

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Theralugand 40 GBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione contiene 40 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART), corrispondenti a un massimo di 10 microgrammi di lutezio (^{177}Lu) (come cloruro).

L'ART viene impostata sul giorno stabilito per la marcatura radioattiva, come indicato dall'acquirente, e può essere posteriore di 10 giorni al massimo rispetto alla data di produzione.

Ogni flaconcino da 3 mL contiene un'attività compresa tra 4 e 120 GBq all'ART. Il volume varia da 0,1 a 3 mL.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene un'attività compresa tra 12 e 200 GBq all'ART. Il volume varia da 0,3 a 5 mL.

L'attività specifica della soluzione di precursore radiofarmaceutico all'ART è superiore a 3 000 GBq/mg.

Il radionuclide lutezio (^{177}Lu) senza aggiunta di vettore (*non carrier added*, n.c.a.) è prodotto mediante l'irraggiamento con neutroni di itterbio (^{176}Yb) altamente arricchito ($\geq 99\%$), che sviluppa la seguente reazione nucleare:



Il lutezio (^{177}Lu) viene quindi separato chimicamente dal materiale target irradiato in un processo cromatografico.

Il lutezio (^{177}Lu) ha un'emivita di 6,647 giorni. Decade attraverso l'emissione di radiazioni beta ad afnio (^{177}Hf) stabile. Oltre a particelle beta (β^-) di energia media, nel processo sono emessi anche fotoni gamma di bassa energia capaci di dare un'immagine. Le emissioni della radiazione principale del lutezio (^{177}Lu) sono indicate nella tabella 1.

Tabella 1: Dati sull'emissione della radiazione principale del lutezio (^{177}Lu)

Radiazione	Energia (keV)*	Quantità (%)
Beta (β^-)	47,23	11,66
Beta (β^-)	111,20	8,89
Beta (β^-)	148,84	79,44
Gamma	112,95	6,23
Gamma	208,37	10,41

* Per le emissioni beta sono indicate le energie medie.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Theralugand è un precursore radiofarmaceutico. Non è destinato all'uso diretto nei pazienti. Deve essere utilizzato esclusivamente per la marcatura radioattiva di molecole *carrier* che siano state specificamente sviluppate e autorizzate per la marcatura con lutezio (^{177}Lu) cloruro.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Theralugand deve essere utilizzato esclusivamente da specialisti con esperienza nella marcatura radioattiva *in vitro*.

Posologia

La quantità di Theralugand necessaria per la marcatura radioattiva e la quantità di medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) che sarà successivamente somministrato dipenderanno dal medicinale da marcare e dall'uso cui è destinato. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Popolazione pediatrica

Per maggiori informazioni sull'uso pediatrico dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

Modo di somministrazione

Theralugand è destinato alla marcatura radioattiva *in vitro* di medicinali che saranno in seguito somministrati attraverso la via approvata.

Theralugand non deve essere somministrato direttamente al paziente.

Per le istruzioni sulla preparazione della soluzione di precursore radiofarmaceutico prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza accertata o sospetta o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa (vedere paragrafo 4.6).

Per informazioni sulle controindicazioni relative a specifici medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati attraverso la marcatura radioattiva con Theralugand, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio. L'attività somministrata deve in ogni caso essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente possibile per ottenere l'effetto terapeutico richiesto.

Theralugand non deve essere somministrato direttamente al paziente ma deve essere utilizzato per la marcatura radioattiva di molecole *carrier*, quali anticorpi monoclonali, peptidi, vitamine o altri substrati.

Compromissione renale e disturbi ematologici

In questi pazienti si richiede un'attenta considerazione del rapporto beneficio/rischio, data la possibilità di una maggiore esposizione alle radiazioni. Si raccomanda di eseguire valutazioni individuali per quanto concerne la dosimetria delle radiazioni di organi specifici che possono non essere gli organi target della terapia.

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta

In seguito al trattamento di tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) sono stati osservati casi di sindrome mielodisplastica (SMD) e leucemia mieloide acuta (LMA) (vedere paragrafo 4.8). Questo deve essere tenuto in considerazione nella valutazione del rapporto beneficio/rischio, particolarmente in pazienti con possibili fattori di rischio come precedente esposizione ad agenti chemioterapici (come agenti alchilanti).

Mielosoppressione

Anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia e, con minore frequenza, neutropenia possono verificarsi durante la terapia con il radioligando lutezio (^{177}Lu). Gli eventi sono per la maggior parte lievi e transitori, ma in alcuni casi, i pazienti hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue e piastrine. In alcuni pazienti può essere coinvolta più di una linea cellulare ed è stata riferita pancitopenia che ha richiesto l'interruzione del trattamento. In conformità con le linee guida cliniche, un emocromo deve essere effettuato al basale, e monitorato regolarmente durante il trattamento.

Irradiazione renale

L'escrezione degli analoghi marcati della somatostatina avviene per via renale. In seguito al trattamento di tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con altri isotopi è stata segnalata nefropatia da radiazioni. In conformità con le linee guida cliniche relative ai medicinali radiomarcanti, la funzione renale, inclusa la velocità di filtrazione glomerulare (GRF), deve essere valutata al basale e durante il trattamento, e si deve prendere in considerazione una protezione renale.

Epatotossicità

Casi di epatotossicità sono stati segnalati dopo la commercializzazione e in letteratura in pazienti con metastasi epatiche sottoposti al trattamento con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) per tumori neuroendocrini. La funzionalità epatica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento. Nei pazienti colpiti può essere necessario ridurre la dose.

