizate.

Procedurile de administrare trebuie efectuate astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare a medicamentului și iradierea operatorilor. Ecranarea adecvată este obligatorie. Este necesară purtarea de mănuși impermeabile și folosirea de tehnici aseptice adecvate atunci când se manipulează medicamentul.

Administrarea produselor radiofarmaceutice supune celelalte persoane la riscuri induse de radiațiile externe sau de contaminarea prin stropi de urină, vărsături etc. Prin urmare, trebuie luate precauțiile de protecție împotriva radiațiilor, în conformitate cu reglementările naționale.

Ratele dozei de suprafață și doza acumulată depind de mulți factori. Măsurătorile la locul de lucru și în timpul lucrului sunt esențiale și trebuie să fie exersate pentru determinarea mai precisă și instructivă a dozei globale de radiații pentru personal. Se recomandă ca personalul medico-sanitar să limiteze

timpul de contact cu pacienții injectați cu Lutathera. Se recomandă utilizarea sistemelor de supraveghere televizată pentru monitorizarea pacienților. Având în vedere timpul de înjumătățire al ¹⁷⁷Lu, se recomandă în special evitarea contaminării interne. Este necesar să se utilizeze mănuși de protecție de înaltă calitate (latex/nitril) pentru a evita contactul direct cu medicamentul radiofarmaceutic (flacon/seringă). Pentru a minimiza expunerea la radiații, se vor utiliza întotdeauna principiile de timp, distanță și ecranare (reducerea manipulării flaconului și utilizarea materialului deja furnizat de producător).

Acest preparat ar putea duce la o doză relativ ridicată de radiații la majoritatea pacienților. Administrarea de 7 400 MBq poate avea ca rezultat un risc semnificativ pentru mediul înconjurător. Acest lucru poate fi îngrijorător pentru rudele apropiate ale persoanelor care urmează tratamentul sau pentru publicul larg, în funcție de nivelul de activitate administrat, prin urmare, trebuie respectate regulile de radioprotecție (vezi pct. 4.4). Trebuie luate măsuri de precauție adecvate în conformitate cu reglementările naționale privind activitatea eliminată de către pacienți pentru a evita orice contaminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1226/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11. DOZIMETRIE

Următoarele concluzii privind tratamentul cu Lutathera au fost determinate din evaluările dozimetrice ale radiațiilor efectuate în studiile clinice:

- Organul critic este măduva osoasă, cu toate acestea, la doza cumulată recomandată de Lutathera de 29 600 MBq (4 administrări de 7 400 MBq), în studiul de fază I/II Erasmus sau în studiul de fază III NETTER-1 nu a fost observată nicio corelație între toxicitatea hematologică și radioactivitatea totală administrată sau doza absorbită de măduva osoasă.
- Rinichiul nu este un organ critic dacă se efectuează o perfuzie concomitentă cu o soluție adecvate de aminoacizi.

În general, rezultatele analizei dozimetrice efectuate în substudiul de dozimetrie al studiului de fază III NETTER-1 și în studiul de fază I/II Erasmus concordă și indică faptul că regimul de dozare pentru Lutathera (4 administrări de 7 400 MBq) este sigur.

Tabelul 12. Estimările dozei absorbite pentru oxodotretotida de lutețiu (¹⁷⁷Lu) obținute din studiul de fază III NETTER-1 (rezultate OLINDA)

Organ	Doza absorbită de organ (mGy/MBq) (n = 20)	
	Media	BS
Glandele suprarenale	0,04	0,02
Creier	0,03	0,02
Sâni	0,03	0,01
Peretele vezicii urinare	0,04	0,02
Peretele porțiunii inferioare a intestinului gros	0,03	0,02
Intestinul subțire	0,03	0,02
Peretele stomacal	0,03	0,02
Peretele porțiunii superioare a intestinului gros	0,03	0,02
Peretele inimii	0,03	0,02
Rinichi	0,65	0,29
Ficat	0,49	0,62
Plămâni	0,03	0,01
Mușchi	0,03	0,02
Ovare**	0,03	0,01
Pancreas	0,04	0,02
Măduva roșie	0,03	0,03
Celule osteogene	0,15	0,27
Piele	0,03	0,01
Splină	0,85	0,80
Testicule*	0,03	0,02
Timus	0,03	0,02
Tiroidă	0,03	0,02
Peretele vezicii urinare	0,45	0,18
Uter**	0,03	0,01
Total corp	0,05	0,03

*n=11 (doar pacienți bărbați)

**n=9 (doar pacienți femei)

Doza de radiație pentru organele specifice, care pot să nu fie organul țintă al terapiei, poate fi influențată în mod semnificativ de modificările fiziopatologice induse de procesul bolii. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se utilizează următoarele informații.

