

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 370 MBq de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en la fecha y hora de calibración.

La radiactividad total de cada vial monodosis es de 7 400 MBq en la fecha y hora de perfusión. Dado que la concentración radiactiva está establecida a 370 MBq/ml en la fecha y hora de calibración, el volumen de solución en el vial varía entre 20,5 y 25,0 ml con el fin de proporcionar la cantidad de radiactividad necesaria en la fecha y hora de perfusión.

Características físicas

El lutecio-177 tiene un periodo de semidesintegración de 6,647 días. El lutecio-177 se desintegra por emisión de radiación β^- dando lugar a hafnio-177 estable, y la radiación β^- más abundante (79,3 %) tiene una energía máxima de 0,498 MeV. La energía beta media es de aproximadamente 0,13 MeV. Además, emite radiación gamma de baja energía, a 113 keV (6,2 %) y 208 keV (11 %).

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene hasta 0,14 mmol (equivalentes a 3,2 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lutathera está indicado en adultos para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) positivos al receptor de la somatostatina, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos.

4.2 Posología y forma de administración

Instrucciones de seguridad importantes

Lutathera solo debe ser administrado por personas autorizadas para manipular radiofármacos en un medio hospitalario (ver sección 6.6) y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico cualificado.

Identificación del paciente

Antes de iniciar el tratamiento con Lutathera, la sobreexpresión de los receptores de la somatostatina en el tejido tumoral se debe confirmar con una prueba de imagen de estos receptores (gammagrafía o tomografía por emisión de positrones [PET]) en la que la captación del tumor sea al menos tan alta como la captación hepática normal.

Posología

Adultos

La pauta posológica de Lutathera recomendada en adultos es de 4 perfusiones de 7 400 MBq cada una. El intervalo entre administraciones recomendado es de 8 semanas (± 1 semana).

La información sobre las modificaciones de dosis para el manejo de reacciones adversas graves o intolerables del medicamento se proporciona en la respectiva sección más adelante.

Solución de aminoácidos

Con fines de protección renal, se administrará una solución de aminoácidos que contenga L-lisina y L-arginina durante 4 horas (ver composición en Tablas 1 y 2). La perfusión de aminoácidos se iniciará 30 minutos antes de iniciar la perfusión de Lutathera. El método preferido es la perfusión de la solución de aminoácidos y Lutathera a través de una vía intravenosa separada en cada brazo del paciente. Sin embargo, si no es posible tener dos líneas intravenosas debido a un acceso a las venas deficiente o por preferencia institucional o clínica, la solución de aminoácidos y Lutathera se pueden perfundir empleando la misma línea mediante una válvula de tres vías, teniendo en cuenta la velocidad del flujo y el mantenimiento del acceso venoso. No se debe reducir la dosis de la solución de aminoácidos aunque se reduzca la dosis de Lutathera administrada.

Se considera de elección una solución de aminoácidos que contenga L-lisina y L-arginina en las cantidades indicadas en la Tabla 1, debido al menor volumen total a perfundir y a que la osmolalidad es más baja.

La solución de aminoácidos se puede preparar por combinación de varios productos, de conformidad con las buenas prácticas de preparación de medicamentos estériles del hospital y con la composición especificada en la Tabla 1.

Tabla 1 Composición de la solución de aminoácidos compuesta

Compuesto	Cantidad
L-lisina HCl	25 g*
L-arginina HCl	25 g**
Solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) o agua para inyección	1 l
* equivalente a 20,0 g de L-lisina	
** equivalente a 20,7 g de L-arginina	

Alternativamente, se pueden utilizar soluciones de aminoácidos comerciales, siempre y cuando se cumpla la especificación descrita en la Tabla 2.

Tabla 2 Especificación para las soluciones de aminoácidos comerciales

Característica	Especificación
L-lisina HCl	Entre 18 y 25 g*
L-arginina HCl	Entre 18 y 25 g**
Volumen	1 a 2 l
Osmolalidad	<1 200 mOsmol/kg
* equivalente a 14,4-20,0 g de L-lisina	
** equivalente a 14,9-20,7 g de L-arginina	

Supervisión del tratamiento

Antes de cada administración, y durante el tratamiento con Lutathera, deben efectuarse pruebas analíticas para evaluar el estado del paciente y, si es necesario, adaptar el protocolo terapéutico (dosis, intervalo de perfusión, número de perfusiones) (ver Tabla 3).

Las pruebas analíticas mínimas que es necesario efectuar antes de cada perfusión son:

- Hematología (hemoglobina [Hb], recuento leucocitario con recuentos diferenciales, recuento plaquetario)
- Función renal (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault)
- Función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], albúmina sérica, índice internacional normalizado [INR] y bilirrubina)

Estas pruebas analíticas se efectuarán al menos una vez en las 2 a 4 semanas antes de la administración y poco tiempo antes de la misma. También se recomienda efectuar estas pruebas cada 4 semanas durante al menos los 3 meses siguientes a la última perfusión de Lutathera, y a continuación cada 6 meses, para poder detectar posibles efectos adversos diferidos (ver sección 4.8). Basándose en los resultados de las pruebas, podría ser necesaria una modificación de dosis (ver Tabla 3).

Modificaciones de dosis

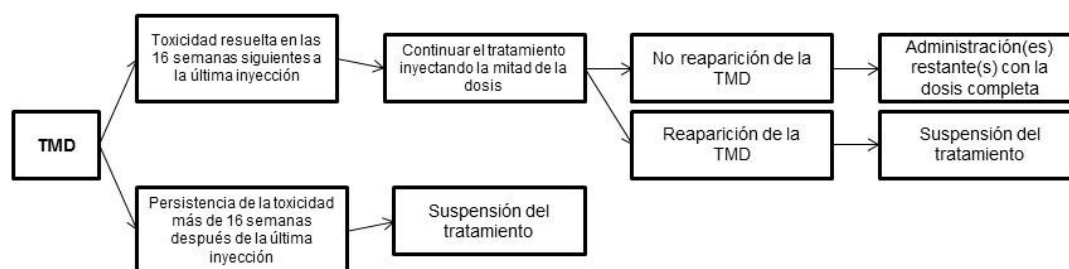
El manejo de reacciones adversas graves o intolerables del medicamento puede requerir la interrupción temporal de la dosis (ampliación del intervalo de dosificación de 8 semanas hasta 16 semanas), la reducción de la dosis o suspender de forma permanente el tratamiento con Lutathera (ver Tabla 3 y Figura 1).

Tabla 3 Modificaciones de dosis de Lutathera recomendadas por reacciones adversas del medicamento

Reacción adversa	Gravedad de la reacción adversa	Modificación de la dosis
Trombocitopenia	Primera aparición de: Grado 2 (plaquetas $<75-50 \times 10^9/l$)	Interrumpir la dosis hasta resolución completa o parcial (Grado 0 a 1).
	Grado 3 (plaquetas $<50-25 \times 10^9/l$)	Reanudar Lutathera a 3 700 MBq (100 mCi) en pacientes con resolución completa o parcial. Si la dosis reducida no produce trombocitopenia de Grado 2, 3 o 4, administrar Lutathera a 7 400 MBq (200 mCi) en la siguiente dosis.
	Grado 4 (plaquetas $<25 \times 10^9/l$)	Suspender de forma permanente Lutathera por trombocitopenia de Grado 2 o superior que requiera una administración con un intervalo superior a 16 semanas.
	Grado 2, 3 o 4 recurrente	Suspender de forma permanente Lutathera.
Anemia y neutropenia	Primera aparición de anemia: Grado 3 (Hb $<8,0 \text{ g/dl}$); transfusión indicada	Interrumpir la dosis hasta resolución completa o parcial (Grado 0, 1, o 2).
	Grado 4 (consecuencias mortales)	Reanudar Lutathera a 3 700 MBq (100 mCi) en pacientes con resolución completa o parcial. Si la dosis reducida no produce anemia o neutropenia de Grado 3 o 4, administrar Lutathera a 7 400 MBq (200 mCi) en la siguiente dosis.
	Primera aparición de neutropenia: Grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $<1,0-0,5 \times 10^9/l$)	Suspender de forma permanente Lutathera por anemia o neutropenia de Grado 3 o superior que requiera una administración con un intervalo superior a 16 semanas.
	Grado 4 (ANC $<0,5 \times 10^9/l$)	Suspender de forma permanente Lutathera.
	Grado 3 o 4 recurrente	Suspender de forma permanente Lutathera.

Toxicidad renal	<p>Primera aparición de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min; calculado empleando la fórmula de Cockcroft-Gault con el peso corporal real, o • incremento del 40% desde el basal de creatinina sérica, o • disminución del 40% desde el basal del aclaramiento de creatinina, calculado empleando la fórmula de Cockcroft-Gault con el peso corporal real. 	<p>Interrumpir la dosis hasta resolución o retorno a la situación basal.</p> <p>Reanudar con Lutathera a 3 700 MBq (100 mCi) en pacientes con resolución o retorno a la situación basal. Si la dosis reducida no produce toxicidad renal, administrar Lutathera a 7 400 MBq (200 mCi) en la siguiente dosis.</p> <p>Suspender de forma permanente Lutathera por una toxicidad renal que requiera una administración con un intervalo superior a 16 semanas.</p>
	Toxicidad renal recurrente	Suspender de forma permanente Lutathera.
Hepatotoxicidad	<p>Primera aparición de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubinemia superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (Grado 3 o 4), o • Albuminemia menor de 30 g/l con INR >1,5 	<p>Interrumpir la dosis hasta resolución o retorno a la situación basal.</p> <p>Reanudar con Lutathera a 3 700 MBq (100 mCi) en pacientes con resolución o retorno a la situación basal. Si la dosis reducida no produce toxicidad hepática, administrar Lutathera a 7 400 MBq (200 mCi) en la siguiente dosis.</p> <p>Suspender de forma permanente Lutathera por una toxicidad hepática que requiera una administración con un intervalo superior a 16 semanas.</p>
	Hepatotoxicidad recurrente	Suspender de forma permanente Lutathera.
Cualquier otra reacción adversa ¹ CTCAE* Grado 3 o Grado 4	Primera aparición de Grado 3 o 4	<p>Interrumpir la dosis hasta resolución total o parcial (Grado 0 a 2).</p> <p>Reanudar con Lutathera a 3 700 MBq (100 mCi) en pacientes con resolución completa o parcial. Si la dosis reducida no produce toxicidad de Grado 3 o 4, administrar Lutathera a 7 400 MBq (200 mCi) en la siguiente dosis.</p> <p>Suspender de forma permanente Lutathera por una reacción adversa de Grado 3 o superior que requiera una administración con un intervalo superior a 16 semanas.</p>
	Grado 3 o 4 recurrente	Suspender de forma permanente Lutathera.
<p>¹ No se requiere modificación de la dosis para toxicidades hematológicas Grado 3 o Grado 4 solo debidas a linfopenia.</p> <p>* CTCAE: Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del <i>National Cancer Institute</i></p>		

Figura 1 Esquema de instrucciones para modificaciones de dosis



TMD: toxicidad modificadora de la dosis

Otras razones para considerar la interrupción temporal de la dosis de Lutathera incluyen la aparición de una enfermedad intercurrente (p.ej. infección de las vías urinarias) que, a juicio del médico podría aumentar los riesgos asociados con la administración de Lutathera y que se debe resolver o estabilizar para reanudar el tratamiento; o una cirugía mayor, en cuyo caso el tratamiento se debe interrumpir durante 12 semanas después de la fecha de la cirugía.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 65 años o más ya que en la experiencia clínica no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. No obstante, como se ha descrito que el riesgo de presentar hematotoxicidad es mayor en pacientes de edad avanzada (≥ 70 años de edad), se recomienda que en esta población se efectúe un estrecho seguimiento que facilite una rápida adaptación de la dosis (TMD).

Insuficiencia renal

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar a pacientes con insuficiencia renal, pues en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. No se ha estudiado el perfil farmacocinético ni la seguridad de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en pacientes con insuficiencia renal grave basal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min empleando la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en estadio terminal. El tratamiento con Lutathera está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (ver sección 4.3). No se recomienda el tratamiento con Lutathera en pacientes con valores basales de aclaramiento de creatinina < 40 ml/min (empleando la fórmula de Cockcroft-Gault). No se recomienda ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina basal ≥ 40 ml/min. Sin embargo, como se sabe que este medicamento se excreta en gran medida por vía renal, la función renal se debe supervisar con mayor frecuencia durante el tratamiento ya que estos pacientes tienen un riesgo mayor de toxicidad.

Para información adicional sobre el tratamiento de pacientes con toxicidad renal ver Tabla 3 en la sección 4.2 y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

Se requiere una valoración cuidadosa de la actividad a administrar a pacientes con insuficiencia hepática, pues en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. No se ha estudiado el perfil farmacocinético y de seguridad de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en pacientes con insuficiencia hepática grave basal (bilirrubina total > 3 veces el límite superior de la normalidad independientemente del nivel de AST). Pacientes con insuficiencia hepática basal tanto con bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad o albuminemia < 30 g/l e INR $> 1,5$ solo se deben tratar con Lutathera después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo. No se recomienda ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada.

Para información adicional sobre el tratamiento de pacientes con hepatotoxicidad, ver Tabla 3 en sección 4.2 y sección 4.4.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lutathera en pacientes pediátricos menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles en pacientes pediátricos de 12 años y mayores están descritos en las secciones 4.8, 5.1, 5.2 y 11, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Lutathera está destinado a su uso por vía intravenosa. Es un radiofármaco listo para usar y para un solo uso.

Instrucciones para la administración

El método de perfusión por gravedad, el método de bomba peristáltica o el de bomba de jeringa se pueden usar para la administración de la dosis recomendada. Los profesionales sanitarios responsables del tratamiento pueden emplear otros métodos considerados apropiados y seguros particularmente cuando se requiere una reducción de la dosis.

Cuando se use el método por gravedad o una bomba peristáltica, la perfusión de Lutathera se debe realizar directamente desde el envase original. El método de bomba peristáltica o de bomba de jeringa se deben utilizar cuando se administre una dosis reducida de Lutathera después de una modificación de la dosis por una reacción adversa (ver Tabla 3 en sección 4.2). El empleo del método por gravedad para administrar una dosis reducida de Lutathera puede resultar en la administración de un volumen incorrecto de Lutathera si la dosis no se ajusta antes de la administración. Se deben tomar las medidas de protección radiológica independientemente del método de administración utilizado (ver sección 6.6).

En la siguiente tabla se resume el procedimiento de administración completo de Lutathera:

Tabla 4 Procedimiento para la administración de antieméticos, la solución de aminoácidos y Lutathera

Fármacos administrados	Hora de inicio (min)	Ritmo de perfusión (ml/h)	Duración
Antiemético	Al menos 30 minutos antes de la solución de aminoácidos	De acuerdo con la información de la prescripción	De acuerdo con la información de la prescripción
Solución de aminoácidos, preparación extemporánea (1 l) o comercial (1 a 2 l)	0	250–500 dependiendo del volumen	4 horas
Lutathera con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)	30	Hasta 400	30 ± 10 minutos

Para consultar las instrucciones sobre el método de preparación y la forma de administración intravenosa, ver sección 12.

