

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ilumira 37 GBq/ml solução para precursor radiofarmacêutico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 37 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) na data e hora da calibração (CAL), correspondendo a um máximo de 9 microgramas de lutécio (^{177}Lu) (na forma de cloreto).

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém um volume que varia entre 0,05 ml e 1,2 ml, o que corresponde a uma atividade entre 1,8 e 44,4 GBq na CAL.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém um volume que varia entre 0,05 ml e 6,6 ml, o que corresponde a uma atividade entre 1,8 e 244,2 GBq na CAL.

A CAL é definida como a terça-feira após a síntese, às 19h na hora da Europa Central (CET). A atividade específica mínima é de 3000 GBq/mg na CAL.

A atividade na data e hora solicitada pelo cliente, indicada como data e hora de referência da atividade (ART, *activity reference time*) é determinada pelo tempo decorrido entre a CAL e a semivida do lutécio (^{177}Lu).

O lutécio (^{177}Lu) tem uma semivida de 6,7 dias. O lutécio (^{177}Lu) decai por emissão de radiação beta- menos (β^-) para háfnio estável (^{177}Hf), com a radiação β^- (79,3 %) mais abundante com uma energia máxima de 497 keV. Há igualmente emissão de energia gama baixa, por exemplo, a 113 keV (6,2 %) e 208 keV (11 %).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para precursor radiofarmacêutico.

Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ilumira é um precursor radiofarmacêutico e não se destina a uma utilização direta nos doentes. Este medicamento destina-se apenas a ser utilizado para a marcação radioativa de moléculas transportadoras desenvolvidas e autorizadas especificamente para a marcação radioativa com cloreto de lutécio (^{177}Lu).

4.2 Posologia e modo de administração

Ilumira só deve ser utilizado por especialistas com experiência na marcação radioativa *in vitro*.

Posologia

A quantidade de Ilumira necessária para a marcação radioativa e a quantidade de medicamento marcado com lutécio (^{177}Lu) que é subsequentemente administrada dependem do medicamento a ser marcado radioativamente e da sua utilização prevista. Consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

População pediátrica

Para obter informações adicionais sobre a utilização pediátrica de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu), consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

Modo de administração

Ilumira destina-se à marcação radioativa *in vitro* de medicamentos que são subsequentemente administrados pela via de administração autorizada.

Ilumira não deve ser administrado diretamente ao doente.

Para instruções acerca da preparação da solução para precursor radiofarmacêutico antes da administração, ver secção 12.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez confirmada ou suspeita ou quando a possibilidade de gravidez não foi excluída (ver secção 4.6).

Para obter informações sobre as contraindicações de medicamentos específicos marcados com lutécio (^{177}Lu) preparados por marcação radioativa com Ilumira, consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Justificação individual da relação benefício-risco

Em cada doente, a exposição à radiação deve ser justificada pelo benefício provável. A atividade administrada deve, em todos os casos, ser tão baixa quanto razoavelmente possível para alcançar o efeito terapêutico necessário.

Ilumira não se destina a ser administrado diretamente ao doente, mas a ser utilizado para a marcação radioativa de moléculas transportadoras, tais como anticorpos monoclonais, péptidos, vitaminas ou outros substratos.

Compromisso renal e doenças hematológicas

É necessária uma análise cuidadosa da relação benefício-risco nestes doentes, pois é possível uma exposição aumentada à radiação. É recomendado efetuar avaliações individuais de dosimetria da radiação de órgãos específicos que poderão não ser o órgão-alvo da terapêutica.

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda

Foi notificada síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mieloide aguda (LMA) após terapêutica com radionuclídeos dirigida para recetores de peptídeos à base de lutécio (^{177}Lu) para tumores neuroendócrinos (ver secção 4.8). Tal deve ser tido em consideração na avaliação do benefício/risco, principalmente em doentes com eventuais fatores de risco, como a exposição prévia a agentes quimioterápicos (tais como agentes alquilantes).

Mielosupressão

Pode ocorrer anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia e, com menor frequência, neutropenia, durante a terapêutica com radioligandos marcados com lutécio (^{177}Lu). A maioria dos acontecimentos são ligeiros e temporários, mas, nalguns casos, os doentes precisaram de transfusões de sangue e plaquetas. Nalguns doentes, pode estar afetada mais do que uma linha celular e têm surgido descrições

de pancitopenia que exige a descontinuação do tratamento. Deve ser realizado um hemograma no início de tratamento e monitorizado regularmente durante o tratamento, de acordo com as orientações clínicas.

Irradiação renal

Os análogos da somatostatina marcados radioativamente são excretados pelos rins. Foi notificada nefropatia por radiação após terapêutica com radionuclídeos dirigidos para recetores de peptídeos para tumores neuroendócrinos utilizando outros radioisótopos. A função renal, incluindo a taxa de filtração glomerular (TFG), deve ser avaliada no início e durante o tratamento, devendo ser ponderada a proteção renal, de acordo com as orientações clínicas do medicamento radiomarcado.

Hepatotoxicidade

Foram notificados casos de hepatotoxicidade no contexto de pós-comercialização e na literatura em doentes com metástases hepáticas submetidos a tratamento com terapêutica com radionuclídeos dirigidos para recetores de peptídeos à base de lutécio (^{177}Lu) para tumores neuroendócrinos. A função hepática deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento. Poderá ser necessária uma redução da dose nos doentes afetados.

Síndromes de libertação de hormonas

Foram notificados casos de crise carcinoide e outras síndromes associadas à libertação de hormonas de tumores neuroendócrinos funcionais no seguimento da terapêutica com radionuclídeos dirigidos para recetores de peptídeos à base de lutécio (^{177}Lu), o que poderá estar relacionado com a irradiação de células tumorais. Os sintomas notificados incluem rubor e diarreia associados a hipotensão. Em alguns casos, deverá ser ponderada a observação dos doentes através de internamento até ao dia seguinte (por ex., doentes com controlo farmacológico dos sintomas insuficiente). Em caso de crises hormonais, os tratamentos podem incluir: análogos da somatostatina em doses elevadas por via intravenosa, fluidos intravenosos, corticosteroides e correção de distúrbios do equilíbrio eletrolítico em doentes com diarreia e/ou vómitos.

Síndrome de lise tumoral

Foi notificada síndrome de lise tumoral após a terapêutica com radioligandos marcados com lutécio (^{177}Lu). Doentes com história de insuficiência renal e carga tumoral elevada podem apresentar maior risco e devem ser tratados com maior cautela. A função renal e o equilíbrio eletrolítico devem ser avaliados no início e durante o tratamento.