Sindromi da rilascio ormonale

Vi sono state segnalazioni di crisi carcinoide e altre sindromi associate al rilascio di ormoni da tumori neuroendocrini funzionanti in seguito a terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu), che possono essere correlate all'irradiazione delle cellule tumorali. I sintomi segnalati includono rossore e diarrea associati a ipotensione. In alcuni casi si deve prendere in considerazione l'osservazione dei pazienti con ricovero ospedaliero fino al giorno successivo (es. pazienti con scarso controllo farmacologico dei sintomi). In caso di crisi ormonali, i trattamenti possono includere: analoghi della somatostatina per via endovenosa ad alte dosi, liquidi per via endovenosa, corticosteroidi e correzione delle alterazioni elettrolitiche in pazienti con diarrea e/o vomito.

Sindrome da lisi tumorale

In seguito alla terapia con il radioligando lutezio (^{177}Lu) è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale. I pazienti con precedente insufficienza renale e con una massa tumorale elevata possono essere più a rischio e devono essere trattati con maggiore cautela. È necessario valutare la funzione renale e il bilancio elettrolitico al basale e durante il trattamento.

Stravaso

Sono stati segnalati casi di stravaso di ligandi marcati con lutezio (^{177}Lu) dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. In caso di stravaso, l'infusione del medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) deve essere interrotta immediatamente e devono essere informati il medico specialista in medicina nucleare e il radiofarmacista. La gestione deve seguire i protocolli locali.

Protezione dalle radiazioni

L'approssimazione di sorgente puntiforme mostra che l'intensità di dose media, sperimentata 20 ore dopo la somministrazione di una dose di 7,4 GBq di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) (radioattività residua 1,5 GBq) da una persona a 1 m di distanza dal centro del corpo del paziente con un'area addominale del raggio di 15 cm, è pari a 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Se si raddoppia a 2 metri la distanza dal paziente, l'intensità di dose si riduce di un fattore 4, passando a 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. La stessa dose in un paziente con un'area addominale del raggio di 25 cm produce un'intensità di dose di 2,6 $\mu\text{Sv/h}$ a 1 m di distanza. La soglia generalmente accettata per la dimissione dall'ospedale del paziente trattato è di 20 $\mu\text{Sv/h}$. Nella maggior parte dei paesi il valore limite di esposizione per il personale ospedaliero è lo stesso fissato per il pubblico (1 mSv/anno). Se si prendesse come valore medio un'intensità di dose pari a 3,5 $\mu\text{Sv/h}$, ciò consentirebbe al personale ospedaliero di lavorare circa 300 ore all'anno nelle immediate vicinanze dei pazienti trattati con medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) senza indossare indumenti protettivi anti-radiazioni. Naturalmente il personale medico-nucleare dovrebbe indossare indumenti protettivi standard anti-radiazioni.

Tutte le altre persone nelle immediate vicinanze del paziente trattato devono essere informate in merito alla possibilità di ridurre la loro esposizione dovuta alle radiazioni emesse dal paziente.

Avvertenze speciali

Per le informazioni riguardanti le avvertenze speciali e le specifiche precauzioni d'impiego di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), consultare anche il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

Ulteriori precauzioni per parenti, assistenti e personale ospedaliero sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione di lutezio (^{177}Lu) cloruro con altri medicinali.

Per informazioni riguardanti le interazioni associate con l'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto da marcare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando è necessario somministrare radiofarmaci a donne potenzialmente fertili, è importante verificare l'eventuale stato di gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili). Prima di utilizzare medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), si deve escludere una gravidanza mediante un test adeguato/convalidato.

Gravidanza

L'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) è controindicato durante la gravidanza accertata o sospetta o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa, a causa del rischio di radiazioni ionizzanti sul feto (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci a una donna che sta allattando con latte materno, deve essere considerata la possibilità di posticipare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e verificare che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo conto della secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento deve essere interrotto e il latte estratto deve essere eliminato.

Fertilità

Gli effetti di lutezio (^{177}Lu) cloruro sulla fertilità maschile e femminile non sono stati studiati negli animali. Potrebbero essere dimostrati bassi livelli di esposizione per gli organi sessuali maschili e femminili. Non è possibile escludere che i medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) comportino una tossicità riproduttiva, incluso danno spermatogenetico nei testicoli o danno genetico nei testicoli o nelle ovaie.

Ulteriori informazioni riguardanti la fertilità e l'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) nelle donne potenzialmente fertili, durante la gravidanza e l'allattamento sono riportate nel riassunto delle caratteristiche/foglio illustrativo del prodotto del medicinale da marcare.

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

Gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo il trattamento con medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) sono riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto da marcare.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse dopo la somministrazione di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati attraverso la marcatura radioattiva con Theralugand dipendono dallo specifico medicinale utilizzato. Le informazioni sono fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è legata all'induzione del cancro e alla potenziale insorgenza di difetti ereditari. La dose di radiazioni risultante dall'esposizione terapeutica può comportare una più elevata incidenza di cancro e mutazioni. In tutti i casi, è necessario assicurare che i rischi della radiazione siano minori di quelli derivati dalla malattia stessa.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono divise in gruppi conformemente alle frequenze della convenzione MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Tumori maligni, benigni e non specificati (incl cisti e polipi)		Citopenia refrattaria con displasia multilineare (sindrome mielodisplastica) (vedere paragrafo 4.4)	Leucemia mieloide acuta (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia	Neutropenia		Pancitopenia
Patologie endocrine				Crisi carcinoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Sindrome da lisi tumorale
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito			Bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia			

Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

Bocca secca

Secchezza transitoria della bocca è stata segnalata tra i pazienti con carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione che assumevano medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) ad azione mirata sul PSMA (*prostate-specific membrane antigen*, antigene di membrana specifico della prostata).

Alopecia

L'alopecia, descritta come leggera e temporanea, è stata osservata tra pazienti che venivano trattati per tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu).

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

La presenza di lutezio (^{177}Lu) cloruro libero nell'organismo, dopo una somministrazione accidentale di Theralugand, provoca un aumento della tossicità a livello del midollo osseo e un danno alle cellule staminali ematopoietiche.