Para consultar las recomendaciones en caso de extravasación, ver sección 4.4.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Sospecha o confirmación de embarazo, o imposibilidad de excluir un embarazo (ver sección 4.6)
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Justificación del riesgo-beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación debe estar justificada en función del posible beneficio. En todos los casos, la actividad administrada debe ser tan baja como sea razonablemente posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

Dados el mecanismo de acción y el perfil de tolerabilidad de Lutathera, no se recomienda iniciar el tratamiento con Lutathera en pacientes con receptor de somatostatina negativo o lesiones viscerales mixtas de acuerdo con la prueba de imagen del receptor de somatostatina.

Mielosupresión

Debido a la posibilidad de reacciones adversas hematológicas, se debe monitorizar el recuento sanguíneo en la situación basal y antes de cada administración de Lutathera durante el tratamiento hasta resolución de cualquier toxicidad eventual (ver sección 4.2). Los pacientes con la función de la médula ósea alterada y los pacientes que hayan recibido quimioterapia previa o radioterapia previa con haz externo (afectando a más del 25% de la médula ósea) pueden tener un riesgo mayor de padecer toxicidad hematológica durante el tratamiento con Lutathera. No se recomienda el tratamiento en pacientes con la función hematológica gravemente alterada en la condición basal ni durante el tratamiento (p.ej., Hb $<4,9$ mmol/l o 8 g/dl, plaquetas $<75 \times 10^9/l$, o leucocitos $<2g \times 10^9/l$ a no ser que se deba únicamente a linfopenia.

Síndrome mielodisplásico y leucemia aguda

Después del tratamiento con Lutathera se ha observado síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia aguda (LA) de inicio tardío (ver sección 4.8), ocurriendo aproximadamente a los 29 meses (9-45) para SMD y a los 55 meses (32-125) para LA después de la primera perfusión de Lutathera. La etiología de estas neoplasias mieloides secundarias relacionadas con el tratamiento (NM-t) no está clara. Se ha sugerido que factores tales como edad >70 años, una función renal alterada, citopenias basales, número de tratamientos previos, la exposición previa a agentes quimioterapéuticos (específicamente agentes alquilantes) y radioterapia previa son riesgos potenciales y/o factores predictivos de SMD/LA.

Toxicidad renal

Puesto que lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida se elimina casi exclusivamente por vía renal, es imprescindible administrar una solución de aminoácidos concomitante que contenga los aminoácidos L-lisina y L-arginina. La solución de aminoácidos ayudará a reducir la reabsorción de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en los túbulos proximales, lo que resultará en una reducción significativa de la dosis absorbida en el riñón (ver sección 4.2). Se ha comunicado que cuando la perfusión de aminoácidos concomitante recomendada se administra durante un periodo de 4 horas, la reducción media en la exposición a la radiación del riñón es de aproximadamente el 47 %.

Se debe recomendar a los pacientes que permanezcan hidratados y orinen frecuentemente antes, el mismo día y el día después de la administración de Lutathera (p.ej. 1 vaso de agua cada hora).

La función renal, determinada a partir de la creatinina sérica y el cálculo del aclaramiento de creatinina empleando la fórmula de Cockcroft-Gault, se evaluará al inicio, durante y al menos durante el primer año después del tratamiento (ver sección 4.2).

Los pacientes con insuficiencia renal en condiciones basales o con anormalidades renales o del tracto urinario pueden tener un mayor riesgo de toxicidad debido al aumento de la exposición a la radiación (ver sección 4.2).

Para pacientes con aclaramiento de creatinina <50 ml/min, se debe tener en consideración el riesgo elevado de hiperpotasemia transitoria debida a la solución de aminoácidos (ver Advertencias y precauciones relacionadas con la solución de aminoácidos coadministrada como protector renal).

Hepatotoxicidad

Ya que muchos de los pacientes derivados para tratamiento con Lutathera tienen metástasis hepáticas, es posible que a menudo se observen alteraciones en la función hepática basal de estos pacientes. Existe mayor riesgo de hepatotoxicidad debida a la exposición a la radiación en pacientes con metástasis hepática o insuficiencia hepática avanzada preexistente. Así, se recomienda realizar controles de ALT, AST, bilirrubina, albúmina séricas e INR durante el tratamiento (ver sección 4.2).

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo acontecimientos aislados de angioedema) en pacientes tratados con Lutathera durante la etapa de poscomercialización (ver sección 4.8). En el caso de ocurran reacciones de hipersensibilidad graves, la perfusión de Lutathera en curso se debe suspender inmediatamente. Se debe disponer de los medicamentos y equipo adecuados para el manejo inmediato de dichas reacciones.

Náuseas y vómitos

Para prevenir náuseas y vómitos relacionados con el tratamiento, se administrará una inyección intravenosa rápida de un medicamento antiemético al menos 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos para alcanzar una eficacia antiemética total (ver sección 4.2).

Uso concomitante de análogos de la somatostatina

La somatostatina y sus análogos se unen de manera competitiva a los receptores de somatostatina y pueden interferir con la eficacia de Lutathera (ver sección 4.5).

Crisis hormonales neuroendocrinas

Tras el tratamiento con Lutathera se pueden producir crisis debidas a una liberación excesiva de hormonas o sustancias bioactivas, por lo que en algunos casos se considerará la posibilidad de hospitalizar al paciente durante una noche (p.ej., pacientes con mal control farmacológico de los síntomas) para su observación. En caso de crisis hormonal, se recomiendan los siguientes tratamientos: análogos de la somatostatina intravenosos a dosis altas, líquidos intravenosos, corticoides y corrección de las alteraciones electrolíticas en pacientes con diarrea y/o vómitos.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado de síndrome de lisis tumoral después del tratamiento con medicamentos que contienen lutecio-177. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y alta carga tumoral pueden tener un mayor riesgo y deben ser tratados con mayor precaución. La función renal y el balance electrolítico, deben ser evaluados al inicio y durante el tratamiento.

Normas de radioprotección

Los pacientes en tratamiento con Lutathera deben permanecer alejados de otras personas durante la administración y hasta que se alcancen los límites de emisión de radiación estipulados por la normativa vigente, habitualmente durante las 4-5 horas siguientes a la administración del medicamento. El profesional sanitario determinará el momento en el que el paciente podrá abandonar el área controlada del hospital, es decir, cuándo la exposición a radiaciones de terceros no supera los umbrales reglamentarios.

Se debe recomendar a los pacientes permanecer hidratados y orinar frecuentemente antes, el mismo día y el día después de la administración de Lutathera (p.ej. un vaso de agua cada hora) para facilitar su eliminación. También se les recomendará defecar todos los días y a utilizar laxantes, si es necesario. La orina y las heces se desecharán de conformidad con lo previsto por la normativa nacional.

Siempre que la piel del paciente no esté contaminada, como en caso de fuga del sistema de perfusión o de incontinencia urinaria, no se prevé contaminación por radiactividad en la piel ni en la masa del vómito. Sin embargo, se recomienda que cuando se efectúen exámenes convencionales con dispositivos médicos u otros instrumentos que entren en contacto con la piel (p. ej. electrocardiograma (ECG)), se observen las medidas de protección básicas, tales como usar guantes, instalar el material/electrodos antes de iniciar la perfusión del radiofármaco, cambiar el material/electrodos después de la medición y, por último, monitorizar la radiactividad del equipo después de usarlo.

Antes de que sea dado de alta, se debe instruir al paciente en las reglas y conductas de radioprotección necesarias que deberá seguir al interactuar con personas con las que conviva y otras personas, además de las precauciones generales que debe seguir en sus actividades diarias después del tratamiento (que se explican en el párrafo siguiente y en el prospecto) para minimizar la exposición a la radiación para otros.

Después de cada administración se debe considerar el cumplimiento de las siguientes recomendaciones generales junto con los procedimientos y la normativa nacional, local e institucional:

- El contacto estrecho (menos de un metro) con otras personas se debe limitar durante 7 días.
- Para niños y/o mujeres embarazadas, el contacto estrecho (menos de un metro) estará limitado a menos de 15 minutos diarios durante 7 días.
- Los pacientes deben dormir en una habitación separada de otras personas durante 7 días.
- Los pacientes deben dormir en una habitación separada de niños y/o mujeres embarazadas durante 15 días.

Medidas recomendadas en caso de extravasación

Es necesario utilizar guantes impermeables desechables. La perfusión del medicamento se debe detener de inmediato y se retirará la vía de administración (catéter, etc.). Se informará al médico nuclear y al radiofarmacéutico.

Todos los materiales para la administración se conservarán con el objetivo de medir la radiactividad residual y la actividad administrada realmente y se determinará la dosis absorbida. El área de la extravasación se delimitará con un rotulador indeleble y, si es posible, se tomará una fotografía. También se recomienda registrar la hora de la extravasación y el volumen extravasado estimado.

Para proseguir la perfusión de Lutathera es imprescindible utilizar un catéter nuevo que, a ser posible, se insertará en un acceso venoso en el brazo contralateral.

No puede administrarse ningún otro medicamento en el mismo lado en el que se ha producido la extravasación.

Para acelerar la distribución del medicamento y prevenir su estancamiento en el tejido, se recomienda incrementar el flujo sanguíneo elevando el brazo afectado. Dependiendo del caso, se considerará la

posibilidad de aspirar el líquido extravasado, inyectar una solución de lavado de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o aplicar compresas calientes o una almohadilla térmica en la zona de la perfusión para acelerar la vasodilatación.

Los síntomas se deben tratar, especialmente la inflamación y/o dolor. Dependiendo de la situación, el médico nuclear informará al paciente de los riesgos asociados al daño causado por la extravasación, y le asesorará respecto a su posible tratamiento y necesidades de seguimiento. El área de la extravasación se controlará hasta que el paciente reciba el alta hospitalaria. Dependiendo de la gravedad, el episodio se declarará como reacción adversa.

Pacientes con incontinencia urinaria

Durante los 2 días siguientes a la administración de este medicamento, se tomarán precauciones especiales en los pacientes con incontinencia urinaria, para evitar la dispersión de la contaminación radiactiva. Esto incluye la manipulación de todos los materiales posiblemente contaminados con orina.

Pacientes con metástasis cerebrales

No se dispone de datos de eficacia en pacientes con metástasis cerebrales conocidas, por lo que en estos pacientes se debe evaluar el cociente beneficio-riesgo individual.

Neoplasias malignas secundarias

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cánceres y la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede conducir a una incidencia más elevada de cáncer y de mutaciones. En todos los casos es necesario garantizar que los riesgos de la exposición a la radiación son inferiores a los de la propia enfermedad.

Otros pacientes con factores de riesgo

Los pacientes que presentan alguna de las condiciones mencionadas a continuación son más proclives a desarrollar reacciones adversas. Por consiguiente, se recomienda una supervisión más frecuente de estos pacientes durante el tratamiento. En caso de toxicidad modificadora de la dosis ver Tabla 3.

- Metástasis óseas;
- Terapias radiometabólicas oncológicas previas con compuestos ^{131}I o cualquier otra terapia en la que se utilicen fuentes radiactivas no encapsuladas;
- Antecedentes de otros tumores malignos a no ser que se considere que el paciente ha estado en remisión durante al menos 5 años.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la última dosis de Lutathera (ver sección 4.6).

Se debe aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la última dosis de Lutathera (ver sección 4.6).

Advertencias específicas y precauciones relacionadas con la solución de aminoácidos coadministrada como protector renal

Hiperpotasemia

En pacientes que están recibiendo arginina y lisina se puede producir un aumento transitorio de los niveles de potasio séricos, que por lo general vuelven a la normalidad dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la perfusión de aminoácidos. Los pacientes con aclaramiento de creatinina bajo pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia transitoria (ver “toxicidad renal” en sección 4.4).

Se deben analizar los niveles de potasio sérico antes de cada administración de la solución de aminoácidos. En caso de hiperpotasemia, se deben controlar los antecedentes de hiperpotasemia del paciente y la medicación concomitante. En consecuencia, la hiperpotasemia se debe corregir antes de comenzar la perfusión.

En caso de hiperpotasemia preexistente clínicamente significativa, se debe realizar un segundo control antes de la perfusión de la solución aminoácidos para confirmar que la hiperpotasemia se ha corregido satisfactoriamente. Se debe vigilar estrechamente al paciente para detectar signos y síntomas de hiperpotasemia, p.ej. disnea, debilidad, entumecimiento, dolor torácico y manifestaciones cardíacas (alteraciones en la conducción y arritmias cardíacas). Se debe realizar un electrocardiograma (ECG) antes de dar de alta al paciente.

Se deben monitorizar signos vitales durante la perfusión independientemente de los niveles basales de potasio sérico. Se debe animar a los pacientes para que se mantengan hidratados y orinen frecuentemente antes, durante el mismo día y en el día después de la administración (p.ej. un vaso de agua cada hora) para facilitar la eliminación del exceso de potasio sérico.

En caso de que se desarrollen síntomas de hiperpotasemia durante la perfusión de aminoácidos, se deben tomar las medidas correctivas adecuadas. En caso de hiperpotasemia sintomática grave se debe considerar la interrupción de la perfusión de la solución de aminoácidos teniendo en cuenta el beneficio-riesgo de la protección renal frente a la hiperpotasemia aguda.

Insuficiencia cardíaca

Debido a la posibilidad de complicaciones clínicas relacionadas con la sobrecarga de volumen, se debe tener precaución con el uso de arginina y lisina en pacientes con insuficiencia cardíaca grave definida como clase III o clase IV en la clasificación de la NYHA (New York Heart Association). Los pacientes con insuficiencia cardíaca grave definida como clase III o clase IV en la clasificación de la NYHA sólo se deben tratar después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo, teniendo en cuenta el volumen y la osmolalidad de la solución de aminoácidos.

Acidosis metabólica

Se ha observado acidosis metabólica con soluciones de aminoácidos complejas administradas como parte de los protocolos de nutrición parenteral total (NPT). Las variaciones en el equilibrio ácido-base alteran el balance del potasio extracelular-intracelular y el desarrollo de acidosis puede estar asociado con un aumento rápido en el potasio plasmático.

Advertencias específicas

Contenido en sodio

Este medicamento contiene hasta 3,5 mmol (81,1 mg) de sodio por vial, equivalente al 4% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Para consultar las precauciones sobre el peligro ambiental, ver sección 6.6.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Análogos de somatostatina

La somatostatina y sus análogos se unen de manera competitiva a los receptores de la somatostatina y pueden interferir en la eficacia de Lutathera. Por consiguiente, se evitará la administración de análogos de la somatostatina de acción prolongada en los 30 días anteriores a la administración de este medicamento. Si es necesario, puede tratarse al paciente con análogos de la somatostatina de acción corta hasta 24 horas antes de la administración de Lutathera.

