

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lutathera 370 MBq/mL soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

La quantità totale di radioattività per ciascun flaconcino monodose è di 7 400 MBq alla data e ora di infusione. Data l'attività volumetrica fissa di 370 MBq/mL alla data e ora di calibrazione, per fornire la quantità di radioattività necessaria alla data e ora di infusione, il volume della soluzione nel flaconcino varia tra 20,5 mL e 25,0 mL.

Caratteristiche fisiche

Lutezio-177 ha un'emivita di 6,647 giorni. Lutezio-177 decade ad afnio-177 stabile emettendo radiazioni β^- , con la maggior parte delle radiazioni β^- (79,3%) avente energia massima di 0,498 MeV. Il valore medio dell'energia beta è circa 0,13 MeV. Vengono anche emesse radiazioni gamma a bassa energia, ad esempio a 113 keV (6,2%) e a 208 keV (11%).

Eccipiente con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Importanti istruzioni di sicurezza

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

Identificazione del paziente

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

Posologia

Adulti

Il regime di trattamento raccomandato con Lutathera negli adulti consiste in 4 infusioni da 7 400 MBq ciascuna. L'intervallo consigliato tra una somministrazione e la successiva è di 8 settimane (± 1 settimana).

Nelle rispettive sezioni di seguito sono fornite informazioni sulle modifiche della dose per la gestione di reazioni avverse al farmaco severe o non tollerabili.

Soluzione di amminoacidi

Come forma di protezione renale, è necessario somministrare per 4 ore una soluzione di amminoacidi, contenente L-lisina e L-arginina, per via endovenosa (vedere la composizione nelle Tabelle 1 e 2). L'infusione della soluzione di amminoacidi deve iniziare 30 minuti prima dell'avvio dell'infusione di Lutathera. L'infusione della soluzione di amminoacidi e di Lutathera attraverso un accesso venoso separato in ciascun braccio del paziente è il metodo preferito. Tuttavia, se non è possibile utilizzare due linee endovenose a causa di un accesso venoso insufficiente o di una preferenza istituzionale/clinica, la soluzione di amminoacidi e di Lutathera possono essere infuse attraverso la stessa linea mediante una valvola a tre vie, tenendo in considerazione la portata e il mantenimento dell'accesso venoso. La dose della soluzione di amminoacidi non deve essere ridotta anche se viene somministrata una dose ridotta di Lutathera.

Una soluzione di amminoacidi contenente solo L-lisina e L-arginina nelle quantità specificate nella Tabella 1 è considerata il medicinale di scelta, per il minore volume totale da infondere e la più bassa osmolalità.

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

Tabella 1 Composizione della soluzione estemporanea di amminoacidi

Composto	Quantità
L-lisina cloridrato	25 g*
L-arginina cloridrato	25 g**
Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), o acqua per preparazioni iniettabili	1 L

* equivalente a 20,0 g di L-lisina
** equivalente a 20,7 g di L-arginina

In alternativa, se conformi alle specifiche descritte in Tabella 2, possono essere utilizzate soluzioni di amminoacidi disponibili in commercio.

Tabella 2 Specifiche delle soluzioni di amminoacidi disponibili in commercio

Caratteristica	Specifiche
L-lisina cloridrato	tra 18 e 25 g*
L-arginina cloridrato	tra 18 e 25 g**
Volume	da 1 a 2 L
Osmolalità	<1 200 mOsmol/kg

* equivalente a 14,4-20 g di L-lisina
** equivalente a 14,9-20,7 g di L-arginina

Monitoraggio del trattamento

Prima di ogni somministrazione e durante il trattamento con Lutathera, è necessario effettuare test di laboratorio per valutare le condizioni del paziente e, ove necessario, adattare il protocollo terapeutico (dose, intervallo di infusione, numero di infusioni) (vedere Tabella 3).

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

- Ematologia (emoglobina [Hb], conta leucocitaria con conta differenziale, conta piastrinica)
- Funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina secondo la formula di Cockcroft-Gault)
- Funzionalità epatica (alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST], albumina sierica, rapporto internazionale normalizzato [INR] e bilirubina)

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

Modifica della dose

La gestione di reazioni avverse al farmaco severe o non tollerate può richiedere una sospensione temporanea del trattamento (estensione dell'intervallo di somministrazione da 8 a 16 settimane), una riduzione della dose o l'interruzione permanente del trattamento con Lutathera (vedere Tabella 3 e Figura 1).

Tabella 3 Modifiche della dose di Lutathera raccomandate in caso di reazioni avverse al farmaco

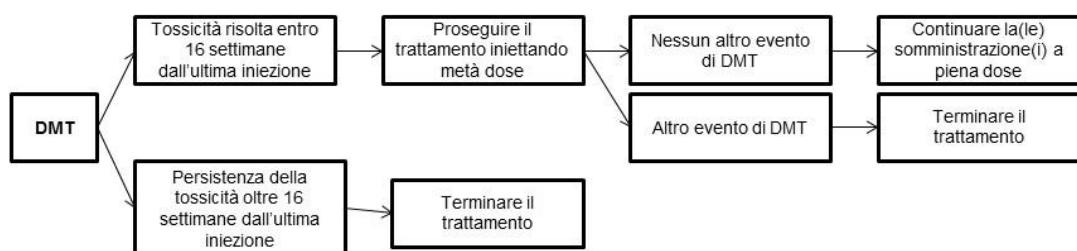
Reazione avversa al farmaco	Severità della reazione avversa al farmaco	Modifica della dose
Trombocitopenia	Prima comparsa di: Grado 2 (piastrine $<75-50 \times 10^9/L$)	Sospendere il trattamento fino a completa o parziale risoluzione (Grado da 0 a 1). Riprendere Lutathera a 3 700 MBq (100 mCi) in pazienti con risoluzione parziale o completa. Se la riduzione della dose non dà luogo ad una trombocitopenia di Grado 2, 3 o 4, somministrare 7 400 MBq (200 mCi) di Lutathera come dose successiva.
	Grado 3 (piastrine $<50-25 \times 10^9/L$)	Interrompere definitivamente Lutathera in caso di trombocitopenia di Grado 2 o superiore che richieda un intervallo tra le somministrazioni oltre le 16 settimane.
	Grado 4 (piastrine $<25 \times 10^9/L$)	Interrompere definitivamente Lutathera
Anemia e neutropenia	Prima comparsa di anemia: Grado 3 (Hb $<8,0 \text{ g/dL}$); trasfusione indicata	Sospendere il trattamento fino a completa o parziale risoluzione (Grado 0, 1, o 2). Riprendere Lutathera a 3 700 MBq (100 mCi) in pazienti con risoluzione parziale o completa. Se la riduzione della dose non dà luogo ad anemia o neutropenia di Grado 3 o 4, somministrare 7 400 MBq (200 mCi) come dose successiva.
	Grado 4 (sequele pericolose per la vita)	Interrompere definitivamente Lutathera in caso di anemia o neutropenia di Grado 3 o superiore che richieda un intervallo tra le somministrazioni oltre le 16 settimane.
	Prima comparsa di neutropenia: Grado 3 (conta assoluta dei neutrofili $[ANC] <1,0-0,5 \times 10^9/L$)	Interrompere definitivamente Lutathera
Tossicità renale	Grado 4 ($ANC <0,5 \times 10^9/L$)	Interrompere definitivamente Lutathera
	Prima comparsa di: <ul style="list-style-type: none">• Clearance della creatinina inferiore a 40 mL/min; calcolata mediante la formula di Cockcroft-Gault utilizzando il peso corporeo attuale, o• Aumento del 40% della creatinina sierica rispetto al basale, o• Diminuzione del 40% della clearance della creatinina rispetto al basale, calcolata mediante la formula di Cockcroft-Gault utilizzando il peso corporeo attuale	Sospendere il trattamento fino a risoluzione o ritorno al basale. Riprendere Lutathera a 3 700 MBq (100 mCi) in pazienti con risoluzione o ritorno al basale. Se la riduzione della dose non dà luogo a tossicità renale, somministrare 7 400 MBq (200 mCi) di Lutathera come dose successiva.
	Tossicità renale ricorrente	Interrompere definitivamente Lutathera in caso di tossicità renale che richieda un intervallo tra le somministrazioni oltre le 16 settimane.

Epatotossicità	Prima comparsa di: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinemia 3 volte superiore al limite superiore di norma (Grado 3 o 4), o • Albuminemia inferiore a 30 g/L con INR >1,5 	Sospendere il trattamento fino a risoluzione o ritorno al basale. Riprendere Lutathera a 3 700 MBq (100 mCi) in pazienti con risoluzione o ritorno al basale. Se la riduzione della dose non dà luogo ad epatotossicità, somministrare 7 400 MBq (200 mCi) di Lutathera come dose successiva. Interrompere definitivamente Lutathera in caso di epatotossicità che richieda un intervallo tra le somministrazioni oltre le 16 settimane.
	Epatotossicità ricorrente	Interrompere definitivamente Lutathera
Qualsiasi altra reazione avversa al farmaco ¹ di Grado 3 o 4 secondo CTCAE*	Prima comparsa di Grado 3 o 4	Sospendere il trattamento fino a completa o parziale risoluzione. Riprendere Lutathera a 3 700 MBq (100 mCi) in pazienti con risoluzione completa o parziale. Se la riduzione della dose non dà luogo tossicità di Grado 3 o 4, somministrare 7 400 MBq (200 mCi) di Lutathera come dose successiva. Interrompere definitivamente Lutathera in caso di reazione avversa al farmaco di Grado 3 o 4 che richieda un intervallo tra le somministrazioni oltre le 16 settimane.
	Grado 3 o 4 ricorrente	Interrompere definitivamente Lutathera

¹ Non è richiesta alcuna modifica della dose per le tossicità ematologiche di Grado 3 o di Grado 4 dovute esclusivamente a linfopenia.

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

Figura 1 Riepilogo delle istruzioni per modificare la dose



DMT: tossicità modificante la dose

Altri fattori per considerare l'interruzione temporanea del trattamento con Lutathera includono la comparsa di una malattia intercorrente (ad es. infezione delle vie urinarie) che il medico ritiene possa aumentare i rischi associati alla somministrazione di Lutathera e che deve essere risolta o stabilizzata al fine di riprendere il trattamento, o un intervento chirurgico importante nel qual caso il trattamento deve essere sospeso per 12 settimane dopo la data dell'intervento chirurgico.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni poiché l'esperienza clinica non ha individuato differenze di risposta tra pazienti anziani e pazienti più giovani. Tuttavia, dal momento che è stato descritto un aumento del rischio di ematotossicità nei pazienti anziani (≥ 70 anni), è consigliabile un follow-up ravvicinato che consenta di adattare rapidamente la dose (DMT) in questa popolazione.

Compromissione renale

Poiché nei pazienti con compromissione renale è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni, è richiesta un'attenta valutazione dell'attività da somministrare. Il profilo farmacocinetico e la sicurezza di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide in pazienti con compromissione renale severa al basale (clearance della creatinina <30 mL/min secondo la formula di Cockcroft-Gault) o con malattia renale allo stadio terminale non sono stati studiati. Il trattamento con Lutathera è controindicato in pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina <30 mL/min (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con Lutathera non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina <40 mL/min al basale (utilizzando la formula di Cockcroft-Gault). Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina ≥ 40 mL/min al basale. Tuttavia, poiché questo medicinale è noto per essere sostanzialmente escreto per via renale, si raccomanda una maggior frequenza nel monitoraggio della funzionalità renale in questi pazienti poiché sono maggiormente a rischio di tossicità. Per maggiori dettagli circa il trattamento di pazienti con tossicità renale, vedere la Tabella 3 nel paragrafo 4.2 e il paragrafo 4.4.

Compromissione epatica

Poiché nei pazienti con compromissione epatica è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni, è richiesta un'attenta valutazione dell'attività da somministrare. Il profilo farmacocinetico e la sicurezza di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide nei pazienti con compromissione epatica severa al basale (bilirubina totale >3 volte il limite superiore di norma, indipendentemente dal livello di AST) non sono stati studiati. I pazienti con compromissione epatica al basale con bilirubina totale >3 volte rispetto al limite superiore del range di normalità o albuminemia <30 g/L e INR $>1,5$ devono essere trattati con Lutathera solo dopo un'attenta valutazione del beneficio-rischio. Non è raccomandata alcuna modifica della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata al basale.

Per ulteriori dettagli sul trattamento di pazienti con epatotossicità, vedere la Tabella 3 nel paragrafo 4.2 e il paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lutathera nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 11 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

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

Istruzioni per la somministrazione

Per la somministrazione della dose raccomandata possono essere utilizzati il metodo per gravità, il metodo con pompa peristaltica o il metodo con pompa a siringa. Gli operatori sanitari che eseguono il trattamento possono utilizzare altri metodi ritenuti appropriati e sicuri, specialmente quando è richiesta una riduzione della dose.

Quando si utilizza il metodo per gravità o il metodo con pompa peristaltica, Lutathera deve essere infuso direttamente dal suo contenitore originale. Il metodo con pompa peristaltica o il metodo con pompa a siringa devono essere utilizzati quando si somministra una dose ridotta di Lutathera a seguito di una modifica della dose a causa di una reazione avversa (vedere la Tabella 3 nel paragrafo 4.2).

L'uso del metodo per gravità per somministrare una dose ridotta di Lutathera può comportare la somministrazione di un volume errato di Lutathera se la dose non viene adattata prima della somministrazione. Devono essere adottate misure precauzionali di radioprotezione indipendentemente dal metodo di somministrazione utilizzato (vedere paragrafo 6.6).