Pertanto, in caso di somministrazione accidentale di Theralugand, la radiotossicità nel paziente deve essere ridotta con l'immediata (ovvero entro 1 ora) somministrazione di preparati contenenti chelanti come Ca-DTPA o Ca-EDTA, al fine di accelerare l'eliminazione del radionuclide dall'organismo.

Nelle strutture mediche che utilizzano Theralugand per la marcatura radioattiva di molecole *carrier* a scopo terapeutico devono essere disponibili i seguenti preparati:

- Ca-DTPA (calcio trisodio dietilen-triamin-pentacetato) oppure
- Ca-EDTA (calcio disodio etilen-diamin-tetracetato)

Questi agenti chelanti agevolano l'eliminazione della radiotossicità di lutezio (^{177}Lu) mediante uno scambio tra lo ione calcio nel complesso e lo ione lutezio (^{177}Lu). Grazie alla capacità dei ligandi chelanti (DTPA, EDTA) di formare complessi idrosolubili, i complessi e il lutezio (^{177}Lu) legato vengono eliminati rapidamente per via renale.

Deve essere somministrato 1 g di agente chelante tramite iniezione endovenosa lenta nell'arco di 3-4 minuti o tramite infusione (1 g in 100-250 mL di glucosio o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)).

L'efficacia chelante è massima immediatamente dopo o entro un'ora dall'esposizione, quando il radionuclide è in circolo o è disponibile nei fluidi tissutali e nel plasma. Tuttavia, un intervallo post-esposizione superiore a un'ora non preclude la somministrazione e l'azione efficace di un chelante con ridotta efficienza. La somministrazione endovenosa non deve protrarsi per più di 2 ore.

In qualsiasi caso, i parametri ematici del paziente devono essere monitorati e, nel caso vi sia evidenza di radiotossicità, devono essere immediatamente adottate misure adeguate.

La tossicità del lutezio (^{177}Lu) libero dovuta al rilascio *in vivo* dalla biomolecola marcata nell'organismo durante la terapia può essere ridotta dalla successiva somministrazione di agenti chelanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci terapeutici, altri radiofarmaci terapeutici, codice ATC: V10X

Le proprietà farmacodinamiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura radioattiva con lutezio (^{177}Lu) cloruro, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Il lutezio (^{177}Lu) emette particelle beta (β^-) di energia massima moderata (0,498 MeV) con una penetrazione tissutale massima di circa 2 mm. Il lutezio (^{177}Lu) genera inoltre raggi gamma di bassa energia, il che permette di eseguire studi scintigrafici, dosimetrici e di biodistribuzione con gli stessi medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Theralugand in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica perché il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto ai trattamenti esistenti per i pazienti pediatrici. L'esonero, tuttavia, non si estende agli usi terapeutici del medicinale quando è collegato a una molecola *carrier* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura radioattiva con lutezio (^{177}Lu) cloruro prima della somministrazione dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

Distribuzione dopo la somministrazione endovenosa accidentale di lutezio (^{177}Lu) cloruro

Nei ratti, dopo somministrazione endovenosa di 30 MBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro, è stato osservato un assorbimento rapido, e il picco di concentrazione plasmatica di lutezio (^{177}Lu) è stato raggiunto entro 12 minuti dopo l'iniezione. Complessivamente, la captazione massima di lutezio (^{177}Lu) è stata rilevata nella milza, nel fegato e nelle ossa. In particolare, un'ora dopo l'iniezione, il lutezio (^{177}Lu) si era accumulato prevalentemente nella milza e nel fegato, raggiungendo i valori più elevati in questi organi al giorno 2 nei ratti maschi e al giorno 7 nei ratti femmine. Un accumulo importante nelle ossa si è verificato 12 ore dopo l'iniezione, ed è aumentato ulteriormente in maniera non uniforme fino al giorno 35, ovviamente compensato in parte dalla decadenza radioattiva. La distribuzione di lutezio (^{177}Lu) negli organi riproduttivi è risultata piuttosto bassa per tutti gli intervalli di analisi successivi all'iniezione.

L'escrezione di lutezio (^{177}Lu) è avvenuta principalmente per via urinaria, ed è stata osservata anche una certa escrezione per via fecale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà tossicologiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura radioattiva con lutezio (^{177}Lu) cloruro prima della somministrazione dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

La tossicità del lutezio cloruro non radioattivo è stata studiata in diversi mammiferi utilizzando differenti vie di somministrazione. Per via intraperitoneale, la DL_{50} è pari a circa 315 mg/kg nei topi. Nei gatti non sono stati osservati effetti farmacologici sulle funzioni respiratorie e cardiovascolari con una dose endovenosa massima cumulativa di 10 mg/kg. Una dose elevata di 10 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro contiene 2,4 µg di lutezio, corrispondente a una dose umana di 0,034 µg/kg, ossia circa 7 ordini di grandezza inferiore rispetto alla DL_{50} intraperitoneale riscontrata nei topi e oltre 5 rispetto alla NOEL osservata nei gatti. Pertanto si può escludere la tossicità degli ioni metallici di lutezio nei medicinali marcati con Theralugand.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico diluito

6.2 Incompatibilità

La marcatura radioattiva di medicinali quali anticorpi monoclonali, peptidi, vitamine o altri substrati con lutezio (^{177}Lu) cloruro è molto sensibile alla presenza di impurezze metalliche in tracce.

È importante che tutti gli strumenti in vetro, gli aghi da siringa, ecc., utilizzati per la preparazione del medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu), siano accuratamente puliti per assicurare l'assenza di tali impurezze. Per ridurre al minimo i livelli di impurezze metalliche in tracce devono essere utilizzati soltanto aghi da siringa (ad esempio non metallici) con comprovata resistenza all'acido diluito. In assenza di studi di compatibilità, questa soluzione di precursore radiofarmaceutico non deve essere miscelata con altri medicinali ad eccezione dei medicinali da marcare.