Extravasamento

Foram notificados casos de extravasamento de radioligandos marcados com lutécio (^{177}Lu) no período de pós-comercialização. Se ocorrer extravasamento, a perfusão do medicamento marcado com lutécio (^{177}Lu) deve ser imediatamente interrompida e o médico de medicina nuclear e o radiofarmacêutico devem ser informados. A gestão da situação deve ser efetuada de acordo com os protocolos locais.

Proteção contra a radiação

A aproximação de uma fonte pontual mostra que a taxa de dose média verificada 20 horas após a administração de uma dose de 7,4 GBq de um medicamento marcado com lutécio (^{177}Lu) (radioatividade residual de 1,5 GBq) por uma pessoa a 1 metro de distância do centro do corpo do doente com um raio abdominal de 15 cm é de 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. A duplicação da distância do doente para 2 metros reduz a taxa de dose por um fator de 4, para 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. A mesma dose num doente com um raio abdominal de 25 cm origina uma taxa de dose a 1 metro de 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. O limiar geralmente aceite para a alta hospitalar do doente tratado é de 20 $\mu\text{Sv/h}$. Na maioria dos países, o limite de exposição para o pessoal hospitalar é definido como o mesmo que para o público geral a 1 mSv/ano. Ao considerar a taxa de dose de 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ como uma média, será possível ao pessoal hospitalar trabalhar cerca de 300 horas/ano na proximidade de doentes tratados com medicamentos radiofarmacêuticos

marcados com lutécio (^{177}Lu) sem utilização de proteção contra radiações. Obviamente que se espera que o pessoal de medicina nuclear utilize proteção padrão contra radiações.

Qualquer outra pessoa na proximidade do doente tratado deve ser informada sobre as possibilidades de reduzir a sua exposição devido à radiação emitida a partir do doente.

Advertências específicas

Para obter informações relativas às advertências e precauções especiais de utilização de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu), consulte também o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento a ser marcado radioativamente.

As precauções adicionais a adotar por familiares, prestadores de cuidados e pessoal hospitalar são apresentadas na secção 6.6.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação do cloreto de lutécio (^{177}Lu) com outros medicamentos.

Para obter informações sobre as interações associadas à utilização de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu), consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento a ser marcado radioativamente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Quando se pretende proceder à administração de radiofármacos a uma mulher com potencial para engravidar, é importante determinar se a mulher em causa está ou não grávida. Qualquer mulher que apresente um atraso na menstruação deve ser considerada grávida, até prova em contrário. Em caso de dúvida acerca de uma potencial gravidez (se a mulher apresentar um atraso na menstruação, se a menstruação for muito irregular, etc.), devem ser disponibilizadas à doente técnicas alternativas que não envolvam radiação ionizante (caso existam). Antes da utilização de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu), é necessário excluir a possibilidade de gravidez através da realização de um teste adequado/validado.

Gravidez

A utilização de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) é contraindicada em casos de gravidez confirmada ou suspeita ou quando a possibilidade de gravidez não foi excluída, devido ao risco das radiações ionizantes para o feto (ver secção 4.3).

Amamentação

Antes da administração de radiofármacos a uma mulher a amamentar, deve ser considerada a possibilidade de adiamento da administração do radionuclídeo até a mãe deixar de amamentar, sendo ainda necessário escolher os radiofármacos mais apropriados, tendo em conta a secreção da atividade radioativa no leite materno. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida e o leite materno recolhido deve ser eliminado.

Fertilidade

Os efeitos do cloreto de lutécio (^{177}Lu) na fertilidade masculina e feminina não foram estudados em animais. Foi possível demonstrar baixas exposições para os órgãos sexuais masculinos e femininos. Não se pode excluir que os medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) causam toxicidade reprodutiva, incluindo a ocorrência de lesões espermatogénicas nos testículos ou lesões genéticas nos testículos ou nos ovários.

O Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento a ser marcado radioativamente contém informações adicionais sobre a fertilização, bem como sobre a utilização de medicamentos marcados com lutécio (¹⁷⁷Lu) em mulheres com potencial para engravidar e durante a gravidez e a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas após o tratamento com medicamentos marcados com lutécio (¹⁷⁷Lu) são especificados no Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento a ser marcado radioativamente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas na sequência da administração de medicamentos marcados com lutécio (¹⁷⁷Lu) preparados por marcação radioativa com Ilumira dependem do medicamento específico a ser utilizado. Essas informações são fornecidas no Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento a ser marcado radioativamente.

A exposição a radiações ionizantes está associada à indução de neoplasias e a um potencial de desenvolvimento de malformações hereditárias. A dose de radiação resultante da exposição terapêutica pode resultar numa incidência mais elevada de cancro e mutações. Em todos os casos, é necessário garantir que os riscos da radiação são inferiores aos da própria doença.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas encontram-se divididas em grupos de acordo com a convenção MedDRA sobre frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)		Citopenia refratária com displasia multilinhagem (síndrome mielodisplásica) (ver secção 4.4)	Leucemia mieloide aguda (ver secção 4.4)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia	Neutropenia		Pancitopenia
Doenças endócrinas				Crise carcinoide
Doenças do metabolismo e da nutrição				Síndrome de lise tumoral
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos			Boca seca

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia			
---	----------	--	--	--

Descrição de reações adversas selecionadas

Boca seca

Foi notificada, temporariamente, boca seca entre doentes com carcinoma da próstata metastático resistente a castração a receber medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) dirigidos contra o PSMA.

Alopecia

Foi observada alopecia, descrita como ligeira e temporária, em doentes a receber terapêutica com radionuclídeos dirigidos para recetores de peptídeos à base de lutécio (^{177}Lu) para tumores neuroendócrinos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A presença de cloreto de lutécio (^{177}Lu) livre no organismo após uma administração acidental de Ilumira provoca um aumento da toxicidade na medula óssea e danos nas células estaminais hematopoiéticas. Por conseguinte, em caso de administração acidental de Ilumira, a radiotoxicidade para o doente tem de ser reduzida por meio da administração imediata (ou seja, no intervalo de 1 hora) de preparações que contenham quelantes, tais como Ca-DTPA ou Ca-EDTA, por forma a aumentar a eliminação do radionuclídeo do organismo.