La seguente tabella riassume l'intera procedura di somministrazione di Lutathera:

Tabella 4 Procedura per la somministrazione dell'antiemetico, della soluzione di amminoacidi e di Lutathera

Agente somministrato	Ora di inizio (min.)	Velocità di infusione (mL/h)	Durata
Antiemetico	Almeno 30 minuti prima della soluzione di amminoacidi	Come da riassunto delle caratteristiche del prodotto	Come da riassunto delle caratteristiche del prodotto
Soluzione di amminoacidi, o preparata estemporaneamente (1 L) o commerciale (da 1 a 2 L)	0	250–500 a seconda del volume	4 ore
Lutathera con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)	30	Fino a 400	30 ± 10 minuti

Per le istruzioni sul metodo di preparazione e sui metodi di somministrazione endovenosa, vedere il paragrafo 12.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza accertata o sospetta o quando la gravidanza non è stata esclusa (vedere paragrafo 4.6).
- Insufficienza renale con clearance della creatinina <30 mL/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Giustificazione del rapporto beneficio-rischio individuale

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

Considerato il meccanismo di azione e il profilo di tollerabilità di Lutathera, si raccomanda di non iniziare il trattamento con Lutathera in pazienti negativi al recettore della somatostatina o con lesioni viscerali miste in base all'imaging del recettore della somatostatina.

Mielosoppressione

A causa dei potenziali effetti ematologici indesiderati, la conta ematica deve essere monitorata al basale e prima di ogni dose di Lutathera durante il trattamento e fino alla risoluzione di eventuali tossicità (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con compromissione midollare e i pazienti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia o radioterapia a fasci esterni (che abbia interessato più del 25% del midollo osseo) possono essere a maggiore rischio di tossicità ematologica durante il trattamento con Lutathera. Il trattamento non è raccomandato nei pazienti con compromissione severa della

funzione ematologica al basale e durante il trattamento (ad es. Hb <4,9 mmol/L o 8 g/dL, piastrine <75 x 10⁹/L, o leucociti <2 x 10⁹/L) a meno che non sia dovuta esclusivamente a linfopenia.

Sindrome mielodisplastica e leucemia acuta

Dopo il trattamento con Lutathera sono state osservate sindrome mielodisplastica (MDS) ad esordio tardivo e leucemia acuta (AL) (vedere paragrafo 4.8) verificatesi rispettivamente dopo circa 29 mesi (9-45) e dopo circa 55 mesi (32-125) dalla prima infusione di Lutathera. L'eziologia di queste neoplasie mieloidi secondarie correlate alla terapia (t-MNs) non è chiara. Sono stati ipotizzati come possibili fattori di rischio e/o fattori predittivi di MDS/AL un'età >70 anni, la compromissione della funzionalità renale, la citopenia al basale, il numero di precedenti terapie, la pregressa esposizione ad agenti chemioterapici (specificamente agenti alchilanti) e le precedenti radioterapie.

Tossicità renale

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

I pazienti devono essere incoraggiati a rimanere idratati e a urinare frequentemente prima, il giorno stesso e il giorno dopo la somministrazione di Lutathera (ad es. 1 bicchiere d'acqua ogni ora).

La funzionalità renale, determinata dalla creatinina sierica e dalla clearance della creatinina calcolata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault, deve essere valutata al basale, durante e per almeno il primo anno dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con compromissione renale al basale, o con anomalie renali o del tratto urinario possono essere a maggior rischio di tossicità a causa dell'aumentata esposizione alle radiazioni (vedere paragrafo 4.2).

Per i pazienti con clearance della creatinina <50 mL/min deve inoltre essere considerato un aumento del rischio di iperkaliemia transitoria dovuto alla somministrazione della soluzione di amminoacidi (vedere Avvertenze e precauzioni specifiche per la somministrazione concomitante di una soluzione di amminoacidi nefroprotettiva).

Epatotossicità

Poiché molti pazienti avviati alla terapia con Lutathera presentano metastasi epatiche, può essere comune osservare pazienti con alterata funzionalità epatica al basale. I pazienti con metastasi epatiche o pre-esistente compromissione epatica in stadio avanzato possono essere maggiormente a rischio di epatotossicità a causa dell'esposizione alle radiazioni. Pertanto, durante il trattamento si consiglia di monitorare ALT, AST, bilirubina, albumina sierica e INR (vedere paragrafo 4.2).

Ipersensibilità

Casi di reazioni di ipersensibilità (inclusi eventi isolati di angioedema) sono stati segnalati in pazienti trattati con Lutathera nella fase post-marketing (vedere paragrafo 4.8). In caso di gravi reazioni di ipersensibilità, l'infusione di Lutathera in corso deve essere interrotta immediatamente. Medicinali e attrezzature appropriati per gestire tali reazioni devono essere disponibili per uso immediato.

Nausea e vomito

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

Uso concomitante di analoghi della somatostatina

La somatostatina e i suoi analoghi si legano in modo competitivo ai recettori della somatostatina e possono interferire con l'efficacia di Lutathera (vedere paragrafo 4.5).

Crisi ormonali neuroendocrine

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

Sindrome da lisi tumorale

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

Regole di radioprotezione

I pazienti trattati con Lutathera devono essere tenuti lontani da altre persone durante la somministrazione e fino al raggiungimento dei limiti di emissione delle radiazioni previsti dalle leggi applicabili, solitamente entro 4-5 ore dopo la somministrazione del medicinale. L'operatore sanitario deve stabilire quando il paziente può lasciare l'area controllata dell'ospedale, vale a dire il momento in cui l'esposizione alle radiazioni di terze parti non supera le soglie regolamentari.

I pazienti devono essere incoraggiati a rimanere idratati e a urinare frequentemente prima, il giorno stesso ed il giorno dopo la somministrazione di Lutathera (ad es. 1 bicchiere d'acqua ogni ora) per facilitare l'eliminazione del medicinale. I pazienti devono essere incoraggiati anche a defecare ogni giorno e, ove necessario, ad aiutarsi con un lassativo. L'urina e le feci devono essere smaltite conformemente alle normative nazionali.

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

Prima di essere dimesso, il paziente deve essere istruito sulle regole di radioprotezione necessarie a cui attenersi durante le interazioni con altri membri della stessa famiglia e con altre persone in generale e sulle precauzioni generali che il paziente deve adottare durante le attività quotidiane dopo il trattamento (come indicato nel prossimo paragrafo e nel foglio illustrativo) per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni di altre persone.

Dopo ogni somministrazione, possono essere prese in considerazione le seguenti raccomandazioni generali insieme alle procedure e ai regolamenti nazionali, locali e istituzionali:

- Deve essere limitata la stretta vicinanza (meno di 1 metro) ad altre persone per 7 giorni.
- Nel caso di bambini e/o donne in gravidanza, la stretta vicinanza (meno di 1 metro) deve essere limitata a meno di 15 minuti al giorno per 7 giorni.
- I pazienti devono dormire in una camera da letto separata dalle altre persone per 7 giorni.
- I pazienti devono dormire in una camera da letto separata dai bambini e/o dalle donne in gravidanza per 15 giorni.

Misure consigliate in caso di stravaso

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

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

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

Nessun medicinale supplementare può essere somministrato omolateralmente alla sede dello stravaso.

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

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

Pazienti con incontinenza urinaria

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

Pazienti con metastasi cerebrali

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

Neoplasie secondarie maligne

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

Altri pazienti con fattori di rischio

I pazienti con una delle seguenti condizioni sono più inclini a sviluppare reazioni avverse. Pertanto, si raccomanda una maggior frequenza nel monitoraggio di questi pazienti durante il trattamento. In caso di tossicità modificante la dose, fare riferimento alla Tabella 3.

- Metastasi ossee;
- Precedenti radioterapie metaboliche oncologiche con composti con (¹³¹I) o qualsiasi altra terapia che utilizza sorgenti radioattive non schermate;
- Storia di altre neoplasie, a meno che il paziente non sia considerato in remissione da almeno 5 anni.

Contracezione nei maschi e nelle femmine

Alle pazienti di sesso femminile in età fertile deve essere consigliato di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 7 mesi dopo l'ultima dose di Lutathera (vedere paragrafo 4.6).

Ai pazienti di sesso maschile con partner femminili in età fertile deve essere consigliato di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima dose di Lutathera (vedere paragrafo 4.6).

Avvertenze e precauzioni specifiche per la somministrazione concomitante di una soluzione di amminoacidi nefroprotettiva

Iperkaliemia

Nei pazienti in trattamento con arginina e lisina può verificarsi un aumento transitorio dei livelli sierici di potassio, che solitamente rientrano nell'intervallo di normalità entro 24 ore dall'inizio dell'infusione della soluzione di amminoacidi. I pazienti con ridotta clearance della creatinina possono essere maggiormente a rischio di iperkaliemia transitoria (vedere "Tossicità renale" nel paragrafo 4.4).

I livelli sierici di potassio devono essere valutati prima di ogni somministrazione di una soluzione di amminoacidi. In caso di iperkaliemia, verificare l'anamnesi del paziente per iperkaliemia e le terapie concomitanti. L'iperkaliemia deve conseguentemente essere corretta prima di iniziare l'infusione.

In caso di pre-esistente iperkaliemia clinicamente significativa, un secondo monitoraggio deve confermare che l'iperkaliemia è stata corretta con successo, prima dell'infusione di una soluzione di amminoacidi. Il paziente deve essere strettamente monitorato per segni e sintomi di iperkaliemia, ad es. dispnea, debolezza, intorpidimento, dolore toracico e manifestazioni cardiache (anomalie di conduzione e aritmie cardiache). Deve essere eseguito un elettrocardiogramma (ECG) prima di dimettere il paziente.

Durante l'infusione devono essere monitorati i parametri vitali indipendentemente dai livelli sierici basali di potassio. I pazienti devono essere incoraggiati a rimanere idratati e a urinare frequentemente prima, il giorno stesso e il giorno dopo la somministrazione (ad es. 1 bicchiere d'acqua ogni ora) per facilitare l'eliminazione del potassio sierico in eccesso.

Nel caso in cui i sintomi di iperkaliemia si sviluppino durante l'infusione della soluzione di amminoacidi, devono essere adottate le opportune misure correttive. In caso di iperkaliemia severa sintomatica, deve essere considerata la sospensione dell'infusione della soluzione di amminoacidi, considerando il rapporto beneficio-rischio tra la protezione renale e l'iperkaliemia acuta.

Insufficienza cardiaca

A causa delle potenziali complicazioni cliniche legate al sovraccarico di liquidi, si deve prestare cautela nell'uso di arginina e lisina in pazienti con insufficienza cardiaca severa definita di grado III o IV secondo la classificazione della NYHA (New York Heart Association). I pazienti con insufficienza cardiaca severa definita di grado III o IV secondo la classificazione della NYHA devono essere trattati

solo dopo un'attenta valutazione del benefico-rischio, tenendo conto del volume e dell'osmolalità della soluzione di amminoacidi.

Acidosi metabolica

È stata osservata acidosi metabolica con l'utilizzo di soluzioni di amminoacidi complesse somministrate come parte dei protocolli di nutrizione parenterale totale (TPN). Le modifiche dell'equilibrio acido-base alterano l'equilibrio del potassio extra-intracellulare e un rapido aumento del potassio nel plasma può essere associato allo sviluppo di acidosi.

Avvertenze speciali

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene fino a 3,5 mmol (81,1 mg) di sodio per flaconcino, equivalente a 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Per le precauzioni relative al rischio ambientale vedere paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Analoghi della somatostatina

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

Glucocorticoidi

Sussistono evidenze a favore della capacità dei glucocorticoidi di indurre sottoregolazione dei recettori di sottotipo 2 della somatostatina (SSTR2). Pertanto, come misura cautelativa, devono essere evitate ripetute somministrazioni di alte dosi di glucocorticoidi durante il trattamento con Lutathera. Nei pazienti con storia di uso cronico di glucocorticoidi si deve valutare attentamente la presenza di una sufficiente espressione del recettore della somatostatina. Non è noto se l'uso intermittente dei glucocorticoidi per la prevenzione di nausea e vomito durante la somministrazione di Lutathera possa indurre una sottoregolazione degli SSTR2. Come misura cautelativa, anche l'uso di glucocorticoidi come trattamento antiemetico preventivo deve essere evitato. Nel caso in cui il trattamento somministrato per la prevenzione di nausea e vomito prima dell'infusione della soluzione di amminoacidi risulti insufficiente, può essere utilizzata una singola dose di glucocorticoidi, a condizione che la somministrazione non avvenga prima dell'inizio dell'infusione di Lutathera o entro l'ora successiva alla sua conclusione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando è prevista la somministrazione di radiofarmaci ad una donna potenzialmente fertile, è importante determinarne l'eventuale stato di gravidanza. Qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza fino a prova contraria. In caso di dubbio circa il potenziale stato di gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), alla paziente devono essere proposte tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili). Prima dell'uso di Lutathera, deve essere escluso un eventuale stato di gravidanza con un test adeguato/validato.

Contracezione nei maschi e nelle femmine

Lutathera può causare malformazioni fetalì quando somministrato a donne in gravidanza.

Alle pazienti di sesso femminile in età fertile deve essere consigliato di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 7 mesi dopo l'ultima dose di Lutathera.

Ai pazienti di sesso maschile con partner femminili in età fertile deve essere consigliato di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima dose di Lutathera.

Gravidanza

Non sono stati condotti studi sulla funzione riproduttiva animale con lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide.