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Controlul calității

Soluția trebuie verificată vizual pentru a detecta deteriorarea și contaminarea înainte de utilizare și trebuie utilizate numai soluții limpezi, care nu conțin particule vizibile. Verificarea vizuală a soluției trebuie efectuată sub un ecran de protecție radioactivă. Flaconul nu trebuie deschis.

Dacă, în orice moment pe parcursul preparării acestui medicament, integritatea flaconului este compromisă, acesta nu trebuie utilizat.

Cantitatea de radioactivitate din flacon trebuie măsurată înainte de perfuzare utilizând un sistem adecvat de calibrare a radioactivității pentru a confirma că, la momentul perfuziei, cantitatea reală de radioactivitate care urmează să fie administrată este egală cu cantitatea planificată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale (vezi pct. 6.6).

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Lutathera în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să discute și să se pună de acord cu Autoritatea Națională Competentă în legătură cu formatul și conținutul programului educațional, inclusiv căile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop informarea pacienților cu privire la riscul de radiotoxicitate prin expunerea ocupațională și expunerea involuntară la terapia cu radionuclizi prin receptorii peptidici și oferirea de informații despre precauțiile necesare ce pot fi luate pentru a limita expunerea inutilă pentru ei însuși sau pentru persoanele din jurul lor.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care este comercializat Lutathera, toți pacienții/persoanele care au grijă de pacienți despre care se anticipează că vor utiliza Lutathera au acces la/primesc materiale educaționale care conțin:

- Prospectul
- Ghidul pacientului

Ghidul pacientului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Introducere pe scurt despre tratament și procedura de administrare
- Informații despre precauțiile pe care pacientul ar trebui să le ia înainte, în timpul și după procedura de administrare, la spital și acasă, pentru a limita expunerea inutilă la radiații, a lor și a celor din jurul lor.
- Informații legate de faptul că terapia cu radionuclizi prin receptorii peptidici poate avea reacții adverse grave în timpul tratamentului sau după și orice reacții adverse trebuie comunicate medicului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

RECIPIENT DE PROTECȚIE DIN PLUMB

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă
Oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml conține oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu) 370 MBq, la ora calibrării.
Activitatea volumetrică la ora calibrării: 370 MBq/ml - {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic, acetat de sodiu, acid gentizic, acid ascorbic, acid pentetic, soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă.
Nr. flacon: {X}
Volum: {X} ml
Activitate la ora perfuziei: {Z} MBq - {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Flacon unidoză.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)



8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de radiațiile ionizante (ecranare cu plumb).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1226/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informațiilor în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă
Oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu)
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Flacon unidoză.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP: {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Nr. flacon: {X}
Volum: {X} ml
Activitatea volumetrică la ora calibrării: 370 MBq/ml - {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}
Activitate la ora perfuziei: {Z} MBq - {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

6. ALTE INFORMAȚII



Fabricant

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

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

Meldola (FC)
Italia

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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă Oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului specializat în medicină nucleară care va supraveghea procedura.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului specializat în medicină nucleară. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lutathera și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de utilizarea Lutathera
3. Cum se utilizează Lutathera
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lutathera
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lutathera și pentru ce se utilizează

Lutathera este un medicament radiofarmaceutic utilizat pentru tratamentul anumitor tumori (tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice), care nu se pot îndepărta complet din organism prin intervenție chirurgicală, s-au răspândit în organism (metastazate) și nu mai răspund la tratamentul actual. Tumora trebuie să aibă receptori de somatostatina pe suprafața celulelor sale pentru ca medicamentul să fie eficient. Lutathera se leagă de acești receptori și emite radioactivitate direct în celulele tumorale, cauzând moartea lor.