As seguintes preparações têm de estar disponíveis nas instituições médicas que utilizam Ilumira para a marcação radioativa de moléculas transportadoras para fins terapêuticos:

- Ca-DTPA (dietilenotriaminopentacetato de cálcio trissódico) ou
- Ca-EDTA (etilenodiaminotetracetato de cálcio dissódico)

Estes agentes quelantes ajudam à eliminação da radiotoxicidade do lutécio (^{177}Lu) através de uma permuta entre o ião de cálcio no complexo e o ião de lutécio (^{177}Lu). Graças à capacidade dos ligandos quelantes (DTPA, EDTA) para formar complexos hidrossolúveis, os complexos e o lutécio (^{177}Lu) ligado são rapidamente eliminados pelos rins.

Deve administrar-se 1 g dos agentes quelantes por injeção intravenosa lenta ao longo de 3-4 minutos ou por perfusão (1 g em 100-250 ml de solução injetável de glicose ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml [0,9%]).

A eficácia quelante é maior imediatamente após a exposição ou no intervalo de uma hora após a exposição, quando o radionuclídeo se encontra em circulação ou disponível nos fluidos tecidulares e no plasma. Contudo, um intervalo pós-exposição > 1 hora não impede a administração e a ação eficaz do quelante, mesmo com eficiência reduzida. A administração intravenosa não deve ser prolongada por mais de 2 horas.

Em qualquer caso, os parâmetros sanguíneos do doente têm de ser monitorizados e devem ser tomadas imediatamente medidas adequadas se existirem indícios de radiotoxicidade.

A toxicidade do lutécio (^{177}Lu) livre devido à libertação *in vivo* a partir da biomolécula marcada no organismo durante a terapêutica pode ser reduzida através da administração posterior de agentes quelantes.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: radiofármacos terapêuticos, outros radiofármacos terapêuticos, código ATC: V10X

As propriedades farmacodinâmicas dos medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) preparados por marcação radioativa com cloreto de lutécio (^{177}Lu), antes da administração, dependem da natureza do medicamento a ser marcado radioativamente. Consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

O lutécio (^{177}Lu) emite partículas beta (β^-) de energia máxima moderada (0,498 MeV) com uma penetração máxima nos tecidos de aproximadamente 2 mm. O lutécio (^{177}Lu) também emite raios gama de baixa energia que permitem estudos cintigráficos, de biodistribuição e de dosimetria com os mesmos medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas dos medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) preparados por marcação radioativa com Ilumira antes da administração, dependerão da natureza do medicamento a ser marcado radioativamente.

Distribuição após a administração intravenosa inadvertida de cloreto de lutécio (^{177}Lu)

Dados de estudos em ratinhos, ratos e coelhos indicam que mais de metade do lutécio (^{177}Lu) que entra na circulação sistêmica é depositado no esqueleto e apenas pequenas quantidades são distribuídas no fígado e nos rins. O lutécio (^{177}Lu) apresenta uma semivida biológica entre 10 e 40 dias nos tecidos moles em ratinhos e ratos, mas uma semivida biológica muito longa no esqueleto. Contudo, mesmo estas semividas prolongadas no esqueleto não são relevantes no caso do cloreto de lutécio (^{177}Lu) sem adição de transportador (n.c.a., *no carrier added*), uma vez que este decai completamente com uma semivida de 6,7 dias após a administração, impedindo que se acumule ao longo do tempo. Após uma injeção intravenosa de cloreto de lutécio (^{177}Lu), o lutécio (^{177}Lu) é principalmente excretado pela urina, de forma lenta. Foi igualmente observada alguma excreção fecal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As propriedades toxicológicas dos medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) preparados por marcação radioativa com cloreto de lutécio (^{177}Lu) antes da administração, dependem da natureza do medicamento a ser marcado radioativamente.

A toxicidade do cloreto de lutécio não radioativo foi estudada em diferentes espécies de mamíferos e utilizando diferentes vias de administração. Verificou-se que a DL50 intraperitoneal em ratinhos era de aproximadamente 315 mg/kg. Em gatos, não foram observados efeitos farmacológicos na respiração e na função cardiovascular até uma dose intravenosa cumulativa de 10 mg/kg. Uma dose elevada de 10 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) contém 2,4 μg de lutécio, correspondendo a uma dose para seres humanos de 0,034 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Esta dose é aproximadamente 7 ordens de grandeza inferior à DL50 intraperitoneal em ratinhos e mais de 5 ordens de grandeza inferior ao NOEL observado em gatos. Por conseguinte, a toxicidade dos íons metálicos de lutécio de medicamentos marcados com Ilumira (^{177}Lu) pode ser excluída.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido clorídrico diluído

6.2 Incompatibilidades

A marcação radioativa de medicamentos, tais como anticorpos monoclonais, péptidos, vitaminas ou outros substratos, com cloreto de lutécio (^{177}Lu) é muito sensível à presença de impurezas de metais vestigiais.

É importante que todos os utensílios de vidro, agulhas de seringas, etc. utilizados para a preparação do medicamento marcado com lutécio (^{177}Lu) sejam minuciosamente limpos para garantir a ausência total de impurezas de metais vestigiais. Para minimizar os níveis de impurezas de metais vestigiais, só devem ser utilizadas agulhas de seringa (por exemplo, não metálicas) com resistência comprovada ao ácido diluído.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos que não os medicamentos a serem marcados radioativamente.

6.3 Prazo de validade

10 dias após a data de fabrico.

Prazo de validade após a primeira abertura

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de extração do frasco para injetáveis ou qualquer inserção no frasco para injetáveis exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para evitar uma exposição desnecessária à radiação.

A conservação dos radiofármacos deve ser feita de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I de 2 ml ou 10 ml com uma rolha de borracha de bromobutilo revestida de fluoropolímero, selada com uma cápsula de alumínio.

Os frascos para injetáveis são colocados num recipiente de chumbo para blindagem protetora e embalados numa caixa de cartão externa.

Apresentação:

Frasco para injetáveis de 2 ml: 1, 2, 3 ou 4 frascos para injetáveis

Frasco para injetáveis de 10 ml: 1, 2, 3 ou 4 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ilumira não se destina a uma utilização direta nos doentes.

Advertência geral

Os radiofármacos só devem ser recebidos, utilizados e administrados por pessoas autorizadas, em ambientes clínicos designados. A sua receção, conservação, utilização, transferência e eliminação estão sujeitas aos regulamentos e/ou licenças adequadas da organização oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de forma a satisfazerem os requisitos tanto de segurança da radiação, como de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas adequadas.

Para instruções acerca da preparação extemporânea da solução para precursor radiofarmacêutico antes da administração, ver secção 12.

Se, em algum momento da preparação desta solução para precursor radiofarmacêutico, a integridade deste recipiente for comprometida, o mesmo não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser efetuados de forma a minimizar o risco de contaminação da solução para precursor radiofarmacêutico e a irradiação dos operadores. É obrigatória uma blindagem adequada.