Glucocorticoides

Existen indicios de que los glucocorticoides pueden inducir un descenso de los receptores de somatostatina del subtipo 2 (SSTR2). En consecuencia, como precaución, se evitará la administración repetida de dosis altas de glucocorticoides durante el tratamiento con Lutathera. En los pacientes con antecedentes de uso crónico de glucocorticoides se evaluará cuidadosamente si la expresión del receptor de la somatostatina es suficiente. Se desconoce si el uso intermitente de glucocorticoides para la prevención de las náuseas y vómitos durante la administración de Lutathera puede inducir un descenso de los receptores SSTR2. Como medida de precaución, también deben evitarse los glucocorticoides como tratamiento antiemético preventivo. En caso de que los tratamientos administrados para la prevención de náuseas y vómitos antes de la perfusión de la solución de aminoácidos demuestren ser insuficientes, se puede usar una dosis única de glucocorticoides, siempre y cuando no se administre antes del inicio de la perfusión de Lutathera o en la hora siguiente a su finalización.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el periodo es muy irregular, etc.), deben ofrecerse a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiación ionizante (si existiesen). Antes de usar Lutathera, se debe descartar el embarazo mediante una prueba adecuada/validada.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Lutathera puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la última dosis de Lutathera.

Se debe aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la última dosis de Lutathera.

Embarazo

No se han realizado estudios de función reproductiva en animales con lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida.

Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas también implican una dosis de radiación para el feto. El uso de Lutathera está contraindicado en caso de embarazo confirmado, sospecha de embarazo o cuando no se ha descartado un embarazo, debido al riesgo asociado a la radiación ionizante (ver sección 4.3). Se debe advertir a las mujeres embarazadas del riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante asociado con la radiación ionizante.

La lactancia materna se evitará durante el tratamiento con este medicamento. Se debe interrumpir la lactancia si fuera necesario el tratamiento con Lutathera durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos de Lutathera sobre la fertilidad de hombres y mujeres. La radiación ionizante de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida podría producir efectos tóxicos temporales en las gónadas femeninas y masculinas. Si el paciente desea tener hijos después del tratamiento, se recomienda realizar una consulta genética. Antes del tratamiento, se puede comentar la posibilidad de crioconservación del esperma u óvulos como opción para los pacientes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lutathera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, antes de conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta el estado general del paciente y los posibles efectos adversos del tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Lutathera está basado en los datos conjuntos de pacientes de estudios clínicos (ensayo de fase III NETTER-1 y pacientes holandeses del ensayo de fase I/II Erasmus), así como en los datos del estudio de fase II NETTER-P y de programas de uso compasivo.

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes que recibían tratamiento con Lutathera fueron las náuseas y vómitos, que se observaron al inicio de la perfusión en el 58,9% y el 45,5% de los pacientes, respectivamente. La causalidad de las náuseas y vómitos se confunde por el efecto emético de la solución de aminoácidos que se administra concomitantemente con fines de protección renal.

Dada la toxicidad para la médula ósea de Lutathera, los efectos adversos más previsibles fueron las toxicidades hematológicas: trombocitopenia (25%), linfopenia (22,3%), anemia (13,4%) y pancitopenia (10,2%).

Otros efectos adversos notificados muy frecuentemente fueron fatiga (27,7%) y disminución del apetito (13,4%).

En el análisis final del NETTER-1 después de una mediana de seguimiento de 76 meses de duración en cada grupo del estudio, el perfil de seguridad permaneció consistente con el notificado con anterioridad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se muestran en Tabla 5 por frecuencia y clase de órgano o sistema (COS) MedDRA. Las frecuencias se clasifican del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5 Frecuencia de reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos y la farmacovigilancia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Conjuntivitis Infección de vías respiratorias Cistitis Neumonía Herpes zóster Herpes zóster oftálmico Gripe Infecciones estafilocócicas Bacteriemia estreptocócica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Citopenia refractaria con displasia multilineal (síndrome mielodisplásico)	Leucemia mieloide aguda Leucemia aguda Leucemia mielomonocítica aguda	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ² Linfopenia ³ Anemia ⁴ Pancitopenia	Leucopenia ⁵ Neutropenia ⁶	Citopenia refractaria con displasia unilineal Anemia nefrogénica Fallo medular óseo Púrpura trombocitopénica	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo secundario	Hipotiroidismo Diabetes mellitus Crisis carcinóide Hiperparatiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hiperglucemia Deshidratación Hipomagnesemia Hiponatremia	Hipoglucemia Hipernatremia Hipofosfatemia Síndrome de lisis tumoral Hipercalcemia Hipocalcemia Hipoalbuminemia Acidosis metabólica	
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño	Ansiedad Alucinaciones Desorientación	
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Disgeusia Cefalea ¹⁰ Letargo Síncope	Hormigueo Encefalopatía hepática Parestesia Parosmia Somnolencia Compresión medular espinal	
Trastornos oculares			Trastornos oculares	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardíacos		Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Fibrilación auricular Palpitaciones Infarto de miocardio Angina de pecho Shock cardiogénico	
Trastornos vasculares		Hipertensión ⁷ Enrojecimiento Sofocos Hipotensión	Vasodilatación Frialdad periférica Palidez Hipotensión ortostática Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Dolor orofaríngeo Derrame pleural Aumento de esputo Sensación de asfixia	

Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos	Distensión abdominal Diarrea Dolor abdominal Estreñimiento Dolor en la parte superior del abdomen Dispepsia Gastritis	Sequedad bucal Flatulencia Ascitis Dolor gastrointestinal Estomatitis Rectorragia Malestar abdominal Obstrucción intestinal Colitis Pancreatitis aguda Hemorragia rectal Melena Dolor en la parte inferior del abdomen Hematemesis Ascitis hemorrágica Íleo	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia ⁹	Disminución de enzimas pancreáticas Daño hepatocelular Colestasis Congestión hepática Insuficiencia hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia	Erupción Sequedad cutánea Hinchazón facial Hiperhidrosis Prurito generalizado	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético ⁸ Espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		Daño renal agudo Hematuria Insuficiencia renal Proteinuria	Leucocituria Incontinencia urinaria Disminución de la tasa de filtración glomerular Trastorno renal Insuficiencia prerrenal aguda Deterioro renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ¹	Reacción en el sitio de la inyección ¹¹ Edema periférico Dolor en el sitio de la administración Escalofríos Enfermedad pseudogripal	Masa en el sitio de la inyección Malestar torácico Dolor torácico Fiebre Malestar Dolor Muerte Sensación de anormalidad	
Exploraciones complementarias		Aumento de creatinina sérica Aumento de GGT* Aumento de ALT** Aumento de AST*** Aumento de FA**** sérica	Hipopotasemia Aumento de urea sérica Aumento de hemoglobina glucosilada Disminución del hematocrito Proteinuria Pérdida de peso Aumento de creatinfosfoquinasa sérica Aumento de lactato deshidrogenasa sérica Catecolaminas séricas Aumento de proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Fractura de clavícula	

Procedimientos médicos y quirúrgicos		Transfusión	Drenaje de la cavidad abdominal Diálisis Inserción de una sonda gastrointestinal Inserción de un stent Drenaje de un absceso Extracción de médula ósea Polipectomía	
Circunstancias sociales			Discapacidad física	

¹ Incluye astenia y fatiga

² Incluye trombocitopenia y disminución del recuento plaquetario

³ Incluye linfopenia y disminución del recuento linfocitario

⁴ Incluye anemia y disminución de hemoglobina

⁵ Incluye leucopenia y disminución del recuento leucocitario

⁶ Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos

⁷ Incluye hipertensión y crisis hipertensiva

⁸ Incluye artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor óseo, dolor de costado, dolor torácico musculoesquelético y dolor de cuello

⁹ Incluye aumento de bilirrubina sérica e hiperbilirrubinemia

¹⁰ Incluye cefalea y migraña

¹¹ Incluye reacción en el sitio de la inyección, hipersensibilidad en el sitio de la inyección, induración en el sitio de la inyección e hinchazón en el sitio de la inyección

* Gamma-glutamyl transferasa

** Alanina aminotransferasa

*** Aspartato aminotransferasa

**** Fosfatasa alcalina

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

La mayor parte de la toxicidad leve/moderada en la médula ósea (mielo/hematotoxicidad) se manifestó con reducciones reversibles / transitorias en el hemograma que afecta a todos los linajes (citopenias en todas las combinaciones, es decir, pancitopenia, bicitopenias, monocitopenias aisladas – anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia). A pesar de la importante disminución selectiva de linfocitos B observada, después de la terapia radionuclídica de receptores peptídicos (PRRT) no hay un aumento del porcentaje de complicaciones infecciosas. Se han comunicado casos de patologías hematológicas irreversibles, es decir, neoplasias sanguíneas premalignas y malignas (es decir, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda, respectivamente) después del tratamiento con Lutathera.

En NETTER-1, el nadir de plaquetas se produjo a una mediana de 5,1 meses después de la primera dosis. De los 59 pacientes que desarrollaron trombocitopenia, el 68% recuperó los niveles de plaquetas basales o normales. La mediana del tiempo hasta la recuperación de plaquetas fue de 2 meses. Quince de los diecinueve pacientes en los que no se documentó la recuperación plaquetaria tuvieron recuentos de plaquetas postnadir.

Toxicidad renal

Lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida se excreta por vía renal.

La tendencia de deterioro progresivo de la función de filtración glomerular a largo plazo demostrada en estudios clínicos confirma que la nefropatía relacionada con Lutathera es una enfermedad renal crónica que se desarrolla progresivamente durante meses o años después de la exposición. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se recomienda realizar una evaluación del cociente beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con Lutathera. Para consultar más detalles, ver sección 4.2 (Tabla 3 y subsección “Insuficiencia renal”) y sección 4.4. El empleo de Lutathera está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min (ver sección 4.3).

Crisis hormonales neuroendocrinas

En muy pocos casos se han observado crisis hormonales relacionadas con la liberación de sustancias bioactivas (probablemente debidas a la lisis de células del tumor neuroendocrino) que se resolvieron con un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.4).

Población pediátrica

De acuerdo con la literatura publicada y los datos clínicos de 11 adolescentes con TNE-GEP positivos al receptor de somatostatina, feocromocitoma o paraganglioma (PPGL) incluidos en el estudio NETTER-P, no se han notificado nuevas señales de seguridad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis es improbable con Lutathera, puesto que este medicamento se suministra como un producto para una sola dosis y listo para usar que contiene una cantidad de radiactividad predefinida y se administra por personas autorizadas para manipular radiofármacos después de la evaluación del paciente por un médico cualificado. En caso de sobredosis, es previsible un aumento de la frecuencia de reacciones adversas por radiotoxicidad.

En el caso de la administración de una sobredosis de radiación con Lutathera, la dosis absorbida por el paciente debe reducirse en lo posible aumentando la eliminación del radionúclido del organismo mediante micción frecuente o mediante diuresis forzada y micción frecuente durante las 48 horas siguientes a la perfusión. Podría ser de utilidad estimar la dosis efectiva que se ha aplicado.

Durante las 10 semanas siguientes, cada semana deben realizarse los siguientes controles analíticos:

- Monitorización hematológica: recuento de leucocitos con recuento diferencial, plaquetas y hemoglobina
- Monitorización bioquímica: creatinina sérica y glucemia

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Radiofármacos terapéuticos, Otros radiofármacos terapéuticos, código ATC: V10XX04

Mecanismo de acción

Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida tiene una alta afinidad por los receptores de la somatostatina del subtipo 2 (SSTR2). Se fija a las células malignas que sobre expresan SSTR2.

Lutecio-177 es un radionúclido que emite radiación β^- con una penetración tisular máxima de 2,2 mm (penetración media de 0,67 mm), produciendo la muerte de las células tumorales diana con un efecto limitado en las células normales vecinas.

Efectos farmacodinámicos

A la concentración empleada (unos 10 $\mu\text{g/ml}$ en total, para las formas libre y radiomarcada), el péptido oxodotreotida no ejerce ningún efecto farmacodinámico clínicamente relevante.

Eficacia clínica y seguridad

NETTER-1

El estudio de fase III NETTER-1 fue un estudio multicéntrico estratificado, abierto, aleatorizado, controlado con comparador y de grupos paralelos en el que se comparó el tratamiento con Lutathera (4 dosis de 7 400 MBq, una dosis cada 8 semanas [± 1 semana]) administradas de forma conjunta con una solución de aminoácidos y el mejor tratamiento sintomático (octreotida de liberación y acción prolongada [LAR] 30 mg después de cada dosis de Lutathera y cada 4 semanas después de completar el tratamiento con Lutathera para el control sintomático, sustituida por octreotida de acción corta en el intervalo de 4 semanas anterior a la administración de Lutathera) con dosis altas de octreotida LAR (60 mg cada 4 semanas) en pacientes con tumores carcinoides del intestino medio, positivos al receptor de la somatostatina, progresivos e inoperables. La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1), basándose en la evaluación de un comité revisor independiente ciego (BIRC). Las variables secundarias de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión del tumor (TPT), la seguridad y tolerabilidad del medicamento y la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS).

En la fecha del análisis inicial, 229 pacientes fueron aleatorizados para recibir Lutathera (n=116) o la dosis alta de octreotida LAR (n=113). La demografía y las características basales de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento, con una mediana de edad de 64 años y un 82,1% de pacientes de raza blanca en la población general.

En la fecha del análisis inicial de la SLP (fecha de corte de datos 24 de julio de 2015), el número de progresiones de la enfermedad o muerte confirmadas a nivel central fue de 21 acontecimientos en el grupo de Lutathera y 70 en el grupo de la dosis alta de octreotida LAR (Tabla 6). La diferencia en la SLP entre los grupos de tratamiento fue significativa ($p < 0,0001$). En la fecha de corte, no se había alcanzado la mediana de SLP con Lutathera, mientras que la mediana de SLP en el grupo con la dosis alta de octreotida LAR fue de 8,5 meses. El cociente de riesgo (hazard ratio, HR) con el grupo de Lutathera comparado con el grupo con la dosis alta de octreotida LAR fue de 0,18 (IC 95 %: 0,11; 0,29), lo que indica una reducción del 82% del riesgo de progresión de la enfermedad o fallecimiento a favor del grupo con Lutathera.