6.3 Periodo di validità

Fino a 10 giorni dalla data di produzione.

Periodo di validità dopo la prima apertura

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di prelievo dal flaconcino o l'inserimento di qualsiasi strumento nel flaconcino non escludano il rischio di contaminazione microbica, la soluzione di precursore radiofarmaceutico deve essere utilizzata immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per evitare un'esposizione non necessaria alle radiazioni.

La conservazione della soluzione di precursore radiofarmaceutico deve essere conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

Questa soluzione di precursore radiofarmaceutico non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore di tipo I da 3 mL con fondo a V o flaconcino di vetro incolore di tipo I da 10 mL a base piatta, chiuso da un tappo in gomma bromobutilica e da una capsula di chiusura a strappo in alluminio.

I flaconcini sono collocati in un contenitore di piombo con rivestimento in acrilico per la schermatura protettiva e confezionati in un barattolo metallico e in una scatola in cartone.

Confezioni: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Theralugand non è destinato all'uso diretto nei pazienti.

Avvertenza generale

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

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia le norme di radioprotezione che i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate opportune precauzioni per l'asepsi.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea della soluzione di precursore radiofarmaceutico prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

La soluzione di precursore radiofarmaceutico non deve essere utilizzata se, in qualunque momento durante la preparazione, l'integrità del contenitore viene compromessa.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione per la soluzione di precursore radiofarmaceutico e di irradiazione per gli operatori. È obbligatoria un'adeguata schermatura.

L'intensità di dose superficiale e la dose accumulata dipendono da molti fattori. Le misurazioni in sede e durante il lavoro sono essenziali e devono essere eseguite per stabilire in modo più preciso e informativo la dose complessiva di radiazioni per il personale. Al personale sanitario si raccomanda di limitare il tempo in cui è a stretto contatto con i pazienti cui sono stati iniettati radiofarmaci marcati con lutezio (^{177}Lu). Si raccomanda inoltre l'uso di sistemi di monitoraggio televisivi per tenere sotto osservazione i pazienti. Data la lunga emivita del lutezio (^{177}Lu) si raccomanda in modo particolare di evitare la contaminazione interna. Per questo motivo, è obbligatorio l'uso di guanti di protezione di alta qualità (latex/nitrile) quando si è a diretto contatto con il radiofarmaco (flaconcino/siringa) e con il paziente. Non esistono indicazioni specifiche per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni derivante da esposizioni ripetute, salvo la stretta osservanza delle raccomandazioni sopracitate.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone, dovuti a radiazioni esterne o contaminazione da fuoriuscita di urina, vomito, ecc. Devono essere pertanto adottate le misure di protezione dalle radiazioni previste dalle normative nazionali.

La soluzione di precursore radiofarmaceutico non utilizzata e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlino
Germania

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

Flaconcino da 3 mL: EU/1/24/1852/001
Flaconcino da 10 mL: EU/1/24/1852/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La dose di radiazione ricevuta dai vari organi in seguito alla somministrazione endovenosa di un radiofarmaco marcato con lutezio (^{177}Lu) dipende dalla specifica molecola marcata.

Le informazioni concernenti la dosimetria delle radiazioni di ciascun medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) in seguito alla somministrazione della preparazione marcata sono disponibili nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Le seguenti tabelle di dosimetria sono presentate per valutare il contributo di lutezio (^{177}Lu) non coniugato sulla dose di radiazione, in seguito alla somministrazione di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) o all'iniezione endovenosa accidentale di Theralugand.

Le stime dosimetriche sono state estrapolate da uno studio di distribuzione condotto nel ratto. Nello studio è stata utilizzata una dose singola da 30 MBq di Theralugand. Gli intervalli di misurazione dopo l'iniezione sono stati di 5 minuti, 1 ora, 12 ore, 2 giorni, 7 giorni e 35 giorni. Le dosi radiant assorbite

dagli organi (mGy/MBq) elencate di seguito per modelli umani adulti, di 15 anni, 10 anni, 5 anni, 1 anno e neonati, di sesso sia maschile che femminile, sono ricavate dai dati sulla distribuzione raccolti nei ratti utilizzando il software IDAC-Dose 2.1 v1.01 (per gli adulti) e il software OLINDA/EXM v1.0 (per bambini e adolescenti). I calcoli dei coefficienti di dose efficace (mSv/MBq) specifici per sesso sono stati effettuati secondo le indicazioni ICRP 60 (*International Commission on Radiological Protection*). Il coefficiente di dose efficace medio per sesso negli adulti di lutezio (^{177}Lu) cloruro dopo iniezione accidentale, calcolato secondo le indicazioni ICRP 103, si attesta a 0,19 mSv/MBq.

In caso di iniezione accidentale diretta di lutezio (^{177}Lu) cloruro, gli organi con le massime dosi assorbite sulla base dei dati raccolti nei ratti sarebbero il fegato, la milza, le ossa e i reni.