As taxas de dose de superfície e a dose acumulada dependem de inúmeros fatores. As medições no local e durante o trabalho são essenciais e devem ser postas em prática para uma determinação mais precisa e didática da dose global de radiação para o pessoal. Os prestadores de cuidados de saúde são aconselhados a limitar o tempo de contacto próximo com os doentes injetados com radiofármacos marcados com lutécio (^{177}Lu). Recomenda-se a utilização de sistemas de ecrãs de televisão para monitorizar os doentes. Dada a longa semivida do lutécio (^{177}Lu), é particularmente recomendado evitar a contaminação interna. Por este motivo, é obrigatório o uso de luvas de proteção de alta qualidade (látex/nitrilo) em situações de contacto direto com o radiofármaco (frasco para injetáveis/seringa) e com o doente. Não existe qualquer recomendação específica para minimizar a exposição à radiação resultante da exposição repetida, exceto o cumprimento rigoroso das recomendações acima referidas.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas resultantes da radiação externa ou contaminação decorrente de salpicos de urina, vômito, etc. Por conseguinte, devem ser tomadas precauções para a proteção contra a radiação, em conformidade com a regulamentação nacional.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos tem de ser eliminado de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004

EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11. DOSIMETRIA

A dose de radiação recebida pelos diversos órgãos após a administração intravenosa de um medicamento marcado com lutécio (^{177}Lu) dependerá da molécula específica a ser marcada radioativamente.

Para obter informações sobre a dosimetria de radiação de cada medicamento diferente marcado com lutécio (^{177}Lu) após a administração da preparação marcada radioativamente, consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

As tabelas de dosimetria abaixo são apresentadas para avaliar a contribuição do lutécio (^{177}Lu) não conjugado para a dose de radiação após a administração de um medicamento marcado com lutécio (^{177}Lu) ou resultante de uma injeção intravenosa acidental de Ilumira.

Os cálculos das doses (doses normalizadas de radiação absorvidas pelos órgãos-alvo [mGy/MBq] e as doses efetivas normalizadas [mSv/MBq]) foram realizados através do método do fator S da MIRD (Medical Internal Radiation Dose) para cada órgão após a administração de 1000 MBq. Abaixo, são apresentadas as doses absorvidas pelos órgãos para modelos de adultos do sexo masculino e feminino, bem como para modelos do sexo masculino e feminino com 15 anos, 10 anos, 5 anos, 1 ano e recém-nascidos.

Os resultados mostram os rins e o fígado como órgãos-alvo significativos para a biodistribuição do cloreto de lutécio (^{177}Lu) e a medula vermelha como órgão limitador da dose.

Tabela 2 Estimativa das doses normalizadas de radiação absorvida pelos órgãos [mGy/MBq] e da dose efetiva normalizada [mSv/MBq] de $^{177}\text{LuCl}_3$ em modelos do sexo masculino, calculadas através do fator S do método MIRD (Medical Internal Radiation Dose)

Órgão-alvo	Adultos	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano	Recém-nascido
Tecido adiposo	1,80E-03	2,12E-03	3,16E-03	5,35E-03	9,06E-03	2,30E-02
Suprarrenais	2,26E-02	2,43E-02	4,21E-02	7,00E-02	1,30E-01	3,58E-01
Alveolar-intersticial	2,48E-02	2,89E-02	5,06E-02	8,39E-02	1,61E-01	4,73E-01
Células secretoras dos bronquíolos	1,93E-02	1,69E-02	3,03E-02	5,03E-02	1,08E-01	2,96E-01
Cérebro	4,50E-03	5,59E-03	8,23E-03	1,32E-02	1,98E-02	5,58E-02
Mama	2,27E-03	3,26E-03	4,87E-03	8,83E-03	1,24E-02	4,06E-02
Células basais brônquicas	2,53E-02	1,57E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Células secretoras brônquicas	2,50E-02	1,57E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01

Órgão-alvo	Adultos	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano	Recém-nascido
Células do endósteo	8,08E-02	3,93E-02	8,91E-02	2,41E-01	6,76E-01	6,44E-01
Células basais ET1*	3,85E-03	5,47E-03	1,90E-03	4,62E-03	6,45E-03	1,68E-02
Células basais ET2**	3,38E-03	1,88E-02	7,96E-03	1,26E-02	1,76E-02	3,72E-02
Lente ocular	2,00E-03	1,82E-03	2,40E-03	3,27E-03	3,77E-03	8,73E-03
Parede da vesícula biliar	1,67E-02	1,03E-02	1,57E-02	2,34E-02	3,96E-02	8,41E-02
Parede do coração	1,77E-02	1,85E-02	3,31E-02	5,45E-02	9,83E-02	2,87E-01
Rins	1,03E-01	1,32E-01	2,40E-01	4,06E-01	8,53E-01	2,50E+00
Camada de células estaminais do colón esquerdo	1,19E-02	1,50E-02	2,46E-02	4,08E-02	7,09E-02	2,07E-01
Fígado	1,74E-01	2,25E-01	4,01E-01	6,78E-01	1,36E+00	3,57E+00
Gânglios linfáticos extratorácicos	1,99E-03	5,93E-03	7,33E-03	1,08E-02	1,39E-02	4,04E-02
Gânglios linfáticos sistêmicos	5,04E-03	3,59E-03	4,98E-03	8,42E-03	1,36E-02	3,36E-02
Gânglios linfáticos torácicos	4,70E-03	5,46E-03	8,95E-03	1,56E-02	2,45E-02	5,42E-02
Músculos	5,23E-03	6,82E-03	1,22E-02	2,16E-02	4,78E-02	9,72E-02
Mucosa oral	3,32E-03	6,89E-03	8,66E-03	1,50E-02	1,62E-02	4,94E-02
Esófago	8,72E-03	8,94E-03	1,42E-02	2,30E-02	3,17E-02	1,15E-01
Ovários	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Hipófise	3,06E-03	5,35E-03	6,41E-03	1,01E-02	2,16E-02	4,50E-02
Pâncreas	1,02E-02	1,50E-02	2,57E-02	4,12E-02	6,95E-02	2,04E-01
Próstata	2,15E-03	2,64E-03	4,88E-03	7,68E-03	1,10E-02	3,56E-02
Medula vermelha	2,38E-02	3,77E-02	4,11E-02	9,45E-02	2,27E-01	7,13E-01
Camada de células estaminais do colón direito	1,32E-02	1,65E-02	2,65E-02	4,39E-02	7,44E-02	2,15E-01
Camada de células estaminais do colón retossigmóide	8,74E-03	1,09E-02	1,74E-02	2,80E-02	4,73E-02	1,37E-01
Glândulas salivares	2,52E-03	5,00E-03	6,26E-03	9,83E-03	1,32E-02	4,51E-02
Camada de células estaminais do intestino delgado	9,89E-03	2,52E-02	4,32E-02	7,24E-02	1,34E-01	3,80E-01
Pele	1,77E-03	2,22E-03	3,56E-03	5,57E-03	8,47E-03	2,71E-02
Baço	1,60E-02	1,98E-02	3,35E-02	5,61E-02	9,85E-02	2,97E-01
Camada de células estaminais do estômago	3,87E-02	4,73E-02	8,48E-02	1,42E-01	2,78E-01	7,53E-01
Testículos	1,73E-03	2,43E-03	5,33E-03	6,61E-03	6,68E-03	2,09E-02
Timo	3,29E-03	3,57E-03	5,92E-03	9,54E-03	1,47E-02	4,89E-02
Tiroide	4,69E-03	5,29E-03	7,67E-03	1,26E-02	1,85E-02	6,96E-02
Língua	3,02E-03	4,90E-03	6,68E-03	1,05E-02	1,36E-02	4,42E-02
Amígdalas	3,88E-03	5,18E-03	6,99E-03	1,05E-02	1,37E-02	5,01E-02
Parede da bexiga	1,79E-03	2,02E-03	3,00E-03	4,44E-03	8,66E-03	1,90E-02
Ureteres	3,03E-03	4,23E-03	6,75E-03	1,25E-02	2,17E-02	6,13E-02
Útero	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Corpo total	1,80E-03	1,89E-03	2,93E-03	4,52E-03	7,61E-03	1,66E-02