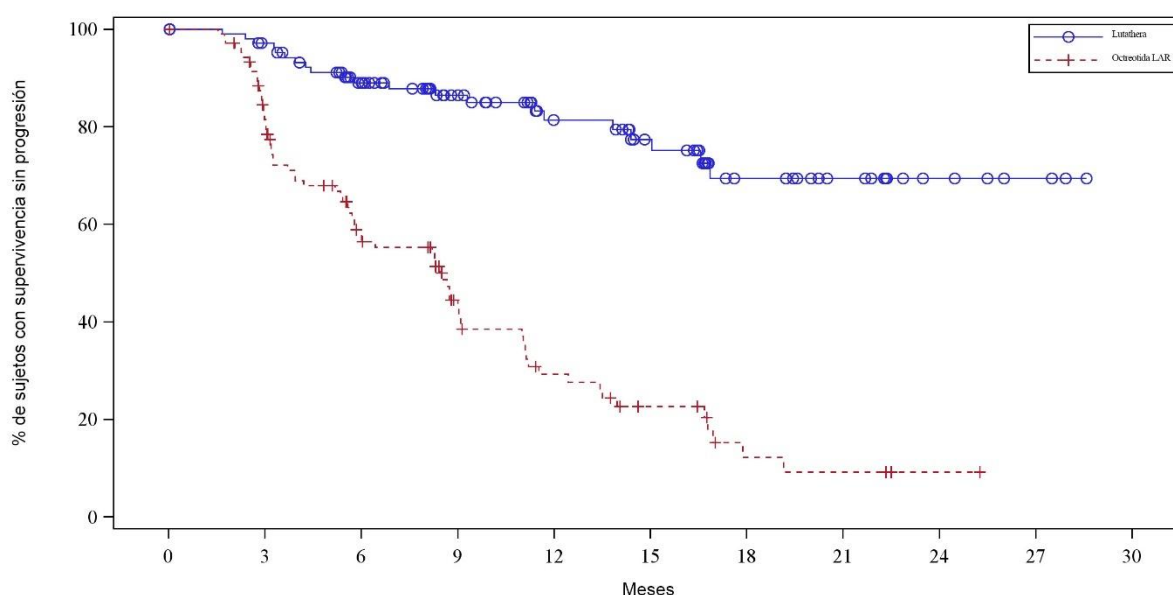
Tabla 6 SLP observada en el estudio de fase III NETTER-1 en pacientes con tumores carcinoides progresivos del intestino medio - fecha de corte de datos 24 de julio de 2015 (grupo de análisis completo [FAS], N=229)

	Tratamiento	
	Lutathera y octreotida LAR	Dosis alta de octreotida LAR
N	116	113
Pacientes que presentaron acontecimientos	21	70
Pacientes censurados	95	43
Mediana en meses (IC 95 %)	No alcanzada	8,5 (5,8; 9,1)
Valor de p de la prueba de rangos logarítmicos	<0,0001	
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95 %)	0,177 (0,108 - 0,289)	

N: número de pacientes, IC: intervalo de confianza.

El gráfico de Kaplan-Meier de la SLP en el grupo de análisis completo (FAS) en la fecha de corte de datos: 24 de julio de 2015 se muestra en Figura 2.

Figura 2 Curvas de Kaplan Meier de SLP para pacientes con tumores carcinoides progresivos del intestino medio - (Estudio de fase III NETTER-1; FAS, N=229)



En la fecha de corte de datos del análisis estadístico a posteriori (fecha de corte 30 de junio de 2016) incluyendo dos pacientes adicionales aleatorizados (N=231), el número de progresiones de la enfermedad confirmadas a nivel central o fallecimientos fue de 30 acontecimientos en el grupo de Lutathera y 78 acontecimientos en el grupo con la dosis alta de octreotida LAR (Tabla 7). Hubo una diferencia significativa ($p < 0,0001$) entre grupos de tratamiento en cuanto a la SLP. La mediana de SLP fue de 28,4 meses con Lutathera mientras que la mediana de SLP con la dosis alta de octreotida LAR fue de 8,5 meses. El cociente de riesgo (hazard ratio) para el grupo con Lutathera en comparación con el de la dosis alta de octreotida LAR fue de 0,21 (IC 95%: 0,14; 0,33), lo que indica una reducción del 79 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o fallecimiento a favor del grupo con Lutathera.

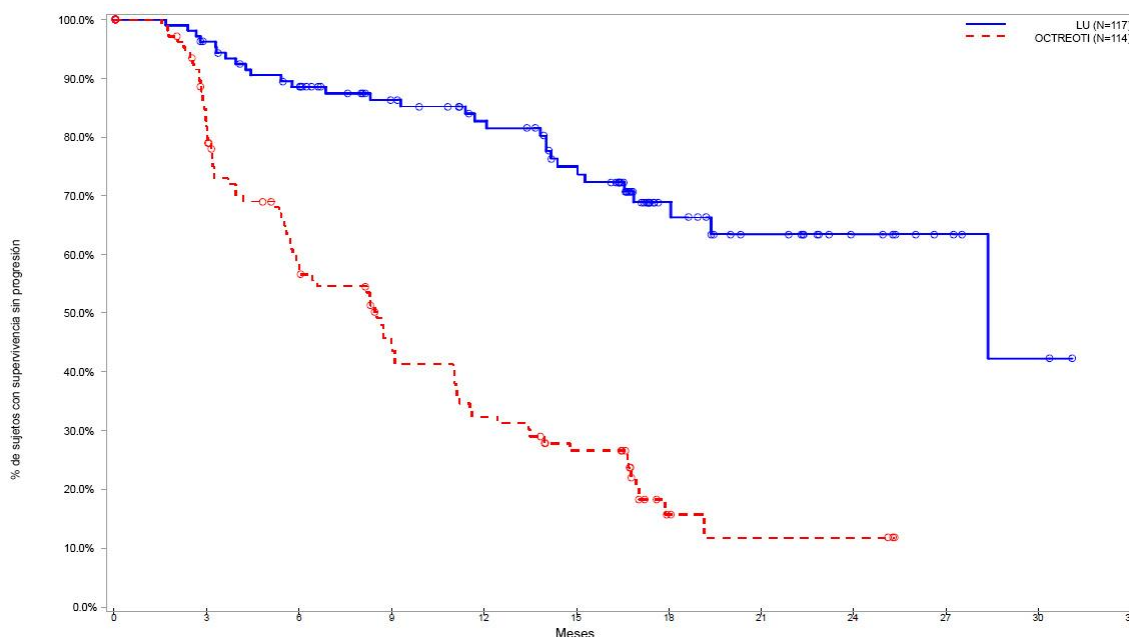
Tabla 7 SLP observada en el estudio de fase III NETTER-1 en pacientes con tumores carcinoides progresivos del intestino medio – fecha de corte de datos: 30 de junio de 2016 (FAS, N=231)

	Tratamiento	
	Lutathera y octreotida LAR	Dosis alta de octreotida LAR
N	117	114
Pacientes con acontecimientos	30	78
Pacientes censurados	87	36
Mediana en meses (IC 95 %)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valor de p en el test de rangos logarítmicos	<0,0001	
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95 %)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: número de pacientes, IC: intervalo de confianza.

El gráfico de Kaplan-Meier de la SLP para el FAS en la fecha de corte de datos de 30 de junio de 2016 se muestra en la Figura 3.

Figura 3 Curvas de Kaplan Meier de la SLP para pacientes con tumores carcinoides progresivos del intestino medio – fecha de corte de datos 30 de junio de 2016 (NETTER-1 estudio de fase III; FAS, N=231)

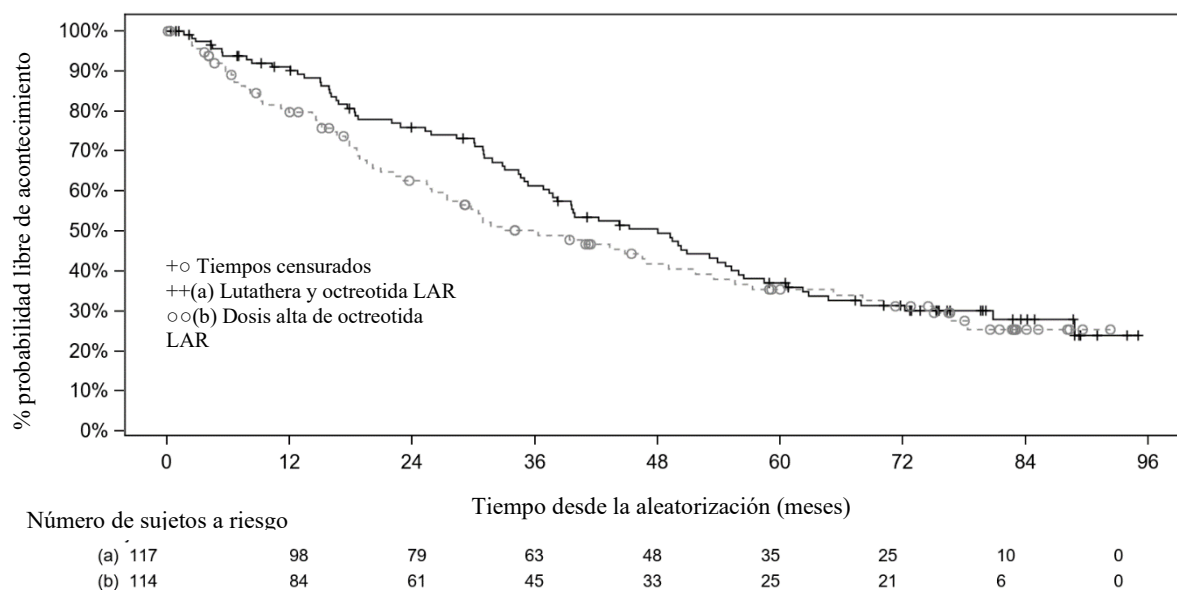


En la fecha del análisis intermedio de la supervivencia global (SG) (fecha de corte 24 de julio de 2015), hubo 17 muertes en el grupo de Lutathera y 31 en el grupo de octreotida LAR a dosis alta, con un cociente de riesgo (hazard ratio, HR) de 0,459 (99,9915% IC: 0,140; 1,506) a favor del grupo con Lutathera. La mediana de SG no se alcanzó en el grupo de Lutathera en la fecha de corte, mientras que para el grupo con la dosis alta de octreotida LAR fue de 27,4 meses. Los resultados de SG intermedios no alcanzaron significancia estadística. Una actualización realizada alrededor de un año más tarde (fecha de corte 30 de junio de 2016) que incluyó dos pacientes adicionales aleatorizados (N=231) mostró una tendencia similar, con 28 muertes en el grupo de Lutathera y 43 en el grupo de octreotida LAR a dosis alta, obteniéndose un HR de 0,536 a favor del grupo con Lutathera. La mediana de SG sí se alcanzó en el grupo de Lutathera en la fecha de corte mientras que fue de 27,4 meses en el grupo de octreotida LAR a dosis alta.

En la fecha del análisis final de SG, que se realizó 5 años después de que el último paciente fuese aleatorizado (N=231, fecha de corte 18 de enero de 2021), la duración de la mediana de seguimiento fue de 76 meses para cada grupo del estudio. Hubo 73 muertes en el grupo de Lutathera (62,4%) y 69 muertes en el grupo con octreotida LAR a dosis alta (60,5%) con un HR de 0,84 (IC 95%: 0,60; 1,17; $p=0,3039$, prueba de rango logarítmico bilateral no estratificada) a favor del grupo con Lutathera. La mediana de SG se prolongó con una extensión clínicamente relevante de 11,7 meses en pacientes aleatorizados en el grupo de Lutathera en comparación con los pacientes aleatorizados en el grupo de octreotida LAR a dosis altas con una mediana de SG de 48,0 meses (IC 95%: 37,4; 55,2) y 36,3 meses (IC 95%: 25,9; 51,7) respectivamente. Los resultados finales de SG no alcanzaron la significación estadística. En el grupo de octreotida LAR a dosis alta, 22,8% de los pacientes recibieron posteriormente terapia con radioligandos (incluyendo lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida) dentro de los 24 meses de la aleatorización, y 36% de los pacientes recibieron posteriormente terapia con radioligandos al final de la fecha de corte de la SG, lo que junto con otros factores puede haber influido en la SG de este subgrupo de pacientes.

El gráfico de Kaplan-Meier de la SG para el FAS en la fecha de corte de datos de 18 de enero de 2021 se muestra en la Figura 4.

Figura 4 Curvas de Kaplan Meier de la SG para pacientes con tumores carcinoides progresivos del intestino medio – fecha de corte de datos 18 de enero de 2021 (NETTER-1 estudio de fase III; FAS, N=231)



Debido a que los riesgos no eran proporcionales, se realizó un análisis de sensibilidad adicional (tiempo de supervivencia media restringido) en la fecha del análisis final de SG para estimar el efecto del tratamiento (Tabla 8). A los 60 meses después de la aleatorización, el beneficio de SG media fue de 5,1 meses (IC 95%: -0,5; 10,7) más en el grupo de Lutathera en comparación con el grupo de octreotida LAR a dosis alta.

Tabla 8 SG por tiempo de supervivencia media restringido (TSMR) observado en el estudio de fase III NETTER-1 en pacientes con tumores carcinoides progresivos del intestino medio (FAS, N=231)

		Lutathera y octreotida LAR N=117	Dosis alta de octreotida LAR N=114
24 meses	Muertes, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	TSMR (IC 95%)	21,2 (20,2-22,3)	19,3 (18,0 - 20,7)
	Diferencia (IC 95%)	1,9 (0,1-3,6)	
36 meses	Muertes, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	TSMR (IC 95%)	29,7 (27,7-31,6)	26,0 (23,7-28,3)
	Diferencia (IC 95%)	3,7 (0,7-6,7)	
48 meses	Muertes, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	TSMR (IC 95%)	36,2 (33,4- 39,0)	31,5 (28,3-34,8)
	Diferencia (IC 95%)	4,6 (0,3-8,9)	
60 meses	Muertes, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	TSMR (IC 95%)	41,2 (37,6-44,9)	36,1 (31,9-40,4)
	Diferencia (IC 95%)	5,1 (-0,5-10,7)	

La Calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) se evaluó mediante el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) (instrumento genérico) y su módulo para tumores neuroendocrinos (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Los resultados indican una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud general hasta la semana 84, de los pacientes en el grupo con tratamiento con Lutathera en comparación con el grupo de los pacientes con dosis altas de octreotida LAR.

ERASMUS

El estudio de fase I/II Erasmus fue un estudio unicéntrico, abierto y de un solo grupo para evaluar la eficacia de Lutathera (4 dosis de 7 400 MBq cada una, administrada cada 8 semanas) administrado de forma conjunta con una solución de aminoácidos a pacientes con tumores positivos al receptor de la somatostatina. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 59 años. La mayoría de pacientes eran holandeses (811), y los restantes (403) eran residentes de varios países europeos y no europeos. El análisis principal incluyó 811 pacientes holandeses con diferentes tipos de tumores neuroendocrinos positivos al receptor de la somatostatina (TNEs). La TRO (incluidas la respuesta completa [RC] y la respuesta parcial [RP] de acuerdo a los criterios RECIST) y la duración de la respuesta (DR) en la población holandesa con TNE gastroenteropancreáticos (GEP) y bronquiales (360 pacientes) y por tipo de tumor se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9 Mejor respuesta, TRO y DR en el estudio de fase I/II Erasmus en pacientes holandeses con TNE GEP y bronquiales – (FAS, N=360)

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

RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial; EE = enfermedad estable; TRO = Tasa de respuesta objetiva (RC+RP); DR = Duración de la respuesta

* Incluye intestino anterior, intestino medio e intestino posterior; ** TNE del intestino anterior no bronquiales ni pancreáticos

Las medianas generales de SLP y SG en la población holandesa con TNE GEP y bronquiales y por tipo de tumor se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10 SLP y SG observadas en el estudio de fase I/II en pacientes holandeses con TNE GEP y bronquiales – (FAS, N=360)

		SLP Tiempo (meses)			SG Tiempo (meses)		
		Median a	IC 95 %		Median a	IC 95 %	
Todos TNEs*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronquial	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancreático	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Intestino anterior**	12	43,9	10,9	ND	NR	21,3	ND
Intestino medio	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Intestino posterior	13	29,4	18,9	35,0	NR	ND	ND

SLP = Supervivencia libre de progresión; SG = Supervivencia global; ND=No detectado, NR=No alcanzado

* Incluye intestino anterior, intestino medio e intestino posterior; ** TNE del intestino anterior no bronquiales ni pancreáticos

En el estudio de fase I/II Erasmus 188 pacientes (52 %) recibieron y 172 (48 %) no recibieron octreotida LAR concomitante durante el tratamiento con Lutathera. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SLP entre el subgrupo de pacientes que no recibió octreotida LAR (25,5 meses [IC 95 % 22,8; 30,6]) y el subgrupo que recibió tratamiento concomitante con octreotida LAR (30,9 meses [IC 95 % 25,6; 34,8]) ($p=0,747$).