Utilizarea Lutathera implică expunerea la cantități de radioactivitate. Medicul dumneavoastră și medicul specializat în medicină nucleară au considerat că beneficiul pe care îl veți obține ca urmare a acestei proceduri efectuate cu medicamentul radiofarmaceutic depășește riscul de expunere la radiații.

2. Ce trebuie să știți înainte de utilizarea Lutathera

Lutathera nu trebuie folosit

- dacă sunteți alergic la oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă sunteți gravidă
- dacă rinichii dumneavoastră sunt grav afectați

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Lutathera deoarece poate provoca:

- cancer de sânge secundar (sindrom mielodisplazic sau leucemie acută), care poate apărea rar, la mai mulți ani după ce ați terminat tratamentul cu Lutathera.

Aveți grijă deosebită cu Lutathera

- dacă rinichii sau tractul urinar nu sunt corect dezvoltate;

- dacă aveți incontinență urinară;
- dacă aveți o boală cronică de rinichi ușoară până la moderată;
- dacă ați primit anterior tratament anticancer (chimioterapie);
- dacă aveți modificări ușoare ale numărului de celule din sânge;
- dacă aveți metastaze osoase;
- dacă ați primit anterior o terapie cu radionuclizi;
- dacă ați avut alt tip de cancer în ultimii 5 ani.

Cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră a considerat că beneficiul clinic al tratamentului depășește riscurile posibile, nu vi se va administra acest medicament:

- dacă ați primit anterior radioterapie externă pe mai mult de 25 % din măduva osoasă;
- dacă inima este grav afectată;
- dacă numărul de celule sanguine este grav afectat;
- dacă ficatul este grav afectat;
- dacă se pare că tumoarea dumneavoastră nu are suficienți receptori de somatostatină.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost încă stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Discutați cu medicul dumneavoastră specializat în medicină nucleară dacă aveți sub 18 ani.

Lutathera împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră specializat în medicină nucleară dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente, inclusiv analogi de somatostatină, glucocorticosteroizi (denumiți și corticosteroizi), întrucât acestea pot interfera cu tratamentul dumneavoastră. Dacă luați analogi de somatostatină, este posibil să vi se solicite întreruperea tratamentului pentru o scurtă perioadă de timp.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului specializat în medicină nucleară pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Lutathera este contraindicat la femeile gravide. Alăptarea trebuie evitată în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă tratamentul cu Lutathera este necesar în timpul alăptării, copilul trebuie să fie înțărcat.

Înainte de administrarea Lutathera, trebuie să îl informați pe medicul specializat în medicină nucleară dacă este posibil să fiți gravidă, dacă v-a întârziat menstruația sau dacă alăptați.

Dacă aveți dubii, este important să vă adresați medicului specializat în medicină nucleară care va supraveghea procedura.

Pe durata tratamentului cu Lutathera și cel puțin în următoarele 6 luni după încheierea tratamentului, trebuie luate măsuri corespunzătoare pentru a se evita o sarcină; acest lucru se aplică pacienților de ambele sexe.

Fertilitatea

Radiațiile ionizante ale medicamentului vă pot scădea fertilitatea. Este recomandat consultul genetic dacă doriți să aveți copii după tratament. Crioprezervarea spermei sau a ovulelor este posibil să vă fie oferită înainte de tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Lutathera să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; totuși, starea generală și posibilele reacții adverse la tratament trebuie luate în considerare pentru a evalua această capacitate, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Lutathera conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 0,14 mmol (3,2 mg) per ml. Acest lucru trebuie luat în considerare de către pacienții care urmează un regim cu conținut redus de sodiu.

3. Cum se utilizează Lutathera

Există reglementări stricte privind administrarea, manipularea și eliminarea medicamentelor radiofarmaceutice. Lutathera se va utiliza numai în cadrul unor structuri controlate în mod special. Acest medicament va fi manipulat și vă va fi administrat de către persoane instruite pentru a-l utiliza în condiții de siguranță. Aceste persoane vor avea o grijă deosebită să utilizeze acest medicament în condiții de siguranță și vă vor informa cu privire la acțiunile lor.