Le procedure con radionuclidi eseguite su donne in stato di gravidanza comportano l'assorbimento di dosi di radiazioni anche per il feto. A causa del rischio associato alle radiazioni ionizzanti, l'uso di Lutathera è controindicato durante la gravidanza, accertata o sospetta, o quando lo stato di gravidanza non sia stato escluso (vedere paragrafo 4.3). Le donne in gravidanza devono essere avvise dei rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide venga escreto nel latte materno. Non si può escludere un rischio dovuto alle radiazioni ionizzanti per il bambino allattato. Durante il trattamento con questo medicinale deve essere evitato l'allattamento con latte materno. Se il trattamento con Lutathera durante l'allattamento con latte materno è necessario, il bambino deve essere prima svezzato.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

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

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

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

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

Al momento dell'analisi finale dello studio NETTER-1, dopo una durata mediana del follow-up di 76 mesi per ciascun braccio dello studio, il profilo di sicurezza è rimasto coerente con quello precedentemente riportato.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 5 in base alla frequenza e alla Classificazione per sistemi e organi (SOC - System Organ Class) secondo MedDRA. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), molto rara ($< 1/10\,000$), e non nota (non stimabile dai dati disponibili).

Tabella 5 Frequenza delle reazioni avverse segnalate da studi clinici e sorveglianza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni e infestazioni			Congiuntivite Infezione del tratto respiratorio Cistite Polmonite Herpes zoster Herpes zoster oftalmico Influenza Infezioni da stafilococco Batteriemia streptococcica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)		Citopenia refrattaria con displasia multilineare (sindrome mielodisplastica)	Leucemia mieloide acuta Leucemia acuta Leucemia mielomonocitica cronica	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia ² Linfopenia ³ Anemia ⁴ Pancitopenia	Leucopenia ⁵ Neutropenia ⁶	Citopenia refrattaria con displasia unilineare Anemia nefrogenica Insufficienza midollare Porpora trombocitopenica	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Angioedema
Patologie endocrine		Ipotiroidismo secondario	Ipotiroidismo Diabete mellito Crisi carinoide Iperparatiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Iperglycemia Deidratazione Ipomagnesiemia Iponatriemia	Ipoglicemia Ipernatremia Ipoosfatemia Sindrome da lisi tumorale Ipercalcemia Ipocalcemia Ipoalbuminemia Acidosi metabolica	
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Ansia Allucinazione Disorientamento	

Patologie del sistema nervoso		Capogiro Disgeusia Mal di testa ¹⁰ Letargia Sincope	Formicolio Encefalopatia epatica Parestesia Parosmia Sonnolenza Compressione del midollo spinale	
Patologie dell'occhio			Patologie dell'occhio	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
Patologie cardiache		Elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT	Fibrillazione atriale Palpitazioni Infarto miocardico Angina pectoris Shock cardiogeno	
Patologie vascolari		Ipertensione ⁷ Arrossamento cutaneo Vampate di calore Ipotensione	Vasodilatazione Estremità fredde Pallore Ipotensione ortostatica Flebite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Dolore orofaringeo Versamento pleurico Aumento dell'espettorato Sensazione di soffocamento	
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Distensione addominale Diarrea Dolore addominale Costipazione Dolore addominale superiore Dispepsia Gastrite	Bocca secca Flatulenza Ascite Dolore gastrointestinale Stomatite Ematochezia Fastidio addominale Blocco intestinale Colite Pancreatite acuta Emorragia rettale Melena Dolore addominale inferiore Ematemesi Ascite emorragica Ileo	
Patologie epatobiliari		Iperbilirubinemia ⁹	Diminuzione degli enzimi pancreatici Lesione epatocellulare Colestasi Congestione epatica Insufficienza epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia	Eruzione cutanea Secchezza della cute Gonfiore del viso Iperidrosi Prurito diffuso	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico ⁸ Spasmo muscolare		
Patologie renali e urinarie		Danno renale acuto Ematuria Insufficienza renale Proteinuria	Leucocituria Incontinenza urinaria Diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare Malattia renale Insufficienza prerrenale acuta Compromissione renale	

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ¹	Reazione al sito di iniezione ¹¹ Edema periferico Dolore al sito di somministrazione Brividi Sindrome simil-influenzale	Massa al sito di iniezione Fastidio al torace Dolore toracico Piressia Malessere Dolore Decesso Sensazioni anomale	
Esami diagnostici		Aumento della creatinemia Aumento di GGT* Aumento di ALT** Aumento di AST*** Aumento di ALP**** ematica	Diminuzione della potassiemia Aumento dell'uremia Aumento dell'emoglobina glicosilata Diminuzione dell'ematocrito Proteinuria Dimagrimento Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento della lattato deidrogenasi ematica Catecolamine ematiche Aumento della proteina c-reattiva	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			Frattura della clavicola	
Procedure mediche e chirurgiche		Trasfusione	Drenaggio della cavità addominale Dialisi Inserimento di sondino gastrointestinale Posizionamento di stent Drenaggio di ascesso Prelievo di midollo osseo Polipectomia	
Circostanze sociali			Disabilità fisica	

¹ Include astenia e affaticamento

² Include trombocitopenia e diminuzione della conta delle piastrine

³ Include linfopenia e diminuzione della conta dei linfociti

⁴ Include anemia e diminuzione dell'emoglobina

⁵ Include leucopenia e diminuzione dei leucociti

⁶ Include neutropenia e diminuzione della conta dei neutrofili

⁷ Include ipertensione e crisi ipertensiva

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

⁹ Include aumento della bilirubinemia e iperbilirubinemia

¹⁰ Include mal di testa ed emicrania

¹¹ Include reazione al sito di iniezione, ipersensibilità al sito di iniezione, indurimento del sito di iniezione, gonfiore del sito di iniezione

*Gamma-glutamiltransferasi

**Alanina aminotransferasi

***Aspartato aminotransferasi

****Fosfatasi alcalina

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Mielosoppressione

La tossicità midollare prevalentemente di grado lieve/moderata (mielo/ematossicità) si è manifestata con riduzioni reversibili/transitorie dell'emocromo di tutte le linee emopoietiche (citopenie in tutte le combinazioni, come pancitopenia, bicitopenia, monocitopenia isolata - anemia, neutropenia, linfocitopenia e trombocitopenia). Nonostante sia stata riportata una significativa deplezione selettiva delle cellule B, dopo la radioterapia recettoriale con peptidi marcati (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy*, PRRT) non è stato osservato alcun aumento del tasso di incidenza delle complicanze infettive. A seguito del trattamento con Lutathera, sono stati segnalati casi di patologie ematologiche

irreversibili, come neoplasie ematiche premaligne e maligne (ad esempio, rispettivamente, sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta).

Nello studio NETTER-1, il nadir piastrinico si è verificato a una mediana di 5,1 mesi dopo la prima dose. Dei 59 pazienti che hanno sviluppato trombocitopenia, il 68% ha avuto un recupero piastrinico ai livelli basali o normali. Il tempo mediano per il recupero piastrinico è stato di 2 mesi. Quindici dei diciannove pazienti in cui il recupero piastrinico non è stato documentato avevano conte piastriniche post-nadir.

Tossicità renale

Lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretide viene escreto dal rene.

Il progressivo deterioramento a lungo termine della funzione di filtrazione glomerulare dimostrata negli studi clinici, conferma che la nefropatia correlata a Lutathera è una patologia renale cronica che si sviluppa progressivamente per mesi o anni dopo l'esposizione. Prima del trattamento con Lutathera nei pazienti con compromissione renale da lieve e moderata, si raccomanda di valutare il rapporto beneficio-rischio individuale. Per ulteriori dettagli, vedere il paragrafo 4.2 (Tabella 3 e il sottoparagrafo "Compromissione renale") e il paragrafo 4.4. L'uso di Lutathera è controindicato in pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina <30 mL/min (vedere paragrafo 4.3).

Crisi ormonali neuroendocrine

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

Popolazione pediatrica

Sulla base della letteratura pubblicata e dei dati clinici di 11 adolescenti con GEP-NET o feocromocitoma o paraganglioma (PPGL) positivi ai recettori della somatostatina arruolati nello studio NETTER-P, non sono stati riportati nuovi segnali di sicurezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con Lutathera è improbabile poiché questo medicinale viene fornito come prodotto a singola dose e pronto all'uso contenente una quantità di radioattività predefinita ed è somministrato da personale autorizzato a maneggiare radiofarmaci dopo la valutazione del paziente da parte di un medico qualificato. In caso di sovradosaggio è prevedibile un aumento della frequenza delle reazioni avverse correlate a radiotossicità.

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

Ogni settimana, nelle successive 10 settimane, devono essere effettuati i seguenti esami di laboratorio:

- Monitoraggio ematologico: conta dei globuli bianchi con conte differenziali, piastrine ed emoglobina
- Monitoraggio ematochimico: creatinina sierica e glicemia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Radiofarmaci terapeutici, Altri radiofarmaci terapeutici, codice ATC: V10XX04

Meccanismo d'azione

Lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide ha un'alta affinità per i recettori di tipo 2 della somatostatina (SSTR2). Si lega alle cellule maligne che sovraesprimono gli SSTR2.

Lutezio-177 è un radionuclide a emissione β^- con profondità massima di penetrazione tissutale di 2,2 mm (profondità media di penetrazione di 0,67 mm), che causa la morte delle cellule tumorali target con limitato effetto sulle cellule normali vicine.

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

NETTER 1

Lo studio NETTER-1 di fase III, multicentrico stratificato, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, controllato con comparatore attivo, ha confrontato il trattamento con Lutathera (4 dosi da 7 400 MBq, una dose ogni 8 settimane [± 1 settimana]), co-somministrato con una soluzione di amminoacidi e la migliore terapia di supporto (30 mg di octreotide a rilascio di lunga durata [LAR] dopo ciascuna dose di Lutathera e ogni 4 settimane dopo il completamento del trattamento con Lutathera per il controllo dei sintomi, sostituta da octreotide a breve durata d'azione negli intervalli di 4 settimane prima della somministrazione di Lutathera), con octreotide LAR a dose elevata (60 mg ogni 4 settimane) in pazienti con tumori carcinoidi dell'intestino medio, progressivi, inoperabili, positivi al recettore della somatostatina. L'endpoint primario dello studio è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata secondo criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST v1.1), basata su una valutazione in cieco del comitato di revisione indipendente (BIRC). Gli endpoint secondari di efficacia hanno incluso il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sopravvivenza globale (OS), il tempo alla progressione tumorale (TTP), la sicurezza e la tollerabilità del medicinale, e la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL).

Al momento dell'analisi primaria, 229 pazienti erano stati randomizzati per ricevere Lutathera (n=116) o octreotide LAR a dose elevata (n=113). Le caratteristiche demografiche e di base della malattia erano ben bilanciate tra i bracci di trattamento con un'età mediana di 64 anni e l'82,1% di pazienti caucasici nella popolazione generale.

Al momento dell'analisi primaria della PFS (data di cut-off 24 luglio 2015), il numero di progressioni della malattia o di decessi confermati centralmente è stato di 21 eventi nel braccio Lutathera e di 70 eventi nel braccio octreotide LAR a dose elevata (Tabella 6). La PFS è stata significativamente diversa ($p < 0,0001$) tra i bracci di trattamento. Alla data di cut-off la PFS mediana per Lutathera non era stata raggiunta, mentre la PFS mediana per octreotide LAR a dose elevata è stata di 8,5 mesi. Il rischio relativo per il braccio Lutathera è stato di 0,18 (IC 95%: 0,11; 0,29) rispetto al braccio octreotide LAR a dose elevata, indicando una riduzione dell'82% del rischio di progressione della malattia o morte a favore del braccio Lutathera.

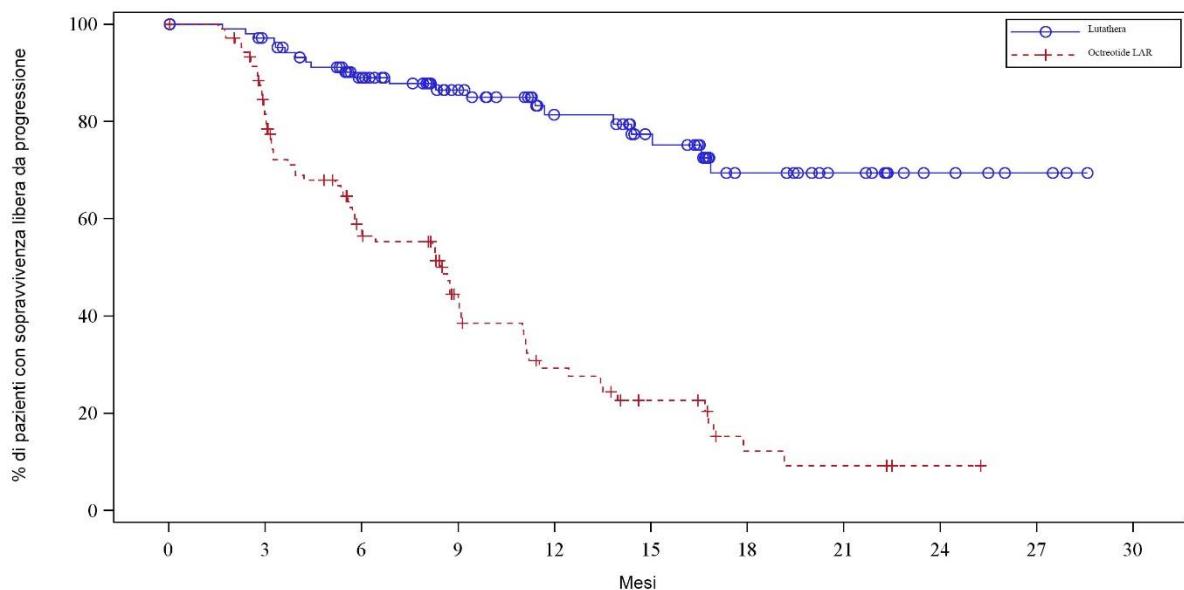
Tabella 6 PFS osservata nello studio di fase III NETTER-1 in pazienti con tumori carcinoidi progressivi dell'intestino medio – data di cut-off 24 luglio 2015 (set di analisi completo [Full Analysis Set, FAS], N=229)

	Trattamento	
	Lutathera e octreotide LAR	Octreotide LAR a dose elevata
N	116	113
Pazienti con eventi	21	70
Pazienti statisticamente censurati	95	43
Mediana in mesi (IC 95%)	Non raggiunta	8,5 (5,8; 9,1)
Valore p del test Log-rank		<0,0001
Rischio relativo (IC 95%)		0,177 (0,108; 0,289)

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

Il grafico di Kaplan-Meier della PFS per il set di analisi completo (FAS) alla data di cut-off 24 luglio 2015 è riportato in Figura 2.