Población pediátrica

NETTER-P

El estudio NETTER-P de fase II fue un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo para evaluar la seguridad y la dosimetría de Lutathera en adolescentes de 12 a menos de 18 años con TNE-GEP o PPGL positivos al receptor de somatostatina. El tratamiento consistió en 4 dosis de Lutathera de 7 400 MBq (200 mCi), una dosis cada 8 semanas (± 1 semana), administradas junto con una solución de aminoácidos al 2,5 % de arginina y 2,5 % de lisina.

Las variables primarias incluyeron la medición de las dosis de radiación absorbidas en los órganos diana (ver la sección 11) y la incidencia de reacciones adversas y toxicidades de laboratorio tras la primera administración de Lutathera en la población combinada de pacientes con TNE-GEP y PPGL. Todos los criterios de valoración de eficacia fueron exploratorios.

En el momento del análisis inicial (fecha de corte 12 de marzo de 2024), se habían incluido 11 pacientes con tumores positivos al receptor de somatostatina, 4 con TNE-GEP y 7 con PPGL. Los pacientes tenían una mediana de edad de 15 años (rango: 13 a 17 años), 6 eran mujeres. El número medio de ciclos de Lutathera administrados fue de 3,6 ($\pm 0,9$), con 9 pacientes (4 TNE-GEP, 5 PPGL) que recibieron 4 ciclos, 1 paciente con PPGL que recibió 3 ciclos y 1 paciente con PPGL que recibió 1 ciclo de Lutathera. De acuerdo con los criterios de modificación de dosis del protocolo del NETTER-P, se implementó una reducción de la dosis del 50% en 2 pacientes con PPGL después del primer ciclo debido a que la dosis absorbida acumulada estimada para el riñón superó los 29 Gy.

De los 4 pacientes con TNE-GEP, dos tenían tumores G1 y dos tenían tumores G2. Todos los pacientes con TNE-GEP tenían enfermedad metastásica. Los 4 pacientes con TNE-GEP se sometieron a cirugía y recibieron una línea o más de tratamientos antineoplásicos previos. Todos los pacientes con PPGL, incluidos 5 pacientes con paraganglioma extraadrenal y 2 pacientes con feocromocitoma adrenal, tenían enfermedad metastásica. Dos de estos pacientes se habían sometido previamente a una nefrectomía unilateral. Seis de los pacientes con PPGL habían recibido tratamiento antineoplásico previo.

En el momento del análisis inicial (fecha de corte: 12 de marzo de 2024), 9 pacientes (3 con TNE-GEP y 6 con PPGL) tenían datos de respuesta global disponibles y presentaban enfermedad estable como mejor respuesta global (BOR). Uno de los tres pacientes con TNE-GEP tuvo progresión de la enfermedad 3 meses después de la última dosis administrada y se retiró del estudio. El cuarto paciente con TNE-GEP tenía un tumor no evaluable mediante imágenes por Tomografía Computarizada/Resonancia Magnética. Uno de los pacientes con PPGL interrumpió el tratamiento por decisión médica tras el primer ciclo y permaneció en el estudio para seguimiento a largo plazo. Diez de los once pacientes permanecieron en el estudio y estaban vivos sin progresión tumoral.

El perfil general de seguridad de Lutathera en pacientes adolescentes con TNE-GEP o PPGL en el estudio NETTER-P fue consistente con el notificado en la población adulta con TNE-GEP. Sin embargo, actualmente no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en pacientes adolescentes del estudio NETTER-P.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lutathera en pacientes pediátricos menores de 18 años. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lutathera en población pediátrica desde el nacimiento hasta

menos de 12 años de edad en el tratamiento de TNE-GEP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Este medicamento se administra por vía intravenosa y su biodisponibilidad es completa e inmediata.

Distribución

En un análisis en plasma humano que se efectuó para determinar el alcance la unión a proteínas plasmáticas del compuesto no radiactivo (lutecio (^{175}Lu) oxodotreotida) se demostró que alrededor del 50 % del compuesto está unido a proteínas plasmáticas.

No se ha observado transquelación de lutecio-177 proveniente de lutecio (^{175}Lu) oxodotreotida en proteínas séricas.

Captación en los órganos

En las cuatro horas después de su administración, el patrón de distribución de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida muestra una rápida captación en los riñones, las lesiones tumorales, el hígado y el bazo, y en algunos pacientes en la hipófisis y el tiroides. La administración de forma conjunta de una solución de aminoácidos disminuye la captación renal, mejorando la eliminación de la radiactividad (ver sección 4.4). Estudios de biodistribución han mostrado que lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida es eliminado rápidamente de la sangre.

Biotransformación

El análisis de muestras de orina de 20 pacientes incluidos en el subestudio de dosimetría, farmacocinética y ECG del estudio de fase III NETTER-1 evidenció que lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida se metaboliza poco y se excreta principalmente por vía renal, como compuesto intacto.

Los análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) efectuados en muestras de orina recogidas hasta 48 horas después de la perfusión mostraron que el lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida permaneció inalterado casi el 100 % en la mayoría de las muestras analizadas (siendo el valor más bajo superior al 92 %), lo que es indicativo de que el compuesto se elimina en orina, principalmente como compuesto intacto.

Esta evidencia confirma lo que ya se había observado en el estudio de fase I/II Erasmus, en el que un análisis de HPLC de una muestra de orina recogida 1 hora después de la administración de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida de un paciente que había recibido 1,85 MBq de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida indicó que la porción principal (91 %) se excretaba sin cambios.

Estos resultados están respaldados por datos *in vitro* del metabolismo en hepatocitos humanos, en los que no se observó degradación metabólica de lutecio (^{175}Lu) oxodotreotida.

Eliminación

De acuerdo con los datos recabados en los estudios de fase I/II Erasmus y de fase III NETTER-1, lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida es excretado principalmente por vía renal: en las 24 y 48 horas siguientes a la administración, aproximadamente el 60 % y el 65 % del medicamento, respectivamente, se excretan en orina.

Población de edad avanzada

No se ha establecido el perfil farmacocinético en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años). No se dispone de datos.

Población pediátrica (12 años hasta menos de 18 años)

Se recopilaron datos farmacocinéticos de 11 adolescentes de 12 años o mayores con TNE-GEP o PPGL positivos al receptor de somatostatina, que participaron en el estudio NETTER-P, utilizando la dosis indicada para adultos. Estos datos estuvieron dentro del rango de los valores observados en adultos, con un valor medio de AUC_{inf} de 35,8 ng h/ml (CV 12,5 %), un aclaramiento medio de 6,0 l/h (CV 11,5 %) y una C_{max} media de 10,3 ng/ml (CV 5,2 %), alcanzada al finalizar la perfusión de Lutathera.

Evaluación *in-vitro* del potencial de interacción

Interacción basada en el metabolismo y el transportador

La ausencia de inhibición o inducción significativas de enzimas del CYP450 humano y la ausencia de interacciones específicas con la glucoproteína P (transportador de salida) o con los transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y BCRP en estudios preclínicos, sugiere una baja probabilidad de que Lutathera cause otras interacciones significativas metabólicas o mediadas por transportadores.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios toxicológicos realizados en ratas han demostrado que una única inyección intravenosa de hasta 4 550 MBq/kg se toleró bien, sin observarse ninguna muerte. Cuando se probó el compuesto frío (lutecio (^{175}Lu) oxodotreotida no radioactivo) administrado mediante una única inyección intravenosa a ratas y perros, a dosis de hasta 20 000 $\mu\text{g/kg}$ (ratas) y 3 200 $\mu\text{g/kg}$ (perros), el compuesto frío (lutecio (^{175}Lu) oxodotreotida no radioactivo) fue bien tolerado en ambas especies y no se observó ninguna muerte. No se observó toxicidad con cuatro administraciones repetidas, una vez cada 2 semanas, de 1 250 $\mu\text{g/kg}$ del compuesto no radiactivo en ratas y 80 $\mu\text{g/kg}$ en perros. Este medicamento no está destinado a su administración regular o continua.

No se han realizado estudios de mutagenicidad ni de carcinogenicidad a largo plazo.

Los datos de los estudios preclínicos del compuesto frío (lutecio no radiactivo (^{175}Lu) oxodotreotida) no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético
Acetato sódico
Ácido gentísico
Ácido ascórbico
Ácido pentético
Cloruro sódico
Hidróxido sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 12.

6.3 Periodo de validez

72 horas desde la fecha y hora de calibración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo).

El almacenamiento de radiofármacos debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I incoloro y transparente, cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo y sellado de aluminio.

Un vial contiene un volumen que varía desde 20,5 a 25,0 ml de solución, que corresponde a una actividad de 7 400 MBq en la fecha y hora de perfusión.

El vial está dentro de un contenedor plomado como blindaje protector.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

Advertencia general

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal autorizado en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados de manera que cumplan los requisitos tanto de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones asépticas apropiadas.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Si en cualquier momento durante la preparación de este medicamento se compromete la integridad del contenedor plomado o del vial, el producto no debe utilizarse.

La administración debe realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación del medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

Es necesario usar guantes impermeables y seguir técnicas asépticas apropiadas cuando se manipule el medicamento.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

Es probable que esta preparación resulte en una dosis de radiación relativamente alta para la mayoría de pacientes. La administración de 7 400 MBq puede suponer un riesgo medioambiental importante.

Esto puede ser motivo de preocupación para otras personas que vivan en el mismo hogar de las personas que se someten al tratamiento o para el público en general, dependiendo del nivel de actividad administrada, por consiguiente, se deben seguir las normas de radioprotección (ver sección 4.4). Deben adoptarse las precauciones apropiadas conforme a la legislación nacional en relación a la actividad eliminada por los pacientes con el fin de evitar cualquier contaminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Lutecio-177 para Lutathera se puede preparar usando dos fuentes distintas de núclidos estables (lutecio-176 o iterbio-176) lo que da lugar a una gestión diferente de los residuos. El usuario debe consultar la documentación proporcionada antes de usar Lutathera para garantizar una gestión adecuada de los residuos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1226/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/septiembre/2017
Fecha de la última renovación: 8/julio/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11. DOSIMETRÍA

En evaluaciones dosimétricas de la radiación efectuadas en ensayos clínicos se obtuvieron las siguientes conclusiones respecto al tratamiento con Lutathera:

- El órgano crítico es la médula ósea. Sin embargo, con la dosis acumulativa recomendada de Lutathera de 29 600 MBq (4 administraciones de 7 400 MBq), en el estudio de fase I/II Erasmus y el estudio de fase III NETTER-1 no se observaron correlaciones entre la toxicidad hematológica y la radiactividad total administrada o la dosis absorbida en la médula ósea.
- El riñón no es un órgano crítico si concomitantemente se administra una perfusión de una solución de aminoácidos apropiada (ver sección 4.2).

En general, los resultados de los análisis dosimétricos efectuados en el subestudio de dosimetría del estudio de fase III NETTER-1 y en el estudio de fase I/II Erasmus son concordantes e indican que la pauta posológica de Lutathera (4 administraciones de 7 400 MBq) es segura.

Tabla 11 Estimaciones de dosis absorbidas de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en el estudio de fase III NETTER-1 (Producción Olinda)

Órgano	Dosis absorbida por el órgano por unidad de actividad (mGy/MBq) (n = 20)	
	Media	EE
Glándulas adrenales	0,037	0,016
Cerebro	0,027	0,016
Mamas	0,027	0,015
Pared de la vesícula biliar	0,042	0,019
Pared del intestino delgado descendente	0,029	0,016
Intestino delgado	0,031	0,015
Pared del estómago	0,032	0,015
Pared del intestino delgado ascendente	0,032	0,015
Pared del corazón	0,032	0,015
Riñones	0,654	0,295
Hígado*	0,299	0,226
Pulmones	0,031	0,015
Músculo	0,029	0,015
Ovarios***	0,031	0,013
Páncreas	0,038	0,016
Médula roja	0,035	0,029
Células osteogénicas	0,151	0,268
Piel	0,027	0,015
Bazo	0,846	0,804
Testículos**	0,026	0,018
Timo	0,028	0,015
Tiroides	0,027	0,016
Pared de la vejiga urinaria	0,437	0,176
Útero***	0,032	0,013
Todo el organismo	0,052	0,027

* n=18 (dos pacientes excluidos debido a que la dosis absorbida en el hígado estaba sesgada por la captación de las metástasis hepáticas)

**n=11 (solo pacientes varones)

***n=9 (solo pacientes mujeres)

Las dosis de radiación para órganos específicos, que pueden no ser órganos diana del tratamiento, pueden estar influenciadas significativamente por cambios psicopatológicos inducidos por el proceso patológico. Esto se debe tener en cuenta cuando se utilice la siguiente información.

Población pediátrica

La dosimetría de lutecio (^{177}Lu) oxodotreótida en adolescentes se ha estudiado en 4 pacientes con TNE-GEP y 6 pacientes con PPGL (rango de edad: de 12 a menos de 18 años) incluidos en el estudio fase II NETTER-P. La dosimetría se recopiló para definir el perfil de biodistribución de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida y calcular la dosimetría de radiación a nivel corporal total y por órganos, con especial atención a la dosis de radiación absorbida en órganos críticos (p.ej. riñón y médula ósea).