Órgão-alvo	Adultos	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano	Recém-nascido
Dose efetiva	2,26E-02	2,87E-02	4,75E-02	8,34E-02	1,68E-01	4,61E-01

*Células basais ET1 – Células basais endotelina-1

**Células basais ET2 – Células basais endotelina-2

Tabela 3 Estimativa das doses normalizadas de radiação absorvida pelos órgãos [mGy/MBq] e da dose efetiva normalizada [mSv/MBq] de ¹⁷⁷LuCl₃ em modelos do sexo feminino, calculadas através do fator S do método MIRD (Medical Internal Radiation Dose)

Órgão-alvo	Adultos	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano	Recém-nascido
Tecido adiposo	1,60E-03	2,09E-03	3,13E-03	5,31E-03	9,04E-03	2,29E-02
Suprarenais	2,90E-02	2,56E-02	4,21E-02	7,00E-02	1,30E-01	3,58E-01
Alveolar-intersticial	2,85E-02	3,06E-02	5,06E-02	8,43E-02	1,61E-01	4,73E-01
Células secretoras dos bronquíolos	2,17E-02	1,83E-02	3,03E-02	5,06E-02	1,08E-01	2,96E-01
Cérebro	5,16E-03	5,14E-03	8,55E-03	8,51E-03	1,98E-02	5,58E-02
Mama	2,02E-03	3,06E-03	4,72E-03	8,74E-03	1,23E-02	4,04E-02
Células basais brônquicas	2,98E-02	1,68E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Células secretoras brônquicas	2,95E-02	1,68E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Células do endóstio	9,68E-02	4,26E-02	8,91E-02	2,41E-01	6,76E-01	6,44E-01
Células basais ET1*	3,51E-03	2,16E-03	1,89E-03	4,56E-03	6,37E-03	1,66E-02
Células basais ET2**	3,43E-03	6,22E-03	7,95E-03	1,25E-02	1,76E-02	3,72E-02
Lente ocular	1,91E-03	1,59E-03	2,39E-03	3,23E-03	3,73E-03	8,73E-03
Parede da vesícula biliar	1,98E-02	1,16E-02	1,58E-02	2,36E-02	3,97E-02	8,49E-02
Parede do coração	2,14E-02	2,00E-02	3,31E-02	5,44E-02	9,86E-02	2,87E-01
Rins	1,31E-01	1,50E-01	2,40E-01	4,06E-01	8,53E-01	2,50E+00
Camada de células estaminais do colón esquerdo	1,29E-02	1,44E-02	2,46E-02	4,08E-02	7,09E-02	2,07E-01
Fígado	2,14E-01	2,49E-01	4,01E-01	6,78E-01	1,36E+00	3,57E+00
Gânglios linfáticos extratorácicos	1,91E-03	5,16E-03	7,32E-03	1,07E-02	1,39E-02	4,04E-02
Gânglios linfáticos sistêmicos	5,08E-03	3,07E-03	4,98E-03	8,42E-03	1,36E-02	3,36E-02
Gânglios linfáticos torácicos	5,32E-03	6,48E-03	8,95E-03	1,56E-02	2,45E-02	5,42E-02
Músculos	6,31E-03	7,34E-03	1,22E-02	2,16E-02	4,79E-02	9,73E-02
Mucosa oral	6,15E-03	5,68E-03	8,79E-03	1,52E-02	1,66E-02	5,06E-02
Esófago	9,38E-03	8,30E-03	1,42E-02	2,30E-02	3,17E-02	1,15E-01
Ovários	4,74E-03	3,17E-03	4,25E-03	7,54E-03	1,47E-02	5,69E-02
Hipófise	9,20E-03	4,30E-03	6,90E-03	1,05E-02	2,28E-02	4,99E-02
Pâncreas	1,64E-02	1,64E-02	2,57E-02	4,13E-02	6,95E-02	2,04E-01
Próstata	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Medula vermelha	2,65E-02	3,84E-02	4,11E-02	9,45E-02	2,27E-01	7,13E-01
Camada de células estaminais do colón direito	1,36E-02	1,53E-02	2,65E-02	4,39E-02	7,44E-02	2,15E-01