Figura 2 Curve di Kaplan-Meier relative alla PFS per pazienti con tumori carcinoidi progressivi dell'intestino medio - data di cut-off 24 luglio 2015 (studio di fase III NETTER-1; FAS, N=229)



Alla data di cut-off per l'analisi statistica post-hoc (data di cut-off 30 giugno 2016), inclusi due ulteriori pazienti randomizzati (N=231), il numero di progressioni della malattia o di decessi confermati centralmente è stato di 30 eventi nel braccio Lutathera e di 78 eventi nel braccio octreotide LAR a dose elevata (Tabella 7). La PFS è stata significativamente diversa ($p<0,0001$) tra i bracci di trattamento. La PFS mediana è stata di 28,4 mesi per il braccio Lutathera mentre la PFS mediana per il braccio octreotide LAR a dose elevata è stata di 8,5 mesi. Il rischio relativo per il braccio Lutathera è stato di 0,21 (95% IC: 0,14; 0,33) rispetto al braccio octreotide LAR a dose elevata, indicando una riduzione del 79% del rischio di progressione della malattia o di morte a favore del braccio Lutathera.

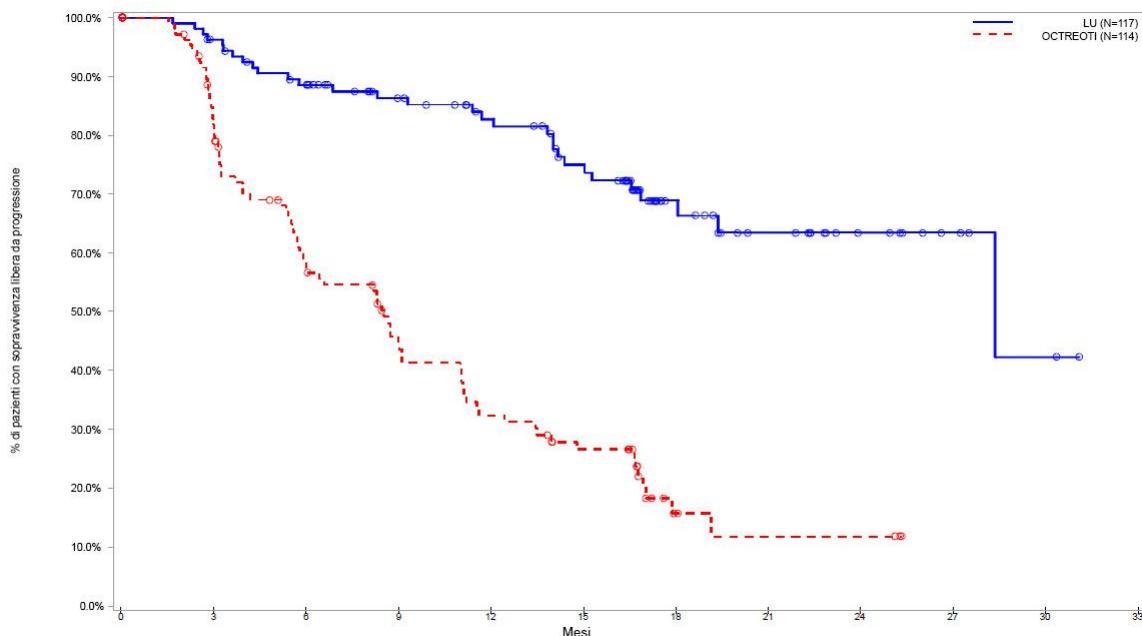
Tabella 7 PFS osservata nello studio di fase III NETTER-1 in pazienti con tumori carcinoidi progressivi dell'intestino medio – data di cut-off 30 giugno 2016 (FAS, N=231)

	Trattamento	
	Lutathera con octreotide LAR	Octreotide LAR a dose elevata
N	117	114
Pazienti con eventi	30	78
Pazienti censiti	87	36
Mediana in mesi (IC 95%)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valore p del test Log-rank		<0,0001
Rischio relativo (IC 95%)		0,214 (0,139; 0,330)

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

Il grafico di Kaplan-Meier della PFS per il FAS alla data di cut-off 30 giugno 2016 è riportato in Figura 3.

Figure 3 Curve di Kaplan-Meier relative alla PFS per pazienti con tumori carcinoidi progressivi dell'intestino medio – data di cut-off 30 giugno 2016 (studio di fase III NETTER-1; FAS, N=231)



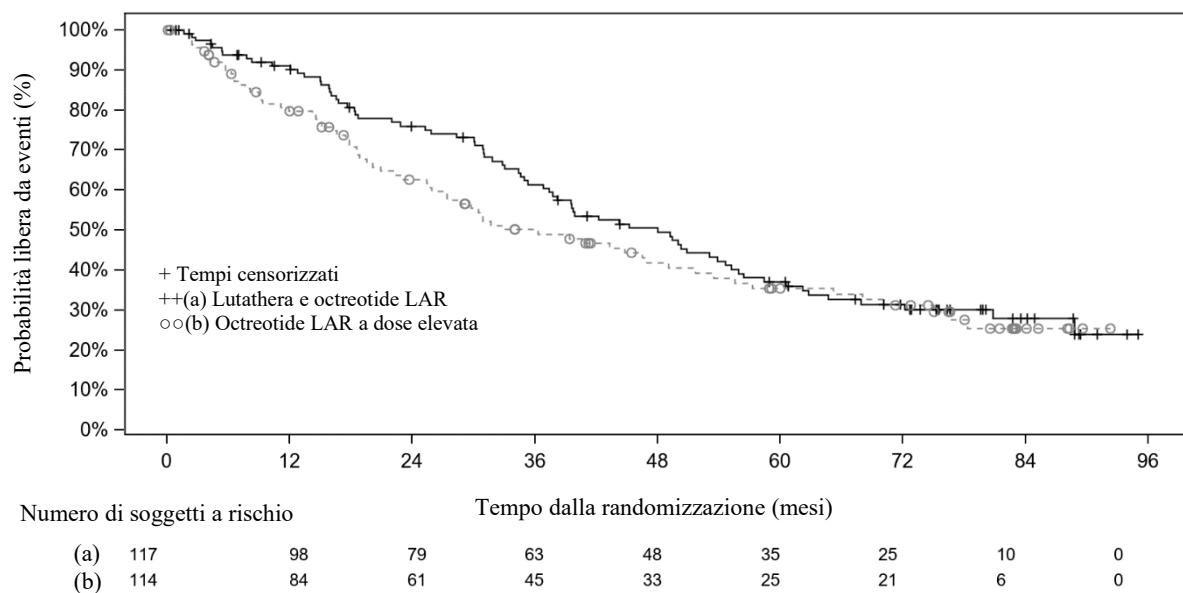
Al momento dell'analisi ad interim della sopravvivenza globale (OS) (data di cut-off 24 luglio 2015), sono stati registrati 17 decessi nel braccio Lutathera e 31 decessi nel braccio octreotide LAR a dose elevata, con un rischio relativo di 0,459 (IC 99,9915%: 0,140; 1,506) a favore del braccio Lutathera. Alla data di cut-off, l'OS mediana non era stata raggiunta nel braccio Lutathera mentre nel braccio octreotide LAR a dose elevata è stata di 27,4 mesi. I risultati ad interim dell'OS non hanno raggiunto la significatività statistica. Un aggiornamento condotto a distanza di circa un anno (data di cut-off 30 giugno 2016), inclusi due ulteriori pazienti randomizzati (N=231), ha mostrato una tendenza simile, con 28 decessi nel braccio Lutathera e 43 decessi nel braccio octreotide LAR a dose elevata, con un rischio relativo di 0,536 a favore del braccio Lutathera. Alla data di cut-off, l'OS mediana non era ancora stata raggiunta nel braccio Lutathera mentre nel braccio con octreotide LAR a dose elevata è stata di 27,4 mesi.

Al momento dell'analisi finale dell'OS, avvenuta 5 anni dopo che l'ultimo paziente era stato randomizzato (N=231, data di cut-off 18 gennaio 2021), la durata mediana del follow-up era di 76 mesi in ciascun braccio dello studio. Ci sono stati 73 decessi nel braccio Lutathera (62,4%) e

69 decessi nel braccio octreotide LAR a dose elevata (60,5%), con un rischio relativo di 0,84 (IC 95%: 0,60; 1,17; $p=0,3039$ Log-rank test non stratificato, a due code) a favore del braccio Lutathera. Nei pazienti randomizzati al braccio Lutathera l'OS mediana si è prolungata in misura clinicamente rilevante di 11,7 mesi rispetto ai pazienti randomizzati al braccio octreotide LAR a dose elevata, con una OS mediana rispettivamente di 48,0 mesi (IC 95%: 37,4; 55,2) e 36,3 mesi (IC 95%: 25,9; 51,7). I risultati finali dell'OS non hanno raggiunto la significatività statistica. Il 22,8% dei pazienti nel braccio octreotide LAR a dose elevata ha ricevuto una successiva terapia con radioligandi [incluso lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide] entro 24 mesi dalla randomizzazione e il 36% dei pazienti ha ricevuto una successiva terapia con radioligandi entro la data di cut-off finale per l'OS, che insieme ad altri fattori può aver influenzato l'OS in questo sottogruppo di pazienti.

Il grafico di Kaplan-Meier dell'OS per il FAS alla data di cut-off 18 gennaio 2021 è riportato in Figura 4.

Figure 4 Curve di Kaplan-Meier relative all'OS per pazienti con tumori carcinoidi progressivi dell'intestino medio – data di cut-off 18 gennaio 2021 (studio di fase III NETTER-1; FAS, N=231)



In presenza di rischi non proporzionali, è stata eseguita una ulteriore analisi di sensibilità (tempo medio di sopravvivenza limitato) al momento dell'analisi finale dell'OS per stimare ulteriormente l'effetto del trattamento (Tabella 8). A 60 mesi dalla randomizzazione, il beneficio medio in termini di OS è stato di 5,1 mesi (IC 95%: -0,5; 10,7) più lungo nel braccio Lutathera rispetto al braccio octreotide LAR a dose elevata.

Tabella 8 OS osservata nello studio di fase III NETTER-1 in pazienti con tumori carcinoidi progressivi dell'intestino medio (FAS, N=231) mediante l'analisi del tempo medio di sopravvivenza limitato (*restricted mean survival time, RMST*)

		Lutathera e octreotide LAR N=117	Octreotide LAR a dose elevata N=114
24 mesi	Decessi, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (IC 95%)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Differenza (IC 95%)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 mesi	Decessi, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (IC 95%)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Differenza (IC 95%)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 mesi	Decessi, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (IC 95%)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Differenza (IC 95%)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 mesi	Decessi, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (IC 95%)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Differenza (IC 95%)	5,1 (-0,5; 10,7)	

La qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) è stata valutata tramite il questionario sulla qualità della vita dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro (EORTC QLQ-C30) (strumento generico) e il relativo modulo per i tumori neuroendocrini (EORTC QLQ-GI-NET-21).

I risultati indicano un miglioramento generale della qualità della vita correlata alla salute complessiva fino a 84 settimane nei pazienti del braccio di trattamento con Lutathera rispetto ai pazienti nel braccio octreotide LAR a dose elevata.

ERASMUS

Lo studio di fase I/II Erasmus è stato uno studio in aperto, monocentrico, a braccio singolo per valutare l'efficacia di Lutathera (4 dosi ognuna da 7 400 MBq, una dose ogni 8 settimane) in co-somministrazione con una soluzione di amminoacidi in pazienti con tumori positivi al recettore della somatostatina. L'età media dei pazienti arruolati nello studio era di 59 anni. La maggior parte dei pazienti era di nazionalità olandese (811), mentre i restanti (403) provenivano da vari paesi europei e non-europei. L'analisi principale ha incluso 811 pazienti olandesi con diversi tipi di tumori neuroendocrini (NET) positivi al recettore della somatostatina. Il tasso di risposta obiettiva (ORR) (che include la risposta completa [CR] e la risposta parziale [PR] secondo i criteri di RECIST) e la durata della risposta (DoR) relativi al set di analisi completo (FAS) della popolazione olandese con NET gastroenteropancreatici (GEP) e bronchiali (360 pazienti), e per tipo di tumore, sono presentati in Tabella 9.

Tabella 9 Migliore risposta, ORR e DoR osservati nello studio di fase I/II Erasmus nei pazienti olandesi con NET-GEP e bronchiali - (FAS, N = 360)

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

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

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

Il valore mediano complessivo della PFS e dell'OS per il FAS della popolazione olandese con NET-GEP e bronchiali, e per tipo di tumore, sono riportati in Tabella 10.

Tabella 10 PFS e OS osservati nello studio di fase I/II Erasmus nei pazienti olandesi con NET-GEP e bronchiali - (FAS, N = 360)

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

PFS = sopravvivenza libera dalla progressione; OS = sopravvivenza globale; ND = non determinato; NR = non raggiunto

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

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

Popolazione pediatrica

NETTER-P

Lo studio di fase II NETTER-P è stato uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo per valutare la sicurezza e la dosimetria di Lutathera in pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e <18 anni con GEP-NET o PPGL positivi ai recettori della somatostatina. Il trattamento consisteva nella somministrazione di 1 dose di Lutathera da 7 400 MBq (200 mCi) ogni 8 settimane

(± 1 settimana), co-somministrata con una soluzione di aminoacidi composta da 2,5% arginina e 2,5% lisina, per un numero totale di 4 dosi.