La media y la desviación estándar (SD) de las dosis de radiación absorbida estimadas en adolescentes del estudio NETTER-P se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12 Estimaciones de dosis absorbidas de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en pacientes pediátricos de 12 años y mayores (n=10) en el estudio de fase II NETTER-P

Órgano	Dosis absorbida por el órgano por unidad de actividad (mGy/MBq)		Dosis absorbida calculada para 4 x 7,4 GBq (actividad acumulada 29.6 GBq) (Gy)		Dosis absorbida acumulada teórica (Gy)
	Media	SD	Media	SD	Min-Max
Glándulas adrenales	0,045	0,011	1,3	0,3	0,64-1,7
Cerebro	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Mamas ^a	0,018	0,005	0,5	0,2	0,37-0,75
Esófago	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,93
Ojos	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Pared de la vesícula biliar	0,030	0,010	0,9	0,3	0,48-1,5
Pared del corazón	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,92
Riñones	0,778	0,280	23,0	8,3	14-40
Colon izquierdo	0,273	0,074	8,1	2,2	4,6-12
Hígado	0,210	0,205	6,2	6,1	2,4-23
Pulmones	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,91
Células osteogénicas	0,045	0,017	1,3	0,5	0,64-2,1
Ovarios ^b	0,026	0,007	0,8	0,2	0,49-1,0
Páncreas	0,027	0,006	0,8	0,2	0,46-1,1
Hipófisis ^c	1,114	0,425	33,0	12,6	18-56
Próstata ^d	0,025	0,006	0,7	0,2	0,62-0,98
Recto	0,277	0,076	8,2	2,2	4,8-12
Médula roja (sangre) ^e	0,026	0,005	0,8	0,1	0,55-1,0
Médula roja (imagen) ^e	0,057	0,027	1,7	0,8	0,70-2,8
Colon derecho	0,156	0,041	4,6	1,2	2,7-6,5
Glándulas salivales	0,033	0,017	1,0	0,5	0,38-1,7
Intestino delgado	0,045	0,011	1,3	0,3	0,85-1,9
Bazo	0,742	0,275	22,0	8,1	8,3-34
Pared del estómago	0,026	0,006	0,8	0,2	0,44-1,0
Testículos ^d	0,020	0,005	0,6	0,1	0,50-0,81
Timo	0,022	0,006	0,6	0,2	0,39-0,88
Tiroide	0,027	0,017	0,8	0,5	0,38-2,2
Pared de la vejiga urinaria	0,552	0,089	16,4	2,6	14-20
Útero ^b	0,030	0,008	0,9	0,2	0,59-1,2
Todo el organismo	0,040	0,010	1,2	0,3	0,66-1,6

^a n=5 (solo pacientes mujeres)

^b n=6 (solo pacientes varones)

^c n=9 (3 TNE-GEP, 6 PPGL). Las estimaciones de dosimetría de la hipófisis solo se realizaron cuando se observó claramente captación hipofisaria en las imágenes planares. Debido al pequeño tamaño de la glándula hipófisis, la disponibilidad limitada para su cuantificación únicamente a partir de imágenes planares y la interferencia por actividad en la mucosa nasal, las estimaciones pueden estar asociadas a una gran incertidumbre.

^d n=4 (solo pacientes varones)

^e Las estimaciones de dosimetría de médula ósea roja se determinaron utilizando la radiactividad en sangre o mediante imágenes y escalado de una región representativa de la columna lumbar.

12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

El usuario debe consultar la documentación proporcionada antes de usar Lutathera para garantizar una gestión adecuada de los residuos (ver sección 6.6).

Instrucciones de preparación

- Utilizar una técnica aséptica y protección contra la radiación cuando se administre la solución de Lutathera. Utilizar pinzas al manipular el vial para minimizar la exposición a la radiación.
- Inspeccionar visualmente el producto bajo una pantalla blindada para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Desechar el vial si hay partículas y/o decoloración.
- Inspeccionar si el envase está dañado y utilizar un sistema de medición de la radiactividad calibrado para determinar si existe contaminación radiactiva. No utilizar el producto si la integridad del vial o del contenedor de plomo está comprometida.
- No inyectar la solución de Lutathera directamente en ninguna otra solución intravenosa.
- Confirmar la cantidad de radiactividad de Lutathera administrada al paciente con un sistema medición de la radiactividad calibrado antes y después de cada administración de Lutathera para confirmar que la cantidad real de radiactividad administrada es igual a la cantidad prevista.
- No administrar Lutathera como bolo intravenoso.
- Poco después del inicio de la perfusión, hay que controlar la emisión de radiactividad del paciente utilizando un sistema de medición de radiactividad calibrado para asegurar que se ha administrado la dosis. Durante la perfusión, la emisión de radiactividad del paciente debe aumentar de forma constante, mientras que la del vial de Lutathera debe disminuir.
- Se recomienda una monitorización cuidadosa de las constantes vitales del paciente durante la perfusión.

Métodos de administración intravenosos

Instrucciones para el método por gravedad (utilizando una pinza o una bomba de perfusión)

1. Insertar una aguja de 2,5 cm y calibre 20 (aguja corta) en el vial de Lutathera y conectar mediante un catéter a 500 ml de una solución estéril de cloruro sódico al 0,9% (utilizada para transportar la solución de Lutathera durante la perfusión). Asegurar que la aguja corta no toca la solución de Lutathera en el vial y no conectar esta aguja corta directamente al paciente. No se permite que la solución de cloruro sódico fluya hacia el vial de Lutathera antes del inicio de la perfusión de Lutathera y no se debe inyectar la solución de Lutathera directamente en la solución de cloruro sódico.
2. Insertar una segunda aguja de 9 cm, calibre 18 (aguja larga) en el vial de Lutathera, asegurando que esta aguja larga toca y está sujeta al fondo del vial de Lutathera durante toda la perfusión. Conectar la aguja larga al paciente mediante un catéter intravenoso precargado con solución estéril de cloruro sódico al 0,9% y que se utiliza para la perfusión de Lutathera en el paciente.
3. Utilizar una pinza o una bomba de perfusión para regular el flujo de la solución de cloruro sódico a través de la aguja corta hacia el vial de Lutathera. La solución de cloruro sódico que entra en el vial a través de la aguja corta transportará la solución de Lutathera desde el vial hasta el paciente a través del catéter intravenoso conectado a la aguja larga durante un total de 30 ± 10 minutos, a una velocidad de perfusión de hasta 400 ml/h. La perfusión debe iniciarse a una velocidad inferior de <100 ml/h durante los primeros 5 a 10 minutos y luego debe aumentarse dependiendo del estado venoso del paciente. Debe mantenerse una presión intravial constante durante toda la perfusión.
4. Durante la perfusión, asegurar que el nivel de la solución en el vial de Lutathera permanece constante mediante un control visual directo repetido cuando se utilice el envase transparente con protección, o utilizando un par de pinzas para manipular el vial cuando se utilice el envase de plomo.
5. Monitorizar el flujo de Lutathera del vial al paciente durante toda la perfusión.
6. Desconectar el vial de la vía con la aguja larga y sujetar con una pinza la vía con la solución de cloruro sódico una vez que el nivel de radiactividad sea estable durante al menos cinco minutos.

7. Continuar la perfusión con un flujo intravenoso de 25 ml de la solución estéril de cloruro sódico al 0,9% a través del catéter intravenoso al paciente.

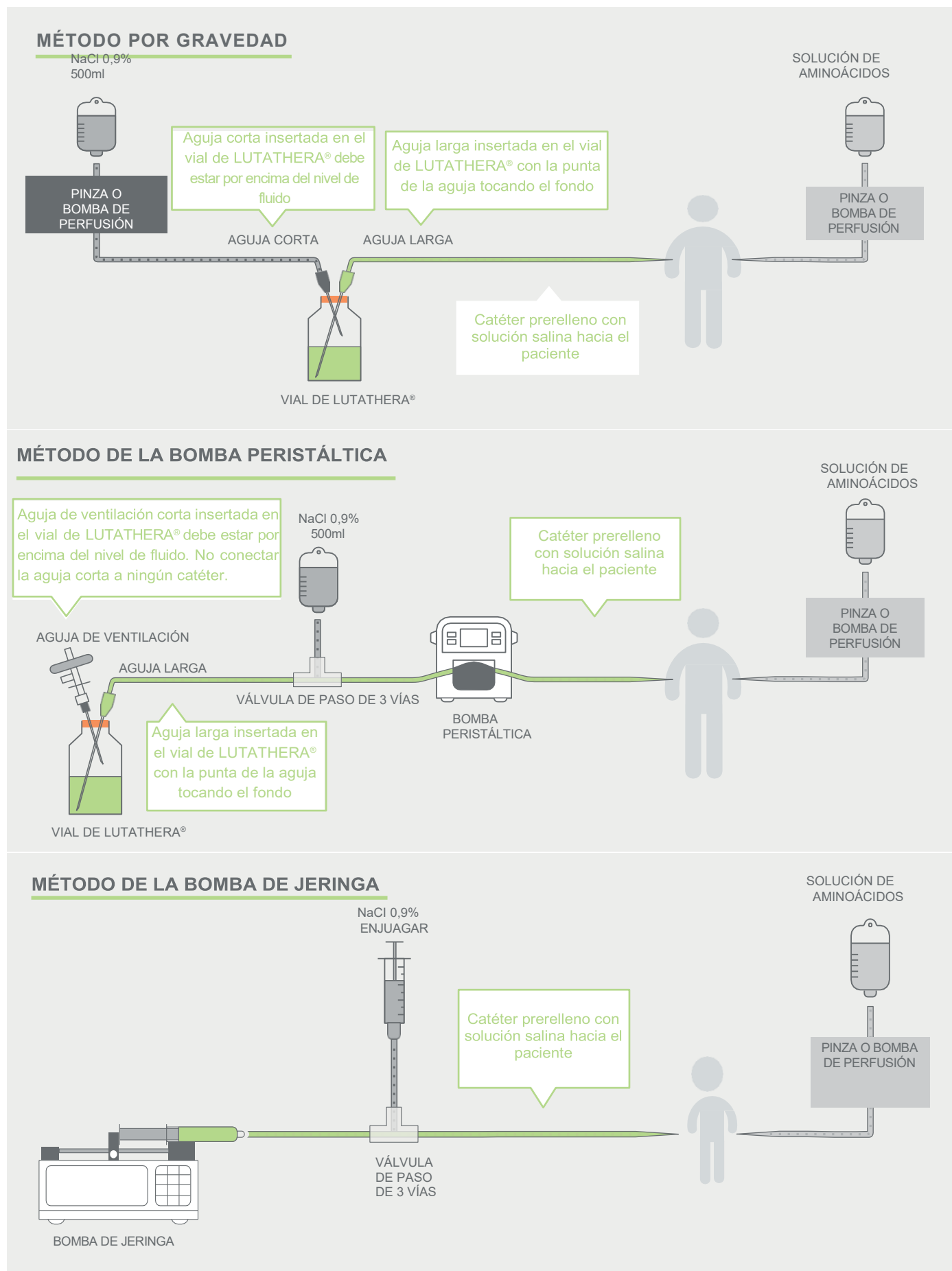
Instrucciones para el método de la bomba peristáltica

1. Insertar una aguja filtrada de 2,5 cm, calibre 20 (aguja de ventilación corta) en el vial de Lutathera. Asegurar que la aguja corta no toca la solución de Lutathera en el vial y no conectar la aguja corta directamente al paciente o a la bomba peristáltica.
2. Insertar una segunda aguja de 9 cm, calibre 18 (aguja larga) en el vial de Lutathera, asegurando que la aguja larga toca y está sujeta al fondo del vial de Lutathera durante toda la infusión. Conecte la aguja larga y una solución estéril de cloruro sódico al 0,9% a una válvula de llave de paso de 3 vías mediante un tubo adecuado.
3. Conectar la salida de la válvula de llave de paso de 3 vías al tubo instalado en el lado de entrada de la bomba peristáltica siguiendo las instrucciones del fabricante de la bomba.
4. Prellenar la vía abriendo la válvula de llave de paso de 3 vías y bombear la solución de Lutathera a través del tubo hasta que alcance la salida de la válvula.
5. Llenar previamente el catéter intravenoso que se conectará al paciente abriendo la válvula de llave de paso de 3 vías a la solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% y bombear la solución estéril de cloruro sódico al 0,9% hasta que salga por el extremo del tubo del catéter.
6. Conectar al paciente el catéter intravenoso que se ha rellenado previamente y ajustar la válvula de la llave de paso de 3 vías de forma que la solución de Lutathera esté alineada con la bomba peristáltica.
7. Perfundir un volumen apropiado de la solución de Lutathera durante un periodo de $30 \pm$ minutos para entregar don la radioactividad deseada.
8. Cuando se haya administrado la radioactividad de Lutathera deseada, detener la bomba peristáltica y, a continuación, cambiar la posición de la válvula de la llave de paso de 3 vías de modo que la bomba peristáltica esté en línea con la solución estéril de cloruro sódico al 0,9%. Reiniciar la bomba peristáltica y perfundir un flujo intravenoso de 25 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% a través del catéter intravenoso al paciente.

Instrucciones para el método de la bomba de jeringa

1. Extraer el volumen adecuado de la solución de Lutathera para administrar la radioactividad deseada utilizando una jeringa desechable equipada con un protector de jeringa y una aguja estéril desechable de 9 cm, calibre 18 (aguja larga). Para facilitar la extracción de la solución se puede utilizar una aguja filtrada de 2,5 cm, calibre 20 (aguja de ventilación corta) para reducir la resistencia del vial presurizado. Hay que asegurar que la aguja corta no toca la solución de Lutathera en el vial.
2. Colocar la jeringa en la bomba con protección e incluir una válvula de llave de paso de 3 vías entre la jeringa y un catéter intravenoso precargado con solución estéril de cloruro sódico al 0,9% y que se utiliza para la administración de Lutathera al paciente.
3. Perfundir el volumen adecuado de la solución de Lutathera durante un periodo de 30 ± 10 minutos para administrar la radioactividad deseada.
4. Cuando se haya administrado la radioactividad deseada, detener la bomba de jeringa y cambiar la posición de la válvula de llave de paso de 3 vías para enjuagar la jeringa con 25 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9%. Reiniciar la bomba de jeringa.
5. Una vez finalizado el lavado de la jeringa, realizar un lavado intravenoso con 25 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% a través del catéter intravenoso al paciente.

Figura 5 Esquema de los métodos de administración



La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Lutathera en cada uno de los Estados Miembros, el titular de la autorización de comercialización (TAC) acordará con la autoridad competente nacional el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El objetivo del programa informativo es incrementar el conocimiento de los pacientes del riesgo de radiotoxicidad por exposición laboral o exposición inadvertida al tratamiento con el radionúclido de receptores peptídicos, y proporcionar información relativa a las precauciones que es necesario tomar para limitar la exposición innecesaria de los propios pacientes y de las personas que están a su alrededor.

En cada Estado Miembro en el que se comercialice Lutathera, el TAC garantizará que todos los pacientes/cuidadores a los que se prevea administrar Lutathera tengan acceso a/reciban material educativo para el paciente, que incluya:

- El prospecto
- La guía del paciente

La guía del paciente comprenderá los siguientes elementos clave:

- Breve introducción al tratamiento y el procedimiento de administración
- Información relativa a las precauciones que el paciente deben tomar antes, durante y después del procedimiento de administración, en el hospital y en su domicilio, para limitar la exposición innecesaria a radiaciones del propio paciente y de su entorno.
- Información sobre la posibilidad de que la PRRT produzca efectos secundarios graves durante o después del tratamiento y el deber de notificar al médico cualquier efecto secundario.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CONTENEDOR DE BLINDAJE DE PLOMO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión
lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 370 MBq de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en el momento de la calibración.
Concentración radiactiva en el momento de calibración: 370 MBq/ml - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético, acetato sódico, ácido gentísico, ácido ascórbico, ácido pentético, cloruro sódico, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

N.º de vial: {X}

Volumen: {Y} ml

Actividad en el momento de la perfusión: {Z} MBq - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso.