Doza recomandată este de 7 400 MBq (megabecquerel, unitatea utilizată pentru a exprima radioactivitatea) într-o singură perfuzie, care se administrează de 4 ori, o dată la 8 săptămâni.

Administrarea Lutathera și efectuarea procedurii

Lutathera se administrează direct în venă.

Din cauza radiațiilor emise de acest medicament, în timpul administrării, trebuie să fiți izolat de alți pacienți care nu primesc același tratament. Medicul vă va informa când puteți părăsi zona controlată sau spitalul.

În plus față de administrarea Lutathera, vi se va administra o perfuzie cu aminoacizi pentru a vă proteja rinichii. Acest lucru poate provoca greață și vărsături; vi se va administra, de asemenea, o injecție înainte de începerea tratamentului pentru a reduce aceste simptome.

Durata procedurii

Medicul specializat în medicină nucleară vă va informa cu privire la durata obișnuită a procedurii. Perfuzia medicamentului durează 20-30 de minute; dar procedura de administrare completă va dura aproximativ 5 ore.

Monitorizarea tratamentului

Tratamentul cu Lutathera poate avea un impact asupra celulelor din sânge, ficatului și rinichilor (vezi pct. 4). În consecință, medicul dumneavoastră vă va cere să efectuați teste de sânge în mod regulat, pentru a vă verifica eligibilitatea pentru acest tratament și pentru a detecta orice reacție adversă, cât mai curând posibil. Pe baza rezultatelor, medicul dumneavoastră poate decide să amâne sau să vă oprească tratamentul cu acest medicament, dacă este necesar.

După administrarea Lutathera

Vi se va cere să beți o cantitate suficientă de apă (1 pahar pe oră) necesară urinării la fiecare oră în ziua perfuziei și în ziua următoare și să încercați să aveți scaun în fiecare zi pentru a elimina medicamentul din corpul dumneavoastră.

Deoarece acest medicament este radioactiv, va trebui să urmați instrucțiunile descrise mai jos pentru a reduce expunerea la radiații a celorlalți.

Având în vedere cunoștințele și experiența actuală în acest domeniu și proprietățile fizice și farmaceutice ale medicamentului, se estimează că riscurile pentru sănătatea membrilor familiei dumneavoastră și a publicului larg sunt scăzute. Cu toate acestea, trebuie să respectați următoarele reguli pentru a maximiza siguranța altor persoane. Aceste reguli sunt rezultatul multor ani de experiență în utilizarea radioactivității în medicină și includ recomandări emise de organizații internaționale.

Regulă generală

Trebuie să evitați contactul apropiat cu persoanele care trăiesc cu dumneavoastră și trebuie să încercați să păstrați o distanță de cel puțin un metru timp de 7 zile după ce vi s-a administrat Lutathera.

Utilizarea toaletelor

Toaletele trebuie folosite într-o poziție așezată, chiar și pentru bărbați. Este absolut necesar să utilizați hârtie igienică de fiecare dată. De asemenea, este important să vă spălați mâinile pentru a evita contaminarea mânerelor ușii. Se recomandă insistent să aveți scaun în fiecare zi și să folosiți un laxativ, dacă este necesar. Mai mult, beți frecvent și încercați să urinați la fiecare oră în ziua în care ați

efectuat tratamentul și în ziua următoare. Urmați sfatul medicului dumneavoastră cu privire la cantitatea de lichide de băut.

Contactul cu copiii și cu femeile gravide

Se recomandă cu fermitate limitarea contactului cu copiii și femeile gravide timp de 7 zile după administrare.

Partenerul/a și cercul familial

În decurs de 7 zile după administrarea Lutathera:

- dormiți în paturi separate, la o distanță de cel puțin 1 metru. Dacă partenera dumneavoastră este gravidă, prelungiți această perioadă până la 15 zile.

Alăptarea

Alăptarea trebuie oprită. Dacă este necesar tratamentul cu Lutathera pe durata alăptării, copilul trebuie să fie înțărcat.