Gli endpoint primari includevano la misurazione della dose di radiazioni assorbita dagli organi bersaglio (vedere paragrafo 11) e l'incidenza degli eventi avversi e delle tossicità di laboratorio dopo la prima somministrazione di Lutathera nella popolazione aggregata di pazienti con GEP-NET e PPGL. Tutti gli endpoint di efficacia erano esplorativi.

Al momento della analisi primaria (data di cut-off 12 marzo 2024), erano arruolati 11 pazienti con tumori positivi ai recettori della somatostatina, 4 con GEP-NET e 7 con PPGL. I pazienti avevano una età media di 15 anni (intervallo: da 13 a 17 anni), 6 erano di sesso femminile. Il numero medio di cicli di Lutathera somministrati era 3,6 ($\pm 0,9$), con 9 pazienti (4 GEP-NET, 5 PPGL) riceventi 4 cicli, 1 paziente con PPGL ricevente 3 cicli, e 1 paziente con PPGL ricevente 1 ciclo di Lutathera. In accordo ai criteri di modifica della dose del protocollo dello studio NETTER-P, una riduzione del 50% della dose è stata implementata in 2 pazienti con PPGL dopo il primo ciclo a causa della dose cumulativa assorbita dall'organo stimata per il rene superiore a 29 Gy.

Dei 4 pazienti con GEP-NET, due avevano un tumore G1 e due un tumore G2. Tutti i pazienti GEP-NET avevano malattia metastatica. Tutti i 4 pazienti con GEP-NET sono stati sottoposti ad intervento chirurgico e hanno ricevuto ≥ 1 linea di trattamenti antineoplastici precedenti. Tutti i pazienti PPGL, inclusi i 5 pazienti con paraganglioma extra surrenale e i 2 pazienti con feocromocitoma surrenale, avevano malattia metastatica. Due di questi pazienti avevano avuto una precedente nefrectomia unilaterale. Sei dei pazienti PPGL avevano ricevuto un trattamento antineoplastico precedente.

Al momento della analisi primaria (data di cut-off 12 marzo 2024), 9 pazienti (3 con GEP-NET e 6 con PPGL) avevano a disposizione i dati relativi alla risposta complessiva, e presentavano una patologia stabile come migliore risposta complessiva (*best overall response*, BOR). Uno dei tre pazienti GEP-NET ha presentato progressione di malattia 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose e ha interrotto studio. Il quarto paziente GEP-NET presentava un tumore non valutabile tramite scansione CT/MRI. Uno dei pazienti PPGL ha interrotto il trattamento sulla base della decisione del medico dopo il primo ciclo ed è rimasto nello studio per il follow-up a lungo termine. Dieci degli undici pazienti sono rimasti nello studio ed erano in vita senza progressione tumorale.

Il profilo generale di sicurezza di Lutathera nei pazienti adolescenti con GEP-NET o PPGL nello studio NETTER-P era coerente con quello riportato nella popolazione adulta con GEP-NET. Tuttavia, i dati sulla sicurezza a lungo termine nei pazienti adolescenti provenienti dallo studio NETTER-P non sono attualmente disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di Lutathera non sono state stabilite nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni. L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lutathera nella popolazione pediatrica dalla nascita a meno di 12 anni di età per il trattamento dei NET-GEP (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Non è stata osservata transchelazione di lutezio-177 da lutezio (¹⁷⁵Lu) oxodotreotide nelle proteine sieriche.

Captazione da parte degli organi

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

Biotrasformazione

Dall'analisi dei campioni di urina di 20 pazienti inclusi nel sottostudio di dosimetria, farmacocinetica e ECG dello studio di fase III NETTER-1, è emerso che lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide è scarsamente metabolizzato ed è principalmente escreto come composto intatto per via renale.

Le analisi di cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) su campioni di urina raccolti fino a 48 ore dopo l'infusione hanno mostrato lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide inalterato prossimo al 100% nella maggior parte dei campioni analizzati (con il valore più basso maggiore del 92%), indicando che il composto viene eliminato con le urine essenzialmente come composto intatto.

Tale evidenza conferma quanto precedentemente osservato nello studio di fase I/II Erasmus, in cui l'analisi HPLC di un campione di urina raccolto 1 ora dopo la somministrazione di lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide da un paziente che stava ricevendo 1,85 MBq di lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide ha evidenziato che la principale aliquota del composto (91%) è stata escreta intatta.

Tali evidenze sono supportate dai dati del metabolismo *in vitro* in epatociti umani, nei quali non si è osservata alcuna degradazione metabolica di lutezio (¹⁷⁵Lu) oxodotreotide.

Eliminazione

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

Pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica (età compresa tra 12 e <18 anni)

I dati farmacocinetici sono stati raccolti da 11 adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con GEP-NET o PPGL positivi ai recettori della somatostatina arruolati nello studio NETTER-P impiegando il dosaggio per adulti. Questi dati erano all'interno del range di valori negli adulti, con una AUC_{inf} media di 35,8 ng.h/mL (CV 12,5%), una CL media di 6,0 L/h (CV 11,5%) e una C_{max} media di 10,3 ng/mL (CV 5,2%) che si sono presentati al termine dell'infusione di Lutathera.

Valutazione *in vitro* del potenziale di interazione

Interazione basata sul metabolismo e sui trasportatori

L'assenza di inibizione o significativa induzione degli enzimi CYP450 umani e l'assenza di specifica interazione con la glicoproteina-P (trasportatore di efflusso) o con i trasportatori OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, e BCRP emerse negli studi preclinici, suggerisce una bassa probabilità di Lutathera di causare significative interazioni mediate dal metabolismo o dai trasportatori.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici nei ratti hanno dimostrato che una singola iniezione endovenosa fino a 4 550 MBq/kg è stata ben tollerata senza occorrenza di decessi. Testando il composto freddo (lutezio (¹⁷⁵Lu) oxodotreotide non radioattivo) dopo singola iniezione endovenosa in ratti e cani a dose fino a 20 000 µg/kg (ratti) e 3 200 µg/kg (cani), il composto freddo (lutezio (¹⁷⁵Lu) oxodotreotide non radioattivo) è risultato ben tollerato in entrambe le specie senza occorrenza di decessi. Non è stata osservata tossicità con 4 somministrazioni ripetute, una ogni 2 settimane, del componente freddo alla dose di 1 250 µg/kg nei ratti e di 80 µg/kg nei cani. Questo medicinale non è destinato alla somministrazione regolare o continuativa.

Non sono stati condotti studi di mutagenicità né studi di carcinogenesi a lungo termine. I dati non-clinici relativi al componente freddo (lutezio (¹⁷⁵Lu) oxodotreotide non radioattivo) non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 12.

6.3 Periodo di validità

72 ore dalla data e ora di calibrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalle radiazioni ionizzanti (schermatura di piombo).

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro Tipo I, trasparente e incolore, chiuso con un tappo in gomma bromobutilica e sigillo in alluminio.

Ogni flaconcino contiene un volume che varia da 20,5 mL a 25,0 mL di soluzione, corrispondente a un'attività di 7 400 MBq alla data e ora di infusione.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo.

Avvertenze generali

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

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

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

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

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

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

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

Questa preparazione può indurre una dose di radiazioni relativamente elevata nella maggior parte dei pazienti. La somministrazione di 7 400 MBq può costituire un rischio significativo per l'ambiente.

In rapporto al livello di attività somministrata, tutto ciò può rappresentare motivo di preoccupazione per tutti coloro che vivono nella stessa abitazione dei pazienti sottoposti a trattamento o, in generale, per ogni altra persona, pertanto devono essere rispettate le norme di radioprotezione (vedere paragrafo 4.4). Al fine di evitare contaminazioni, devono essere adottate opportune precauzioni in conformità alle normative nazionali riguardanti l'attività eliminata dai pazienti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Lutezio-177 per Lutathera può essere preparato utilizzando due diverse fonti di nuclidi stabili (lutezio-176 o itterbio-176) con conseguente diversa gestione dei rifiuti. L'utilizzatore deve consultare la documentazione fornita prima di utilizzare Lutathera per garantire un'adeguata gestione dei rifiuti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/17/1226/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2017
Data del rinnovo più recente: 08 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

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

- L'organo critico è il midollo osseo. Tuttavia, con la dose raccomandata cumulativa di Lutathera di 29 600 MBq (4 somministrazioni di 7 400 MBq), non è stata osservata alcuna correlazione tra la tossicità ematologica e la radioattività totale somministrata o la dose assorbita dal midollo osseo sia nello studio di fase I/II Erasmus che nello studio di fase III NETTER-1.
- Il rene non è un organo critico se viene condotta una co-infusione di un'appropriata soluzione di amminoacidi (vedere paragrafo 4.2).

Complessivamente, i risultati di analisi dosimetrica condotti nel sottostudio di dosimetria dello studio di fase III NETTER-1 e nello studio di fase I/II Erasmus sono coerenti tra loro e indicano che il regime di dosaggio di Lutathera (4 somministrazioni di 7 400 MBq) è sicuro.

Tabella 11 Dose assorbita stimata di lutezio (^{177}Lu) oxodotretide nello studio di fase III NETTER-1 (output Olinda)

Organo	Dose assorbita dall'organo per unità di attività (mGy/MBq) (n = 20)	
	Media	Deviazione standard (DS)
Ghiandole surrenali	0,037	0,016
Cervello	0,027	0,016
Mammelle	0,027	0,015
Parete della colecisti	0,042	0,019
Parete del tratto inferiore dell'intestino crasso	0,029	0,016
Intestino tenue	0,031	0,015
Parete gastrica	0,032	0,015
Parete del tratto superiore dell'intestino crasso	0,032	0,015
Parete cardiaca	0,032	0,015
Reni	0,654	0,295
Fegato*	0,299	0,226
Polmoni	0,031	0,015
Muscolo	0,029	0,015
Ovaie***	0,031	0,013
Pancreas	0,038	0,016
Midollo rosso	0,035	0,029
Osteoblasti	0,151	0,268
Cute	0,027	0,015
Milza	0,846	0,804
Testiscoli**	0,026	0,018
Timo	0,028	0,015
Tiroide	0,027	0,016
Parete della vescica	0,437	0,176
Utero***	0,032	0,013
Corpo intero	0,052	0,027

*n=18 (due pazienti sono stati esclusi perché la dose assorbita dal fegato è stata influenzata dall'assorbimento delle metastasi epatiche)

**n=11 (solo pazienti maschi)

***n=9 (solo pazienti femmine)

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

Popolazione pediatrica

La dosimetria del lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide negli adolescenti è stata studiata in 4 pazienti GEP-NET e in 6 pazienti PPGL (intervallo di età: tra 12 e <18 anni) arruolati nello studio di fase II NETTER-P. La dosimetria è stata utilizzata per definire il profilo di biodistribuzione di lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide e per calcolare la dosimetria delle radiazioni di tutto il corpo e degli organi, con particolare attenzione alla dose di radiazioni assorbita dagli organi critici (ad es. reni e midollo osseo).

La media e la DS delle dosi di radiazioni assorbite stimate per gli adolescenti nello studio NETTER-P sono presentate in Tabella 12.

Tabella 12 Stime delle dosi assorbite per lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni (n=10) nello studio di fase II NETTER-P

Organo	Dose assorbita dall'organo per unità di attività (mGy/MBq)		Dose assorbita calcolata per 4 x 7,4 GBq (29,6 GBq attività cumulativa) (Gy)		Dose assorbita cumulativa teorica (Gy)
	Media	DS	Media	DS	
Ghiandole surrenali	0,045	0,011	1,3	0,3	0,64-1,7
Cervello	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Seno ^a	0,018	0,005	0,5	0,2	0,37-0,75
Esofago	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,93
Occhi	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Parete della cistifellea	0,030	0,010	0,9	0,3	0,48-1,5
Parete del cuore	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,92
Reni	0,778	0,280	23,0	8,3	14-40
Colon sinistro	0,273	0,074	8,1	2,2	4,6-12
Fegato	0,210	0,205	6,2	6,1	2,4-23
Polmoni	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,91
Cellule osteogeniche	0,045	0,017	1,3	0,5	0,64-2,1
Ovaie ^b	0,026	0,007	0,8	0,2	0,49-1,0
Pancreas	0,027	0,006	0,8	0,2	0,46-1,1
Iopfisi ^c	1,114	0,425	33,0	12,6	18-56
Prostata ^d	0,025	0,006	0,7	0,2	0,62-0,98
Retto	0,277	0,076	8,2	2,2	4,8-12
Midollo rosso (sangue) ^e	0,026	0,005	0,8	0,1	0,55-1,0
Midollo rosso (immagine) ^e	0,057	0,027	1,7	0,8	0,70-2,8
Colon destro	0,156	0,041	4,6	1,2	2,7-6,5
Ghiandole salivari	0,033	0,017	1,0	0,5	0,38-1,7
Piccolo intestino	0,045	0,011	1,3	0,3	0,85-1,9
Milza	0,742	0,275	22,0	8,1	8,3-34
Parete dello stomaco	0,026	0,006	0,8	0,2	0,44-1,0
Testicoli ^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
Parete della vescica	0,552	0,089	16,4	2,6	14-20
Utero ^b	0,030	0,008	0,9	0,2	0,59-1,2
Corpo intero	0,040	0,010	1,2	0,3	0,66-1,6

^a n=5 (solo pazienti di sesso femminile).

^b n=6 (solo pazienti di sesso femminile).