Vial para una sola dosis.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1226/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión
lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida
Para uso intravenoso

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vial para una sola dosis.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

N.º de vial: {X}
Volumen: {Y} ml
Concentración radiactiva en el momento de calibración: 370 MBq/ml - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}
Actividad en el momento de la perfusión: {Z} MBq - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

6. OTROS



Fabricante

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

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o a otro profesional sanitario que supervisará el procedimiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Lutathera y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lutathera
3. Cómo usar Lutathera
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lutathera
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Lutathera y para qué se utiliza

Qué es Lutathera

Lutathera contiene lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida. Este medicamento es un radiofármaco solo para tratamiento.

Para qué se utiliza Lutathera

Lutathera se emplea para el tratamiento de adultos con ciertos tumores (tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos), que no se pueden eliminar completamente de su organismo mediante la cirugía, se han diseminado por su organismo (metastásicos) o han dejado de responder a su tratamiento actual.

Cómo funciona Lutathera

Es necesario que el tumor tenga receptores de la somatostatina en la superficie de sus células para que el medicamento sea eficaz. Lutathera se une a estos receptores y emite radiactividad directamente en las células tumorales, causando su muerte.

El uso de Lutathera implica la exposición a cierta cantidad de radiactividad. Su médico y el médico nuclear han considerado que el beneficio clínico que usted obtendrá del procedimiento con el radiofármaco supera el riesgo de la radiación.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lutathera

No use Lutathera

- si es alérgico a lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada, cree que podría estar embarazada o no está confirmado que no está embarazada
- si sufre una alteración grave de los riñones

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Lutathera ya que puede producir:

- cáncer de sangre secundario (síndrome mielodisplásico o leucemia aguda), que puede aparecer en raros casos varios años después de haber finalizado el tratamiento con Lutathera.

Informe a su médico o a otro profesional sanitario antes o durante el tratamiento con Lutathera:

- si tiene o ha tenido debilidad, cansancio, dificultad para respirar, falta de concentración, infecciones, fiebre, sangra o tiene hematomas con más facilidad de lo normal o tiene dificultad para detener el sangrado (signos y síntomas de mielosupresión),
- si ha tenido otro tipo de cáncer en los últimos 5 años, metástasis ósea, o tratamiento previo contra el cáncer (quimioterapia) o radioterapia,
- si tiene o ha tenido hinchazón de pies y tobillos, demasiada o poca orina, picor o dificultad para respirar (signos y síntomas de enfermedad renal crónica),
- si tiene o ha tenido piel de color amarillo con picores, si el blanco de sus ojos se ha vuelto amarillo, náuseas o vómitos, cansancio, pérdida de apetito, dolor en la parte superior derecha de su estómago (abdomen), orina oscura o marrón o sangra o le salen moratones con más facilidad de lo normal (signos y síntomas de enfermedad hepática),
- si tiene dificultad para respirar, debilidad, entumecimiento, dolor del pecho, palpitaciones o ritmo cardíaco anormal (signos y síntomas de niveles elevados de potasio en sangre, también conocido como hiperpotasemia),
- si tiene falta de aliento, dificultad respiratoria cuando está acostado o hinchazón de pies o piernas (signos y síntomas de insuficiencia cardíaca),
- si su riñón o vías urinarias no se han desarrollado correctamente,
- si sufre de incontinencia urinaria.

Informe inmediatamente a su médico o a otro profesional sanitario si después de comenzar el tratamiento con Lutathera experimenta algo de lo siguiente:

- hinchazón de la cara/garganta y/o dificultad para respirar (signos y síntomas de angioedema),
- enrojecimiento, diarrea, dificultad para respirar con sibilancias o tos, mareo, aturdimiento (signos y síntomas de crisis hormonal neuroendocrina) que pueden aparecer en las primeras 24 horas después de la administración de Lutathera,
- cansancio, pérdida del apetito, cambios en la frecuencia de los latidos de su corazón, tiene problemas para pensar con claridad (signos y síntomas de acidosis metabólica),
- calambres musculares, debilidad muscular, confusión o dificultad para respirar (signos y síntomas del síndrome de lisis tumoral). El tratamiento con Lutathera (lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida) puede producir síndrome de lisis tumoral, debido a la rápida descomposición de las células tumorales. Esto puede dar lugar a resultados anómalos en los análisis de sangre, latidos cardíacos irregulares, insuficiencia renal o convulsiones al cabo de una semana de tratamiento. Su médico le solicitará un análisis de sangre para controlar este síndrome.

A menos que su médico considere que el beneficio clínico del tratamiento supera los posibles riesgos, no se le administrará este medicamento:

- si alguna vez ha recibido radioterapia externa en más del 25 % de su médula ósea,
- si sufre una alteración grave del corazón,
- si sufre una alteración grave del hemograma,
- si sufre una alteración grave del hígado,
- si parece que su tumor no tiene un número suficiente de receptores de la somatostatina.

Antes de la administración de Lutathera debería

- beber mucha agua para orinar tan a menudo como sea posible durante las primeras horas después de la perfusión.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años aún no se han establecido. Hable con su médico o médico nuclear si tiene menos de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Lutathera

Informe a su médico o médico nuclear si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta, debido a que pueden interferir con su tratamiento. Esto incluye en particular a los análogos de la somatostatina o glucocorticoides (también llamados corticoides). Si está tomando análogos de la somatostatina es posible que se le solicite que suspenda el tratamiento durante un corto periodo de tiempo.

Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro de si su medicamento es uno de los mencionados con anterioridad.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o médico nuclear antes de utilizar este medicamento.

Lutathera no se debe administrar a mujeres embarazadas ya que la radiación ionizante es peligrosa para el feto. La lactancia materna debe interrumpirse durante el tratamiento con este medicamento. Si es necesario el tratamiento con Lutathera durante la lactancia, la madre no seguirá dando el pecho al niño.

Debe informar a su médico y/o médico nuclear antes de la administración de Lutathera si hay alguna posibilidad de que pueda estar embarazada, si presenta un retraso en el periodo o si está en periodo de lactancia.

En caso de duda, es importante que consulte a su médico nuclear o a otro profesional sanitario que supervisará el procedimiento.

Las pacientes mujeres debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Lutathera y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo.

Los pacientes varones deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Lutathera y durante los 4 meses siguientes a la finalización del mismo.

Si usted es una mujer que podría quedarse embarazada, su médico u otro profesional sanitario comprobará si está embarazada y le realizará una prueba de embarazo, si es necesario, antes de iniciar el tratamiento con Lutathera.

Si se queda embarazada o piensa que está embarazada después de comenzar el tratamiento con Lutathera, informe inmediatamente a su médico y/o médico nuclear.

Las radiaciones del medicamento podrían disminuir su fertilidad. Si desea tener hijos después del tratamiento, se recomienda que realice una consulta genética. Antes del tratamiento, se le podría ofrecer la posibilidad de crioconservar el esperma o los óvulos.

Conducción y uso de máquinas

Se considera improbable que Lutathera afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe tener en cuenta su estado general y los posibles efectos adversos del tratamiento antes de conducir o utilizar máquinas.

Lutathera contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 81,1 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 4% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Lutathera

Hay normas estrictas sobre el uso, manipulación y eliminación de radiofármacos. Lutathera se utilizará únicamente en áreas controladas especiales. Este medicamento sólo se manipulará y administrará por personal formado y cualificado para usarlo de forma segura. Esas personas pondrán especial cuidado en el uso seguro de este medicamento y le informarán de sus acciones.

Cuánto Lutathera se le administra

La dosis recomendada es de 7 400 MBq (Megabecquerel, unidad utilizada para expresar radiactividad) en una perfusión única, que se administra aproximadamente una vez cada 8 semanas durante un total de 4 veces.

Administración de Lutathera y realización del procedimiento

Lutathera se administra directamente en una vena.

Debido a la radiación que emite este medicamento, durante el procedimiento de administración deberá permanecer aislado de otros pacientes que no reciben el mismo tratamiento. El médico u otro profesional sanitario le informará cuando pueda abandonar el área controlada del hospital.

Además de Lutathera, se le administrará una perfusión de aminoácidos para proteger sus riñones. Esto le podría producir náuseas y vómitos y, por tanto, antes de iniciar el tratamiento también recibirá una inyección con un medicamento que le ayudará a reducir estos síntomas.

Duración del procedimiento de administración

Su médico nuclear u otro profesional sanitario le informará de la duración habitual del procedimiento. La perfusión de Lutathera dura 30 ± 10 minutos, pero la duración del procedimiento de administración completo será de aproximadamente 5 horas. Durante la administración su médico controlará periódicamente su estado.

Supervisión del tratamiento

El tratamiento con Lutathera puede afectar a las células sanguíneas, el hígado y los riñones (ver sección 4). Por tanto, su médico le pedirá que se someta a análisis de sangre regularmente para comprobar si es adecuado para usted recibir este tratamiento y para detectar durante el tratamiento cualquier efecto adverso lo antes posible. Si es necesario, también se comprobará la actividad eléctrica de su corazón antes de darle el alta hospitalaria (con una prueba denominada electrocardiograma o ECG). Basándose en los resultados, el médico puede decidir posponer, modificar o suspender su tratamiento con este medicamento, si fuera necesario.

Después de la administración de Lutathera

Se le pedirá que beba suficiente agua (p.ej. 1 vaso de agua cada hora) para permitirle orinar tan a menudo como sea posible en el día de la perfusión y al día siguiente, y que intente evacuar el intestino cada día, con el fin de eliminar el medicamento de su organismo.

Como se trata de un medicamento radiactivo, debe seguir las instrucciones que se describen a continuación para minimizar la exposición a la radiación de otras personas a menos que su médico le indique otra cosa.

En base al conocimientos y experiencia actuales en este campo y a las propiedades del medicamento, se estima que los riesgos para la salud de las personas que conviven con usted y del público en general son bajos.

Contacto con otras personas que conviven con usted

Debe limitar el contacto estrecho (menos de un metro) con las personas que conviven con usted durante 7 días después de haber recibido Lutathera. Debe dormir en una habitación separada de otras personas durante 7 días después de haber recibido Lutathera.

Contacto con niños y/o mujeres embarazadas

Después de que reciba Lutathera, se recomienda encarecidamente que limite el contacto estrecho (menos de un metro) con niños y/o mujeres embarazadas a menos de 15 minutos diarios durante

7 días. Debe dormir en una habitación separada de los niños y/o mujeres embarazadas durante 15 días después de haber recibido Lutathera.

Uso de inodoros

Se recomienda encarecidamente defecar cada día y, si es necesario, utilizar un laxante. Además, beba con frecuencia e intente orinar tan frecuente como sea posible, durante el día que reciba el tratamiento y al día siguiente. Siga el consejo de su médico o de otro profesional sanitario respecto a la cantidad de líquidos que debe beber.

Tenga especial precaución para evitar contaminación durante los 7 días después del tratamiento (aplica a todos los pacientes independientemente de si son hombres o mujeres):

- debe sentarse siempre cuando use el inodoro,
- es esencial que use papel higiénico cada vez que use el inodoro,
- lave siempre bien sus manos después de haber usado el inodoro,
- tire todas las toallitas y/ papel higiénico al inodoro inmediatamente después de usarlos,
- tire al inodoro los pañuelos de papel o cualquier otro material que contenga alguna sustancia de su cuerpo, tales como sangre, orina o heces. Las cosas que no se pueden tirar al inodoro, como compresas y apósitos, se pondrán en bolsas de basura de plástico separadas (conforme a la recomendación que se muestra en la sección «Recomendaciones para el desecho» más abajo).

Ducha y lavandería

Durante los 7 primeros días, tome las siguientes precauciones especiales:

- Dúchese todos los días,
- Lave la ropa interior, pijamas, sábanas y prendas de vestir que contengan sudor, sangre u orina por separado del resto de la colada de otras personas de su hogar, utilizando un ciclo de lavado estándar. No es necesario usar lejía ni realizar aclarados extra.

Personas con movilidad reducida

Las personas que deben permanecer en cama o tienen movilidad reducida recibirán preferentemente asistencia de un cuidador. Se recomienda que cuando se preste asistencia en el cuarto de baño el cuidador lleve guantes desechables durante 7 días después de la administración. Cualquier equipo médico que pudiera contaminarse con sus fluidos corporales (p.ej. catéteres, bolsas de colostomía, orinales, boquillas de agua) se debe vaciar inmediatamente en el inodoro y se debe limpiar después. Los cuidadores que retiran vómitos, sangre, orina o heces deben llevar guantes de plástico que deben desechar en una bolsa de desechos de plástico separada (ver “Recomendaciones para el desecho” más adelante).

Recomendaciones para el desecho

Todos los materiales que se vayan a desechar deben tirarse en una bolsa de basura de plástico separada que se use solo con este propósito. Guarde las bolsas de desechos de plástico separadas del resto de la basura y mantenga las bolsas fuera del alcance de los niños y animales.

Un miembro del personal del hospital le comentará cómo y cuándo puede deshacerse de estas bolsas de desechos.

Hospitalización y atención de urgencia

Si por alguna razón requiere asistencia médica de urgencia o una hospitalización no planeada en los 3 meses siguientes al tratamiento, debe informar a los profesionales sanitarios a cerca de la naturaleza, la fecha y la dosis de su tratamiento radiactivo. Para facilitar esta información, lleve siempre consigo el informe de alta.

Viajes

Durante al menos 3 meses después del tratamiento, cuando viaje, lleve siempre consigo el informe de alta.

Otras precauciones

El médico nuclear u otro profesional sanitario le informará si es necesario que tome alguna precaución especial después de recibir este medicamento. Consulte con su médico o médico nuclear si tiene alguna duda.

Si se le ha administrado más Lutathera del que debe

Una sobredosis es poco probable, ya que sólo recibirá una dosis única de Lutathera controlada con precisión por el médico nuclear u otro profesional sanitario que supervise el procedimiento. Sin embargo, en el caso de una sobredosis, recibirá el tratamiento adecuado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Lutathera, pregunte al médico nuclear u otro profesional sanitario que supervisa el procedimiento.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos de Lutathera están relacionados principalmente con la radiactividad.

El efecto adverso que se ha observado con mayor frecuencia en pacientes tratados con Lutathera es su efecto en la médula ósea. Esto puede conducir a un descenso de los diferentes tipos de células sanguíneas, principalmente, los glóbulos rojos (células responsables del transporte del oxígeno desde los pulmones hasta los diferentes órganos), las plaquetas (unas células especiales que ayudan a la sangre a coagularse) y otras células sanguíneas, como los glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones). Esto ocurre a muchos pacientes y con frecuencia es temporal. Sin embargo, en raras ocasiones el descenso de células sanguíneas puede ser de larga duración y/o permanente.