Sarcina

Radiația ionizantă este periculoasă pentru făt, prin urmare sarcina este contraindicată. Bărbații și femeile aflați la vârsta fertilă trebuie să se abțină de la procreere prin utilizarea unor metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului și timp de 6 luni după.

Persoane care au nevoie de asistență suplimentară

Persoanele care se află la pat sau au mobilitate redusă vor beneficia, de preferință, de asistență din partea unui furnizor de servicii medicale. Se recomandă ca, atunci când se oferă asistență în baie, furnizorul de asistență să poarte mănuși de unică folosință timp de 7 zile după administrare. În cazul utilizării unor echipamente medicale speciale, cum ar fi catetere, pungi de colostomie, duza de apă sau orice altceva care ar putea fi contaminat de lichidele corpului, acestea trebuie golite imediat în toaletă și apoi curățate. Dacă cineva vă ajută să curățați vărsăturile, sângele, urina sau scaunele, persoana respectivă trebuie să poarte mănuși de plastic; mănușile trebuie apoi aruncate într-o pungă de plastic specială pentru gunoi (conform recomandării de la pct. „Recomandări pentru gunoi” de mai jos).

Veselă și accesorii de baie

Luați măsuri de precauție speciale timp de 7 zile după tratament:

- aruncați toate șervetele și/sau hârtia igienică în toaletă imediat după utilizare;
- întotdeauna spălați-vă bine mâinile după folosirea toaletei;
- faceți zilnic duș;
- aruncați în toaletă toate șervetele sau orice alte elemente care conțin ceva din corpul dumneavoastră, cum ar fi sânge, urină și materii fecale. Elementele care nu pot fi aruncate în toaletă, cum ar fi tampoanele menstruale și bandajele, trebuie puse în pungi de plastic specifice pentru gunoi (conform recomandării de la pct. „Recomandări pentru gunoi” de mai jos);
- spălați lenjeria de corp, pijamalele, cearceafurile și toate hainele care conțin transpirație, sânge sau urină separat de rufele altor membri ai gospodăriei dumneavoastră, utilizând un ciclu de spălare standard. Nu este nevoie să utilizați înălbitor și nu aveți nevoie de clătiri suplimentare.

Recomandări pentru gunoi

Păstrați pungile de plastic separat de celelalte deșeuri; nu lăsați pungile la îndemâna copiilor și în zonele în care pot avea acces animalele.

Un membru al personalului spitalului vă va spune cum și când să eliminați aceste pungi de gunoi. S-ar putea să vi se solicite să aduceți sacul înapoi la unitatea de tratament sau, după 70 de zile, sacul poate fi eliminat ca și celelalte deșeuri menajere.

Spitalizare și îngrijire de urgență

Dacă în cursul a 3 luni de la tratament, din orice motiv, aveți nevoie de asistență medicală de urgență sau dacă survine o internare neplanificată, trebuie să informați furnizorii medicali despre natura, data și doza tratamentului dumneavoastră radioactiv. Pentru a facilita acest lucru, țineți întotdeauna cu dumneavoastră biletul de externare.

Călătorii

Păstrați biletul de externare asupra dumneavoastră ori de câte ori călătoriți, cel puțin 3 luni după tratament.

Medicul dumneavoastră specializat în medicină nucleară vă va informa dacă va trebui să luați orice măsuri de precauție speciale după folosirea acestui medicament. Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră specializat în medicină nucleară.

Dacă vi s-a administrat mai mult Lutathera decât trebuie

Supradozajul este puțin probabil, întrucât vi se va administra o singură doză, în condiții controlate de către medicul care supraveghează procedura. Totuși, în caz de supradozaj, vi se va administra tratamentul corespunzător.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului specializat în medicină nucleară care supraveghează procedura.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse la Lutathera sunt în principal legate de radioactivitate.