^c n=9 (3 GEP-NET, 6 PPGL). Le stime della dosimetria dell'ipofisi sono state eseguite solo quando l'assorbimento ipofisario era chiaramente osservabile sulle immagini planari. A causa delle piccole dimensioni della ghiandola pituitaria, della predisposizione alla quantificazione solo dalle immagini planari e dell'interferenza dovuta all'attività nella mucosa nasale, le stime possono essere associate con grande incertezza.

^d n=4 (solo pazienti di sesso maschile).

^e Le stime della dosimetria del midollo osseo sono state determinate sia tramite la radioattività nel sangue radioattivo che tramite imaging e scalabilità di una regione rappresentativa della colonna lombare.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

L'utilizzatore deve consultare la documentazione fornita prima di utilizzare Lutathera per garantire un'adeguata gestione dei rifiuti (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni per la preparazione

- Durante la somministrazione della soluzione di Lutathera utilizzare una tecnica asettica e una schermatura dalle radiazioni. Utilizzare le pinze quando si maneggia il flaconcino per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il prodotto sotto schermatura di protezione per verificare che non vi siano particelle né alterazioni cromatiche. Eliminare il flaconcino se sono presenti particelle e/o alterazioni cromatiche.
- Ispezionare la confezione per eventuali danni e utilizzare un sistema di misurazione della radioattività calibrato per determinare se è presente contaminazione radioattiva. Non utilizzare il prodotto se l'integrità del flaconcino o del contenitore di piombo è compromessa.
- Non iniettare la soluzione di Lutathera direttamente in altre soluzioni endovenose.
- Confermare la quantità di radioattività di Lutathera somministrata al paziente con un sistema di misurazione della radioattività calibrato prima e dopo ogni somministrazione di Lutathera per confermare che la quantità effettiva di radioattività somministrata sia uguale alla quantità programmata.
- Non somministrare Lutathera come bolo endovenoso.
- Subito dopo l'inizio dell'infusione, monitorare l'emissione di radioattività dal paziente utilizzando un sistema di misurazione della radioattività calibrato per garantire la somministrazione della dose. Durante l'infusione, l'emissione di radioattività dal paziente deve aumentare costantemente, mentre quella dal flaconcino di Lutathera deve diminuire.
- Durante l'infusione si raccomanda di monitorare attentamente i parametri vitali del paziente.

Metodi di somministrazione per via endovenosa

Istruzioni per il metodo per gravità (usando un morsetto o una pompa per infusione)

1. Inserire un ago da 2,5 cm, 20 gauge (ago corto) nel flaconcino di Lutathera e collegarlo tramite un catetere a 500 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% (utilizzata per trasportare la soluzione di Lutathera durante l'infusione). Assicurarsi che l'ago corto non tocchi la soluzione di Lutathera nel flaconcino e non collegare questo ago corto direttamente al paziente. Evitare che la soluzione di sodio cloruro entri nel flaconcino di Lutathera prima dell'inizio dell'infusione di Lutathera e non iniettare la soluzione di Lutathera direttamente nella soluzione di sodio cloruro.

2. Inserire un secondo ago di 9 cm, 18 gauge (ago lungo) nel flaconcino di Lutathera, assicurandosi che l'ago lungo tocchi e sia fissato al fondo del flaconcino di Lutathera durante l'intera infusione. Collegare l'ago lungo al paziente mediante un catetere endovenoso riempito con soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% e utilizzato esclusivamente per l'infusione di Lutathera al paziente.
3. Utilizzare un morsetto o una pompa per infusione per regolare il flusso della soluzione di sodio cloruro attraverso l'ago corto nel flaconcino di Lutathera. La soluzione di sodio cloruro che entra nel flaconcino attraverso l'ago corto porterà la soluzione di Lutathera dal flaconcino al paziente attraverso il catetere endovenoso collegato all'ago lungo per una durata totale di 30 ± 10 minuti, a una velocità di infusione fino a 400 mL/h. L'infusione deve essere avviata a una velocità inferiore a 100 mL/h per i primi 5-10 minuti e deve essere in seguito aumentata a seconda dello stato delle vene del paziente. Per tutta la durata dell'infusione la pressione all'interno del flaconcino deve essere mantenuta costante.
4. Durante l'infusione, assicurarsi che il livello di soluzione nel flaconcino di Lutathera rimanga costante mediante ripetuti controlli visivi diretti quando si usa un contenitore schermato trasparente, o usando un paio di pinze per maneggiare il flaconcino quando si usa il contenitore di piombo fornito.
5. Monitorare il flusso di Lutathera dal flaconcino al paziente per tutta la durata dell'infusione.
6. Scollegare il flaconcino dalla linea dell'ago lungo e interrompere con il morsetto la linea della soluzione di sodio cloruro una volta che il livello di radioattività è stabile per almeno cinque minuti.
7. Proseguire l'infusione al paziente con un lavaggio endovenoso di 25 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% attraverso il catetere endovenoso.

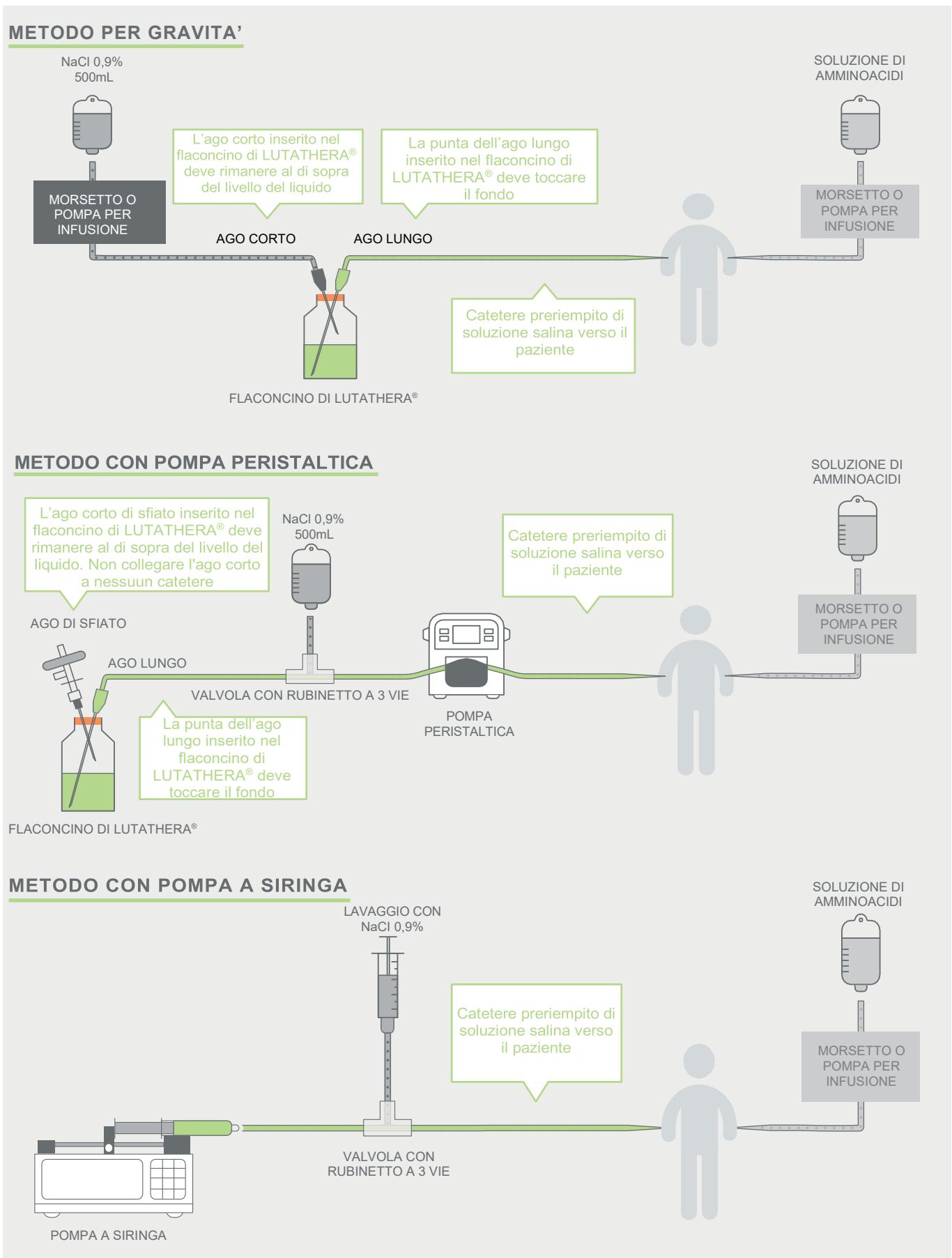
Istruzioni per il metodo con pompa peristaltica

1. Inserire un ago da 2,5 cm con filtro, 20 gauge (ago corto di sfato) nel flaconcino di Lutathera. Assicurarsi che l'ago corto non tocchi la soluzione di Lutathera nel flaconcino e non collegare l'ago corto direttamente al paziente o alla pompa peristaltica.
2. Inserire un secondo ago di 9 cm, 18 gauge (ago lungo) nel flaconcino di Lutathera, assicurandosi che l'ago lungo tocchi e sia fissato al fondo del flaconcino di Lutathera durante l'intera infusione. Collegare l'ago lungo e una soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% a una valvola con rubinetto a 3 vie attraverso un tubo appropriato.
3. Collegare l'uscita della valvola con rubinetto a 3 vie al tubo installato sul lato di ingresso della pompa peristaltica seguendo le istruzioni del produttore della pompa.
4. Riempire la linea aprendo la valvola con rubinetto a 3 vie e pompando la soluzione di Lutathera attraverso il tubo finché non raggiunge l'uscita della valvola.
5. Riempire il catetere endovenoso che sarà collegato al paziente aprendo la valvola con rubinetto a 3 vie verso la soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% e pompando la soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% finché non fuoriesce dall'estremità del tubo del catetere.
6. Collegare al paziente il catetere endovenoso riempito e impostare la valvola con rubinetto a 3 vie in modo che la soluzione di Lutathera sia in linea con la pompa peristaltica.
7. Infondere un volume appropriato di soluzione di Lutathera per un periodo di 30 ± 10 minuti per somministrare la radioattività desiderata.
8. Una volta somministrata la radioattività di Lutathera desiderata, fermare la pompa peristaltica e poi modificare la posizione della valvola con rubinetto a 3 vie in modo che la pompa peristaltica sia in linea con la soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9%. Riavviare la pompa peristaltica ed eseguire l'infusione al paziente di un lavaggio endovenoso di 25 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% attraverso il catetere endovenoso.

Istruzioni per il metodo con pompa a siringa

1. Prelevare un volume appropriato di soluzione di Lutathera per somministrare la radioattività desiderata utilizzando una siringa monouso dotata di apposita schermatura e di un ago sterile monouso di 9 cm, 18 gauge (ago lungo). Per favorire il prelievo della soluzione, è possibile utilizzare un ago da 2,5 cm con filtro, 20 gauge (ago corto di sfiato) per ridurre la resistenza del flaconcino pressurizzato. Assicurarsi che l'ago corto non tocchi la soluzione di Lutathera nel flaconcino.
2. Inserire la siringa nella pompa schermata e inserire una valvola con rubinetto a 3 vie tra la siringa e un catetere endovenoso pre-riempito con la soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% e utilizzato per la somministrazione di Lutathera al paziente.
3. Infondere un volume appropriato di soluzione di Lutathera per un periodo di 30±10 minuti per somministrare la radioattività desiderata.
4. Quando è stata somministrata la radioattività desiderata di Lutathera, arrestare la pompa con la siringa e modificare la posizione della valvola del rubinetto a 3 vie in modo da lavare la siringa con 25 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9%. Riavviare la pompa con la siringa.
5. Dopo aver completato il lavaggio della siringa, eseguire l'infusione al paziente di un lavaggio endovenoso di 25 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% attraverso il catetere endovenoso.

Figura 5 Riepilogo dei metodi di somministrazione



Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

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

- Il foglio illustrativo
- La Guida del paziente

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

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONTENITORE SCHERMATO IN PIOMBO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lutathera 370 MBq/mL soluzione per infusione
lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico, sodio acetato, acido gentisico, acido ascorbico, acido pentetico, sodio cloruro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

Flaconcino n.: {X}

Volume: {Y} mL

Attività alla data e ora di infusione: {Z} MBq - {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

Flaconcino a dose singola.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO



8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalle radiazioni ionizzanti (schermatura di piombo).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

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

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

EU/1/17/1226/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

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

FLA CONCINO

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

Lutathera 370 MBq/mL soluzione per infusione
lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Flaconcino a dose singola.

3. DATA DI SCADENZA

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

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino n.: {X}

Volume: {Y} mL

Attività volumica alla data e ora della calibrazione: 370 MBq/mL - {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}

Attività alla data e ora di infusione: {Z} MBq - {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}

6. ALTRO



Produttore

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

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

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lutathera 370 MBq/mL soluzione per infusione lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o a un altro operatore sanitario che supervisionerà la procedura.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Lutathera e a cosa serve

Cos'è Lutathera

Lutathera contiene lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide. Questo medicinale è un prodotto radiofarmaceutico solo per uso terapeutico.

A cosa serve Lutathera

Lutathera è utilizzato per il trattamento di adulti con alcuni tumori (tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici) che non possono essere completamente rimossi dal corpo per via chirurgica, che si sono diffusi nel corpo (metastatici) e che non rispondono più al trattamento in atto.

Come funziona Lutathera

Affinché il medicinale sia efficace, le cellule del tumore devono possedere recettori per la somatostatina sulla propria superficie. Lutathera si lega a tali recettori ed emette la radioattività direttamente nelle cellule tumorali, causandone la morte.

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

2. Cosa deve sapere prima di usare Lutathera

Lutathera non deve essere usato

- se è allergico al lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza, pensa di esserlo o se non ha la certezza di non essere in gravidanza.
- se i suoi reni sono gravemente danneggiati.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di ricevere Lutathera poiché tale medicinale potrebbe causare:

- tumore secondario del sangue (sindrome mielodisplastica o leucemia acuta) che può manifestarsi in rari casi diversi anni dopo il completamento del trattamento con Lutathera.