Órgão-alvo	Adultos	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano	Recém-nascido
Camada de células estaminais do colón retossigmóide	9,34E-03	9,95E-03	1,74E-02	2,80E-02	4,73E-02	1,37E-01
Glândulas salivares	3,18E-03	4,16E-03	6,23E-03	9,74E-03	1,31E-02	4,48E-02
Camada de células estaminais do intestino delgado	9,21E-03	2,68E-02	4,32E-02	7,24E-02	1,34E-01	3,80E-01
Pele	2,06E-03	2,16E-03	3,56E-03	5,57E-03	8,47E-03	2,71E-02
Baço	1,91E-02	2,03E-02	3,35E-02	5,61E-02	9,85E-02	2,97E-01
Camada de células estaminais do estômago	4,84E-02	5,17E-02	8,48E-02	1,42E-01	2,78E-01	7,53E-01
Testículos	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Timo	3,01E-03	3,63E-03	5,94E-03	9,57E-03	1,48E-02	4,91E-02
Tiroide	4,88E-03	4,65E-03	7,67E-03	1,26E-02	1,84E-02	6,96E-02
Língua	3,31E-03	4,22E-03	6,73E-03	1,05E-02	1,38E-02	4,46E-02
Amígdalas	3,02E-03	4,91E-03	6,94E-03	1,04E-02	1,36E-02	4,97E-02
Parede da bexiga	2,14E-03	1,93E-03	2,90E-03	4,60E-03	8,83E-03	1,69E-02
Ureteres	3,88E-03	5,04E-03	6,82E-03	1,27E-02	2,18E-02	6,20E-02
Útero	1,88E-03	1,08E-02	1,70E-02	8,36E-03	2,39E-02	6,71E-02
Corpo total	1,60E-03	1,97E-03	2,88E-03	4,45E-03	7,52E-03	1,65E-02
Dose efetiva	2,90E-02	3,06E-02	4,75E-02	8,34E-02	1,69E-01	4,64E-01

*Células basais ET1 – Células basais endotelina-1

**Células basais ET2 – Células basais endotelina-2

12. INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Antes da utilização, a embalagem e a radioatividade devem ser verificadas. A atividade pode ser medida com uma câmara de ionização.

O lutécio (^{177}Lu) é um emissor beta (β^-)/gama. As medições de atividade utilizando uma câmara de ionização são muito sensíveis a fatores geométricos e, por conseguinte, só devem ser realizadas em condições geométricas adequadamente validadas.

Devem ser respeitadas as precauções habituais relativas à esterilidade e radioatividade.

As extrações do frasco para injetáveis devem ser efetuadas sob condições assépticas. Os frascos para injetáveis não podem ser abertos antes de desinfetar a rolha, a solução para precursor radiofarmacêutico deve ser extraída através da rolha utilizando uma seringa de dose única com a blindagem protetora adequada e uma agulha estéril descartável.

Caso a integridade do frasco para injetáveis esteja comprometida, o medicamento não deve ser utilizado.

O agente complexante e outros reagentes devem ser adicionados ao frasco para injetáveis com cloreto de lutécio (^{177}Lu).

O lutécio (^{177}Lu) livre é absorvido e acumula-se nos ossos. Isto pode resultar potencialmente em osteossarcomas. Recomenda-se a adição de um agente ligante, como o DTPA, antes da administração intravenosa de radiofármacos marcados com lutécio (^{177}Lu), para formar um complexo com o lutécio (^{177}Lu) livre, se este estiver presente, o que provoca a sua depuração renal rápida.

Deve garantir-se um controlo de qualidade adequado da pureza radioquímica dos radiofármacos prontos a utilizar obtidos após a marcação radioativa com Ilumira. Devem ser estabelecidos limites para as impurezas radioquímicas, reconhecendo o potencial radiotóxico do lutécio (^{177}Lu). Consequentemente, o lutécio (^{177}Lu) livre não ligado deve ser minimizado.

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House, Strand Road,
Portmarnock, D13 WC83,
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ilumira 37 GBq/ml solução para precursor radiofarmacêutico cloreto de lutécio (^{177}Lu)

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

1 ml de solução contém 37 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) na data e hora da calibração (CAL).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido clorídrico diluído. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para precursor radiofarmacêutico.

1 frasco para injetáveis
2 frascos para injetáveis
3 frascos para injetáveis
4 frascos para injetáveis

ART: {DD/MM/AAAA XXh CET}

Atividade específica na CAL: ... GBq/mg

Volume: ... ml	Volume: ... ml	Volume: ... ml	Volume: ... ml
Atividade na ART: ... GBq/frasco para injetáveis	Atividade na ART: ... GBq/frasco para injetáveis	Atividade na ART: ... GBq/frasco para injetáveis	Atividade na ART: ... GBq/frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para marcação radioativa *in vitro*.

NÃO DESTINA A SER ADMINISTRADO DIRETAMENTE AOS DOENTES.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Radioativo



8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {DD/MM/AAAA, (19h00 CET)}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para evitar uma exposição desnecessária à radiação.

A conservação deve ser realizada de acordo com os regulamentos nacionais para materiais radioativos.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos tem de ser eliminado de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004
EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RECIPIENTE DE CHUMBO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ilumira 37 GBq/ml solução para precursor radiofarmacêutico cloreto de lutécio (^{177}Lu)

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

1 ml de solução contém 37 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) na data e hora da calibração (CAL).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido clorídrico diluído. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para precursor radiofarmacêutico.

1 frasco para injetáveis

Volume: ... ml

Atividade na ART: ... GBq/frasco para injetáveis

ART: {DD/MM/AAAA XXh CET}

Atividade específica na CAL: ... GBq/mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para marcação radioativa *in vitro*.

NÃO DESTINA A SER ADMINISTRADO DIRETAMENTE AOS DOENTES.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Radioativo



8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {DD/MM/AAAA, (19h00 CET)}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para evitar uma exposição desnecessária à radiação.

A conservação deve ser realizada de acordo com os regulamentos nacionais para materiais radioativos.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos tem de ser eliminado de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004
EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS (2 ml, 10 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ilumira 37 GBq/ml solução para precursor radiofarmacêutico
cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL {DD/MM/AAAA, (19h00 CET)}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Volume: ... ml

Atividade na ART: ... GBq/frasco para injetáveis

ART: {DD/MM/AAAA XXh CET}

6. OUTROS



MIAS Pharma Limited

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ilumira 37 GBq/ml solução para precursor radiofarmacêutico cloreto de lutécio (^{177}Lu)

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento associado ao Ilumira, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico de medicina nuclear que irá supervisionar o procedimento.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico de medicina nuclear. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ilumira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Ilumira ser utilizado
3. Como utilizar o medicamento marcado radioativamente com Ilumira
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ilumira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ilumira e para que é utilizado

Este medicamento é um tipo de medicamento denominado precursor radiofarmacêutico. Contém a substância ativa cloreto de lutécio (^{177}Lu) que emite radiação beta-menos.

Ilumira não se destina a ser utilizado isolado, tendo sim de ser associado a outros medicamentos (os chamados medicamentos transportadores) antes de poder ser utilizado. Este processo, no qual um medicamento transportador é ligado a um composto radioativo, é designado por marcação radioativa.