Como consecuencia, un descenso de los diferentes tipos de células sanguíneas puede ponerle en riesgo de sangrado, cansancio, dificultad para respirar e infección. Si le ocurre, su médico puede decidir posponer, modificar o suspender el tratamiento.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Si experimenta cualquier efecto adverso grave, **informe a su médico inmediatamente:**

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Sangrado o aparición de hematomas con más facilidad de lo normal o dificultad para detener el sangrado (posibles signos de niveles bajos de plaquetas en sangre) (trombocitopenia)
- Infecciones con signos como fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca (posibles signos de niveles bajos de glóbulos blancos) (linfopenia)
- Cansancio, debilidad, piel pálida o dificultad para respirar (posibles signos de niveles bajos de glóbulos rojos) (anemia)
- Cansancio, debilidad, piel pálida, dificultad para respirar, sangrado o hematomas con más facilidad de lo normal o dificultad para detener el sangrado e infecciones con signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (posibles signos de niveles bajos de células sanguíneas) (pancitopenia)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Cáncer de médula ósea que produce células sanguíneas mal formadas o células sanguíneas que no funcionan correctamente, con signos y síntomas de anemia, linfopenia, neutropenia y/o trombocitopenia (síndrome mielodisplásico)
- Infecciones con signos como fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca (posibles signos de niveles bajos de glóbulos blancos) (leucopenia y neutropenia)
- Aumento de peso, cansancio, caída del cabello, debilidad muscular, sensación de frío (posibles signos de baja actividad de la glándula tiroides) (hipotiroidismo secundario)
- Sed, baja producción de orina, pérdida de peso, piel seca y enrojecida, irritabilidad (posibles signos de deshidratación)
- Pérdida de consciencia transitoria y autolimitada seguida de una recuperación espontánea (síncope)

- Latido cardíaco irregular (cambio en la actividad eléctrica del corazón) (intervalo QT del electrocardiograma prolongado)
- Mareo, aturdimiento (posibles signos de presión arterial baja) (hipotensión)
- Orinar con menos frecuencia o mucha menos cantidad de orina de lo habitual (posibles signos de problemas del riñón) (insuficiencia renal y lesión renal aguda)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Dolor de garganta, secreción nasal, dificultad o dolor al respirar y fiebre (posibles signos de una infección del tracto respiratorio)
- Tos, dificultad o dolor al respirar, sibilancias, dolor en el pecho al respirar, fiebre (posibles síntomas de infección del tracto respiratorio inferior) (neumonía)
- Erupción de pequeñas ampollas llenas de líquido que aparecen en la piel enrojecida, signos de infección vírica que pueden ser potencialmente graves (herpes zoster)
- Infección por virus en los ojos (herpes zoster oftálmico)
- Infecciones por estafilococos
- Presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia por estreptococos)
- Cansancio persistente, infecciones frecuentes o graves, sangrado fácil, pérdida de peso (posibles síntomas de cáncer de médula ósea) (leucemia mieloide aguda, leucemia aguda y leucemia mielomonocítica crónica)
- Cáncer de médula ósea que produce células sanguíneas mal formadas o que no funcionan correctamente con signos y síntomas de anemia (citopenia refractaria con displasia unilineal)
- Anemia causada por problemas del riñón (anemia nefrogénica)
- Dolor de huesos o fracturas, cansancio, aumento de infecciones, cambios en la frecuencia de la micción, confusión, sed, náuseas o vómitos, pérdida de peso (posibles síntomas de un fallo de la médula ósea)
- Sangrado y/o hematomas debajo de la piel (posibles signos de niveles bajos de plaquetas en sangre) (trombocitopenia purpúrea)
- Erupción, picor, habones, disnea o dificultad respiratoria, sibilancias o tos, aturdimiento, mareos, cambios en los niveles de consciencia, hipotensión con o sin picor generalizado leve, enrojecimiento de la piel, hinchazón facial/de la garganta, coloración azulada de los labios, lengua o piel (signos de reacción alérgica grave) (hipersensibilidad)
- Sed excesiva, alta producción de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (signos de niveles altos de azúcar en sangre) (diabetes mellitus)
- Enrojecimiento facial, irritación y calor rápido y repentino en la cara que se confunde a veces con los sofocos de la menopausia, diarrea, ritmo cardíaco acelerado, sibilancias, caída repentina de la presión arterial (posibles signos de crisis carcinóide)
- Náuseas, sudoración, debilidad, mareos, temblores, dolor de cabeza (signos de bajos niveles de azúcar en sangre) (hipoglucemia)
- Respiración rápida y superficial, confusión, cansancio, dolor de cabeza, somnolencia, falta de apetito, ictericia, aumento de la frecuencia cardíaca, posibles signos de acidosis metabólica que ocurren cuando el cuerpo produce cantidades excesivas de ácido o cuando los riñones no eliminan suficiente ácido del cuerpo (acidosis metabólica)
- Ver, sentir u oír cosas que no existen (alucinaciones)
- Alteración de la conciencia como resultado de insuficiencia del hígado (posibles signos de encefalopatía hepática)
- Presión sobre los nervios de la médula espinal que puede producirse por un tumor u otra lesión (compresión de la médula espinal)
- Latido del corazón irregular (fibrilación auricular)
- Dolor de pecho opresivo y repentino, cansancio, latidos cardíacos irregulares (posibles síntomas de un ataque cardíaco) (infarto de miocardio)
- Dolor de pecho opresivo (posible síntoma de un problema en el corazón) (angina de pecho)
- Colapso producido por un problema del corazón durante el cual puede quedarse sin aliento, pálido, experimentar sudor frío y sequedad de boca (choque cardiogénico)
- Mareos, desmayos al ponerse de pie, descenso de la presión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática)

- Hinchazón y enrojecimiento de una vena (signo de flebitis)
- Dolor en el pecho, tos, hipo, respiración rápida (signos de acumulación de líquido entre las capas de tejido que recubre los pulmones y la cavidad torácica) (derrame pleural)
- Hinchazón del abdomen debido a la acumulación de líquido (ascitis)
- Estreñimiento, abdomen hinchado, dolor abdominal (obstrucción intestinal)
- Diarrea, dolor abdominal, fiebre (posibles signos de inflamación del colon) (colitis)
- Vómitos, eructos, dolor abdominal superior e inferior con o sin náuseas y vómitos (posibles signos de inflamación del páncreas) (pancreatitis aguda)
- Vómitos de sangre (hematemesis)
- Dolor agudo e hinchazón del abdomen debido a la acumulación de líquido (ascitis hemorrágica)
- Dolor abdominal, sensación general de malestar (íleo)
- Disminución de los niveles de enzimas pancreáticas en sangre (descenso de enzimas pancreáticas)
- Piel y ojos amarillentos, náuseas, pérdida de apetito, orina oscura (signos de problemas del hígado) (lesión hepatocelular)
- Ojos o piel amarillos (signos de problemas del hígado) (colestasis)
- Congestión del hígado (congestión hepática)
- Insuficiencia hepática (fallo hepático)
- Insuficiencia pre-renal aguda
- Muerte
- Fractura de clavícula

Frecuencia no conocida: no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles

- Hinchazón de la cara/garganta y /o dificultad para respirar (signos y síntomas de angioedema)

Otros efectos adversos posibles

Otros efectos adversos incluyen los listados más abajo. Si esos efectos adversos llegan a ser graves, informe a su médico o a otro profesional sanitario.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Pérdida de apetito
- Náuseas
- Vómitos
- Cansancio (fatiga)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Sed excesiva, alta producción de orina, aumento del apetito con pérdida de peso (signos de niveles altos de azúcar en sangre) (hiperglucemia)
- Alteración del sueño
- Mareo
- Alteración en el sentido del gusto (disgeusia)
- Dolor de cabeza
- Sensación de tener poca energía, cansancio (letargia)
- Dolor de cabeza, mareo (signo de presión arterial elevada) (hipertensión)
- Enrojecimiento y sofocos
- Falta de aire, dificultad para respirar (disnea)
- Hinchazón, sensación de tener el abdomen lleno
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Estreñimiento
- Dolor en la parte superior del estómago
- Indigestión, dolor o sensación de malestar en la parte media a superior del estómago (dispepsia)
- Dolor de estómago, náuseas (gastritis)
- Piel y ojos amarillos, posibles síntomas de cantidades elevadas de pigmento biliar (bilirrubina) en la sangre

- Caída del cabello (alopecia)
- Dolor en músculos, huesos o articulaciones
- Espasmos musculares
- Sangre en orina
- Resultados anormales de los análisis de orina (presencia de proteínas del suero)
- Reacciones en la piel tales como enrojecimiento e hinchazón y dolor en el lugar de la inyección
- Manos, tobillos o pies hinchados (edema periférico)
- Dolor en el lugar de la inyección
- Escalofríos
- Cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor de articulaciones o músculos (enfermedad pseudogripal)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Secreción del ojo con picor, enrojecimiento e hinchazón (signos de conjuntivitis)
- Micción frecuente y dolorosa (posibles síntomas de inflamación de la vejiga) (cistitis)
- Síntomas de la gripe como cansancio, escalofríos, irritación de garganta, dolor muscular o de las articulaciones (gripe)
- Aumento de peso, cansancio, caída del cabello, debilidad muscular, sensación de frío (signos de baja actividad de la glándula tiroides) (hipotiroidismo)
- Dolor de huesos y articulaciones, orina excesiva, dolor abdominal, debilidad, cansancio (signos de hiperactividad de la glándula paratiroides) (hiperparatiroidismo)
- Náuseas, dificultad para respirar, latidos del corazón irregulares, orina turbia, cansancio y/o molestias articulares asociadas con resultados anómalos en los análisis de sangre - niveles altos de potasio, ácido úrico y fósforo y niveles bajos de calcio en sangre (signos de muerte de células tumorales) (síndrome de lisis tumoral)
- Angustia emocional excesiva, problemas (ansiedad)
- Desorientación
- Sensación similar a hormigas arrastrándose sobre la piel (hormigueo)
- Sensación de hormigueo (pinchazos, ardor, cosquilleo o entumecimiento) (parestesia)
- Sentido del olfato distorsionado (parosmia)
- Adormecimiento (somnolencia)
- Problemas oculares
- Mareo, con sensación de dar vueltas (vértigo)
- Latidos cardíacos rápidos o irregulares (palpitaciones)
- Enrojecimiento y/o calor facial (debido al ensanchamiento de los vasos sanguíneos (vasodilatación))
- Pies y manos fríos
- Piel pálida (palidez)
- Dolor de garganta (dolor orofaríngeo)
- Aumento del esputo
- Sensación de ahogo
- Sequedad de boca
- Flatulencia
- Dolor gastrointestinal
- Llagas en la boca con inflamación de las encías (estomatitis)
- Sangre roja brillante en heces (hematoquecia)
- Molestias en el vientre (molestias abdominales)
- Sangrado por el ano (hemorragia rectal)
- Heces negras (melena)
- Dolor en la zona abdominal inferior
- Erupción
- Piel seca
- Hinchazón de la cara
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)

- Picor generalizado (prurito generalizado)
- Análisis de orina con resultados anormales (presencia de glóbulos blancos)
- Pérdida de orina involuntaria (incontinencia urinaria)
- Resultados de análisis que indican problemas de los riñones (descenso en la velocidad de filtración glomerular)
- Problemas renales
- Insuficiencia renal
- Endurecimiento anormal, hinchazón o bulto en la piel en el sitio de la inyección (bulto en el lugar de la inyección)
- Cansancio, malestar en el pecho, palpitaciones (posibles signos de problemas cardíacos) (malestar torácico)
- Dolor en el pecho
- Fiebre (pirexia)
- Sensación de malestar general (malestar)
- Dolor
- Sensación de anormalidad
- Pérdida de peso
- Discapacidad física

Durante el tratamiento con Lutathera, usted también puede tener efectos adversos de los resultados anormales de los análisis de sangre que pueden dar a su médico información sobre el funcionamiento de ciertas partes de su cuerpo.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Nivel elevado de las siguientes enzimas:
 - Gamma glutamil transferasa, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina sanguínea
- Nivel elevado de creatinina en sangre
- Niveles bajos de magnesio y sodio en sangre

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Nivel elevado de las siguientes enzimas:
 - Creatinina fosfoquinasa en la sangre que puede indicar daño muscular como el del corazón
 - Lactato deshidrogenasa en sangre que proporciona información sobre la salud de ciertos órganos
- Niveles bajos de potasio, fosfato, calcio y albúmina en sangre
- Niveles altos de sodio, calcio, urea, hemoglobina glicosilada, catecolaminas y proteína c-reactiva en sangre
- Niveles bajos de células sanguíneas rojas (disminución del hematocrito)
- Presencia de proteínas en la orina

Durante el tratamiento con Lutathera es posible que también le realicen procedimientos médicos/quirúrgicos

Frecuentes

- Transfusión de sangre

Poco frecuentes

- Drenaje del líquido de la cavidad peritoneal, el espacio entre la pared abdominal y los órganos (drenaje de la cavidad abdominal)
- Filtración de su sangre para eliminar de su cuerpo productos de desecho dañinos, sal extra y agua (diálisis)
- Implante de un stent
- Drenaje de abscesos

- Inserción de una sonda gastrointestinal
- Recogida de células madre de su médula espinal (extracción de médula ósea)
- Eliminación de pólipos del interior del colon, también llamado intestino grueso (polipectomía)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o al médico de medicina nuclear, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Lutathera

No tendrá que almacenar este medicamento. Este medicamento se almacena bajo la responsabilidad del especialista en instalaciones apropiadas. El almacenamiento de radiofármacos se realizará conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

La siguiente información está destinada únicamente al especialista:

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice Lutathera después de la fecha de caducidad y hora que aparece en la etiqueta después de CAD/EXP.
- Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.
- Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje con plomo).

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lutathera

- El principio activo es el lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida. Un ml de solución para perfusión contiene 370 MBq de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en la fecha y hora de calibración.
- Los demás componentes son: ácido acético, acetato sódico, ácido gentísico, ácido ascórbico, ácido pentético, cloruro sódico, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Lutathera contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Lutathera es una solución para perfusión transparente, incolora a ligeramente amarilla, que se suministra en un vial de vidrio incoloro tipo I, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y cerrado con un sello de aluminio.

Un vial contiene un volumen de solución que varía desde 20,5 a 25,0 ml, que corresponde a una actividad de 7 400 MBq en la fecha y hora de perfusión.

El vial está encerrado dentro de un recipiente de plomo para su protección.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Sverige AB
Tel.: +46 8 732 32 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

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

România

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Sverige AB
Puh/Tel: +46 8 732 32 00

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La ficha técnica completa de Lutathera se incluye como un documento separado en el envase del producto, con el objetivo de proporcionar a los profesionales sanitarios otra información científica y práctica adicional sobre la administración y el uso de este radiofármaco.

Por favor, consulte la ficha técnica.