Tabella 3: Dosi radianti stimate assorbite dagli organi e dosi efficaci dopo la somministrazione endovenosa accidentale di $^{177}\text{LuCl}_3$ nelle donne, basate sui dati raccolti nei ratti (n = 18)

Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)						
Organo	Adulto ¹ (60 kg)	15 anni ² (50 kg)	10 anni ² (30 kg)	5 anni ² (17 kg)	1 anno ² (10 kg)	Neonato ² (5 kg)
Tessuto adiposo/residuo	0,029	0,274	0,464	0,771	1,55	4,14
Surrene	0,199	0,184	0,266	0,365	0,565	0,549
Midollo osseo (rosso)	0,479	0,229	0,394	0,799	1,97	6,73
Superficie ossea (endostio)	0,264	ND	ND	ND	ND	ND
Cervello	0,034	0,020	0,024	0,034	0,045	0,098
Parete del colon	0,043	0,062	0,110	0,185	0,359	0,865
Parete del cuore	0,064	0,043	0,066	0,102	0,187	0,408
Reni	0,276	0,356	0,511	0,76	1,39	3,72
Fegato	2,28	2,93	4,6	6,95	13,8	33,2
Polmoni	0,112	0,177	0,253	0,392	0,782	2,14
Muscoli	0,036	0,029	0,051	0,131	0,255	0,386
Cellule osteogeniche	6,66 ²	6,53	10,7	18,1	43,6	142,0
Ovaie	0,094	0,102	0,316	0,566	1,35	2,94
Pancreas	0,071	0,076	0,136	0,189	0,372	1,08
Ghiandole salivari	0,068	ND	ND	ND	ND	ND
Cute	0,032	0,018	0,028	0,045	0,089	0,214
Parete dell'intestino tenue	0,064	0,075	0,132	0,220	0,43	1,08
Milza	2,61	3,98	6,31	10,1	19,1	53,2
Parete dello stomaco	0,115	0,058	0,091	0,152	0,3	0,851
Timo	0,048	0,026	0,03	0,039	0,061	0,132
Tiroide	0,118	0,166	0,257	0,579	1,110	1,560
Parete della vescica urinaria	0,047	0,02	0,034	0,055	0,109	0,256
Utero/cervice	0,048	0,046	0,668	1,03	1,920	0,822
Dose efficace ICRP 60 ³ (mSv/MBq)	0,304	0,325	0,55	0,91	1,97	5,27
Dose efficace ICRP 103 ⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND
ND = non determinata, poiché organo/tessuto/dati non disponibili in OLINDA/EXM v1.0.						
¹ calcoli effettuati utilizzando il software IDAC Dose 2.1 v1.01.						
² calcoli effettuati utilizzando il software OLINDA/EXM v1.0.						
³ dosi specifiche per sesso ricavate secondo indicazioni della pubblicazione ICRP 60.						
⁴ dose media per sesso ricavata secondo indicazioni della pubblicazione ICRP 103.						

Tabella 4: Dosi radianti stimate assorbite dagli organi e dosi efficaci dopo la somministrazione endovenosa accidentale di $^{177}\text{LuCl}_3$ negli uomini, basate sui dati raccolti nei ratti (n = 18)

Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)						
Organo	Adulto¹ (73 kg)	15 anni² (50 kg)	10 anni² (30 kg)	5 anni² (17 kg)	1 anno² (10 kg)	Neonato² (5 kg)
Tessuto adiposo/residuo	0,031	0,258	0,436	0,724	1,46	3,89
Surrene	0,172	0,245	0,355	0,488	0,749	0,625
Midollo osseo (rosso)	0,293	0,174	0,297	0,594	1,46	5,0
Superficie ossea (endostio)	0,167	ND	ND	ND	ND	ND
Cervello	0,032	0,024	0,029	0,04	0,053	0,115
Parete del colon	0,053	0,08	0,14	0,234	0,462	1,15
Parete del cuore	0,056	0,068	0,105	0,166	0,301	0,605
Reni	0,289	0,465	0,668	0,994	1,82	4,94
Fegato	1,06	1,77	2,77	4,19	8,33	20,0
Polmoni	0,08	0,157	0,225	0,348	0,696	1,91
Muscoli	0,034	0,045	0,087	0,26	0,515	0,725
Cellule osteogeniche	5,27 ²	6,89	11,3	19,1	45,9	149,0
Pancreas	0,061	0,088	0,171	0,228	0,483	1,58
Ghiandole salivari	0,08	ND	ND	ND	ND	ND
Cute	0,103	0,022	0,036	0,059	0,116	0,288
Parete dell'intestino tenue	0,068	0,105	0,184	0,307	0,607	1,56
Milza	0,91	1,67	2,65	4,24	8,0	22,3
Parete dello stomaco	0,113	0,081	0,124	0,212	0,427	1,3
Testicoli	0,035	0,077	0,579	0,675	0,919	1,35
Timo	0,074	0,056	0,057	0,068	0,098	0,206
Tiroide	0,144	0,252	0,392	0,888	1,710	2,39
Parete della vescica urinaria	0,071	0,031	0,052	0,083	0,166	0,407
Dose efficace ICRP 60³ (mSv/MBq)	0,143	0,255	0,496	0,769	1,55	4,11
Dose efficace ICRP 103⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

ND = non determinata, poiché organo/tessuto non disponibile in OLINDA/EXM v1.0.
¹ calcoli effettuati utilizzando il software IDAC-Dose 2.1 v1.01 software.
² calcoli effettuati utilizzando il software OLINDA/EXM v1.0.
³ dosi specifiche per sesso ricavate secondo indicazioni della pubblicazione ICRP 60.
⁴ dose media per sesso ricavata secondo indicazioni della pubblicazione ICRP 103.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Prima dell'uso devono essere controllate la confezione e la radioattività. L'attività può essere misurata utilizzando una camera di ionizzazione.

Il lutezio (^{177}Lu) è un emettitore beta (β^-)/gamma. Le misurazioni dell'attività con l'utilizzo di una camera di ionizzazione sono molto sensibili a fattori geometrici e, pertanto, devono essere eseguite solo in condizioni geometriche che siano state appropriatamente convalidate.

Devono essere rispettate le precauzioni abituali per quanto riguarda la sterilità e la radioattività.

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni di asepsi. I flaconcini non devono essere aperti prima di aver disinfettato il tappo, la soluzione di precursore radiofarmaceutico deve essere prelevata attraverso il tappo utilizzando una siringa monodose dotata di idonea schermatura protettiva e di ago sterile monouso, oppure utilizzando un sistema automatico di applicazione autorizzato.

Se l'integrità del flaconcino è compromessa, la soluzione di precursore radiofarmaceutico non deve essere utilizzata.