Cea mai frecventă reacție adversă observată la pacienții tratați cu Lutathera este impactul asupra măduvei osoase. Acest lucru poate duce la scăderea numărului diferitelor tipuri de celule din sânge, cel mai important, al globulelor roșii (responsabile de transportul oxigenului din plămâni către diferitele organe), al trombocitelor (o celulă specială care ajută sângele să se coaguleze) și al altor celule, cum ar fi celulele albe din sânge (ajută la combaterea infecțiilor). Acest lucru se întâmplă la mulți pacienți și este adesea temporar. Cu toate acestea, în cazuri rare, scăderea numărului de celule din sânge poate fi de lungă durată și/sau permanentă.

În consecință, o scădere a numărului diferitelor tipuri de celule din sânge vă poate expune riscului de sângerare, de oboseală, de dificultăți la respirație și de infecții. Dacă vi se întâmplă acest lucru, medicul dumneavoastră poate decide să amâne sau să oprească administrarea tratamentului.

Alte reacții adverse includ: greață și vărsături (de obicei în primele 24 de ore) și scăderea poftei de mâncare.

Posibile reacții adverse întârziate (> primele 24 de ore) la radiație includ oboseala.

În plus, din cauza morții și descompunerii celulelor maligne prin terapie, există o posibilitate ca dumneavoastră să prezentați o eliberare excesivă de hormoni din aceste celule, fapt care crește frecvența sau declanșează simptome legate de tumora neuroendocrină, cum sunt diaree, înroșire a feței și bufeuri, tulburări ale ritmului bătăilor inimii, dificultăți la respirație etc. Dacă prezentați astfel de simptome: informați-vă imediat medicul, care vă poate cere să rămâneți la spital pentru observație și tratament dacă este necesar.

Un rezumat al reacțiilor adverse este prezentat mai jos în ordinea frecvenței:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

Greață, vărsături, oboseală, scădere a numărului de trombocite (trombocitopenie), scădere a numărului de leucocite (limfopenie), scădere a numărului de celule roșii (anemie), scădere a poftei de mâncare, scădere a numărului de celule din sânge (pancitopenie)

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

Scădere a numărului de leucocite (leucopenie sau neutropenie), dureri musculare, pierdere parțială temporară a părului (alopecie), distensie abdominală (senzație de balonare), diaree, amețeli, reacții la locul injectării sau umflături, gust modificat, durere la locul injectării, dureri de cap, tensiune arterială crescută sau scăzută, edem periferic, rezultate anormale la testele de sânge care investighează funcția rinichilor (creștere a creatininei), dureri abdominale (generale și la în partea superioară), constipație,

rezultate anormale ale testelor de sânge care investighează funcția ficatului, înroșire a feței și bufeuri, creștere a concentrației de zahăr în sânge, leșin, insuficiență renală (inclusiv leziuni acute), deshidratare, arsuri la stomac (dispepsie), sânge în urină, rezultate anormale ale testelor de urină (prezența proteinelor serice), scădere a funcției tiroidiene, dificultăți la respirație, inflamare a stomacului (gastrită), cantități anormal de mari de pigment din bilă (bilirubină) în sânge (hiperbilirubinemie), rezultate anormale ale testelor de sânge (hipomagneziemie și hiponatremie), simptome asemănătoare gripei, frisoane, cancer al măduvei osoase (sindrom mielodisplazic), transfuzie de sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