Se qualcuna di queste condizioni la riguarda, prima o durante il trattamento con Lutathera, informi il medico o un altro operatore sanitario:

- se manifesta o ha manifestato debolezza, stanchezza, mancanza di respiro, scarsa concentrazione, infezioni, febbre, sanguinamento o formazione di lividi più facilmente del normale o difficoltà a smettere di sanguinare (segni e sintomi di mielosoppressione).
- se ha avuto altri tipi di cancro negli ultimi 5 anni, metastasi ossee, o ha ricevuto un precedente trattamento antitumorale (chemioterapia) o radioterapia.
- se ha o ha avuto piedi e caviglie gonfi, se urina troppo o troppo poco, se ha prurito o problemi a respirare (segni e sintomi di malattia renale cronica).
- se ha o ha avuto la pelle gialla che le dà prurito, ingiallimento del bianco degli occhi, nausea o vomito, stanchezza, perdita di appetito, dolore nella parte superiore destra dello stomaco (addome), urine scure o marroni, o sanguina o sviluppa ematomi più facilmente del normale (segni e sintomi di malattia del fegato).
- se manifesta affanno, debolezza, intorpidimento, dolore toracico, palpitazioni o ritmo cardiaco anormale (segni e sintomi di alti livelli di potassio nel sangue, anche noti come iperkaliemia).
- se manifesta affanno, difficoltà respiratorie quando è sdraiato o gonfiore dei piedi o delle gambe (segni e sintomi di insufficienza cardiaca).
- se il rene o il tratto urinario non sono correttamente sviluppati.
- se soffre di incontinenza urinaria.

Informi immediatamente il medico o un altro operatore sanitario se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi dopo l'inizio del trattamento con Lutathera:

- gonfiore del viso/della gola e/o difficoltà a respirare (segni e sintomi di angioedema).
- vampe, diarrea, difficoltà a respirare con respiro sibilante o tosse, capogiro, sensazione di testa leggera (segni e sintomi di crisi ormonale neuroendocrina), che possono comparire entro le prime 24 ore dopo la somministrazione di Lutathera.
- stanchezza, perdita di appetito, cambiamenti nel battito cardiaco, difficoltà a pensare con chiarezza (segni e sintomi di acidosi metabolica).
- crampi muscolari, debolezza muscolare, confusione o respiro affannoso (segni e sintomi della sindrome da lisi tumorale). La terapia con Lutathera (lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretide) può provocare la sindrome da lisi tumorale, a causa della rapida disgregazione delle cellule tumorali. Questo può causare risultati anormali degli esami del sangue, battito cardiaco irregolare, insufficienza renale o convulsioni entro una settimana dal trattamento. Il medico prescriverà esami del sangue per monitorare questa sindrome.

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

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

Prima che le venga somministrato Lutathera deve:

- bere molta acqua in modo da urinare il più spesso possibile durante le prime ore dopo l'infusione.

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Lutathera

A causa di possibili interferenze con il trattamento, informi il medico o il medico specialista in medicina nucleare se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, compresi medicinali senza prescrizione medica. Questi includono in particolare analoghi della somatostatina o glucocorticoidi (noti anche come corticosteroidi). Nel caso stia assumendo analoghi

della somatostatina, le può essere richiesto di interrompere e/o adattare il suo trattamento per un breve periodo di tempo.

Chieda al medico o al farmacista se non è sicuro che il suo medicinale sia tra quelli sopra menzionati.

Gravidanza, allattamento e fertilità

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

Lutathera non deve essere somministrato alle donne in gravidanza, poiché le radiazioni ionizzanti sono pericolose per il nascituro. Durante il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto l'allattamento con latte materno. Qualora fosse indispensabile somministrare il trattamento con Lutathera durante l'allattamento con latte materno, si dovrà prima svezzare il neonato.

Deve informare il medico e/o il medico specialista in medicina nucleare prima della somministrazione di Lutathera se vi è la possibilità che lei sia in stato di gravidanza, se ha saltato il ciclo mestruale o se sta allattando con latte materno.

In caso di dubbi, è importante consultare il medico specialista in medicina nucleare o un altro operatore sanitario che supervisionerà la procedura.

Le pazienti di sesso femminile devono usare un metodo efficace per il controllo delle nascite durante il trattamento con Lutathera e per 7 mesi dopo aver completato il trattamento.

I pazienti di sesso maschile devono usare un metodo efficace per il controllo delle nascite durante il trattamento con Lutathera e per 4 mesi dopo aver completato il trattamento.

Se lei è una donna che potrebbe iniziare una gravidanza, il medico o un altro operatore sanitario controllerà se è incinta ed eseguirà un test di gravidanza, se necessario, prima di iniziare il trattamento con Lutathera.

Se rimane incinta o pensa di esserlo dopo aver iniziato il trattamento con Lutathera, informi immediatamente il medico e/o il medico specialista in medicina nucleare.

Le radiazioni derivanti dal medicinale possono diminuire la fertilità. Qualora si desiderasse avere bambini dopo il trattamento, si raccomanda di richiedere una consultazione genetica. Prima del trattamento, potrebbe esserle offerta la conservazione dello sperma o degli ovociti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Lutathera influisca sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, prima di guidare o di utilizzare macchinari, si devono prendere in considerazione le sue condizioni generali e le possibili reazioni avverse al trattamento.

Lutathera contiene sodio

Questo medicinale contiene fino a 81,1 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale a 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come si usa Lutathera

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

Quanto Lutathera viene somministrato

La dose raccomandata è di 7 400 MBq (megabecquerel, unità di misura della radioattività), che viene somministrata come singola infusione una volta ogni 8 settimane circa per un totale di 4 volte.

Somministrazione di Lutathera e conduzione della procedura

Lutathera viene somministrato direttamente in vena.

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

Oltre a Lutathera, le verrà somministrata un'infusione di amminoacidi per proteggere i reni. Ciò potrebbe indurre nausea e vomito e prima dell'inizio del trattamento riceverà quindi anche un'iniezione con un medicinale che aiuterà ad attenuare questi sintomi.

Durata della procedura di somministrazione

Il medico specialista in medicina nucleare o un altro operatore sanitario la informerà circa la normale durata della procedura.

L'infusione di Lutathera dura 30 ± 10 minuti, ma la procedura completa di somministrazione richiederà circa 5 ore. Il medico controllerà regolarmente le sue condizioni durante la somministrazione.

Monitoraggio del trattamento

Il trattamento con Lutathera può avere un impatto sulle cellule del sangue, sul fegato e sui reni (vedere paragrafo 4). Pertanto il medico le chiederà di effettuare analisi del sangue periodiche per controllare se è idoneo a ricevere questo trattamento e durante il trattamento per rilevare tempestivamente eventuali effetti collaterali. Se necessario, verrà controllata anche l'attività elettrica del suo cuore prima di essere dimesso dall'ospedale (con un test chiamato elettrocardiogramma o ECG). Se necessario, in base all'esito delle analisi del sangue, il medico può decidere di ritardare, modificare o interrompere il trattamento con questo medicinale.

Dopo la somministrazione di Lutathera

Le verrà chiesto di bere una quantità sufficiente di acqua (ad es. 1 bicchiere d'acqua ogni ora), necessaria a consentirle di urinare il più spesso possibile durante il giorno dell'infusione e nel giorno successivo, e di cercare di svuotare il proprio intestino ogni giorno allo scopo di eliminare il medicinale dall'organismo.

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

Alla luce delle attuali conoscenze ed esperienze in questo campo e in base alle proprietà del medicinale, si stima che i rischi per la salute per le persone che vivono con lei e altre persone in generale siano generalmente bassi.

Contatti con altri membri che vivono nella sua casa

Deve limitare il contatto ravvicinato (meno di 1 metro) con le persone che vivono con lei per 7 giorni dopo il trattamento con Lutathera. Deve dormire in una stanza da letto separata dalle altre persone per 7 giorni dopo il trattamento con Lutathera.

Contatti con bambini e/o donne in gravidanza

Dopo il trattamento con Lutathera, è fortemente raccomandato limitare il contatto ravvicinato (meno di 1 metro) con bambini e/o donne in gravidanza a meno di 15 minuti al giorno per 7 giorni. Deve dormire in una stanza da letto separata da bambini e/o donne in gravidanza per 15 giorni dopo il trattamento con Lutathera.

Uso dei servizi igienici

È fortemente raccomandato defecare ogni giorno e, se necessario, usare un lassativo. Inoltre, si deve bere spesso e cercare di urinare il più spesso possibile durante il giorno in cui si riceve il trattamento e

nel giorno successivo. Si attenga ai consigli del medico o di un altro operatore sanitario in relazione alla quantità di liquidi da assumere.

Prendere speciali precauzioni per evitare contaminazioni nei 7 giorni successivi al trattamento (queste si applicano a tutti i pazienti, indipendentemente dal sesso):

- Deve sempre sedersi quando usa il water.
- È essenziale utilizzare la carta igienica ogni volta che usa il water.
- Lavarsi sempre bene le mani dopo aver usato il water.
- Eliminare con lo scarico del water tutte le salviette e/o la carta igienica immediatamente dopo l'uso.
- Eliminare con lo scarico del water tutti i fazzolettini o altri materiali contenenti residui di provenienza corporea, come sangue, urina e fuci. I materiali che non possono essere gettati nel water, come assorbenti e bende, devono essere collocati in sacchetti di plastica separati per lo smaltimento dei rifiuti (secondo le “Raccomandazioni per lo smaltimento dei rifiuti” riportate più avanti).

Doccia e lavanderia

Prendere speciali precauzioni nei 7 giorni successivi al trattamento:

- Fare una doccia ogni giorno,
- Lavare biancheria intima, pigiami, lenzuola e tutti gli indumenti entrati in contatto con sudore, sangue o urina, separatamente dalla biancheria degli altri famigliari, utilizzando un ciclo di lavaggio standard. Non è necessario utilizzare candeggina e cicli di risciacquo extra.

Persone con mobilità ridotta

Le persone confinate a letto o con mobilità ridotta vengono generalmente aiutate da personale di assistenza. Si raccomanda che quando si presta aiuto in bagno, il personale di assistenza indossi guanti monouso per i 7 giorni successivi alla somministrazione. Qualsiasi attrezzatura medica speciale che potrebbe essere contaminata dai fluidi corporei (ad esempio cateteri, sacche per colostomia, padelle, linee di irrigazione) deve essere svuotata immediatamente nel water e poi pulita. Gli assistenti che puliscono vomito, sangue, urina o fuci devono indossare guanti di plastica che devono essere poi smaltiti in un sacchetto di plastica separato per lo smaltimento dei rifiuti (secondo le “Raccomandazioni per lo smaltimento dei rifiuti” riportate qui sotto).

Raccomandazioni per lo smaltimento dei rifiuti

Tutti i materiali da gettare via devono essere eliminati in un sacchetto di plastica separato per lo smaltimento dei rifiuti da utilizzare solo per questo scopo. Tenere i sacchetti di plastica per lo smaltimento dei rifiuti separati dagli altri rifiuti domestici e lontani da bambini e animali.

Un membro del personale ospedaliero le dirà come e quando eliminare questi sacchetti per lo smaltimento dei rifiuti.

Ricovero in ospedale e gestione delle situazioni di emergenza

Se per qualsiasi motivo necessita di assistenza medica di emergenza o viene ricoverato in modo imprevisto in ospedale durante i 3 mesi successivi al trattamento, deve informare gli operatori sanitari del tipo, data e dosaggio del trattamento con il radiofarmaco. Per semplificare tale operazione, tenga sempre con sé la lettera di dimissione dall'ospedale.

Viaggi

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

Altre precauzioni

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

Se le è stato somministrato più Lutathera di quanto deve

Poiché riceverà solo una dose singola di Lutathera, in condizioni controllate con precisione dal medico specialista in medicina nucleare o da un altro operatore sanitario responsabile della procedura, un sovradosaggio è improbabile. Tuttavia, in caso di sovradosaggio, riceverà il trattamento appropriato.

Se ha ulteriori domande sull'uso di Lutathera, si rivolga al medico specialista in medicina nucleare o a un altro operatore sanitario responsabile della procedura.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati di Lutathera sono principalmente riconducibili alla radioattività.