Os medicamentos transportadores são utilizados com um composto específico, que neste caso é o cloreto de lutécio (^{177}Lu), para se alcançar um objetivo específico. Podem ser substâncias que foram concebidas para reconhecerem um tipo particular de célula no organismo. Quando esse medicamento transportador marcado radioativamente com lutécio (^{177}Lu) é administrado ao doente, transporta a radiação até o local onde essas células se encontram, para tratar uma doença ou para obter imagens num ecrã que são utilizadas para diagnosticar ou localizar uma doença.

A utilização de um medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu implica a exposição a radioatividade. O seu médico e o médico de medicina nuclear consideraram que o benefício clínico de utilizar um medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu é superior ao risco da radiação.

Para obter mais informações, consulte o Folheto Informativo do medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu .

2. O que precisa de saber antes de Ilumira ser utilizado

Ilumira não pode ser utilizado

- se tem alergia ao cloreto de lutécio (^{177}Lu) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está grávida ou se pensa estar grávida.

Para obter mais informações, consulte o Folheto Informativo do medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu .

Advertências e precauções

O cloreto de lutécio (^{177}Lu) não se destina a ser administrado diretamente aos doentes. Obviamente, espera-se que o pessoal hospitalar utilize proteção padrão contra as radiações. Qualquer outra pessoa em contacto próximo com o doente tratado deve ser informada acerca do que é possível fazer para reduzir a sua exposição à radiação proveniente do doente.

Tome especial cuidado com os medicamentos marcado radioativamente com ^{177}Lu se tem:

- problemas de rins ou uma doença hematológica (problemas do sangue ou dos tecidos que produzem o sangue, tais como a medula óssea). É possível uma maior exposição à radiação em doentes com estes problemas, levando a um risco mais elevado de determinados efeitos indesejáveis (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). O seu médico vai ponderar os benefícios esperados do medicamento contra os possíveis riscos e poderá parar o tratamento se ocorrerem determinados efeitos indesejáveis;
- um menor número de glóbulos vermelhos (anemia);
- um menor número de plaquetas no sangue (trombocitopenia), que são importantes para parar hemorragias (sangramentos);
- um menor número de glóbulos brancos (leucopenia, linfopenia ou neutropenia), que são importantes para proteger o organismo de infeções.

A maioria destes acontecimentos foram ligeiros e temporários. Nalguns doentes, observou-se um número reduzido de todos os 3 tipos de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos - pancitopenia). O tratamento tem de ser interrompido em doentes com pancitopenia.

Dado que o lutécio (^{177}Lu) pode, por vezes, afetar as suas células sanguíneas, o seu médico fará análises ao sangue antes de iniciar o tratamento e depois em intervalos regulares. Fale com o seu médico se sentir falta de ar, nódoas negras, hemorragias nasais, hemorragia das gengivas ou se desenvolver febre.

Quando o cloreto de lutécio (^{177}Lu) é utilizado para marcar radioativamente medicamentos transportadores chamados análogos da somatostatina aplicados para tratar cancro chamados tumores neuroendócrinos, o medicamento transportador marcado radioativamente é excretado pelos rins. Assim, o seu médico pedirá análises ao sangue para avaliar a sua função renal antes de iniciar e durante o tratamento.

O tratamento com medicamentos marcados radioativamente com ^{177}Lu pode afetar a forma como o seu fígado funciona. Neste caso, poderá ter alguns dos seguintes sintomas: amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia), dor de barriga (dor abdominal, especialmente no lado superior direito do abdómen), enjoos (náuseas), vómitos, cansaço, perda de apetite, urina escura, e sangrar ou fazer nódoas negras com mais facilidade do que é normal. O seu médico pedirá análises ao sangue para avaliar a sua função hepática durante o tratamento.

Os medicamentos transportadores marcados com lutécio (^{177}Lu) podem ser administrados diretamente numa veia através de um tubo conhecido como cânula. Foram relatados casos de fuga do líquido para os tecidos circundantes (extravasamento). Informe o médico se sentir algum inchaço ou dor no braço.

Após o tratamento de tumores neuroendócrinos com medicamentos marcados radioativamente com ^{177}Lu , pode apresentar sintomas associados à libertação de hormonas das células tumorais, conhecidos como crise carcinoide. Informe o seu médico se sentir tonturas ou afrontamentos (vermelhidão súbita da pele, geralmente na face ou pescoço) ou diarreia após o tratamento.

O tratamento com medicamentos marcados radioativamente com ^{177}Lu pode causar síndrome de lise tumoral, um problema resultante da degradação rápida das células tumorais. Isso pode levar a resultados anómalos em análises ao sangue, batimento cardíaco irregular, insuficiência renal ou convulsões na semana a seguir ao tratamento. O seu médico irá realizar análises ao sangue para monitorizar esta síndrome. Informe o seu médico se sentir câibras musculares, fraqueza muscular, confusão ou falta de ar.

Consulte o Folheto Informativo do medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu para advertências e precauções adicionais.

Crianças e adolescentes

Fale com o seu médico de medicina nuclear se tiver menos de 18 anos de idade.

Os medicamentos marcados radioativamente com ^{177}Lu podem ser utilizados em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Consulte o Folheto Informativo desse medicamento.

Outros medicamentos e medicamentos marcados radioativamente com Ilumira

Informe o seu médico de medicina nuclear se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, pois estes podem interferir com o procedimento.

Dado que não foram efetuados estudos específicos, não se sabe se o cloreto de lutécio (^{177}Lu) interage com outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Tem de informar o médico de medicina nuclear antes de lhe serem administrados medicamentos marcados radioativamente com ^{177}Lu se existir a possibilidade de estar grávida, se tiver um atraso na menstruação ou se estiver a amamentar.

Em caso de dúvida, é importante consultar o seu médico de medicina nuclear que irá supervisionar o procedimento.

Se está grávida

Os medicamentos marcados radioativamente com ^{177}Lu não podem ser administrados durante a gravidez.

Se está a amamentar

Ser-lhe-á pedido que deixe de amamentar durante o tratamento com medicamentos marcados radioativamente com ^{177}Lu . Pergunte ao seu médico de medicina nuclear quando poderá retomar a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu poderá afetar a sua capacidade para conduzir veículos e utilizar máquinas. Leia com atenção o Folheto Informativo desse medicamento.

3. Como utilizar o medicamento marcado radioativamente com Ilumira

Existem leis rigorosas relativas à utilização, manuseamento e eliminação dos radiofármacos. Os medicamentos marcados radioativamente com ^{177}Lu só serão utilizados em zonas especiais controladas. Este medicamento só será manuseado e administrado por pessoas com formação e qualificação para uma utilização em segurança. Essas pessoas tomarão precauções especiais para uma utilização segura deste medicamento e irão mantê-lo informado das suas ações.