L'agente complessante e gli altri reagenti devono essere aggiunti al flaconcino di lutezio (^{177}Lu) cloruro.

Il lutezio (^{177}Lu) libero viene captato e si accumula nelle ossa. Ciò può provocare osteosarcomi. Si raccomanda di aggiungere un agente chelante, come DTPA, prima della somministrazione endovenosa di radiofarmaci marcati con lutezio (^{177}Lu), allo scopo di formare un complesso con il lutezio (^{177}Lu) libero, se presente, che ne accelera la clearance renale.

Deve essere garantito un adeguato controllo di qualità della purezza radiochimica dei radiofarmaci pronti per l'uso dopo la marcatura con Theralugand, nonché stabilire limiti per le impurezze radiochimiche tenendo conto del rischio di radiotossicità connesso al lutezio (^{177}Lu). È necessario pertanto ridurre al minimo il lutezio (^{177}Lu) libero non legato.

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. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Germania

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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE DI PIOMBO E BARATTOLO METALLICO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Theralugand 40 GBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione
lutezio (^{177}Lu) cloruro

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un mL di soluzione contiene 40 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido cloridrico diluito (0,04 mol/L)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Precursore radiofarmaceutico, soluzione

1 flaconcino

Attività: {Y} GBq/flaconcino

Volume: {Z} mL

ART: {GG/MM/AAAA (XXh CET / XXh CEST)}

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per marcatura *in vitro*.

Non destinato alla somministrazione diretta ai pazienti.

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

Radioattivo



8. DATA DI SCADENZA

Scad. {GG/MM/AAAA, (XXh CET / XXh CEST)}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per evitare un'esposizione non necessaria alle radiazioni.

La conservazione della soluzione di precursore radiofarmaceutico deve essere conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

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

La soluzione di precursore radiofarmaceutico non utilizzata 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

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlino
Germania

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

Flaconcino da 3 mL: EU/1/24/1852/001
Flaconcino da 10 mL: EU/1/24/1852/002

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 SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO DI
PICCOLE DIMENSIONI**

RIVESTIMENTO IN ACRILICO DEL CONTENITORE DI PIOMBO

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

Theralugand 40 GBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione
lutezio (^{177}Lu) cloruro

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per marcatura *in vitro*.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non destinato alla somministrazione diretta ai pazienti.

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {GG/MM/AAAA, (XXh CET / XXh CEST)}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Vol: {Z} mL
Att: {Y} GBq/flaconcino
ART: {GG/MM/AAAA (XXh CET / XXh CEST)}

6. ALTRO



Eckert & Ziegler

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Germania

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

FLACONCINO (3 mL, 10 mL)

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

Theralugand 40 GBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione
lutezio (^{177}Lu) cloruro

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per marcatura *in vitro*.

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {GG/MM/AAAA, (XXh CET / XXh CEST)}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Vol: {Z} mL
Att: {Y} GBq/flaconcino
ART: {GG/MM/AAAA (XXh CET / XXh CEST)}

6. ALTRO



Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Germania

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Theralugand 40 GBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione lutezio (^{177}Lu) cloruro

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico nucleare responsabile della procedura.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico nucleare. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Theralugand e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che sia utilizzato Theralugand
3. Come usare il medicinale marcato con Theralugand
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Theralugand
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Theralugand e a cosa serve

Questo medicinale è un tipo di prodotto denominato precursore radiofarmaceutico. Contiene il principio attivo lutezio (^{177}Lu) cloruro che emette radiazioni beta-negative.

Theralugand non è destinato a essere usato da solo, ma deve essere combinato con altri medicinali (detti vettori o *carrier*) prima di poter essere usato. Questo processo, nel quale un medicinale vettore viene marcato con un composto radioattivo, è denominato marcatura.

I farmaci vettori vengono usati con un composto specifico, in questo caso lutezio (^{177}Lu) cloruro, per raggiungere un obiettivo specifico. Possono essere sostanze concepite per riconoscere un particolare tipo di cellule dell'organismo. Quando viene somministrato al paziente, il medicinale vettore marcato con lutezio (^{177}Lu) conduce la radiazione nel luogo in cui si trovano queste cellule, per trattare una malattia o per ottenere delle immagini su uno schermo usate per diagnosticare o localizzare una malattia.

L'uso di un medicinale marcato con ^{177}Lu comporta l'esposizione alla radioattività. Il medico e lo specialista di medicina nucleare hanno ritenuto che il beneficio clinico dell'uso di un medicinale marcato con ^{177}Lu superi il rischio dovuto alle radiazioni.

Per maggiori informazioni, consulti il foglio illustrativo del medicinale marcato con ^{177}Lu .

2. Cosa deve sapere prima che sia utilizzato Theralugand

Theralugand non deve essere usato

- se è allergico al lutezio (^{177}Lu) cloruro o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in stato di gravidanza o pensa di poterlo essere.

Per maggiori informazioni, consulti il foglio illustrativo del medicinale marcato con ^{177}Lu .

Avvertenze e precauzioni

Lutezio (^{177}Lu) cloruro non deve essere somministrato direttamente ai pazienti. Naturalmente, il personale ospedaliero dovrebbe indossare indumenti protettivi standard anti-radiazioni. Tutte le altre persone nelle immediate vicinanze del paziente trattato devono essere informate in merito alla possibilità di ridurre la loro esposizione dovuta alle radiazioni emesse dal paziente.