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

Come conseguenza della diminuzione dei vari tipi di cellule del sangue, può incorrere in sanguinamento, stanchezza, mancanza di respiro, e infezioni. Se ciò accade, il medico può decidere di ritardare, modificare o interrompere la somministrazione del trattamento.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Nel caso manifestasse qualsiasi effetto indesiderato grave, **informi immediatamente il medico**.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- Sanguinamento o formazione di lividi più facilmente del normale o difficoltà a smettere di sanguinare (possibili segni di basso livello di piastrine) (trombocitopenia)
- Infezioni con segni quali febbre, mal di gola o ulcere della bocca (possibili segni di basso livello di globuli bianchi) (linfopenia)
- Stanchezza, debolezza, pelle pallida o mancanza di respiro (possibili segni di basso livello di globuli rossi) (anemia)
- Stanchezza, debolezza, pelle pallida, mancanza di respiro, sanguinamento o formazione di lividi più facilmente del normale o difficoltà a smettere di sanguinare e infezioni con segni quali febbre, brividi, mal di gola o ulcere della bocca (possibili segni di basso livello di cellule del sangue) (pancitopenia)

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- Cancro del midollo osseo che comporta cellule del sangue scarsamente formate o cellule del sangue che non funzionano correttamente, con segni e sintomi di anemia, linfopenia, neutropenia e/o trombocitopenia (sindrome mielodisplastica)
- Infezioni con segni quali febbre, mal di gola o ulcere della bocca (possibili segni di basso livello di globuli bianchi) (leucopenia e neutropenia)
- Aumento di peso, stanchezza, perdita di capelli, debolezza muscolare, sensazione di freddo (possibili segni di insufficienza tiroidea) (ipotiroidismo secondario)
- Sete, bassa produzione di urina, perdita di peso, pelle secca e arrossata, irritabilità (possibili segni di disidratazione)
- Perdita di coscienza transitoria e limitata nel tempo seguita da recupero spontaneo (sincope)
- Battito cardiaco irregolare (variazione dell'attività elettrica del cuore) (elettrocardiogramma con QT prolungato)
- Vertigini, sensazione di testa leggera (possibili segni di pressione sanguigna bassa) (ipotensione)

- Emissione di urina meno frequente del normale o emissione di quantità di urina molto più basse del normale (possibili segni di problemi renali) (insufficienza renale e danno renale acuto)

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- Mal di gola, naso che cola, respirazione difficile o dolorosa e febbre (possibili segni di una infezione delle vie respiratorie)
- Tosse, respirazione difficile o dolorosa, respiro affannoso, dolore al petto durante la respirazione, febbre (possibili sintomi di infezione delle basse vie respiratorie) (polmonite)
- Eruzione della pelle con piccole vesciche piene di liquido, che appaiono sulla pelle arrossata, segni di un'infezione virale che può essere potenzialmente grave (herpes zoster)
- Infezione virale degli occhi (herpes zoster oftalmico)
- Infezioni da stafilococco
- Presenza di batteri nel sangue (batteriemia streptococcica)
- Stanchezza persistente, infezioni frequenti o gravi, sanguinamento facile, perdita di peso (possibili sintomi di cancro del midollo osseo) (leucemia mieloide acuta, leucemia acuta e leucemia mielomonocitica cronica)
- Cancro del midollo osseo che comporta cellule del sangue scarsamente formate o che non funzionano correttamente, con segni e sintomi di anemia (citopenia refrattaria con displasia unilineare)
- Anemia causata da problemi renali (anemia nefrogenica)
- Dolore osseo o fratture, stanchezza, aumento delle infezioni, cambiamenti nella frequenza della minzione, confusione, sete, nausea o vomito, perdita di peso (possibili sintomi di insufficienza del midollo osseo)
- Sanguinamento e/o lividi sottopelle (possibili segni di basso livello di piastrine) (porpora trombocitopenica)
- Eruzione cutanea, prurito, orticaria, affanno o difficoltà a respirare, respiro sibilante o tosse, stordimento, vertigini, cambiamenti nei livelli di coscienza, ipotensione con o senza lieve prurito generalizzato, arrossamento della pelle, gonfiore del viso/della gola, colorazione blu di labbra, lingua o pelle (segni di grave reazione allergica) (ipersensibilità)
- Sete eccessiva, elevata produzione di urina, aumento dell'appetito con perdita di peso, stanchezza (segni di alto livello di zucchero nel sangue) (diabete mellito)
- Arrossamento del viso, arrossamento e calore improvviso al viso che è a volte confuso con le vampe di calore della menopausa, diarrea, battito cardiaco veloce, respiro sibilante, calo improvviso della pressione arteriosa (possibili segni di crisi da carcinoide)
- Nausea, sudorazione, debolezza, vertigini, tremori, mal di testa (segno di basso livello di zucchero nel sangue) (ipoglicemia)
- Respiro rapido e superficiale, confusione, stanchezza, mal di testa, sonnolenza, mancanza di appetito, ittero, aumento della frequenza cardiaca, possibili segni di acidosi metabolica che si verifica quando il corpo produce quantità eccessive di acido o quando i reni non stanno rimuovendo abbastanza acido dal corpo (acidosi metabolica)
- Vedere, sentire o udire cose che non esistono (allucinazione)
- Alterato livello di coscienza a seguito di insufficienza epatica (possibili segni di encefalopatia epatica)
- Pressione sui nervi del midollo spinale che può essere causata da un tumore o da un'altra lesione (compressione del midollo spinale)
- Battito cardiaco irregolare (fibrillazione atriale)
- Dolore toracico improvviso e oppressivo, stanchezza, battito cardiaco irregolare (possibili sintomi di infarto) (infarto miocardico)
- Dolore toracico oppressivo (possibili sintomi di problemi al cuore) (angina pectoris)
- Collasso causato da un problema cardiaco, durante il quale potrebbe restare senza fiato, pallido, manifestare sudore freddo e secchezza della bocca (shock cardiogeno)
- Vertigini, svenimento alzandosi in piedi, caduta della pressione arteriosa alzandosi in piedi (ipotensione ortostatica)
- Gonfiore e arrossamento di una vena (segno di flebite)

- Dolore toracico, tosse, singhiozzo, respirazione rapida (segni di raccolta di liquidi tra gli strati di tessuto che rivestono i polmoni e la cavità toracica) (effusione pleurica)
- Gonfiore dell'addome dovuto all'accumulo di liquidi (ascite)
- Stiticchezza, addome gonfio, dolore addominale (ostruzione intestinale)
- Diarrea, dolore addominale, febbre (possibili segni di infiammazione del colon) (colite)
- Vomito, eruttazione, dolore addominale superiore e inferiore, con o senza nausea e vomito (possibili segni di infiammazione del pancreas) (pancreatite acuta)
- Vomito di sangue (ematemesi)
- Dolore acuto e gonfiore addominale dovuto all'accumulo di liquidi (ascite emorragica)
- Dolore addominale, sensazione generale di malessere (ileo)
- Diminuzione dei livelli degli enzimi pancreatici nel sangue (diminuzione degli enzimi pancreatici)
- Pelle e occhi gialli, nausea, perdita di appetito, urine scure (segni di problemi epatici) (lesione epatocellulare)
- Occhi o pelle gialli (segni di problemi epatici) (colestasi)
- Congestione del fegato (congestione epatica)
- Insufficienza del fegato (insufficienza epatica)
- Insufficienza prerenale acuta
- Morte
- Frattura della clavicola

Non noti: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Gonfiore del viso/della gola e/o difficoltà a respirare (segni e sintomi di angioedema)

Altri possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito. Se questi effetti indesiderati diventano severi, informi il medico o un altro operatore sanitario.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- Perdita di appetito
- Nausea
- Vomito
- Stanchezza (affaticamento)

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- Sete eccessiva, elevata produzione di urina, aumento dell'appetito con perdita di peso (segni di alto livello di zucchero nel sangue) (iperglycemia)
- Disturbi del sonno
- Vertigini
- Disturbi del gusto (disgeusia)
- Mal di testa
- Sensazione di avere poca energia, stanchezza (letargia)
- Mal di testa, vertigini (segno di pressione arteriosa alta) (ipertensione)
- Vampate e vampate di calore
- Respiro corto, respiro affannoso (dispnea)
- Gonfiore, sensazione di pienezza nell'addome
- Diarrea
- Mal di stomaco
- Stiticchezza
- Dolore alla parte alta dello stomaco
- Indigestione, dolore o una sensazione di disagio nella parte centrale alta dello stomaco (dispepsia)
- Mal di stomaco, nausea (gastrite)
- Pelle e occhi gialli, possibili sintomi di alte quantità di pigmento biliare (bilirubina) nel sangue
- Perdita di capelli (alopecia)

- Dolori muscolari, ossei o articolari
- Spasmo muscolare
- Sangue nelle urine
- Risultati anormali del test delle urine (presenza di proteine del siero)
- Reazione cutanea come arrossamento o gonfiore e dolore al sito di iniezione
- Gonfiore di mani, caviglie o piedi (edema periferico)
- Dolore nel sito di iniezione
- Brividi
- Stanchezza, brividi, mal di gola, dolori articolari o muscolari (sindrome simil-influenzale)

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- Secrezione dall'occhio con prurito, arrossamento e gonfiore (segni di congiuntivite)
- Minzione dolorosa e frequente (possibili sintomi di infiammazione della vescica) (cistite)
- Sintomi influenzali quali stanchezza, brividi, mal di gola, dolori articolari o muscolari (influenza)
- Aumento di peso, stanchezza, perdita di capelli, debolezza muscolare, sensazione di freddo (segni di insufficienza tiroidea) (ipotiroidismo)
- Dolore osseo e articolare, minzione eccessiva, dolore addominale, debolezza, stanchezza (segni di iperattività della ghiandola paratiroide) (iperparatiroidismo)
- Nausea, fiato corto, battito cardiaco irregolare, intorbidimento delle urine, stanchezza e/o dolore articolare associato a risultati degli esami del sangue anormali – alti livelli di potassio, acido urico e fosforo e bassi livelli di calcio (segni di morte di cellule tumorali) (sindrome da lisi tumorale)
- Stress emotivo eccessivo, turbamento (ansia)
- Disorientamento
- Una sensazione come di insetti che strisciano sulla pelle (formicolio)
- Sensazione di spilli e aghi (puntura, bruciore, formicolio o sensazione di intorpidimento) (parestesia)
- Senso distorto dell'olfatto (parosmia)
- Sonnolenza
- Problemi agli occhi
- Vertigini, con sensazione di giramento (vertigini)
- Battito cardiaco rapido o irregolare (palpitazioni)
- Rossore e/o rossore del viso dovuto all'allargamento dei vasi sanguigni (vasodilatazione)
- Mani e piedi freddi
- Pelle pallida (pallore)
- Mal di gola (dolore orofaringeo)
- Espettorato aumentato
- Sensazione di soffocamento
- Bocca secca
- Flatulenza
- Dolore gastrointestinale
- Piaghe della bocca con infiammazione delle gengive (stomatite)
- Sangue rosso vivo nelle feci (ematochezia)
- Fastidio alla pancia (fastidio addominale)
- Sanguinamento dall'ano (emorragia rettale)
- Feci nere (melena)
- Dolore del basso addome
- Eruzione cutanea
- Pelle secca
- Gonfiore del viso
- Sudorazione eccessiva (iperidrosi)
- Prurito generalizzato
- Risultati anormali del test delle urine (presenza di leucociti)

- Perdita involontaria di urina (incontinenza urinaria)
- Risultato di esame che indica problemi renali (tasso di filtrazione glomerulare diminuito)
- Problemi ai reni
- Insufficienza renale
- Indurimento anormale, gonfiore o nodulo della pelle nel sito dell'iniezione (massa al sito di iniezione)
- Stanchezza, fastidio al torace, dolore, palpazioni (possibili segni di problemi cardiaci) (fastidio al torace)
- Dolore al petto
- Febbre (piressia)
- Sensazione di malessere (malessere)
- Dolore
- Sensazione di anormalità
- Perdita di peso
- Disabilità fisica

Durante il trattamento Lutathera, può anche avere effetti indesiderati da risultati alterati di esami del sangue che possono fornire al suo medico informazioni sul funzionamento di alcune parti del corpo

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- Livelli elevati dei seguenti enzimi:
 - Gamma glutamiltransferasi, alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, fosfatasi alcalina nel sangue
- Alto livello di creatinina nel sangue
- Bassi livelli di magnesio e sodio nel sangue

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- Livelli elevati dei seguenti enzimi:
 - Creatininfosfochinasi nel sangue che può indicare danni sia ai muscoli che al cuore
 - Lattato deidrogenasi nel sangue che fornisce informazioni sulla salute di alcuni organi
- Bassi livelli di potassio, fosfato, calcio e albumina nel sangue
- Alti livelli di sodio, calcio, urea, emoglobina glicosilata, catecolamine e proteina c-reattiva nel sangue
- Basso livello di globuli rossi (ematocrito diminuito)
- Presenza di proteine nelle urine

Durante il trattamento con Lutathera può anche essere sottoposto a procedure mediche/chirurgiche

Comune

- Trasfusione di sangue

Non comuni

- Drenaggio del liquido dalla cavità peritoneale, lo spazio tra la parete addominale e gli organi (drenaggio della cavità addominale)
- Filtraggio del sangue per liberare il corpo da rifiuti nocivi, eccesso di sali, e acqua (dialisi)
- Posizionamento di uno stent
- Drenaggio di un ascesso
- Inserimento di un sondino gastrointestinale
- Prelievo di cellule staminali dal midollo osseo (prelievo del midollo osseo)
- Rimozione di polipi dall'interno del colon, chiamato anche intestino crasso (polipectomia)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al medico specialista in medicina nucleare. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lutathera

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

Le informazioni seguenti sono destinate solo allo specialista:

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Lutathera non deve essere utilizzato dopo la data e l'ora di scadenza che sono riportate sull'etichetta dopo SCAD.
- Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.
- Conservare nella confezione originale per proteggere dalle radiazioni ionizzanti (schermatura di piombo).

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lutathera

- Il principio attivo è lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide. 1 mL di soluzione per infusione contiene 370 MBq di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide alla data e ora di calibrazione.
- Gli altri componenti sono: acido acetico, sodio acetato, acido gentisico, acido ascorbico, acido pentetico, sodio cloruro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili (vedere il paragrafo 2 “Lutathera contiene sodio”).

Descrizione dell'aspetto di Lutathera e contenuto della confezione

Lutathera è una soluzione per infusione limpida, da incolore a giallo chiaro, fornita in un flaconcino di vetro Tipo I, trasparente e incolore, chiuso con un tappo in gomma bromobutilica e sigillato con un sigillo di alluminio.

Ogni flaconcino contiene un volume che varia da 20,5 mL a 25,0 mL di soluzione corrispondente a un'attività di 7 400 MBq alla data e ora di infusione.

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

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

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

Tlf.: +46 8 732 32 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filial

Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

BΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 22920 63900

η

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

Ísland

Novartis Sverige AB

Sími: +46 8 732 32 00

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

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

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

Κύπρος
BIOΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

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

Fare riferimento al RCP.