O médico de medicina nuclear que supervisiona o procedimento decidirá qual a quantidade de medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu a utilizar no seu caso. Será a menor quantidade necessária para conseguir o resultado apropriado, dependendo do medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu que lhe será administrado e da finalidade para que é utilizado.

Administração do medicamento marcado radioativamente com Ilumira e realização do procedimento

Ilumira tem de ser utilizado apenas em associação com outro medicamento (medicamento transportador) que tenha sido desenvolvido e autorizado especificamente para ser associado ao cloreto de lutécio (^{177}Lu). O modo como que lhe é administrado dependerá do tipo de medicamento transportador. Leia o Folheto Informativo desse medicamento.

Duração do procedimento

O seu médico de medicina nuclear informá-lo-á sobre a duração habitual do procedimento.

Após a administração do medicamento marcado radioativamente com Ilumira

O médico de medicina nuclear informá-lo-á se tiver de tomar precauções especiais depois de receber o medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu . Contacte o seu médico de medicina nuclear se tiver dúvidas.

Se receber mais medicamento marcado radioativamente com Ilumira do que deveria

Dado que o medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu é manuseado por um médico de medicina nuclear em condições rigorosamente controladas, a hipótese de sobredosagem é muito pequena. Contudo, no caso de uma sobredosagem receberá o tratamento apropriado, conforme necessário.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização do medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu , fale com o seu médico de medicina nuclear responsável pela supervisão do procedimento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, o medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.

Se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, **informe o seu médico imediatamente.**

Muito frequentes (podem afetar mais de uma 1 pessoa em cada 10):

- Redução do número de glóbulos vermelhos (anemia)
- Redução do número de glóbulos brancos (leucopenia)
- Redução do número de linfócitos, um tipo de glóbulo branco (linfopenia)
- Redução do número de plaquetas (trombocitopenia)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Um tipo de cancro no qual a medula óssea não produz células sanguíneas ou plaquetas saudáveis em quantidade suficiente (síndrome mielodisplásica)
- Redução do número de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco (neutropenia)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Um cancro de crescimento rápido no qual existem demasiados mieloblastos (um tipo de glóbulo branco imaturo) na medula óssea e no sangue (leucemia mieloide aguda)

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Crise carcinoide
Uma crise carcinoide é uma combinação de sintomas causados pela libertação de serotonina e outras substâncias de tumores carcinoídes. Os sintomas podem incluir afrontamento na face, angiomas planos (pequenos agregados de vasos sanguíneos dilatados) na pele, diarreia, dificuldade em respirar, pulsação rápida e quedas súbitas da tensão arterial causando tonturas e atordoamento.
- Síndrome de lise tumoral
A síndrome de lise tumoral é uma doença que ocorre quando as células tumorais se degradam e libertam o seu conteúdo na corrente sanguínea, o que pode danificar órgãos como o coração, os rins e o fígado. Os sintomas podem incluir enjoos, vômitos, fraqueza, cansaço, câibras musculares, convulsões ou alterações na quantidade de urina produzida.
- Um menor número de glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos (pancitopenia)

Foram notificados cancros na medula óssea (síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda) em doentes vários anos após terem concluído o tratamento com medicamentos transportadores marcados com lutécio (^{177}Lu) para tumores neuroendócrinos.

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de uma 1 pessoa em cada 10):

- Enjoos (náuseas)
 - Vômitos
 - Perda de cabelo (alopecia) ligeira e temporária
- Foi notificada alopecia em doentes a receber terapêutica com radionuclídeos dirigidos para recetores de peptídeos à base de lutécio (^{177}Lu) para tumores neuroendócrinos (tumores que se formam a partir de células que libertam hormonas para o sangue em resposta a um sinal enviado pelo sistema nervoso).

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Boca seca (notificada em doentes com cancro da próstata a receber tratamento com (^{177}Lu) e que é temporária)

Após um medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu ser administrado, este libertará determinadas quantidades de radiação ionizante (radioatividade), o que significa que existe um risco de cancro e de desenvolvimento de malformações hereditárias. Em todos os casos, o potencial benefício de receber o medicamento marcado radioativamente é superior ao risco de radiação.

Para obter mais informações, consulte o Folheto Informativo do medicamento marcado radioativamente com ^{177}Lu .

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Ilumira

Não terá de conservar este medicamento. Este medicamento é conservado sob a responsabilidade do especialista em instalações apropriadas. A conservação dos radiofármacos será feita de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

As informações seguintes destinam-se apenas ao especialista:

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Ilumira não pode ser utilizado após o prazo de validade e a hora impressos no rótulo, após VAL. Ilumira será conservado na embalagem de origem que assegura proteção contra a radiação.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ilumira

- A substância ativa é o cloreto de lutécio (^{177}Lu).
1 ml de solução estéril contém 37 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) na data e hora de referência da atividade (CAL), correspondente a um máximo de 9 microgramas de lutécio (^{177}Lu) (na forma de cloreto).

- (GBq: Gigabecquerel é a unidade de medida da radioatividade).
- Os outros componentes são ácido hialurónico e água.

Qual o aspeto de Ilumira e conteúdo da embalagem

Ilumira é uma solução para precursor radiofarmacêutico. Apresenta-se sob a forma de uma solução transparente e incolor num frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I de 2 ml ou 10 ml com um fundo em forma de V ou plano, respetivamente, com uma rolha de borracha de bromobutilo revestida de fluoropolímero, selada com uma cápsula de alumínio.

Os frascos para injetáveis são colocados num recipiente de chumbo para blindagem protetora e embalados numa caixa de cartão externa.

Apresentação:

Frasco para injetáveis de 2 ml: 1, 2, 3 ou 4 frascos para injetáveis

Frasco para injetáveis de 10 ml: 1, 2, 3 ou 4 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O volume de um frasco para injetáveis varia entre 0,05-6,6 ml de solução (correspondendo a 1,8-244,2 GBq na data e hora de referência da atividade). O volume depende da quantidade de medicamento associado ao Ilumira necessária para administração pelo médico de medicina nuclear.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

SHINE Europe B.V.

Jan Salwaweg 1, 4e verdieping

9641LL Veendam

Países Baixos

Fabricante

MIAS Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House, Strand Road,

Portmarnock, D13 WC83,

Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) completo de Ilumira é fornecido como um documento separado na embalagem do medicamento, com o propósito de fornecer aos profissionais de saúde outras informações científicas e práticas adicionais relativas à administração e utilização deste radiofármaco.

Consulte o RCM.