Presti particolare attenzione con i medicinali marcati con ^{177}Lu :

- se è affetto da problemi ai reni o da una malattia ematologica (problemi del sangue o dei tessuti responsabili della formazione del sangue, come il midollo osseo). In questi pazienti c'è la possibilità di una maggiore esposizione alle radiazioni, il che comporta un rischio aumentato di alcuni effetti indesiderati (vedere paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati). Il medico valuterà i benefici attesi del medicinale rispetto ai possibili rischi, e potrà interrompere il trattamento nel caso in cui si manifestino alcuni effetti indesiderati;
- se ha un numero ridotto di globuli rossi (anemia);
- se ha un numero ridotto di piastrine nel sangue (trombocitopenia); le piastrine sono importanti per fermare il sanguinamento;
- se ha un numero ridotto di globuli bianchi (leucopenia, linfopenia o neutropenia); i globuli bianchi sono importanti per proteggere l'organismo dalle infezioni.

Questi eventi sono per la maggior parte lievi e temporanei. In alcuni pazienti è stato descritto un numero ridotto di tutti e 3 i tipi di cellule del sangue (globuli rossi, piastrine e globuli bianchi - pancitopenia). Nei pazienti con pancitopenia, il trattamento deve essere interrotto.

Poiché il lutezio (^{177}Lu) può, in qualche caso, avere effetti sulle cellule del sangue, il medico la sottoporrà a esami del sangue prima dell'inizio del trattamento e a intervalli regolari nel corso dello stesso. Si rivolga al medico se compaiono fiato corto, lividura, sanguinamento nasale, sanguinamento gengivale o se sviluppa febbre.

Quando lutezio (^{177}Lu) cloruro è usato per la marcatura di medicinali vettori chiamati analoghi della somatostatina, applicati per trattare tumori detti tumori neuroendocrini, il medicinale vettore marcato viene escreto dai reni. Pertanto il medico la sottoporrà a un prelievo di sangue per misurare la funzione dei reni prima e durante il trattamento.

Il trattamento con medicinali marcati con ^{177}Lu può influire sul funzionamento del fegato. In questo caso, potrebbe manifestare alcuni dei sintomi seguenti: ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero), mal di stomaco (dolore addominale) (in particolare nell'area in alto a destra dell'addome), sensazione di malessere/nausea, vomito, stanchezza, perdita dell'appetito, urine di colore scuro, e maggiore facilità al sanguinamento o alla formazione di lividi rispetto al normale. Durante il trattamento, il medico effettuerà un esame del sangue per controllare la funzione del fegato.

I medicinali vettori marcati con lutezio (^{177}Lu) possono essere somministrati direttamente in una vena attraverso un dispositivo (tubo) noto come cannula. Sono state riportate segnalazioni di fuoriuscite di fluido nel tessuto circostante (stravasamento). Informi il medico in caso di gonfiore o dolore al braccio.

Dopo avere trattato i tumori neuroendocrini con medicinali marcati con ^{177}Lu , possono manifestarsi sintomi associati al rilascio di ormoni dalle cellule tumorali, conosciuti come crisi carcinoide. Informi il medico se si sente svenire o le gira la testa o se presenta rossore (arrossamento improvviso della pelle, solitamente del viso o del collo) o diarrea dopo il trattamento.

Il trattamento con medicinali marcati con ^{177}Lu può provocare la sindrome da lisi tumorale, una condizione determinata dalla rapida disgregazione delle cellule tumorali. Ciò può portare, entro una settimana dal trattamento, a risultati anomali degli esami del sangue, battito cardiaco irregolare, insufficienza renale o convulsioni. Il medico effettuerà esami del sangue per tenerla sotto controllo. Riferisca al medico l'eventuale comparsa di crampi muscolari, debolezza dei muscoli, confusione o respiro corto.

Consulti il foglio illustrativo del medicinale marcato con ^{177}Lu per ulteriori avvertenze e precauzioni.

Bambini e adolescenti

Si rivolga al medico nucleare se ha meno di 18 anni.

Il medicinale marcato con ^{177}Lu potrebbe essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età. Consulti il foglio illustrativo di quel medicinale.

Altri medicinali e medicinali marcati con Theralugand

Informi il medico nucleare se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, perché potrebbe interferire con la procedura.

Non è noto se il lutezio (^{177}Lu) cloruro possa interagire con altri medicinali perché non sono stati condotti studi specifici.

Gravidanza e allattamento

Prima che le vengano somministrati medicinali marcati con ^{177}Lu , deve avvisare il medico nucleare se c'è la possibilità che lei sia in gravidanza, se ha saltato una mestruazione o se sta allattando al seno.

In caso di dubbio, è importante consultare lo specialista di medicina nucleare responsabile della procedura.

Se è in gravidanza

I medicinali marcati con ^{177}Lu non devono essere somministrati durante la gravidanza.

Se sta allattando

Le sarà chiesto di sospendere l'allattamento al seno durante il trattamento con medicinali marcati con ^{177}Lu . Chieda al medico nucleare quando può riprendere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Possono verificarsi effetti sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari a causa del medicinale marcato con ^{177}Lu . Legga attentamente il foglio illustrativo di quel medicinale.

3. Come usare il medicinale marcato con Theralugand

Vi sono norme severe sull'uso, sulla manipolazione e sullo smaltimento dei radiofarmaci. I medicinali marcati con ^{177}Lu saranno utilizzati solo in aree speciali e controllate. Questo medicinale sarà manipolato e le sarà somministrato solo da personale preparato e qualificato a utilizzarlo in modo sicuro. Il personale userà particolare cautela per garantire l'uso sicuro del medicinale e la terrà informata sulle proprie azioni.

Il medico nucleare responsabile della procedura deciderà la quantità di medicinale marcato con ^{177}Lu da usare nel suo caso. Sarà il quantitativo minimo necessario per raggiungere il risultato appropriato, a seconda del medicinale marcato con ^{177}Lu che le sarà somministrato e dell'uso cui è destinato.

Somministrazione del medicinale marcato con Theralugand e svolgimento della procedura

Theralugand deve essere usato solo in combinazione con un altro medicinale (vettore o *carrier*), che sia stato specificamente sviluppato e autorizzato per essere combinato (marcato) con lutezio (^{177}Lu) cloruro. Il modo in cui le sarà somministrato dipenderà dal tipo di vettore. Legga attentamente il foglio illustrativo di quel medicinale.