Dureri, dureri în abdomenul inferior, disconfort abdominal, dureri gastrointestinale, acumulare anormală de lichid în abdomen, obstrucție intestinală (în special ileonul), durere orofaringiană, inflamare a gurii și a buzelor, gură uscată, modificări ale mirosului, funcționare anormală a pancreasului, inflamare a acută a pancreasului, inflamare a colonului, sânge în scaun, materii fecale negre, anxietate, bătaii rapide și neregulate ale inimii, palpitații, disconfort la nivelul pieptului, conjunctivită, tulburări oculare, piele uscată, transpirație excesivă și abundentă, mâncărime generalizată, purpură trombocitopenică, umflare localizată sau la nivelul feței, senzație de înțepături, arsură, furnicături sau amorțeală, afectare a funcției creierului determinată de boala ficatului, rezultate anormale ale testelor de sânge (hipernatremie, hipofosfatemie, hipercalcemie, hipocalcemie, hipoalbuminemie, scădere a potasiului, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale ureei, creștere a hemoglobinei glicozilate, scădere a hematocritului, prezența catecolaminelor, creștere a proteinei C reactive, creșteri ale fosfokinazelor, creștere a lactat dehidrogenazei), scădere a concentrației de zahăr din sânge, flatulență, rezultate anormale ale testelor de urină (prezența leucocitelor), creștere a concentrațiilor de hormoni paratiroidieni în sânge, proliferare anormală, acută sau cronică, a leucocitelor, dezintegrare sau distrugere a celulelor (sindrom de liză tumorală), febră, erupție pe piele, paloare a pielii, extremități reci, tulburări de somn (senzație de somnolență), halucinații, incontinență urinară, lărgire a vaselor de sânge, vertij (senzație de învârtire), stare generală de rău, tulburări legate de dezintegrarea tumorii, pierdere în greutate, cancer al măduvei osoase (leucemie mieloidă acută), insuficiență a măduvei osoase, inflamație a vezicii urinare (cistită), deces, infarct miocardic, pneumonie, colectare a unei cantități neobișnuite de lichid în jurul plămânilor (efuziune pleurală), creștere a producerii de spută, tulburări ale funcțiilor renale sau prerenale, spasme musculare, criză carcinoidă, senzație de rău, dizabilitate fizică, dezorientare, electrocardiogramă anormală (prelungirea QT), șoc cardiogen, tensiune arterială mică când stați în picioare, flebită, senzație de sufocare, vărsături cu sânge, flux anormal de bilă din ficat în duoden (colestază), leziuni sau congestie la nivelul ficatului, aciditate anormal de mare a sângelui și a altor țesuturi ale corpului (acidoză metabolică), fracturi de claviculă, în mod excepțional au fost raportate proceduri chirurgicale/medicale (polipectomie, plasare a unui stent, introducerea a tubului gastrointestinal, dializă, drenajul cavității abdominale și drenajul abscesului).

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului specializat în medicină nucleară. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lutathera

Nu vi se va cere să păstrați acest medicament. Păstrarea medicamentului este responsabilitatea medicului specialist și trebuie efectuată în condiții corespunzătoare. Păstrarea produselor radiofarmaceutice trebuie să respecte normele naționale privind materialele radioactive. Următoarele informații sunt destinate numai medicului specialist. Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Lutathera nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a-l proteja de radiații.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lutathera

- Substanța activă este oxodotreotidă de lutețiu (¹⁷⁷Lu). Un ml de soluție conține oxodotreotidă de lutețiu (¹⁷⁷Lu) 370 MBq, la data și ora calibrării.
- Celelalte componente sunt: acetat de sodiu, acid gentizic, acid ascorbic, acid dietilentriaminopentaacetic (DTPA), soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), apă pentru preparate injectabile (a se vedea pct. 2 „Lutathera conține sodiu”).

Cum arată Lutathera și conținutul ambalajului

Lutathera este o soluție perfuzabilă limpede și incoloră, furnizată într-un flacon din sticlă incoloră închis cu un dop din cauciuc și sigilat cu o capsă din aluminiu.

Fiecare flacon conține un volum variind de la 20,5 până la 25,0 ml de soluție, care corespunde unei activități de 7 400 MBq, la data și ora perfuziei.

Flaconul este închis într-un recipient din plumb sigilat cu plastic.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630, Saint Genis Pouilly

Franța

Fabricanți

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Spania

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Italia

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,

LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK

Advanced Accelerator Applications

Tel/Tél/Тел/Сími: + 33 4 50 99 30 70

IE/UK

Advanced Accelerator Applications UK Limited

Tel: + 44 1761 404 277

CY, EL

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ

IT

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Τηλ: + 30 22920 63900

Tel: + 39 0125 561211

DE

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

PL

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

DK, EE, FI, NO, SE

SAM Nordic
Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

PT

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

ES

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Rezumatul complet al caracteristicilor Lutathera este furnizat ca document separat în pachetul aferent
medicamentului, în scopul de a oferi personalului medico-sanitar informații suplimentare de natură
științifică și practică despre administrarea și folosirea acestui medicament radiofarmaceutic.

Vă rugăm citiți RCP-ul.