Durata della procedura

Lo specialista di medicina nucleare la informerà in merito alla durata abituale della procedura.

Dopo la somministrazione del medicinale marcato con Theralugand

Il medico nucleare le comunicherà le eventuali precauzioni particolari da adottare dopo la somministrazione del medicinale marcato con ^{177}Lu . Per qualsiasi domanda, si rivolga al medico nucleare.

Se le è stato somministrato più medicinale marcato con Theralugand di quanto dovuto
Dato che il medicinale marcato con ^{177}Lu è manipolato da un medico nucleare in condizioni rigorosamente controllate, il rischio di un possibile sovradosaggio è molto limitato. Tuttavia, in caso di sovradosaggio, riceverà un trattamento appropriato secondo necessità.

Se ha ulteriori domande sull'uso del medicinale marcato con ^{177}Lu , si rivolga al medico nucleare responsabile della procedura.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, il medicinale marcato con ^{177}Lu può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, **informi immediatamente il medico.**

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Livelli diminuiti di globuli rossi (anemia)
- Livelli diminuiti di globuli bianchi (leucopenia)
- Livelli diminuiti di linfociti, un altro tipo di globuli bianchi (linfopenia)
- Livelli diminuiti di piastrine nel sangue (trombocitopenia)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Un tipo di tumore in cui il midollo osseo non produce abbastanza globuli rossi o piastrine sani (sindrome mielodisplastica)
- Livelli diminuiti di neutrofili, un tipo di globuli bianchi (neutropenia)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Un tumore a crescita rapida in cui sono presenti troppi mieloblasti (un tipo di globuli rossi immaturi) nel midollo osseo e nel sangue (leucemia mieloide acuta)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Crisi carcinoida
La crisi carcinoida è una combinazione di sintomi causata dal rilascio di serotonina e altre sostanze dai tumori carcinoidi. I sintomi possono comprendere rossore del viso, angiomi piani (piccoli insiemi di vasi sanguigni dilatati) sulla pelle, diarrea, difficoltà a respirare, polso accelerato e diminuzioni improvvise della pressione sanguigna che causano capogiro e sensazione di svenimento.
- Sindrome da lisi tumorale
La sindrome da lisi tumorale è una condizione nella quale le cellule tumorali si disgregano e rilasciano nel sangue il loro contenuto, che può danneggiare organi quali il cuore, i reni e il fegato. I sintomi possono comprendere nausea, vomito, debolezza, stanchezza, crampi muscolari, convulsioni o cambiamenti della produzione di urina.
- Un ridotto numero di globuli rossi, piastrine e globuli bianchi (pancitopenia)

Tumori del midollo osseo (sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta) sono stati segnalati molti anni dopo il trattamento con medicinali marcati con ^{177}Lu per tumori neuroendocrini.

Altri possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Sensazione di malessere (nausea)
- Vomito
- Leggera e temporanea perdita dei capelli (alopecia)
È stata segnalata alopecia nei pazienti in trattamento con terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) per tumori neuroendocrini (tumori che hanno origine dalle cellule che rilasciano gli ormoni nel sangue in risposta a un segnale da parte del sistema nervoso).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Bocca secca (segnalata tra i pazienti con carcinoma della prostata che venivano trattati con lutezio (^{177}Lu), di natura temporanea)

Dopo la somministrazione di un medicinale marcato con ^{177}Lu , verrà rilasciata una certa quantità di radiazione ionizzante (radioattività); ciò significa che esiste un rischio di cancro e di sviluppo di difetti ereditari. In tutti i casi, il potenziale beneficio della somministrazione del medicinale marcato è superiore al rischio della radiazione.

Per maggiori informazioni, consulti il foglio illustrativo del medicinale marcato con ^{177}Lu .

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga allo specialista di 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 Theralugand

Lei non dovrà conservare questo medicinale. Questo medicinale è conservato sotto la responsabilità dello specialista in locali adeguati. La conservazione dei radiofarmaci sarà conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente allo specialista:

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Theralugand non deve essere utilizzato dopo la data e l'ora di scadenza che sono riportate sull'etichetta dopo Scad. Theralugand sarà conservato nella confezione originaria che assicura protezione dalle radiazioni.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Theralugand

- Il principio attivo è lutezio (^{177}Lu) cloruro.
Un mL di soluzione sterile contiene 40 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time, ART*), corrispondenti a un massimo di 10 microgrammi di lutezio (^{177}Lu) (come cloruro).
(GBq: il GigaBecquerel è l'unità in cui si misura la radioattività).
- L'altro componente è acido cloridrico diluito.

Descrizione dell'aspetto di Theralugand e contenuto della confezione

Theralugand è un precursore radiofarmaceutico. Si presenta come soluzione limpida e incolore in un flaconcino di vetro incolore di tipo I da 3 mL o da 10 mL, rispettivamente con fondo a V e base piatta, chiuso da un tappo in gomma bromobutilica e da una capsula di chiusura a strappo in alluminio. Ogni confezione contiene un flaconcino collocato in un contenitore di piombo con rivestimento in acrilico per la schermatura protettiva e confezionato in un barattolo metallico e in una scatola esterna in cartone.

Il volume di un flaconcino varia da 0,1 a 5 mL di soluzione (corrispondente a un'attività compresa tra 4 e 200 GBq all'ART). Il volume dipende dalla quantità del medicinale combinato con Theralugand necessario per la somministrazione da parte del medico nucleare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlino
Germania

Produttore

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Germania

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 completo di Theralugand è fornito come documento separato nella confezione del medicinale, allo scopo di fornire agli operatori sanitari ulteriori informazioni scientifiche e pratiche sulla somministrazione e sull'uso di questo radiofarmaco.

Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto.