

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Caracteristici fizice

Lutețiu-177 are o perioadă de înjumătățire de 6,647 zile. Lutețiu-177 se dezintegrează prin emisii de radiații β^- la hafniu-177 stabil, cele mai abundente emisii β^- (79,3 %) având o energie maximă de 0,498 MeV. Energia medie beta este de aproximativ 0,13 MeV. De asemenea, se emite și energie gamma joasă, de exemplu la 113 keV (6,2 %) și la 208 keV (11 %).

Excipient cu efect cunoscut

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Instrucțiuni importante privind siguranța

Lutathera trebuie administrat numai de către persoane autorizate să manipuleze produse radiofarmaceutice, în structuri ce pot oferi servicii medicale de specialitate (vezi pct. 6.6) și după evaluarea pacientului de către un medic calificat.

Identificarea pacienților

Înainte de începerea tratamentului cu Lutathera, trebuie să fie confirmată imagistic [prin scintigrafie sau tomografie cu emisie de pozitroni (PET)] supraexprimarea receptorilor de somatostatină în țesutul tumoral, absorbția tumorală fiind cel puțin la fel de ridicată ca absorbția normală a ficatului.

Doze

Adulți

Schema de tratament cu Lutathera recomandată adulților este compusă din 4 perfuzii a câte 7 400 MBq fiecare. Intervalul recomandat între fiecare administrare este de 8 săptămâni (± 1 săptămână).

Informații privind modificarea dozei în vederea gestionării reacțiilor adverse grave sau intolerabile sunt furnizate în secțiunea respectivă de mai jos.

Soluția de aminoacizi

O soluție de aminoacizi care conține L-lizină și L-arginină trebuie administrată intravenos în decurs de 4 ore (vezi compoziția din Tabelele 1 și 2), în scopul protecției funcției renale. Perfuzia cu soluția de aminoacizi trebuie inițiată cu 30 de minute înainte de începerea perfuziei cu Lutathera. Metoda preferată de administrare este perfuzarea soluției de aminoacizi și Lutathera printr-un abord venos separat în fiecare dintre brațele pacientului. Cu toate acestea, dacă două linii intravenoase nu sunt posibile din cauza accesului venos slab sau a preferințelor instituționale/clinice, soluția de aminoacizi și Lutathera pot fi perfuzate prin aceeași linie printr-o supapă cu trei căi, luând în considerare debitul și menținerea accesului venos. Doza de soluție de aminoacizi nu trebuie scăzută chiar dacă se administrează o doză redusă de Lutathera.

O soluție de aminoacizi care conține exclusiv L-lizină și L-arginină în cantitățile specificate în Tabelul 1 se consideră a fi medicament de elecție, datorită volumului de perfuzat redus și a osmolalității scăzute.

Soluția de aminoacizi poate fi preparată ca produs compus, conform bunelor practici de preparare a medicamentelor din spital, în mediu steril și în conformitate cu compoziția specificată la Tabelul 1.

Tabelul 1 Compoziția soluției compuse de aminoacizi

Compus	Cantitate
L-lizină HCl	25 g*
L-arginină HCl	25 g**
Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție injectabilă sau apă pentru preparate injectabile	1 l
* echivalentul a 20,0 g L-lizină	
** echivalentul a 20,7 g L-arginină	

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

Tabelul 2 Specificația soluțiilor de aminoacizi disponibile pe piață

Caracteristică	Specificație
L-lizină HCl	Între 18 și 25 g*
L-arginină HCl	Între 18 și 25 g**
Volum	Între 1 l și 2 l
Osmolalitate	<1 200 mOsm/kg
* echivalentul a 14,4-20 g L-lizină	
** echivalentul a 14,9-20,7 g L-arginină	

Monitorizarea tratamentului

Înainte de fiecare administrare și în timpul tratamentului cu Lutathera, sunt necesare teste de laborator pentru a evalua starea pacientului și a adapta protocolul terapeutic, după cum este necesar (doză, interval de perfuzie, număr de perfuzii) (vezi Tabelul 3).

Testele minime de laborator necesare înainte de fiecare perfuzie sunt:

- Hematologie (hemoglobină [Hb], număr de leucocite cu valori diferențiale, număr de trombocite)
- Funcția renală (creatinină și clearance-ul creatininei conform formulei Cockcroft-Gault)
- Funcția hepatică (alanin aminotransferază [ALT], aspartat aminotransferază [AST], albumină serică, raport normalizat internațional [INR] și bilirubină)

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

Modificarea dozei

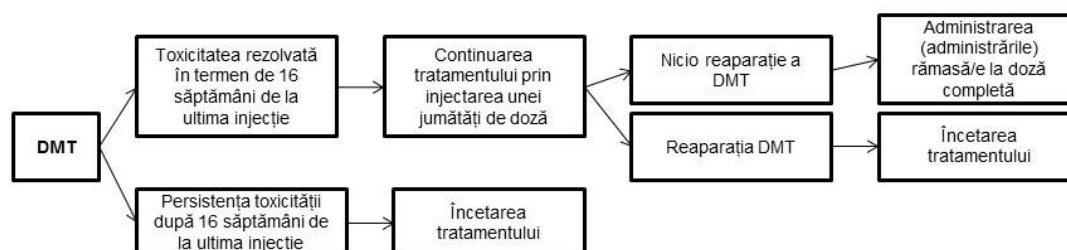
Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse grave sau intolerabile la medicament poate necesita întreruperea temporară a administrării dozei (extinderea intervalului dintre doze de la 8 săptămâni până la 16 săptămâni), scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu Lutathera (vezi Tabelul 3 și Figura 1).

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei de Lutathera în cazul apariției reacțiilor adverse la medicament

Reacții adverse la medicament	Gravitatea reacției adverse la medicament	Modificarea dozei
Trombocitopenie	Prima apariție a trombocitopeniei: Grad 2 (trombocite $<75-50 \times 10^9/l$)	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la remiterea completă sau parțială (Grad 0 până la 1).
	Grad 3 (trombocite $<50-25 \times 10^9/l$)	Se reia administrarea Lutathera cu doza de 3 700 MBq (100 mCi) la pacienții cu remitere completă sau parțială. Dacă doza redusă nu determină o trombocitopenie de Grad 2, 3 sau 4, se administrează Lutathera cu 7 400 MBq (200 mCi) ca doză subsecventă.
	Grad 4 (trombocite $<25 \times 10^9/l$)	Se întrerupe definitiv administrarea Lutathera pentru trombocitopenie de Grad 2 sau mai mare dacă necesită un interval de între administrarea dozelor care depășește 16 săptămâni.
	Grad 2, 3 sau 4 recurent	Se întrerupe definitiv administrarea Lutathera.
Anemie și neutropenie	Prima apariție a anemiei: Grad 3 (Hb $<8,0 \text{ g/dl}$) ¹ ; transfuzie indicată	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la remiterea completă sau parțială (Grad 0, 1 sau 2).
	Grad 4 (consecințe cu potențial letal)	Se reia administrarea Lutathera cu doza de 3 700 MBq (100 mCi) la pacienții cu remitere completă sau parțială. Dacă doza redusă nu determină o anemie sau neutropenie de Grad 3 sau 4, se administrează Lutathera cu 7 400 MBq (200 mCi) ca doză subsecventă.
	Prima apariție a neutropeniei: Grad 3 (număr absolut de neutrofile [NAN] $<1,0-0,5 \times 10^9/l$)	Se întrerupe definitiv administrarea Lutathera pentru anemie sau neutropenie de Grad 3 sau mai mare, dacă necesită un interval de între administrarea dozelor care depășește 16 săptămâni.
	Grad 4 (NAN $<0,5 \times 10^9/l$)	

Reacții adverse la medicament	Gravitatea reacției adverse la medicament	Modificarea dozei
	Grad 3 sau 4 recurent	Se întrerupe definitiv administrarea Lutathera.
Toxicitate renală	Prima apariție a: • Clearance al creatininei sub 40 ml/min¹; calculat utilizând formula Cockcroft Gault cu masa corporală reală, sau • creștere cu 40% față de valoarea inițială a creatininei plasmatic, sau • scădere cu 40% a valorii inițiale a creatininei plasmatic; calculată utilizând formula Cockcroft Gault cu masa corporală reală.	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la remiterea completă sau revenirea la valoarea inițială. Se reia administrarea Lutathera cu doza 3 700 MBq (100 mCi) la pacienții cu remitere completă sau revenire la valoarea inițială. Dacă doza redusă nu determină toxicitate renală, se administrează Lutathera cu 7 400 MBq (200 mCi) ca doză subsecventă. Se întrerupe definitiv administrarea Lutathera în cazul apariției toxicității renale, dacă necesită un interval de între administrarea dozelor care depășește 16 săptămâni.
	Toxicitate renală recurentă	Se întrerupe definitiv administrarea Lutathera.
Hepatotoxicitate	Prima apariție a • Bilirubinemie mai mare de 3 ori decât limita superioară a valorilor normale (Grad 3 sau 4)², sau • Albuminemie sub 30 g/l, cu INR >1,5	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la remiterea sau revenirea la valoarea inițială. Se reia administrarea Lutathera cu doza de 3 700 MBq (100 mCi) la pacienții cu remitere sau revenire la valoarea inițială. Dacă doza redusă de Lutathera nu determină apariția hepatotoxicității, se administrează Lutathera cu 7 400 MBq (200 mCi) ca doză subsecventă. Se întrerupe definitiv administrarea Lutathera în cazul apariției hepatotoxicității, dacă necesită un interval de între administrarea dozelor care depășește 16 săptămâni.
	Hepatotoxicitate recurentă	Se întrerupe definitiv administrarea Lutathera.
Alt tip de reacție adversă ¹ grad 3 sau 4 CTCAE	Prima apariție de Grad 3 sau 4	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la remiterea completă sau parțială (Grad 0 până la 2). Se reia administrarea Lutathera cu doza de 3 700 MBq (100 mCi) la pacienții cu remitere completă sau parțială. Dacă doza redusă nu determină toxicitate de Grad 3 sau 4, se administrează Lutathera cu 7 400 MBq (200 mCi) ca doză subsecventă. Se întrerupe definitiv administrarea Lutathera în cazul apariției unei reacții adverse de Grad 3 sau mai mare, dacă necesită un interval de între administrarea dozelor care depășește 16 săptămâni.
	Grad 3 sau 4 recurent	Se întrerupe definitiv administrarea Lutathera
¹ Nu este necesară modificarea dozei pentru toxicitate hematologică de gradul 3 sau de gradul 4 numai din cauza limfopeniei. * CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events/Criterii Terminologice Comune pentru Reacțiile Adverse, Institutul Național pentru Cancer SUA		

Figura 1 **Prezentare generală a instrucțiunilor pentru modificările dozei**



DMT: toxicitate care necesită scăderea dozei

Alte motive pentru care se va avea în vedere întreruperea temporară a administrării Lutathera includ apariția unei boli intercurrente (de exemplu, infecție a tractului urinar), despre care medicul consideră că ar putea crește riscurile asociate cu administrarea Lutathera și care ar trebui rezolvate sau stabilizate pentru a se putea relua tratamentul sau intervenții chirurgicale majore, caz în care tratamentul trebuie amânat timp de 12 săptămâni de la data intervenției.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, deoarece din experiența clinică nu au fost identificate diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și cele ale pacienților mai tineri. Cu toate acestea, deoarece la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 70 de ani) a fost descris un risc crescut de apariție a hematotoxicității, se recomandă o monitorizare atentă, care să permită ajustarea promptă a dozei (DMT) la această populație.

Insuficiență renală

Se va acorda o atenție specială raportului beneficiu-risc la pacienții cu insuficiență renală, deoarece este posibilă o expunere crescută la radiații. Profilul farmacocinetic și de siguranță al oxodotreotidei de lutețiu (^{177}Lu) la pacienții cu insuficiență renală severă la momentul inițial (clearance-ul creatininei < 30 ml/min conform formulei Cockcroft-Gault) sau boală renală în stadiu final nu a fost studiat, prin urmare tratamentul cu Lutathera la pacienții cu insuficiență renală, cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min este contraindicat (vezi pct. 4.3). Nu este recomandat tratamentul cu Lutathera la pacienții cu clearance-ul creatininei la momentul inițial < 40 ml/min (utilizând formula Cockcroft-Gault). Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, cu clearance-ul creatininei la momentul inițial ≥ 40 ml/min. Cu toate acestea, întrucât se știe că acest medicament este eliminat în mod substanțial prin rinichi, funcția renală trebuie monitorizată mai frecvent în timpul tratamentului, întrucât acești pacienți prezintă un risc mai mare de toxicitate.

Pentru detalii suplimentare despre tratamentul pacienților cu toxicitate renală, vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2 și pct. 4.4.

Insuficiență hepatică

Este necesară o analiză atentă a activității care trebuie administrată la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece la acești pacienți este posibilă o expunere crescută la radiații. Profilul farmacocinetic și de siguranță al oxodotreotidei de lutețiu (^{177}Lu) la pacienții cu insuficiență hepatică severă la momentul inițial nu a fost studiat (bilirubină totală > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea serică a AST). Pacienții cu insuficiență hepatică la momentul inițial, fie cu bilirubinemie totală > 3 ori limita superioară a normalului sau cu albuminemie < 30 g/l și INR $> 1,5$ trebuie tratați cu Lutathera numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată inițială.

Pentru detalii suplimentare despre tratamentul pacienților cu hepatotoxicitate, vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2. și pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lutathera la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste sunt descrise la pct. 4.8, 5.1, 5.2 și 11, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Lutathera se administrează intravenos. Este un medicament radiofarmaceutic gata preparat, doar pentru o singură utilizare.

Instrucțiuni de administrare

Metoda gravitațională, metoda pompei peristaltice sau metoda injectomatului pot fi utilizate pentru administrarea dozei recomandate. Profesioniștii din domeniul sănătății pot utiliza alte metode considerate adecvate și sigure, în special atunci când este necesară reducerea dozei.

Când se utilizează metoda gravitațională sau metoda pompei peristaltice, Lutathera trebuie perfuzat direct din recipientul original. Metoda pompei peristaltice sau injectomatul trebuie utilizate atunci când se administrează o doză redusă de Lutathera, după modificarea dozei din cauza unei reacții adverse (vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2). Utilizarea metodei gravitaționale pentru administrarea unei doze reduse de Lutathera poate duce la administrarea unui volum incorrect de Lutathera, dacă doza nu este ajustată înainte de administrare. Trebuie luate în considerare măsurile de siguranță împotriva radiațiilor, indiferent de metoda de administrare utilizată (vezi pct. 6.6).

Următorul tabel sintetizează întreaga procedură de administrare a Lutathera:

Tabelul 4 Procedura de administrare a soluției antiemetice, a soluției cu aminoacizi și a Lutathera

Substanțe administrate	Timp pornire (min)	Viteză de perfuzare (ml/oră)	Durată
Antiemetic	Minimum 30 minute înainte de administrarea soluției cu aminoacizi	Conform informațiilor de prescriere	Conform informațiilor de prescriere
Soluție de aminoacizi, fie preparată extemporaneu (1 l) fie disponibilă pe piață (1 l până la 2 l)	0	250–500 în funcție de volum	4 ore
Lutathera cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)	30	Până la 400	30 ± 10 minute

Pentru instrucțiuni privind metoda de preparare și metodele intravenoase de administrare, vezi pct. 12.

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Justificarea raportului beneficiu-risc pentru fiecare caz în parte

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

Dat fiind mecanismul de acțiune și profilul de toleranță ale Lutathera, nu se recomandă începerea tratamentului cu Lutathera la pacienții fără receptori pentru somatostatină sau leziuni viscerale mixte ca urmare a examenului imagistic al receptorilor de somatostatină.

Mielosupresie

Din cauza posibilității apariției efectelor hematologice nedorite, hemoleucograma trebuie monitorizată la momentul inițial și anterior administrării fiecărei doze de Lutathera pe durata tratamentului și până la rezolvarea oricărei posibile toxicități (vezi pct. 4.2). Pacienții cu funcție medulară afectată, care au urmat tratament anterior chimioterapic sau radioterapie externă (implicând mai mult de 25% din măduva osoasă), pot prezenta un risc mai mare de toxicitate hematologică în timpul tratamentului cu Lutathera. Nu este recomandat tratamentul la pacienții cu funcție hematologică sever alterată la momentul inițial și pe durata tratamentului (de exemplu, Hb <4,9 mmol/l sau 8 g/dl, trombocite <75 x 10⁹/l sau leucocite <2 x 10⁹/l), decât cu excepția exclusivă a limfopeniei.

Sindrom mielodisplastic și leucemie acută

După administrarea tratamentului cu Lutathera, s-au observat apariția sindromului mielodisplastic cu debut tardiv (SMD) și a leucemiei acute (LA) (vezi pct. 4.8), apărând la aproximativ 29 luni (9–45) pentru SMD și 55 luni (32–125) pentru LA după prima perfuzie cu Lutathera. Etiologia acestor neoplazii mieloid secundare asociate terapiei (t-MNs) este neclară. Factori, cum sunt vârsta >70 ani, funcția renală afectată, citopenii inițiale, număr anterior de terapii, expunere anterioară la agenți chimioterapici (mai ales agenți alchilanți) și radioterapie anterioară, sunt considerați ca posibili factori de risc și/sau factori predictivi pentru SMD/LA.

Toxicitatea renală

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

Pacienții trebuie încurajați să rămână hidratați și să urineze frecvent înaintea administrării, în ziua administrării și în ziua de după administrarea Lutathera (de exemplu, 1 pahar de apă pe oră).

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

Pacienții cu afectare renală la momentul inițial, sau cu anomalii renale sau ale tractului urinar pot prezenta un risc crescut de toxicitate din cauza expunerii crescute la radiații (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu clearance-ul creatininei <50 ml/min, trebuie avut în vedere un risc crescut de apariție a hiperkaliemiei tranzitorii din cauza soluției de aminoacizi (a se vedea Atenționări și precauții specifice privind soluția de aminoacizi pentru protecție renală).

Hepatotoxicitate

Deoarece mulți pacienți cărora li se recomandă terapia cu Lutathera au metastaze hepatice, o practică medicală uzuală implică ținerea sub observație a pacienților cu funcție hepatică inițială modificată. Pacienții cu metastaze hepatice sau insuficiență hepatică pronunțată preexistentă pot prezenta un risc crescut de hepatotoxicitate din cauza expunerii la radiații. De aceea, se recomandă monitorizarea ALT, AST, a bilirubinei, a albuminei serice și INR-ului în timpul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Hipersensibilitate

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții de hipersensibilitate (inclusiv evenimente izolate de angioedem) la pacienții cărora li s-a administrat Lutathera (vezi pct. 4.8). În cazul unor reacții grave de hipersensibilitate, perfuzarea în curs a Lutathera trebuie întreruptă imediat. Pentru abordarea terapeutică a acestor reacții, trebuie să fie disponibile, pentru utilizare imediată, medicamente și echipamente adecvate.

Greață și vărsături

Pentru a preveni greața și vărsăturile legate de tratament, antiemeticele trebuie injectate intravenos în bolus, cu minimum 30 de minute înainte de începerea administrării perfuziei cu soluția de aminoacizi pentru a se obține eficacitatea antiemetică completă (vezi pct. 4.2).

Utilizarea concomitentă a analogilor de somatostatină

Somatostatina și analogii săi se leagă în mod competitiv la receptorii de somatostatină și pot altera (sau influența) eficacitatea Lutathera (vezi pct. 4.5).

Crize hormonale neuroendocrine

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

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală a fost raportat după tratamentul cu medicamente care conțin lutețiu-177. Este posibil ca pacienții cu antecedente de insuficiență renală și cu încărcătură tumorală mare pot prezenta un risc crescut și trebuie tratați cu o precauție sporită. Funcția renală și echilibrul electrolitic trebuie evaluate la inițierea și în timpul tratamentului.

Reguli de radioprotecție

Pacienții sub tratament cu Lutathera trebuie să fie ținuți departe de alte persoane în timpul administrării și până la atingerea limitelor de emisie a radiațiilor prevăzute de legile aplicabile, de obicei în cele 4-5 ore după administrarea medicamentului. Profesionistul în domeniul sănătății trebuie să determine momentul când pacientul poate părăsi zona controlată a spitalului, adică atunci când expunerea terților la radiații nu depășește pragurile reglementate.

Pacienții trebuie încurajați să rămână hidratați și să urineze frecvent înaintea administrării, în ziua administrării și în ziua de după administrarea Lutathera (de exemplu, 1 pahar de apă la fiecare oră) pentru a facilita eliminarea. Trebuie de asemenea, să fie încurajați să aibă scaun în fiecare zi și să utilizeze laxative dacă este necesar. Urina și materiile fecale trebuie eliminate în conformitate cu reglementările naționale.

Cu condiția ca pielea pacientului să nu fie contaminată, cum ar fi de la scurgerea din sistemul de perfuzie sau din cauza incontinenței urinare, nu este de așteptat contaminarea cu radioactivitate la nivel cutanat și în masa vomitată. Cu toate acestea, se recomandă ca atunci când se acordă îngrijiri sau se efectuează examinări standard, cu dispozitive medicale sau alte instrumente care intră în contact cu pielea (de exemplu electrocardiograma ([ECG])), să fie respectate măsurile de protecție de bază, cum ar fi purtarea mănușilor, instalarea materialului/electrodului înainte de începerea perfuziei radiofarmaceutice, schimbarea materialului/electrodului după măsurare și, eventual, monitorizarea radioactivității echipamentului după utilizare.

Înainte de externare, pacientul trebuie să fie informat cu privire la regulile de radioprotecție necesare pentru interacțiunea cu membrii familiei din aceeași locuință și cu publicul general și precauțiile generale pe care pacientul trebuie să le urmeze în timpul activităților zilnice după tratament (așa cum se arată în paragraful următor și în prospect) pentru a reduce expunerea altor persoane la radiații.

După fiecare administrare, următoarele recomandări generale pot fi luate în considerare împreună cu procedurile și reglementările naționale, locale și instituționale:

- Contactul apropiat cu alte persoane (mai puțin de 1 m) ar trebui limitat timp de 7 zile.
- Pentru copii și/sau femeile gravide, contactul apropiat (mai puțin de 1 m) trebuie limitat la mai puțin de 15 minute pe zi, timp de 7 zile.
- Pacienții trebuie să doarmă în dormitoare separate de alte persoane timp de 7 zile.
- Pacienții trebuie să doarmă în dormitoare separate de copii și/sau femei gravide, pentru o perioadă de timp de 15 zile.

Măsuri recomandate în cazul extravazării

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

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

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

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

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

Pacienți cu incontinență urinară

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

Pacienți cu metastaze cerebrale

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

Tumori maligne secundare

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

Alți pacienți cu factori de risc

Pacienții care prezintă oricare dintre afecțiunile de mai jos prezintă o tendință mai mare de a dezvolta reacții adverse. Prin urmare, se recomandă monitorizarea acestor pacienți mai frecvent în timpul tratamentului. Vă rugăm să consultați Tabelul 3 în cazul apariției toxicității care necesită modificarea dozei.

- Metastaze osoase;
- Terapii radiometabolice oncologice anterioare cu compuși de ^{131}I sau orice altă terapie care utilizează surse radioactive fără protecție;
- Antecedente de alte tumori maligne, cu excepția cazurilor în care pacientul este considerat a fi în remisie de minimum 5 ani.

Contracepția la bărbați și femei

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 7 luni după ultima doză de Lutathera (vezi pct. 4.6).

Pacienții de sex masculin cu partener de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 4 luni după ultima doză de Lutathera (vezi pct. 4.6).

Atenționări și precauții specifice privind administrarea concomitentă a soluției de aminoacizi pentru protecție renală

Hiperkaliemie

Poate apărea o creștere tranzitorie a valorilor potasiului plasmatic la pacienții cărora li se administrează arginină și lizină, de obicei revenind la valori normale în decurs de 24 ore de la începutul perfuzării soluției de aminoacizi. Pacienții cu clearance-ul creatininei redus pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie tranzitorie (vezi „Toxicitate renală” la pct. 4.4).

Valorile plasmatiche ale potasiului trebuie testate înainte de fiecare administrare de soluții cu aminoacizi. În cazul hiperkaliemiei trebuie verificate antecedentele de hiperkaliemie ale pacientului și, eventual, medicamentele concomitente. Hiperkaliemia trebuie corectată ca atare înainte de inițierea perfuzării.

În cazul hiperkaliemiei preexistente semnificativă din punct de vedere clinic, o a doua monitorizare, anterioară perfuzării soluției cu aminoacizi, trebuie să confirme reușita corectării hiperkaliemiei. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru a se identifica semne și simptome ale hiperkaliemiei, de exemplu, dispnee, slăbiciune, amorteală, durere toracică și manifestări cardiace (tulburări de conducere cardiacă și aritmii cardiace). Trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG) înainte de ieșirea din spital a pacientului.

Trebuie monitorizate semnele vitale în timpul perfuziei, indiferent de valorile inițiale ale potasiului plasmatic. Pacienții trebuie încurajați să rămână hidratați și să urineze frecvent înaintea administrării,

în ziua administrării și în ziua de după administrare (de exemplu, 1 pahar de apă la fiecare oră) pentru a facilita eliminarea excesului de potasiu plasmatic.

În cazul în care apar simptomele hiperkaliemiei în timpul perfuziei soluției cu aminoacizi, trebuie luate măsuri adecvate de corecție. În cazul hiperkaliemiei simptomatice grave, trebuie avută în vedere întreruperea definitivă a perfuzării soluției de aminoacizi, având în vedere raportul beneficiu-risc al protecției renale față de hiperkaliemia acută.

Insuficiență cardiacă

Din cauza complicațiilor clinic posibile legate de supraîncărcarea volumetrică, trebuie procedat cu precauție la administrarea argininei și lizinei la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, definită ca și clasă III sau clasă IV în clasificarea NYHA (New York Heart Association). Pacienții cu insuficiență cardiacă severă, definită ca fiind de clasă III sau clasă IV în clasificarea NYHA trebuie tratați numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc, având în vedere volumul și osmolalitatea soluției de aminoacizi.

Acidoză metabolică

Acidoza metabolică a fost observată la administrarea soluțiilor complexe de aminoacizi, ca parte a protocoalelor de nutriție parenterală totală (TPN). Modificările echilibrului acido-bazic schimbă echilibrul potasic extracelular-intracelular și apariția acidozei poate fi asociată cu creșteri rapide ale potasemiei.

Atenționări speciale

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu până la 3,5 mmol (81,1 mg) per flacon, echivalent cu 4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Analogi de somatostatină

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

Glucocorticoizi

Există unele dovezi conform cărora glucocorticoizii pot induce scăderea exprimării receptorilor de somatostatină subtip 2 (SSTR2). Prin urmare, ca măsură de precauție, trebuie evitată administrarea repetată de doze mari de glucocorticoizi în timpul tratamentului cu Lutathera. Pacienții cu antecedente de utilizare cronică de glucocorticoizi trebuie evaluați cu atenție pentru o exprimare suficientă a receptorilor de somatostatină. Nu se știe dacă utilizarea intermitentă a glucocorticoizilor pentru prevenirea greței și vărsăturilor în timpul administrării Lutathera ar putea induce scăderea exprimării SSTR2. Ca o chestiune de precauție, trebuie evitați glucocorticoizii ca tratament antiemetic preventiv. În cazul în care tratamentul administrat anterior prevenirea greței și vărsăturilor înainte ca perfuzia cu soluție de aminoacizi să se dovedească insuficientă, se poate utiliza o singură doză de glucocorticoizi, cu condiția ca aceasta să nu fie administrată înainte de inițierea tratamentului sau timp de o oră după terminarea perfuziei cu Lutathera.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

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

Contracepția la bărbați și femei

Lutathera poate fi nocivă pentru făt atunci când este administrat la femei gravide.

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 7 luni după ultima doză de Lutathera.

Pacienții de sex masculin cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 4 luni după ultima doză de Lutathera.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale cărora li s-a administrat oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu).

Procedurile cu radionuclizi efectuate în cazul femeilor gravide implică și o doză de radiații asupra fătului. Utilizarea Lutathera este contraindicată pe durata sarcinii stabilite sau suspectate, sau când o sarcină nu a fost exclusă, din cauza riscului asociat radiației ionizante (vezi pct. 4.3). Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu) se excretă în laptele matern. Nu poate fi exclus riscul asociat cu radiațiile ionizante pentru copilul alăptat. Alăptarea trebuie evitată în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă este necesar tratamentul cu Lutathera pe durata alăptării, copilul trebuie să fie înțărcat.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al Lutathera se bazează pe datele colectate de la pacienții din studiile clinice (pacienți olandezi din studiul de fază III NETTER-1 și din studiul de fază I/II Erasmus), ca și pe date provenite din studiul de fază II NETTER-P și din programele de utilizare a unui medicament în tratamentele de ultimă instanță.

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

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

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

La data analizei finale NETTER-1, după o durată mediană a urmăririi de 76 luni în fiecare braț de tratament din studiu, profilul de siguranță a continuat să corespundă celui raportat anterior.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 5 în funcție de frecvență și de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO). Frecvențele sunt clasificate după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 5 Frecvența reacțiilor adverse raportate din studiile clinice și din supravegherea după punerea pe piață

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Conjunctivită Infecții ale tractului respirator Cistită Pneumonie Herpes zoster Herpes zoster oftalmic Gripă Infecții cu stafilococi Bacteriemie cu streptococi	
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Citopenie refractară cu displazie multiliniară (sindromul mielodisplazic)	Leucemie mieloidă acută Leucemie mieloidă Leucemie mielomonocitară cronică	
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ² Limfopenie ³ Anemie ⁴ Pancitopenie	Leucopenie ⁵ Neutropenie ⁶	Citopenie refractară cu displazie unilaterală Anemie nefrogenă Insuficiență medulară Purpură trombocitopenică	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Angioedem

Tulburări endocrine		Hipotiroidism secundar	Hipotiroidism Diabet zaharat Criză carcinoidă Hiperparatiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit scăzut	Hiperglicemie Deshidratare Hipomagneziemie Hiponatremie	Hipocalcemie Hipernatremie Hipofosfatemie Sindrom de liză tumorală Hipercalemie Hipocalcemie Hipoalbuminemie Acidoză metabolică	
Tulburări psihice		Tulburări de somn	Anxietate Halucinații Dezorientare	
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli Disgeuzie Cefalee ¹⁰ Letargie Sincopă	Furnicături Encefalopatie hepatică Parestezie Parosmie Somnolență Compresie la nivelul coloanei vertebrale	
Tulburări oculare			Tulburări oculare	
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări cardiace		Electrocardiogramă cu QT prelungit	Fibrilație atrială Palpitații Infarct miocardic Angină pectorală Șoc cardiogen	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială ⁷ Eritem facial Bufeuri Hipotensiune arterială	Vasodilatație Senație de rece la nivelul extremităților Paloare Hipotensiune arterială ortostatică Flebită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Durere orofaringiană Pleurezie Creștere a producerii de spută Senație de sufocare	
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături	Distensie abdominală Diarree Durere abdominală Constipație Dureri în abdomenul superior Dispepsie Gastrită	Xerostomie Flatulență Ascită Dureri gastro-intestinale Stomatită Hematochezie Disconfort abdominal Obstrucție intestinală Colită Pancreatită acută Hemoragie rectală Melenă Dureri în abdomenul inferior Hematemază Ascită hemoragică Ileus	
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie ⁹	Enzime pancreatice scăzute Leziuni hepatocelulare Coolestază Congestie hepatică Insuficiență hepatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie	Eczemă Xerodermie Edem facial Hiperhidroză Prurit generalizat	

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri musculo-scheletice ⁸ Spasme musculare		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Leziuni renale acute Hematurie Insuficiență renală Proteinurie	Leucociturie Incontinență urinară Rata de filtrare glomerulară scăzută Tulburări renale Insuficiență acută prerenală Insuficiență renală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală ¹	Reacție la locul injectării ¹¹ Edem periferic Durere la locul de administrare Frisoane Simptome asemănătoare gripei	Indurație la locul injectției Disconfort toracic Durere toracică Febră cu valori mari Sensație de disconfort general Durere Decese Stare de rău	
Investigații diagnostice		Creatininemie crescută GGT* crescut ALT** crescut AST*** crescut ALP**** din sânge crescut	Potasemie scăzută Uremie crescută Hemoglobină glicozilată crescută Hematocrit scăzut Proteinurie Scădere în greutate Creștere a creatin fosfokinazei din sânge Creștere a lactat dehidrogenazei din sânge Prezență de catecolamine în sânge Proteina C reactivă crescută	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Fracturare a claviculei	
Proceduri medicale și chirurgicale		Transfuzie	Drenajul cavității abdominale Dializă Inserarea unui tub gastrointestinal Montarea unui stent Drenarea abceselor Recoltarea măduvei osoase Polipectomie	
Circumstanțe sociale			Dizabilitate fizică	

¹ Include astenia și oboseala

² Include trombocitopenia și numărul de trombocite scăzut

³ Include limfopenia și numărul de limfocite scăzut

⁴ Include anemia și hemoglobina scăzută

⁵ Include leucopenia și numărul de leucocite scăzut

⁶ Include neutropenia și numărul de neutrofile scăzut

⁷ Include hipertensiunea arterială și criza hipertensivă

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

⁹ Include bilirubinemie crescută și hiperbilirubinemia

¹⁰ Include cefalee și migrene

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

* Gama-glutamil transpeptidaza

** Alanin aminotransferază

*** Aspartat aminotransferază

**** Fosfatază alcalină

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Mielosupresie

Toxicitatea măduvei osoase, în general ușoară/moderată (mielotoxicitate/hematotoxicitate), manifestată prin reducerea reversibilă/tranzitorie a valorilor hemoleucogramei care implică toate liniile celulare (citopenii în toate combinațiile, adică pancitopenie, bicitopenii, monocitopenii izolate - anemie, neutropenie, limfocitopenie și trombocitopenie). În ciuda observării unei epuizări semnificative a celulelor B selective, nu se produce o creștere a incidenței complicațiilor infecțioase după terapia cu radionuclizi a receptorilor peptidici (PRRT). Au fost raportate cazuri de patologii hematologice ireversibile, adică neoplasme premaligne și maligne ale sângelui (adică, sindromul mielodisplazic și leucemia mieloidă acută) după tratamentul cu Lutathera.

În NETTER-1, cel mai mic număr de trombocite a apărut la o mediană de 5,1 luni după prima doză. Dintre cei 59 pacienți care au dezvoltat trombocitopenie, 68% au prezentat recuperare plachetară până la valorile inițiale sau normale. Perioada mediană până la recuperarea plachetară a fost de 2 luni. La cincisprezece dintre cei nouăsprezece pacienți la care recuperarea plachetară nu a fost documentată, s-au efectuat numărări de trombocite post-nadir.

Toxicitate renală

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

Tendința progresivă, pe termen lung, de deteriorare a funcției de filtrare glomerulară a fost demonstrată în studiile clinice, confirmând faptul că nefropatia asociată cu Lutathera este o boală cronică a rinichilor care se dezvoltă progresiv în decurs de luni sau ani după expunere. Se recomandă o evaluare a raportului risc-beneficiu individual înainte de tratamentul cu Lutathera, la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Pentru detalii suplimentare, vezi pct. 4.2 (Tabelul 3 și subpunctul „Insuficiență renală”) și pct. 4.4. Utilizarea Lutathera este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală cu clearance al creatininei <30 ml/min (vezi pct. 4.3).

Crize hormonale neuroendocrine

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

Copii și adolescenți

Pe baza literaturii de specialitate publicate și a datelor clinice obținute de la 11 adolescenți cu GEP-NET cu receptori de somatostatina sau cu feocromocitom sau paragangliom (PPGL) înrolați în NETTER-P, nu au fost raportate noi semnale de siguranță.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu Lutathera este puțin probabil, deoarece acest medicament este furnizat ca unidoză și gata de utilizare și conține o cantitate predeterminată de radioactivitate și se administrează de către persoane autorizate să manipuleze medicamente radiofarmaceutice, după evaluarea pacientului de către un medic calificat. În cazul unei supradoze este de așteptat o creștere a frecvenței reacțiilor adverse legate de radiotoxicitate.

În cazul administrării unei supradoze de radiații cu Lutathera doza absorbită de pacient trebuie redusă, atunci când acest lucru este posibil prin creșterea eliminării radionuclizilor din organism, prin micțiuni

frecvente sau prin diureză forțată și golirea frecventă a vezicii urinare în primele 48 de ore de la perfuzie. Ar putea fi utilă estimarea dozei efective care a fost aplicată.

Următoarele analize de laborator ar trebui efectuate în fiecare săptămână, pentru următoarele 10 săptămâni:

- monitorizarea hematologică: număr de leucocite, cu valori diferențiale, trombocite și hemoglobină;
- monitorizarea testelor biochimice sanguine: creatinina serică și glicemia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Radiofarmaceutice terapeutice, Alte medicamente farmacoterapeutice, cod ATC: V10XX04

Mecanism de acțiune

Oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu) are o afinitate mare pentru receptorii de somatostatina subtipul 2 (SSTR2). Se leagă de celulele maligne care supraexprimă receptorii SSTR2.

Lutețiu-177 este un radionuclid cu emisie β^- , cu o lungime maximă de penetrare în țesut de 2,2 mm (interval mediu de penetrare de 0,67 mm), determinând apoptoza celulelor tumorale țintite, cu un efect limitat asupra celulelor normale vecine.

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică

NETTER-1

Studiul de fază III NETTER-1 a fost un studiu multicentric, stratificat, deschis, randomizat, controlat, în grupuri paralele, care a comparat tratamentul cu Lutathera (4 doze de 7 400 MBq, o doză la interval de 8 săptămâni [± 1 săptămână]) administrat concomitent cu o soluție de aminoacizi și cea mai bună îngrijire de susținere [octreotidă cu eliberare prelungită (LAR) 30 mg după fiecare doză de Lutathera și la intervale de 4 săptămâni de la finalizarea tratamentului cu Lutathera pentru controlul simptomelor, înlocuită cu octreotidă cu eliberare rapidă într-un interval de 4 săptămâni anterior administrării Lutathera] în tratamentul cu doză mare de octreotidă LAR (60 mg la interval de 4 săptămâni) la pacienții cu tumori carcinoide de intestin mediu, pozitive pentru receptorii de somatostatina, inoperabile, progresive. Criteriul final principal de evaluare pentru studiu a fost supraviețuirea fără progresia bolii (PFS), evaluat prin criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1), pe baza evaluării radiologice independente a comitetului de revizuire (CR). Criteriile finale secundare privind eficacitatea au inclus rata de răspuns obiectiv (ORR), supraviețuirea globală (OS), timpul până la progresia tumorii (TTP), siguranța și tolerabilitatea medicamentului și calitatea vieții și evaluarea stării de sănătate (HRQoL).

La data analizei primare 229 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie Lutathera (n=116), fie octreotidă LAR în doză mare (n=113). Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost bine echilibrate între brațele de tratament, cu o vârstă medie de 64 de ani și 82,1 % persoane caucaziene din populația generală.

La momentul analizei primare PFS (data finală 24 iulie 2015), numărul de pacienți cu progresie a bolii, confirmată la nivel central, sau cu deces a fost de 21 de evenimente în cazul Lutathera și de 70

de evenimente în cazul octreotidă LAR în doză mare (Tabelul 6). PFS diferă semnificativ ($p < 0,0001$) între brațele de tratament. PFS mediană pentru brațul Lutathera nu a fost atinsă la data centralizării, în timp ce mediana PFS pentru octreotidă LAR în doză mare a fost de 8,5 luni. Rata relativă a riscului (HR) pentru brațul Lutathera comparativ cu brațul octreotidă LAR în doză mare a fost de 0,18 (CI 95 %: 0,11; 0,29), indicând reducerea cu 82 % a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea brațului Lutathera.

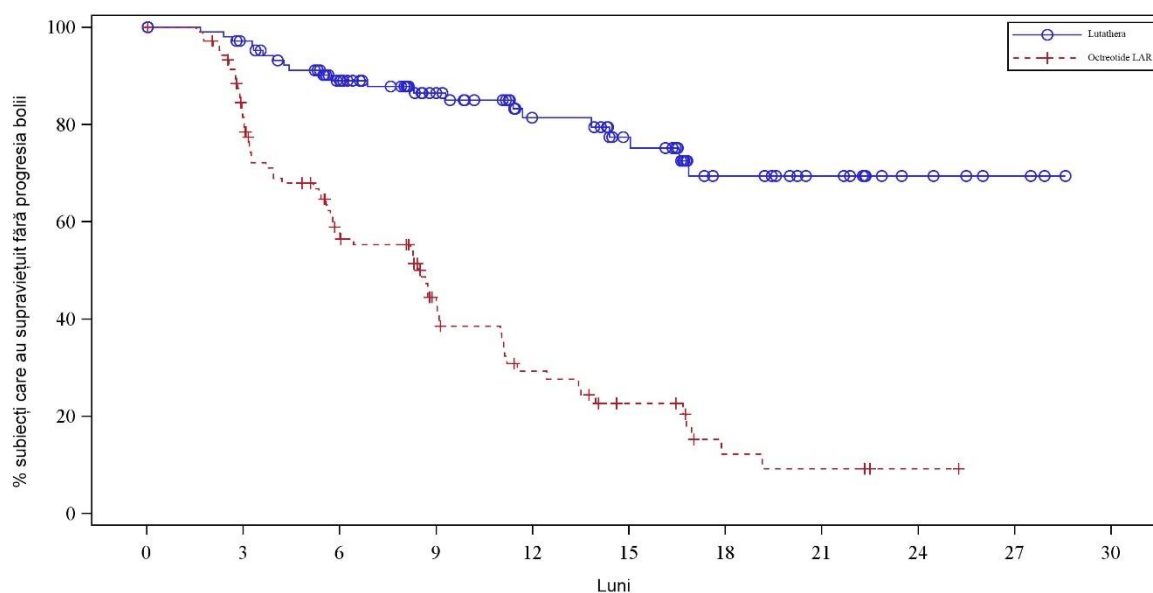
Tabelul 6 PFS observate în studiul de fază III NETTER-1 la pacienții cu tumori carcinoide progresive de intestin mediu – data limită 24 iulie 2015 (set complet de analize [FAS], N = 229)

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

N: număr pacienți, CI: interval de încredere.

Graficul PFS Kaplan-Meier pentru setul complet de analize (FAS) la data limită 24 iulie 2015 este prezentat în Figura 2.

Figura 2 Curbele PFS Kaplan Meier pentru pacienții cu tumori carcinoide progresive de intestin mediu – data limită 24 iulie 2015 (studiul de fază III NETTER-1, FAS, N=229)



La data limită pentru analiza statistică *post-hoc* (data centralizării 30 iunie 2016), incluzând doi pacienți randomizați suplimentari (N=231), numărul de progresii ale bolii confirmate la nivel central sau de decese a fost de 30 de evenimente în cazul Lutathera și de 78 de evenimente în cazul octreotidă LAR în doză mare (Tabelul 7). PFS diferă semnificativ ($p < 0,0001$) între brațele de tratament. PFS mediană pentru brațul Lutathera a fost de 28,4 luni, în timp ce PFS mediană pentru brațul octreotidă LAR în doză mare a fost de 8,5 luni. Rata de risc pentru brațul Lutathera comparativ cu brațul

octreotidă LAR în doză mare a fost de 0,21 (CI 95 %: 0,14; 0,33), indicând reducerea cu 79% a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea brațului Lutathera.

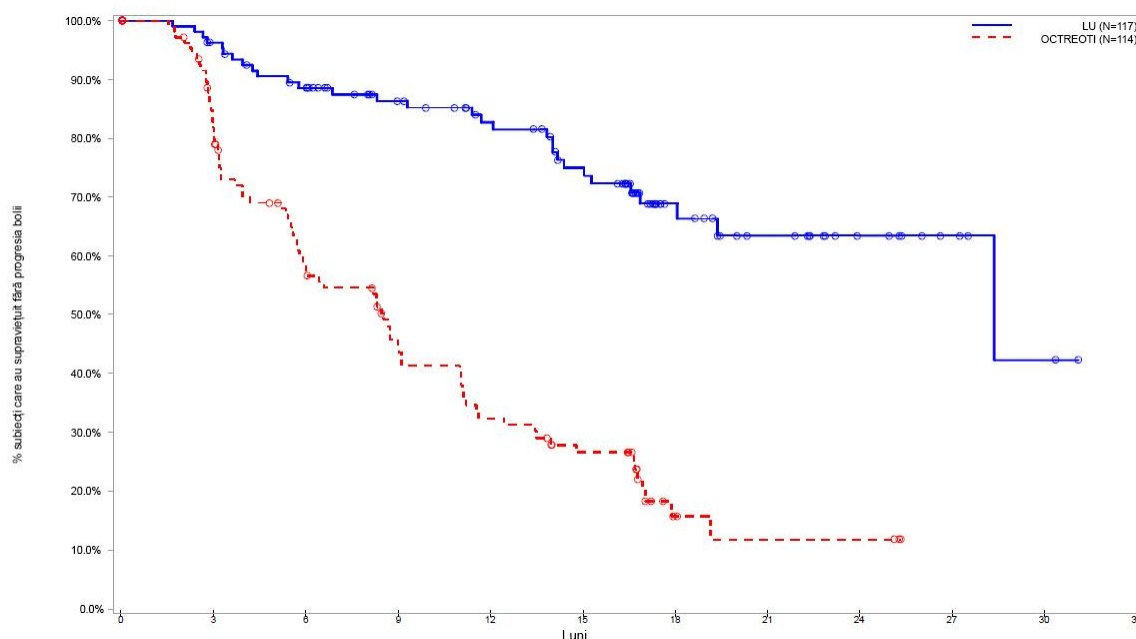
Tabelul 7 PFS observate în studiul de fază III NETTER-1 la pacienții cu tumori carcinoide progresive de intestin mediu – data limită 30 iunie 2016 [set complet de analize (FAS), N=231]

	Tratament	
	Lutathera și octreotidă LAR	Octreotidă LAR în doză mare
N	117	114
Pacienți cu evenimente	30	78
Pacienți monitorizați	87	36
Valoare mediană luni (CI 95 %)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valoarea p a testului Log-rank	<0,0001	
Rata de risc (CI 95 %)	0,214 (0,139 ; 0,330)	

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

Graficul PFS Kaplan-Meier pentru FAS la data limită 30 iunie 2016 este prezentat în Figura 3.

Figura 3 Curbele PFS Kaplan Meier pentru pacienți cu tumori carcinoide progresive de intestin mediu – data limită 30 iunie 2016 - (studiul de fază III NETTER 1, FAS, N=231)



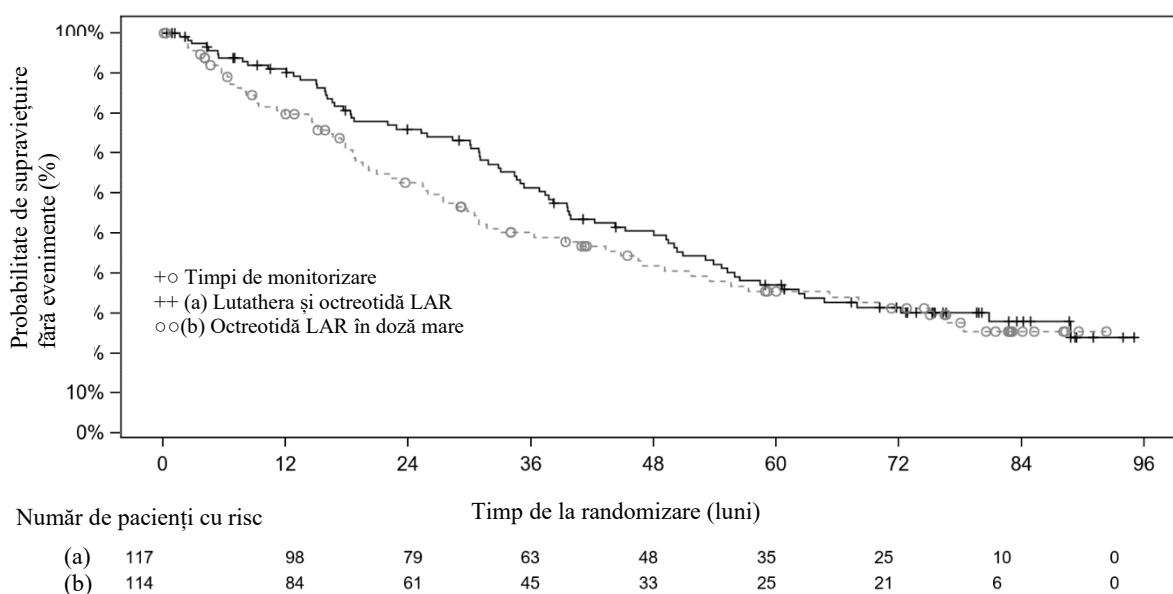
La data analizei intermediare OS (data centralizării datelor 24 iulie 2015), au existat 17 decese în brațul în care s-a administrat Lutathera și 31 decese în brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare, determinând o reducere a riscului relativ (HR) de 0,459 (CI 99,9915%: 0,140; 1,506) în favoarea brațului de tratament cu Lutathera. OS mediană nu a fost atinsă în brațul de tratament cu Lutathera la data centralizării datelor, aceasta fiind de 27,4 luni în brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare. OS intermediară nu a atins relevanță statistică. O actualizare efectuată la aproximativ un an mai târziu (data centralizării datelor 30 iunie 2016), care a inclus doi pacienți suplimentari, randomizați (N=231), a evidențiat o tendință similară, cu 28 decese în brațul în care s-a administrat Lutathera și 43 decese în brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare, determinând un HR de 0,536 în favoarea brațului de tratament cu Lutathera. OS mediană tot nu a fost

atinsă în brațul de tratament cu Lutathera la data centralizării datelor, aceasta fiind de 27,4 luni în brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare.

La data analizei finale a OS, care a avut loc la 5 ani de la data ultimului pacient care a fost randomizat (N=231, data centralizării datelor 18 ianuarie 2021), durata mediană de urmărire a fost de 76 luni în fiecare braț din studiu. Au existat 73 decese în brațul în care s-a administrat Lutathera (62,4%) și 69 decese în brațul în care s-a administrat octreotidă LAR (60,5%), determinând un HR de 0,84 (CI 95%: 0,60; 1,17; test Log-rank nestratificat $p=0,3039$, bilateral) în favoarea brațului în care s-a administrat Lutathera. OS mediană a fost prelungită cu o perioadă relevantă din punct de vedere clinic de 11,7 luni la pacienții randomizați în brațul de tratament cu Lutathera, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra octreotidă LAR în doză mare, cu o OS mediană de 48,0 luni (CI 95%: 37,4; 55,2), respectiv 36,3 luni (CI 95%: 25,9; 51,7). Rezultatele finale privind OS nu au avut relevanță statistică. În brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare, la 22,8% dintre pacienți s-a administrat ulterior terapie cu radioligand (inclusiv oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu)) în decurs de 24 luni de la randomizare iar la 36% dintre pacienți care au administrat terapie ulterioară cu radioliganzi până la data centralizării finale a datelor cu privire la OS, fapt care, împreună cu alți factori, este posibil să fi influențat OS în acest subset de pacienți.

Graficul Kaplan-Meier privind OS pentru FAS la data centralizării datelor 18 ianuarie 2021 este prezentat în Figura 4.

Figura 4 Curbele Kaplan-Meier OS pentru pacienții cu tumori carcinoide de intestin mediu - data centralizării datelor 18 ianuarie 2021 (studiul NETTER-1 de fază III; FAS, N=231)



În prezența riscurilor non-proporționale, a fost efectuată o analiză suplimentară a sensibilității (durată medie restricționată a supraviețuirii) la data analizei finale cu privire la OS pentru estimarea în continuare a efectului tratamentului. La 60 luni de la randomizare, beneficiul mediu cu privire la OS a fost cu 5,1 luni (CI 95%: -0,5, 10,7) mai mare în brațul de tratament cu Lutathera, comparativ cu brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare.

Tabelul 8 OS după criteriul durată medie restricționată a supraviețuirii (DMRS) observată în studiul NETTER-1 de fază III la pacienții cu tumori intestinale carcinoide mediu progresive (FAS, N=231)

		Lutathera și octreotidă LAR N=117	Octreotidă LAR în doză mare N=114
24 luni	Decese, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	DMRS (CI 95%)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Diferență (CI 95%)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 luni	Decese, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	DMRS (CI 95%)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Diferență (CI 95%)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 luni	Decese, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	DMRS (CI 95%)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Diferență (CI 95%)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 luni	Decese, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	DMRS (CI 95%)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Diferență (CI 95%)	5,1 (-0,5; 10,7)	

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

Rezultatele indică o îmbunătățire generală a calității vieții din punct de vedere al sănătății la nivel global până în săptămâna 84, pentru pacienții din brațul de tratament cu Lutathera față de pacienții cărora li s-a administrat octreotidă LAR în doză mare.

ERASMUS

Studiul de fază I/II Erasmus a fost un studiu monocentric, deschis, cu un braț, conceput pentru a evalua eficacitatea Lutathera (4 doze a 7 400 MBq fiecare, o doză la fiecare 8 săptămâni) administrat concomitent cu soluție de aminoacizi la pacienții cu tumori pozitive pentru receptorii de somatostatină. Vârsta mediană a pacienților înrolați în studiu a fost de 59 ani. Majoritatea pacienților au fost olandezi (811), iar restul (403) rezidenți din diferite țări europene și neeuropene. Analiza principală a inclus 811 pacienți olandezi cu diferite tipuri de tumori neuroendocrine pozitive pentru receptorii de somatostatină (NET). ORR [inclusiv răspunsul complet (CR) și răspunsul parțial (PR) în conformitate cu criteriile RECIST] și durata răspunsului (DoR) pentru populația olandeză FAS cu NET gastro-entero-pancreatice (GEP) și bronșice (360 pacienți), precum și conform tipului tumorii, sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9 Cel mai bun răspuns, ORR și DoR observate în studiul de fază I/II Erasmus în cazul pacienților olandezi cu NET GEP și bronșice - (FAS, N=360)

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

CR = răspuns complet; PR = răspuns parțial; SD = boală stabilă; ORR = rată a răspunsului obiectiv (CR + PR);

DoR = durata răspunsului

* Include intestinul proximal, intestinul mediu și intestinul distal; ** NET ale intestinului proximal, altele decât cele bronșice și pancreatice

PFS și OS mediane pentru populația olandeză FAS cu NET GEP și bronșice (360 de pacienți), precum și în funcție de tipul tumorii sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10 PFS și OS observate în studiul de fază I/II Erasmus în cazul pacienților olandezi cu NET GEP și bronșice - (FAS, N=360)

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

PFS = supraviețuire fără progresia bolii; OS = supraviețuire globală; ND = nedetectat; NR = neatins

* Include intestinul proximal, intestinul mediu și intestinul distal; ** NET ale intestinului proximal, altele decât cele bronșice și pancreatice

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

Copii și adolescenți

NETTER-P

Studiul de fază II NETTER-P a fost un studiu multicentric, deschis, cu un singur braț, pentru evaluarea siguranței și dozimetriei Lutathera la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani cu GEP-NET pozitiv pentru receptorii somatostatinei sau PPGL. Tratamentul a constatat din 4 doze de Lutathera de 7 400 MBq (200 mCi), o doză la fiecare 8 săptămâni (±1 săptămână), administrată concomitent cu o soluție de aminoacizi de 2,5% arginină și 2,5% lizină.

Criteriile finale principale de evaluare au inclus măsurarea dozelor de radiații absorbite de organul-țintă (vezi pct. 11) și incidența evenimentelor adverse și a toxicităților de laborator după prima

administrare a Lutathera la populația centralizată de pacienți cu GEP-NET și PPGL. Toate criteriile finale de evaluare a eficacității au fost exploratorii.

La momentul analizei primare (data centralizării 12 martie 2024), 11 pacienți au fost înrolați cu tumori pozitive pentru receptorii de somatostatina, 4 cu GEP-NET și 7 cu PPGL. Pacienții au avut o vârstă mediană de 15 ani (interval: 13 până la 17 ani), 6 au fost de sex feminin. Numărul mediu de cicluri de Lutathera administrat a fost de 3,6 ($\pm 0,9$), 9 pacienți (4 GEP-NET, 5 PPGL) primind 4 cicluri, 1 pacient cu PPGL primind 3 cicluri și 1 pacient cu PPGL primind 1 ciclu de Lutathera. Conform criteriilor de modificare a dozei din protocolul studiului NETTER-P, a fost implementată o reducere cu 50% a dozei la 2 pacienți cu PPGL după primul ciclu, datorită dozei cumulate estimate pentru rinichi care depășește 29 Gy.

Dintre cei 4 pacienți cu GEP-NET, doi aveau tumori G1 și doi aveau tumori G2. Toți pacienții cu GEP-NET au avut boală metastatică. Toți cei 4 pacienți cu GEP-NET au suferit o intervenție chirurgicală și au primit anterior ≥ 1 linie de tratament antineoplazic. Toți pacienții cu PPGL, inclusiv 5 pacienți cu paragangliom extra-adrenal și 2 pacienți cu feocromocitom suprarenal, au avut boală metastatică. Doi dintre acești pacienți au avut nefrectomie unilaterală anterioară. Șase dintre pacienții cu PPGL au administrat anterior tratament antineoplazic.

La momentul analizei primare (data centralizării 12 martie 2024), 9 pacienți (3 cu GEP-NET și 6 cu PPGL) aveau disponibile date generale privind răspunsul și prezentau boala stabilă ca cel mai bun răspuns global (BOR). Unu dintre cei trei pacienți cu GEP-NET a prezentat boală progresivă la 3 luni după administrarea ultimei doze și a întrerupt participarea la studiu. Al patrulea pacient cu GEP-NET a prezentat tumori care nu au putut fi evaluate prin scanare CT/IRM. Unul dintre pacienții cu PPGL a întrerupt tratamentul pe baza deciziei medicului după primul ciclu și a rămas în studiu pentru urmărirea pe termen lung. Zece din unsprezece pacienți au rămas în studiu și au supraviețuit, fără progresia tumorii.

Profilul general de siguranță al Lutathera la pacienții adolescenți cu GEP-NET sau PPGL în studiul NETTER-P a fost în concordanță cu cel raportat la populația adultă cu GEP-NET. Cu toate acestea, datele de siguranță pe termen lung la pacienții adolescenți din studiul NETTER-P nu sunt disponibile în prezent.

Siguranța și eficacitatea Lutathera nu au fost stabilite la pacienți copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lutathera la copii și adolescenți de la naștere până la vârsta de sub 12 ani în tratarea GEP-NET (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acest medicament se administrează intravenos și este imediat și complet biodisponibil.

Distribuție

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

Nu s-a observat transchelarea lutețiului-177 din oxodotreotida de lutețiu (^{175}Lu) în proteine serice.

Absorbție în organe

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

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

Metabolizare

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

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

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

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

Eliminare

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani)

Datele farmacocinetice au fost colectate de la 11 copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu GEP-NET pozitiv pentru receptorii somatostatinei sau PPGL, înrolați în studiul NETTER-P, utilizând doza pentru adulți. Aceste date s-au încadrat în intervalul de valori la adulți, cu o valoare medie a ASC_{inf} de 35,8 ng x oră/ml (CV 12,5%), o valoare medie a Cl de 6,0 l/oră (CV 11,5%) și o valoare medie a C_{max} de 10,3 ng/ml (CV 5,2%) care a apărut la sfârșitul perfuzării Lutathera.

Evaluarea *in vitro* a potențialului de interacțiune

Interacțiunea metabolică și cea bazată pe transportori

Absența inhibării sau a inducției semnificative a enzimelor CYP450 umane și absența interacțiunii specifice cu glicoproteina P (transportor de eflux) sau cu OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 și transportori BCRP în studii preclinice sugerează că Lutathera are o probabilitate scăzută de a provoca interacțiuni semnificative metabolice sau mediate de transportatori.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile toxicologice efectuate la șobolani au demonstrat că o singură injecție intravenoasă de până la 4550 MBq/kg a fost bine tolerată și nu au fost observate decese. La testarea compusului rece [oxodotreotida de lutețiu non-radioactivă (^{175}Lu)] sub formă de injecție intravenoasă unică la șobolani și câini, la doze de până la 20 000 $\mu\text{g/kg}$ (șobolani) și 3 200 $\mu\text{g/kg}$ (câini), compusul rece (oxodotreotidă de lutețiu (^{175}Lu) non-radioactivă) a fost bine tolerat de ambele specii și nu au fost observate decese. Nu a fost observată toxicitate la 4 administrări repetate, de 1 250 $\mu\text{g/kg}$ de compus rece la șobolani și de 80 $\mu\text{g/kg}$ la câini, o dată la 2 săptămâni. Acest medicament nu este destinat unei administrări regulate sau continue.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic
Acetat de sodiu
Acid gentizic
Acid ascorbic
Acid pentetic
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 12.

6.3 Perioada de valabilitate

72 de ore de la data și ora calibrării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de radiațiile ionizante (ecranare cu plumb). Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să respecte normele naționale pentru materiale radioactive.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

Flaconul este inclus într-un container de plumb pentru ecranare protectoare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură utilizare.

Atenționare generală

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

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

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

Dacă, în orice moment pe parcursul preparării acestui medicament, integritatea recipientului din plumb sau a flaconului este compromisă, acesta nu trebuie utilizat.

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

Administrarea medicamentelor radiofarmaceutice supune celelalte persoane la riscuri induse de radiațiile externe sau de contaminarea prin stropi de urină, vărsături etc. Prin urmare, trebuie luate măsurile de radioprotecție, în conformitate cu reglementările naționale.

Acest preparat ar putea duce la o doză relativ ridicată de radiații la majoritatea pacienților. Administrarea a 7 400 MBq poate avea ca rezultat un risc semnificativ pentru mediul înconjurător.

Acest lucru poate fi îngrijorător pentru persoanele care trăiesc în aceeași locuință cu persoanele care urmează tratamentul sau pentru publicul larg, în funcție de nivelul de activitate administrat, prin urmare, trebuie respectate regulile de radioprotecție (vezi pct. 4.4). Trebuie luate măsuri de precauție adecvate în conformitate cu reglementările naționale privind activitatea eliminată de către pacienți, pentru a evita orice contaminare.

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

Lutețiul-177 din Lutathera poate fi obținut utilizând două surse diferite de nuclizi stabili (fie lutețiu-176, fie yterbiu-176), rezultând o gestionare diferită a deșeurilor. Înainte de a utiliza Lutathera, pentru o gestionare adecvată a deșeurilor, utilizatorul trebuie să consulte documentația furnizată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1226/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 septembrie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11. DOZIMETRIE

Din evaluările dozimetrice ale radiațiilor, efectuate în studiile clinice privind tratamentul cu Lutathera, au fost determinate următoarele concluzii:

- Organul critic este măduva osoasă. Cu toate acestea, la doza cumulată recomandată de Lutathera de 29 600 MBq (4 administrări de 7 400 MBq), în studiul de fază I/II Erasmus sau în studiul de fază III NETTER-1 nu a fost observată nicio corelație între toxicitatea hematologică și radioactivitatea totală administrată sau doza absorbită de măduva osoasă.
- Rinichiul nu este un organ critic dacă se efectuează o perfuzie concomitentă cu o soluție adecvată de aminoacizi (vezi pct. 4.2).

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

Tabelul 11 Estimările dozei absorbite pentru oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu) obținute din studiul de fază III NETTER-1 (rezultate Olinda)

Organ	Doza absorbită de organ per activitate unitară (mGy/MBq) (n = 20)	
	Media	DS
Glandele suprarenale	0,037	0,016
Creier	0,027	0,016
Sâni	0,027	0,015
Peretele vezicii urinare	0,042	0,019
Peretele porțiunii inferioare a intestinului gros	0,029	0,016
Intestinul subțire	0,031	0,015
Peretele stomacal	0,032	0,015
Peretele porțiunii superioare a intestinului gros	0,032	0,015
Peretele inimii	0,032	0,015
Rinichi	0,654	0,295
Ficat*	0,299	0,226
Plămâni	0,031	0,015
Mușchi	0,029	0,015
Ovare***	0,031	0,013
Pancreas	0,038	0,016
Măduva roșie	0,035	0,029
Celule osteogene	0,151	0,268
Piele	0,027	0,015
Splină	0,846	0,804
Testicule**	0,026	0,018
Timus	0,028	0,015
Tiroidă	0,027	0,016
Peretele vezicii urinare	0,437	0,176
Uter***	0,032	0,013
Total corp	0,052	0,027

* n=18 (doi pacienți au fost excluși deoarece doza absorbită hepatică a fost influențată de absorbția metastazelor hepatice)

**n=11 (doar pacienți bărbați)

***n=9 (doar pacienți femei)

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

Copii și adolescenți

Dozimetria oxodotreotidei de lutețiu (^{177}Lu) la adolescenți a fost studiată la 4 pacienți cu GEP-NET și la 6 pacienți cu PPGL (interval de vârstă: 12 până la <18 ani) înrolați în studiul de fază II NETTER-P. Dozimetria a fost colectată pentru a defini profilul de biodistribuție al oxodotreotidei de lutețiu (^{177}Lu) și pentru a calcula dozimetria radiației la nivelul întregului corp și al organelor, acordând o atenție deosebită dozei absorbite de radiații în organele critice (de exemplu, rinichi și măduvă osoasă).

Media și DS ale dozelor estimate absorbite de radiații pentru adolescenți în studiul NETTER-P sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12 Estimările dozei absorbite pentru oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu) obținute la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste (n=10) în studiul de fază II NETTER-P

Organ	Doza absorbită de organ per activitate unitară (mGy/MBq)		Doza absorbită calculată pentru 4 x 7,4 GBq (activitate cumulată 29,6 GBq activitate cumulată) (Gy)		Doza absorbită cumulată teoretică (Gy)
	Medie	DS	Medie	DS	
Glandele suprarenale	0,045	0,011	1,3	0,3	0,64-1,7
Creier	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Sâni ^a	0,018	0,005	0,5	0,2	0,37-0,75
Esofag	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,93
Ochi	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Peretele vezicii urinare	0,030	0,010	0,9	0,3	0,48-1,5
Peretele inimii	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,92
Rinichi	0,778	0,280	23,0	8,3	14-40
Colonul stâng	0,273	0,074	8,1	2,2	4,6-12
Ficat	0,210	0,205	6,2	6,1	2,4-23
Plămâni	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,91
Celule osteogene	0,045	0,017	1,3	0,5	0,64-2,1
Ovare ^b	0,026	0,007	0,8	0,2	0,49-1,0
Pancreas	0,027	0,006	0,8	0,2	0,46-1,1
Glanda hipofiză ^c	1,114	0,425	33,0	12,6	18-56
Prostată ^d	0,025	0,006	0,7	0,2	0,62-0,98
Rect	0,277	0,076	8,2	2,2	4,8-12
Măduva osoasă roșie (sânge) ^e	0,026	0,005	0,8	0,1	0,55-1,0
Măduva osoasă roșie (imagine) ^e	0,057	0,027	1,7	0,8	0,70-2,8
Colonul drept	0,156	0,041	4,6	1,2	2,7-6,5
Glande salivare	0,033	0,017	1,0	0,5	0,38-1,7
Intestinul subțire	0,045	0,011	1,3	0,3	0,85-1,9
Splina	0,742	0,275	22,0	8,1	8,3-34
Peretele stomacal	0,026	0,006	0,8	0,2	0,44-1,0
Testicule ^d	0,020	0,005	0,6	0,1	0,50-0,81
Timus	0,022	0,006	0,6	0,2	0,39-0,88
Glanda tiroidă	0,027	0,017	0,8	0,5	0,38-2,2
Peretele vezicii urinare	0,552	0,089	16,4	2,6	14-20
Uter ^b	0,030	0,008	0,9	0,2	0,59-1,2
Total corp	0,040	0,010	1,2	0,3	0,66-1,6

^a n=5 (doar pacienți femei).

^b n=6 (doar pacienți bărbați).

^c n=9 (3 GEP-NET, 6 PPGL). Estimările dozimetriei hipofizare au fost efectuate numai atunci când absorbția la nivel hipofizar a fost observată în mod clar pe imaginile planare. Din cauza dimensiunii mici a glandei pituitare, disponibilității pentru cuantificare numai din imaginile planare și interferența activității la nivelul mucoasei nazale, estimările pot fi asociate cu o mare incertitudine.

^d n=4 (doar pacienți bărbați).

^e Estimările dozimetriei la nivelul măduvei roșii au fost determinate fie prin utilizarea radioactivității la nivelul sângelui, fie prin imagistică și scalarea unei regiuni reprezentative a coloanei vertebrale lombare.

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Înainte de a utiliza Lutathera, utilizatorul trebuie să consulte documentația furnizată pentru a se asigura de gestionarea adecvată a deșeurilor (vezi pct. 6.6).

Instrucțiuni de preparare

- Utilizați tehnica aseptică și o protecție împotriva radiațiilor atunci când administrați soluția de Lutathera. Utilizați clești atunci când manipulați flaconul pentru a reduce la minimum expunerea la radiații.
- Inspectați vizual produsul sub un ecran de protecție pentru a depista eventuale particule și eventuala decolorare înainte de administrare. Aruncați flaconul dacă există particule și/sau decolorare.
- Inspectați ambalajul pentru deteriorare și utilizați un sistem calibrat de măsurare a radioactivității pentru a determina dacă este prezentă o contaminare radioactivă. Nu utilizați produsul dacă integritatea flaconului sau a recipientului cu plumb este compromisă.
- Nu injectați soluția Lutathera direct în nicio altă soluție intravenoasă.
- Confirmați nivelul de radioactivitate Lutathera administrat pacientului cu ajutorul unui sistem calibrat de măsurare a radioactivității înainte și după fiecare administrare Lutathera pentru a confirma că nivelul real de radioactivitate administrat este egal cu cantitatea planificată.
- Nu administrați Lutathera în bolus intravenos.
- La scurt timp după începerea perfuziei, monitorizați emisia radioactivă de la pacient, utilizând un sistem calibrat de măsurare a radioactivității pentru a vă asigura că doza este administrată. În timpul perfuziei, emisia de radioactivitate de la pacient trebuie să crească constant, în timp ce emisia din flaconul Lutathera trebuie să scadă.
- Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor vitale ale pacientului în timpul perfuziei.

Metode de administrare intravenoasă

Instrucțiuni pentru metoda gravitațională (utilizând o clemă sau o pompă de perfuzare)

1. Introduceți un ac de 2,5 cm, de calibrul 20 (ac scurt) în flaconul Lutathera și conectați printr-un cateter la 500 ml soluție de clorură de sodiu sterilă de 0,9% (utilizată pentru transportul soluției Lutathera în timpul perfuziei). Asigurați-vă că acul scurt nu atinge soluția Lutathera din flacon și nu conectați acest ac scurt direct la pacient. Nu permiteți soluției de clorură de sodiu să curgă în flaconul Lutathera înainte de inițierea perfuziei Lutathera și nu injectați soluția Lutathera direct în soluția de clorură de sodiu.
2. Introduceți un al doilea ac care are 9 cm, de calibrul 18 (acul lung) în flaconul Lutathera, asigurându-vă că acest ac lung atinge și este fixat pe partea inferioară a flaconului de Lutathera în timpul întregii perfuzii. Conectați acul lung la pacient printr-un cateter intravenos care este umplut în prealabil cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sterilă și care este utilizat pentru perfuzarea Lutathera la pacient.
3. Utilizați o clemă sau o pompă de perfuzare pentru a regla fluxul soluției de clorură de sodiu prin acul scurt în flaconul de Lutathera. Soluția de clorură de sodiu care intră în flacon prin acul scurt va transporta soluția de Lutathera din flacon către pacient prin cateterul intravenos conectat la acul lung pe o durată totală de 30 ± 10 minute, la o rată de perfuzare de până la 400 ml/oră. Infuzia trebuie să înceapă cu o rată mai mică de <100 ml/oră în primele 5 până la 10 minute și apoi trebuie crescută în funcție de statusul venos al pacientului. Trebuie menținută o presiune constantă în flacon pe întreaga durată a perfuziei.
4. În timpul perfuziei, asigurați-vă că nivelul soluției din flaconul de Lutathera rămâne constant prin control vizual, direct, repetat, atunci când se utilizează un recipient transparent, ecranat sau utilizând o pereche de clești pentru a manipula flaconul atunci când se utilizează recipientul de plumb pentru transport.
5. Monitorizați fluxul de Lutathera de la flacon la pacient în timpul întregii perfuzări.
6. Deconectați flaconul de la linia acului lung și prindeți linia soluției de clorură de sodiu odată ce nivelul de radioactivitate este stabil timp de cel puțin cinci minute.

7. După perfuzie, continuați cu administrarea intravenoasă la pacient a 25 ml soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% folosind același cateter intravenos.

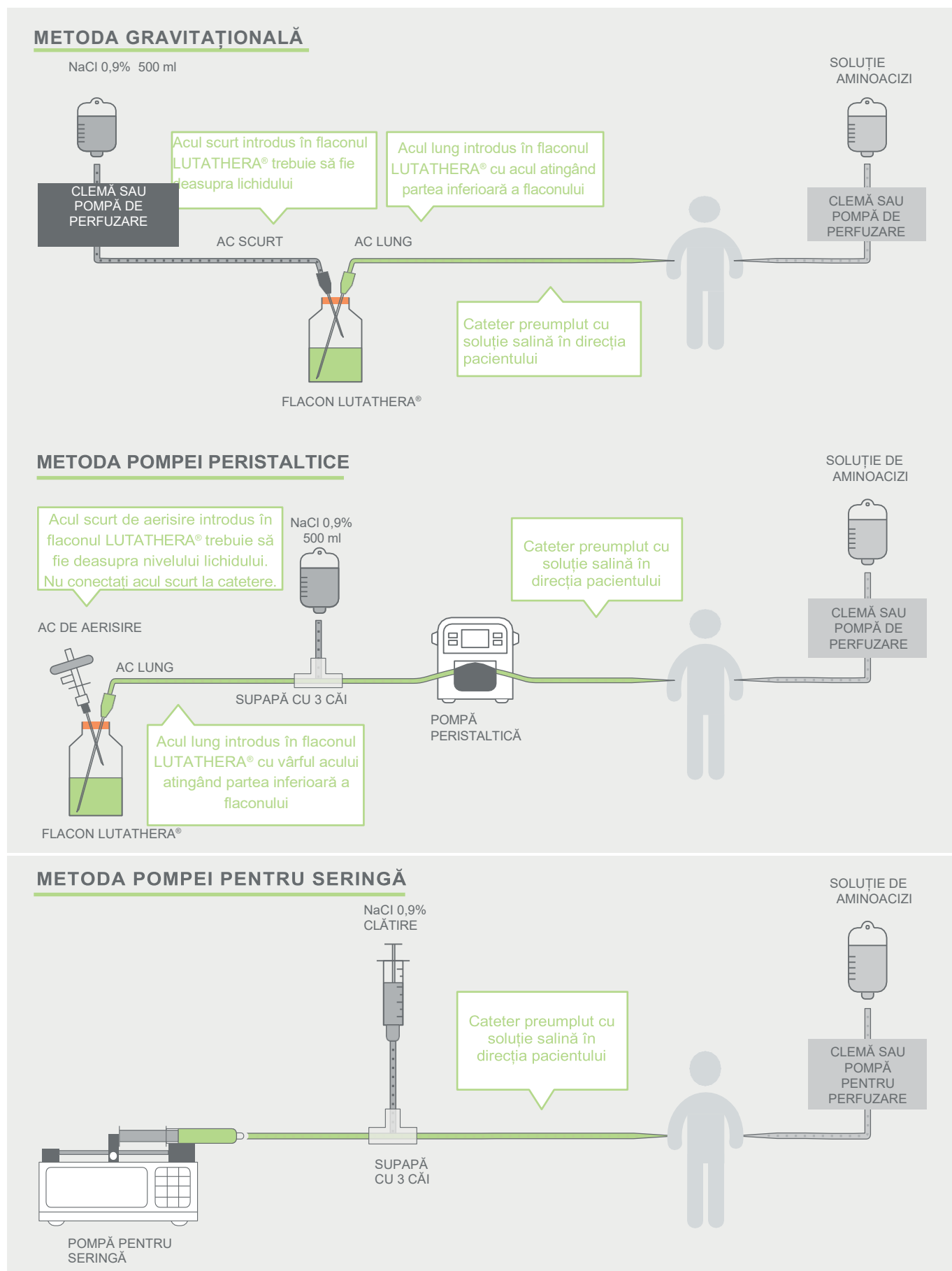
Instrucțiuni pentru metoda pompei peristaltice

1. Introduceți un ac cu filtru, care are 2,5 cm, de calibrul 20 mm (ac scurt de aerisire) în flaconul Lutathera. Asigurați-vă că acul scurt nu atinge soluția de Lutathera din flacon și nu conectați acul scurt direct la pacient sau la pompa peristaltică.
2. Introduceți un al doilea ac, care are 9 cm, de calibrul 18 (acul lung) în flaconul Lutathera, asigurându-vă că acul lung atinge și este fixat pe partea inferioară a flaconului Lutathera în timpul întregii perfuzări. Conectați acul lung și o soluție de clorură de sodiu 0,9% sterilă la o supapă cu 3 căi prin tubulatura corespunzătoare.
3. Conectați ieșirea supapei robinetului cu 3 căi la tubulatura instalată pe partea de intrare a pompei peristaltice, urmând instrucțiunile producătorului pompei.
4. Amorsați linia prin deschiderea robinetului cu 3 căi și pomparea soluției Lutathera prin tubulatură până când ajunge la ieșirea supapei.
5. Amorsați cateterul intravenos care va fi conectat la pacient prin deschiderea valvei robinetului cu 3 căi către soluția de clorură de sodiu sterilă 0,9% și pomparea soluției de clorură de sodiu sterilă 0,9% până când iese din capătul tubului cateterului.
6. Conectați cateterul intravenos amorsat la pacient și setați robinetul cu 3 căi astfel încât soluția Lutathera să fie în linie cu pompa peristaltică.
7. Perfuzăți un volum adecvat de soluție Lutathera pe o perioadă de 30 ± 10 minute pentru a furniza radioactivitatea dorită.
8. Când radioactivitatea Lutathera dorită a fost livrată, opriți pompa peristaltică și schimbați poziția supapei robinetului cu 3 căi, astfel încât pompa peristaltică să fie în linie cu soluția sterilă de clorură de sodiu 0,9%. Reporniți pompa peristaltică și injectați intravenos pacientului 25 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% prin cateterul intravenos.

Instrucțiuni pentru metoda pompei pentru seringă (injectomatului)

1. Extrageți un volum adecvat de soluție Lutathera pentru a furniza radioactivitatea dorită, utilizând o seringă de unică folosință prevăzută cu protecție și un ac steril de unică folosință de 9 cm, de calibrul 18 (ac lung). Pentru a ajuta la extragerea soluției, este posibil să utilizați un ac cu filtru, de 2,5 cm, de calibrul 20 (ac scurt de aerisire) pentru a reduce rezistența din flaconul sub presiune. Asigurați-vă că acul scurt nu atinge soluția Lutathera din flacon.
2. Introduceți seringă în pompa ecranată și includeți o supapă cu 3 căi între seringă și un cateter intravenos care este umplut în prealabil cu soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9% și care este utilizat pentru administrarea Lutathera la pacient.
3. Perfuzăți un volum adecvat de soluție Lutathera pe o perioadă de 30 ± 10 minute pentru a administra radioactivitatea dorită.
4. Când radioactivitatea Lutathera dorită a fost administrată, opriți injectomatul și apoi schimbați poziția supapei cu 3 căi astfel încât să spălați seringă cu 25 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9%. Reporniți injectomatul.
5. După finalizarea clătirii seringii, continuați cu administrarea intravenoasă la pacient a 25 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% folosind același cateter intravenos.

Figura 5 Prezentare generală a metodelor de administrare



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

ANEXA II

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

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Lutathera în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să discute și să se pună de acord cu Autoritatea Națională Competentă în legătură cu

formatul și conținutul programului educațional, inclusiv căile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

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

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

- Prospectul
- Ghidul pacientului

Ghidul pacientului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**RECIPIENT DE PROTECȚIE DIN PLUMB****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic, acetat de sodiu, acid gentizic, acid ascorbic, acid pentetic, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

Flacon nr: {X}

Volum: {Y} ml

Activitate la ora perfuziei: {Z} MBq - {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

Flacon unidoză.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

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

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1226/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

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

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

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Flacon unidoză.

3. DATA DE EXPIRARE

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

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII



Fabricant

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

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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății care va supraveghea procedura.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Lutathera și pentru ce se utilizează

Ce este Lutathera

Lutathera conține oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu). Acest medicament este un medicament radiofarmaceutic indicat numai pentru terapie.

Pentru ce se utilizează Lutathera

Lutathera este utilizat pentru tratamentul adulților cu anumite tumori (tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice), care nu se pot îndepărta complet din organism prin intervenție chirurgicală, s-au răspândit în organism (metastazate) și nu mai răspund la tratamentul actual.

Cum acționează Lutathera

Tumora trebuie să aibă receptori de somatostatina pe suprafața celulelor sale pentru ca medicamentul să fie eficient. Lutathera se leagă de acești receptori și emite radioactivitate direct în celulele tumorale, cauzând moartea lor.

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

2. Ce trebuie să știți înainte de utilizarea Lutathera

Lutathera nu trebuie utilizat

- dacă sunteți alergic la oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau nu este confirmat încă faptul că sunteți gravidă.
- dacă rinichii dumneavoastră sunt grav afectați.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Lutathera deoarece poate provoca:

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

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră înainte sau în timpul tratamentului cu Lutathera, spuneți medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății:

- dacă ați prezentat sau prezentați slăbiciune, oboseală, dificultăți de respirație, capacitate redusă de concentrare, infecții, febră, sângerare, învinețire mai ușor decât este normal sau dificultate în oprirea sângerării (semne și simptome ale mielosupresiei).
- dacă ați avut orice alt tip de cancer în ultimii 5 ani, metastaze osoase sau tratament anterior împotriva cancerului (chimioterapie) sau terapie cu radiații.
- dacă ați avut sau aveți laba piciorului sau glezne umflate, dacă eliminați o cantitate mare de urină sau o cantitate insuficientă de urină, dacă prezentați mâncărime sau dificultate la respirație (semne și simptome ale bolii renale cronice).
- dacă ați avut sau aveți piele de culoare galbenă, cu mâncărimi, sau dacă prezentați îngălbenirea albului ochilor, greață sau vărsături, oboseală, pierderea apetitului alimentar, durere în partea dreaptă sus a stomacului (abdomen), urină închisă la culoare sau de culoare brună, sau dacă sângerați sau vă învinețiți mai ușor decât este normal (semne și simptome ale unei boli ale ficatului).
- dacă prezentați senzație de lipsă de aer, slăbiciune, amorțeală, durere în piept, palpitații sau ritm anormal al inimii (semne și simptome ale valorilor mari ale potasiului din sânge, cunoscute și sub denumirea de hiperkaliemie).
- dacă prezentați senzație de lipsă de aer, dificultate la respirare când stați întins sau umflarea labelor picioarelor sau picioarelor (semne și simptome ale insuficienței cardiace).
- dacă rinichii sau căile urinare nu sunt corect dezvoltate.
- dacă aveți incontinență urinară.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății dacă prezentați oricare dintre următoarele situații după începerea tratamentului Lutathera:

- umflarea feței/gâtului și/sau dificultăți de respirație (semne și simptome ale angioedemului).
- înroșire, diaree, dificultăți de respirație cu respirație șuierătoare sau tuse, amețeli, amețeli ușoare (semne și simptome ale crizei hormonale neuroendocrine), care pot apărea în primele 24 ore după administrarea Lutathera.
- oboseală, pierderea poftei de mâncare, modificări ale bătailor inimii, probleme de gândire clară (semne și simptome ale acidozei metabolice).
- crampe musculare, slăbiciune musculară, confuzie sau dificultăți de respirație (semne și simptome ale sindromului de liză tumorală). Tratamentul cu Lutathera [oxodotreotidă de lutețiu (¹⁷⁷Lu)] poate produce sindrom de liză tumorală din cauza distrugerii rapide a celulelor tumorale. Acest lucru poate determina rezultate anormale ale analizelor de sânge, bătaii neregulate ale inimii, insuficiență renală sau convulsii, în interval de o săptămână de la tratament. Medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge pentru a vă monitoriza pentru apariția acestui sindrom.

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

- dacă vi s-a administrat vreodată radioterapie externă pe mai mult de 25 % din măduva osoasă;
- dacă inima este grav afectată;
- dacă numărul de celule sanguine este grav afectat;
- dacă ficatul este grav afectat;
- dacă reiese că tumora dumneavoastră nu are suficienți receptori de somatostatină.

Înainte de administrarea Lutathera trebuie

- să beți multă apă pentru a urina cât mai des posibil în primele ore după perfuzie.

Copii și adolescenți

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

Lutathera împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau medicului dumneavoastră specializat în medicină nucleară dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală, întrucât acestea pot interfera cu tratamentul dumneavoastră. Acesta include mai ales analogi de somatostatina sau glucocorticoizi (numiți și corticosteroizi). Dacă luați analogi de somatostatina este posibil să vi se solicite întreruperea și/sau adaptarea tratamentului pentru o scurtă perioadă de timp.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul dumneavoastră este unul dintre medicamentele menționate mai sus.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

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

Lutathera nu trebuie administrat la femeile gravide, deoarece radiațiile ionizante sunt periculoase pentru copilul nenăscut. Alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă tratamentul cu Lutathera este necesar în timpul alăptării, copilul trebuie să fie înțărcat.

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

Dacă aveți dubii, este important să vă adresați medicului specializat în medicină nucleară sau altui profesionist din domeniul sănătății care va supraveghea procedura.

Pacientele trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Lutathera și timp de 7 luni după finalizarea acestuia.

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 4 luni după finalizarea acestuia.

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, medicul dumneavoastră sau alt profesionist din domeniul sănătății va verifica dacă sunteți gravidă și va efectua un test de sarcină, dacă este necesar, înainte să începeți tratamentul cu Lutathera.

Dacă rămâneți gravidă sau credeți că sunteți gravidă după începerea tratamentului cu Lutathera, spuneți imediat medicului dumneavoastră și/sau medicului specializat în medicină nucleară.

Radiațiile ionizante provenite de la medicament vă pot scădea fertilitatea. Este recomandată o consultație cu un consilier genetic dacă doriți să aveți copii după tratament. Este posibil să vă fie oferită soluția prezervării spermei sau a ovulelor înainte de tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Lutathera conține sodiu

Acest medicament conține până la 81,1 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/sarea de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 4% din doza zilnică de sodiu maxim recomandată pentru un adult.

3. Cum se utilizează Lutathera

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

Ce cantitate de Lutathera se administrează

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

Administrarea Lutathera și efectuarea procedurii

Lutathera se administrează direct în venă.

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

În plus față de administrarea Lutathera, vi se va administra o perfuzie cu aminoacizi pentru a vă proteja rinichii. Acest lucru poate provoca greață și vărsături și, înainte de începerea tratamentului, vi se va administra, de asemenea, o injecție cu un medicament care va contribui la reducerea acestor simptome.

Durata procedurii de administrare

Medicul dumneavoastră de medicină nucleară sau alt profesionist din domeniul sănătății vă va informa cu privire la durata obișnuită a procedurii.

Perfuzia cu Lutathera durează 30 ± 10 minute; dar procedura de administrare completă va dura aproximativ 5 ore. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat starea de sănătate în timpul administrării.

Monitorizarea tratamentului

Tratamentul cu Lutathera poate avea un impact asupra celulelor din sânge, ficatului și rinichilor (vezi pct. 4). În consecință, medicul dumneavoastră vă va cere să efectuați teste de sânge în mod regulat, pentru a verifica dacă este adecvat pentru dumneavoastră să vi se administreze acest tratament, precum și pe durata tratamentului, pentru a detecta orice reacție adversă, cât mai curând posibil. Dacă este necesar, activitatea electrică a inimii dumneavoastră va fi, de asemenea, verificată înainte de externarea din spital (cu un test numit electrocardiogramă sau ECG). Pe baza rezultatelor, medicul dumneavoastră poate decide să amâne, să modifice sau să vă oprească tratamentul cu acest medicament, dacă este necesar.

După administrarea Lutathera

Vi se va cere să beți o cantitate suficientă de apă (de exemplu, 1 pahar de apă pe oră) pentru a vă ajuta să urinați cât mai des posibil în ziua perfuziei și în ziua următoare și pentru a încerca să aveți scaun în fiecare zi pentru a elimina medicamentul din corpul dumneavoastră.

Deoarece acest medicament este radioactiv, va trebui să urmați instrucțiunile descrise mai jos pentru a reduce expunerea la radiații a celorlalți dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă altceva.

Pe baza cunoștințelor și experienței actuale în acest domeniu și proprietăților fizice și farmaceutice ale medicamentului, se estimează că riscurile pentru persoanele care locuiesc cu dumneavoastră și pentru publicul larg sunt scăzute.

Contactul cu alte persoane din locuință

Trebuie să vă limitați contactul (la mai puțin de 1 metru) cu persoanele care locuiesc cu dumneavoastră, timp de 7 zile după administrarea Lutathera. Trebuie să dormiți în dormitoare diferite, separat de alte persoane, timp de 7 zile de la administrarea Lutathera.

Contactul cu copii și/sau femei gravide

După administrarea Lutathera, se recomandă cu insistență să limitați contactul apropiat (mai puțin de 1 metru) cu copii și/sau femei gravide, la sub 15 minute pe zi, timp de 7 zile. Trebuie să dormiți în dormitoare diferite, separat de copii și/sau femei gravide, timp de 15 zile de la administrarea Lutathera.

Utilizarea toaletelor

Se recomandă insistent să aveți scaun în fiecare zi și să folosiți un laxativ, dacă este necesar. Mai mult, consumați lichide frecvent și încercați să urinați cât mai des posibil în ziua în care ați efectuat tratamentul și în ziua următoare. Urmați sfatul medicului dumneavoastră sau al altui profesionist din domeniul sănătății cu privire la cantitatea de lichide de băut.

Luați măsuri speciale de precauție pentru a evita contaminarea, timp de 7 zile de la administrarea tratamentului (aceste măsuri se aplică tuturor pacienților, indiferent de sex):

- Trebuie să vă așezați întotdeauna atunci când utilizați toaleta.
- Este esențial să utilizați hârtie igienică, de fiecare dată când utilizați toaleta.
- Spălați-vă întotdeauna bine pe mâini după ce utilizați toaleta.
- Imediat după utilizare, trageți apa de la toaletă după toate șervețelele umede și/sau hârtia igienică.
- Trageți apa de la toaletă după utilizarea șervețelelor sau a altor materiale care conțin reziduuri corporale, cum sunt sânge, urină și fecale. Materialele care nu pot fi aruncate la toaletă, cum sunt tampoane igienice și bandaje, trebuie aruncate în pungi de plastic separate pentru astfel de deșeuri (conform secțiunii „Recomandări privind eliminarea deșeurilor” de mai jos).

Duș și spălarea lenjeriei

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

- faceți zilnic duș;
- spălați lenjerie de corp, pijamalele, cearceafurile și toate hainele care conțin transpirație, sânge sau urină separat de rufe ale altor membri ai gospodăriei dumneavoastră, utilizând un ciclu de spălare standard. Nu este nevoie să utilizați înălbitor și nu aveți nevoie de clătiri suplimentare.

Persoane cu mobilitate redusă

- De preferință, persoanele care sunt imobilizate la pat sau care au mobilitate redusă vor fi asistate de un profesionist din domeniul sănătății. Se recomandă ca, atunci când se acordă asistență în sala de baie, profesionistul din domeniul sănătății să poarte mănuși de unică folosință timp de 7 zile de la administrare. Orice echipament medical special care ar putea fi contaminat cu reziduuri corporale (de exemplu catetere, pungi de colostomie, ploscă, duze de apă) trebuie golit imediat și apoi spălat. Profesiioniștii din domeniul sănătății care curăță vărsăturile, sângele, urina sau fecalele trebuie să poarte mănuși din plastic, care trebuie aruncate într-o pungă din plastic separată pentru deșeuri (vezi „Recomandări privind eliminarea deșeurilor” de mai jos).

Recomandări pentru eliminarea deșeurilor

Toate deșeurile care urmează a fi aruncate trebuie eliminate într-o pungă din plastic separată pentru deșeuri care va fi utilizată numai în acest scop. Păstrați pungile de plastic separat de celelalte deșeuri menajere, departe de locurile unde au acces copiii și animalele.

Un membru al personalului spitalului vă va spune cum și când să eliminați aceste pungi de deșeuri.

Spitalizare și îngrijire de urgență

Dacă în cursul a 3 luni de la tratament, din orice motiv, aveți nevoie de asistență medicală de urgență sau dacă sunteți internat în spital în mod neașteptat, trebuie să informați profesioniștii din domeniul sănătății despre natura, data și doza tratamentului dumneavoastră radioactiv. Pentru a facilita acest lucru, țineți întotdeauna cu dumneavoastră biletul de externare.

Călătorii

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

Alte măsuri de precauție

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

Dacă vi s-a administrat mai mult Lutathera decât trebuie

Supradozajul este puțin probabil, întrucât vi se va administra o singură doză, în condiții controlate, de către medicul specializat în medicină nucleară sau alt profesionist din domeniul sănătății care supraveghează procedura. Totuși, în caz de supradozaj, vi se va administra tratamentul corespunzător.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la Lutathera, adresați-vă medicului specializat în medicină nucleară sau alt profesionist din domeniul sănătății care supraveghează procedura.

4. Reacții adverse posibile

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

Reacțiile adverse la Lutathera sunt în principal legate de radioactivitate.

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

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

Unele reacții adverse pot fi grave

Dacă prezentați orice reacții adverse, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Sângerare sau învinețire mai ușor decât este normal sau dificultate de a opri sângerarea (semne posibile ale unor valori mici ale trombocitelor) (trombocitopenie)
- Infecții cu semne cum sunt febră, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii, cauzate de infecții (semne posibile ale unor valori mici ale globulelor albe din sânge) (limfopenie)
- Oboseală, slăbiciune, paloare sau scurtarea respirației (semne posibile a unor valori scăzute ale celulelor roșii din sânge) (anemie)
- Oboseală, slăbiciune, paloare, scurtarea respirației, sângerare sau învinețire mai ușor decât este normal sau dificultate de a opri sângerarea și infecții, cu semne cum sunt febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații în gură (semne posibile ale unor valori mici ale unor celule din sânge) (pancitopenie)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Cancer al măduvei osoase care determină celule sanguine insuficient formate sau celule sanguine care nu funcționează adecvat, cu semne și simptome ale anemiei, limfopenie, neutropenie și/sau trombocitopenie (sindrom mielodisplastic)
- Infecții cu semne cum sunt febră, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii, cauzate de infecții (semne posibile ale unor valori mici ale globulelor albe din sânge) (leucopenie și neutropenie)
- Luare în greutate, oboseală, căderea părului, slăbiciune musculară, senzație de frig (semne posibile ale unei glande tiroide mai puțin active) (hipotiroidism secundar)
- Sete, cantitate mică de urină, pierdere în greutate, piele uscată și înroșită, iritabilitate (semne posibile ale deshidratării)
- Pierderea trecătoare, autolimitată, a conștienței, urmată de recuperare spontană (sincopă)

- Bătăi neregulate ale inimii (modificarea activității electrice a inimii) (interval QT prelungit la electrocardiogramă)
- Amețeli, stare de confuzie (semne posibile ale tensiunii arteriale mici) (hipotensiune arterială)
- Urinare mai rar decât de obicei sau eliminarea unor cantități de urină mai mici decât de obicei (semne posibile ale unor probleme renale) (insuficiență renală și vătămare acută a rinichilor)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Durere în gât, secreții nazale, dificultate sau durere la respirație și febră (semne posibile ale unei infecții ale căilor respiratorii)
- Tuse, dificultate sau durere la respirație, respirație șuierătoare, durere în piept la respirație, febră (simptome posibile ale unei infecții ale căilor respiratorii inferioare) (pneumonie)
- Erupții trecătoare pe piele, cu vezicule mici umplute cu lichid, care apar pe pielea înroșită, semne ale unei infecții virale care poate fi gravă (herpes zoster)
- Infecție virală la nivelul ochilor (herpes zoster oftalmic)
- Infecții stafilococice
- Prezența bacteriilor în sânge (bacteriemi streptococică)
- Oboseală persistentă, infecții frecvente sau grave, sângerare ușoară, pierdere în greutate (simptome posibile ale cancerului măduvei osoase) (leucemie mieloidă acută, leucemie acută și leucemie mielomonocitară cronică)
- Cancer al măduvei osoase care determină celule sanguine insuficient formate sau care nu funcționează adecvat, însoțit de semne și simptome ale anemiei (citopenie refractară cu displazie uniliniară)
- Anemie cauzată de probleme ale rinichilor (anemie nefrogenă)
- Durere sau fracturi la nivelul oaselor, oboseală, infecții crescute, modificări ale frecvenței urinării, confuzie, sete, greață sau vărsături, pierdere în greutate (simptome posibile ale insuficienței la nivelul măduvei osoase)
- Sângerare și/sau învinețire sub piele (semne posibile ale unor valori mici ale trombocitelor) (purpură trombocitopenică)
- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, senzație de lipsă de aer sau dificultate la respirație, respirație șuierătoare sau tuse, stare de confuzie, amețeli, modificări ale conștienței, hipotensiune arterială, cu sau fără mâncărime generalizată ușoară, înroșirea pielii, umflarea feței/gâtului, decolorarea în albastru a buzelor, limbii sau pielii (semne ale unei reacții alergice grave) (hipersensibilitate)
- Sete excesivă, cantitate mare de urină, apetit alimentar crescut, însoțit de pierdere în greutate, oboseală (semne ale unei cantități crescute de zahăr în sânge) (diabet zaharat)
- Înroșire a feței, înroșire și o senzație bruscă de căldură la nivelul feței, care este uneori confundată cu bufeuri asociate menopauzei, diaree, bătăi rapide ale inimii, respirație șuierătoare, scădere bruscă a tensiunii arteriale (semne posibile ale unei crize carcinoide)
- Greață, transpirație, slăbiciune, amețeli, tremurat, durere de cap (semn al unei cantități mici de zahăr în sânge) (hipoglicemie)
- Respirație rapidă și superficială, confuzie, oboseală, durere de cap, insomnie, lipsă a apetitului alimentar, bătăi rapide ale inimii, semne posibile ale acidozei metabolice care apar când corpul produce cantități excesive de acid sau când rinichii nu elimină suficient acid din organism (acidoză metabolică)
- Vedere, simțire sau auz al unor lucruri care nu există în realitate (halucinații)
- Nivel modificat al conștienței ca urmare a insuficienței hepatice (semne posibile ale encefalopatiei hepatice)
- Presiune asupra nervilor spinali, posibil cauzată de o tumoră sau altă leziune (compresiune a măduvei spinării)
- Bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială)
- Durere bruscă și intensă în piept, oboseală, bătăi neregulate ale inimii (simptome posibile ale unui infarct miocardic)
- Durere intensă în piept (simptome posibile ale unei probleme cu inima) (angină pectorală)
- Colaps cauzat de o problemă cu inima, în timpul căruia puteți avea senzația că rămâneți fără aer, sunteți palid, prezentați transpirații reci și uscăciunea gurii (șoc cardiogen)

- Amețeli, leșin la ridicarea în picioare, scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică)
- Umflare și înroșire a unei vene (semne ale flebitei)
- Durere în piept, tuse, sughiț, respirație rapidă (semne ale acumulării de lichide între straturile de țesut care căptușesc plămânii și cavitatea toracică) (revărsat pleural)
- Umflare a abdomenului din cauza unei acumulări de lichid (ascită)
- Constipație, abdomen umflat, durere abdominală (obstrucție intestinală)
- Diaree, durere abdominală, febră (semne posibile ale inflamației colonului) (colită)
- Vărsături, eructații, durere în partea superioară și inferioară a abdomenului, cu sau fără greață și vărsături (semne posibile ale inflamației pancreasului) (pancreatită acută)
- Vărsături cu sânge (hematemeză)
- Durere acută și umflare a abdomenului, cauzate de acumularea de lichid (ascită hemoragică)
- Durere abdominală, stare generală de rău (ileus)
- Valori mici ale enzimelor pancreatice în sânge (valori scăzute ale enzimelor pancreatice)
- Îngălbenire a pielii și albului ochilor, greață, pierdere a apetitului alimentar, urină închisă la culoare (semne ale unor probleme hepatice) (afectare hepatocelulară)
- Îngălbenire a albului ochilor și pielii (semne ale unor probleme hepatice) (colestază)
- Afectare a ficatului sau congestie (congestie hepatică)
- Insuficiență hepatică (afectare hepatică)
- Insuficiență acută prerenală
- Deces
- Fractură la nivelul claviculei

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- Umflarea feței/gâtului și/sau dificultăți la respirație (semne și simptome de angioedem)

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse posibile includ următoarele reacții enumerate mai jos. Dacă acestea devin grave, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Pierdere a apetitului alimentar
- Greață
- Vărsături
- Oboseală (fatigabilitate)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Sete excesivă, cantitate mare de urină, apetit alimentar crescut cu scădere în greutate (semne ale unei cantități crescute de zahăr în sânge) (hiperglicemie)
- Tulburări de somn
- Amețeli
- Simț modificat al gustului (disgeuzie)
- Durere de cap
- Senzație de lipsă de energie, oboseală (letargie)
- Durere de cap, amețeli (semn al tensiunii arteriale mari) (hipertensiune arterială)
- Înroșire trecătoare la nivelul feței și bufeuri
- Dificultăți de respirație, respirație greoaie (dispnee)
- Umflare, senzație de sațietate la nivelul abdomenului
- Diaree
- Durere la nivelul stomacului
- Constipație
- Durere în partea superioară a stomacului
- Indigestie, durere sau senzație de disconfort în partea centrală și superioară a stomacului (dispepsie)
- Durere de stomac, greață (gastrită)

- Îngălbenire a pielii și ochilor, simptome posibile ale unor cantități mari de pigment al bilei (bilirubină) în sânge
- Cădere a părului (alopecie)
- Durere la nivelul mușchilor, oaselor sau articulațiilor
- Spasm muscular
- Sânge în urină
- Rezultate anormale ale analizelor urinei (prezența proteinelor)
- Reacție la nivelul pielii, ca înroșire sau umflare și durere la locul de administrare a injecției
- Mâini, glezne sau picioare umflate (edem periferic)
- Durere la locul de injectare
- Frisoane
- Oboseală, frisoane, durere în gât, durere la nivelul articulațiilor sau mușchilor (boală similară gripei)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Secreții de la nivelul ochilor, însoțite de mâncărime, înroșire și umflare (semne ale conjunctivitei)
- Urinare dureroasă și frecventă (simptome posibile ale inflamației vezicii urinare) (cistită)
- Simptome gripale, cum sunt oboseală, frisoane, durere în gât, dureri la nivelul articulațiilor sau mușchilor (gripă)
- Luare în greutate, oboseală, căderea părului, slăbiciune musculară, senzație de frig (semne ale unei glande tiroide mai puțin active decât este normal) (hipotiroidism)
- Durere la nivelul oaselor și articulațiilor, urinare excesivă, durere abdominală, oboseală (semne ale unei glande paratiroide mai active decât este normal) (hiperparatiroidism)
- Greață, dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbură, oboseală și/sau disconfort asociat cu rezultate anormale ale analizelor de sânge – nivel mare de potasiu, acid uric și fosfor și nivel mic de calciu în sânge (semne ale unor celule tumorale care mor) (sindromul lizei tumorale)
- Tulburare emoțională excesivă, senzație de teamă (anxietate)
- Dezorientare
- O senzație de insecte care merg pe pielea dumneavoastră (furnicături)
- Senzație de înțepături și ace (înțepături, senzație de arsură, mâncărime sau senzație de amorțeală) (parestezie)
- Simț al mirosului modificat (parosmie)
- Senzație de somn (somniațență)
- Probleme oculare
- Amețeli, cu senzație de învârtire (vertij)
- Bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații)
- Roșeață și/sau înroșire a feței, cauzate de dilatarea vaselor de sânge (vasodilatație)
- Senzație de frig la nivelul mâinilor și picioarelor
- Piele palidă (paloare)
- Durere în gât (durere orofaringiană)
- Cantitate crescută de spută
- Senzație de înecare
- Gură uscată
- Flatulență
- Durere gastrointestinală
- Ulcerații la nivelul gurii, cu inflamația gingiilor (stomatită)
- Eliminarea de sânge de culoare roșu intens în fecale (hematochezie)
- Disconfort la nivelul stomacului (disconfort stomacal)
- Eliminarea de sânge prin anus (hemoragie rectală)
- Fecale negre (melenă)
- Durere în partea de jos a abdomenului
- Erupție trecătoare pe piele

- Piele uscată
- Umflare a feței
- Transpirație excesivă (hiperhidroză)
- Mâncărime generalizată (prurit generalizat)
- Rezultate anormale ale analizei urinei (prezența leucocitelor)
- Scurgeri involuntare de urină (incontinență urinară)
- Rezultat al analizelor care indică probleme ale rinichilor (rată de filtrare glomerulară scăzută)
- Problemă la nivelul rinichilor
- Insuficiență renală
- Întărirea, umflarea sau apariția unei umflături la nivelul pielii la locul de injectare (umflătură apărută la nivelul locului de injectare)
- Oboseală, disconfort în piept, durere, palpitații (semne posibile ale unor probleme ale inimii) (disconfort la nivelul pieptului)
- Durere în piept
- Febră (pirexie)
- Stare generală de rău (stare de rău)
- Durere
- Stare anormală
- Pierdere în greutate
- Handicap fizic

În timpul tratamentului cu Lutathera, puteți prezenta și reacții adverse care constau în valori anormale ale rezultatelor analizelor de sânge, care pot furniza medicului dumneavoastră informații despre cum funcționează anumite părți ale corpului dumneavoastră.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Valori crescute ale următoarelor enzime:
 - Gama-glutamyltransferază, alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, fosfatază alcalină
- Valori mari ale creatininei în sânge
- Valori mici ale magneziului și sodiului în sânge

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Valori crescute ale următoarelor enzime:
 - Creatinfosfokinazei în sânge, care pot indica afectare a mușchilor, cum este mușchiul inimii
 - Lactatdehidrogenazei în sânge, care furnizează informații despre sănătatea anumitor organe
- Valori mici ale potasiului, fosfatului, calciului și albuminei în sânge
- Valori mari ale sodiului, calciului, ureei, hemoglobinei glicozilate, catecolaminelor și proteinei C reactive în sânge
- Valori mici ale globulelor roșii din sânge (valori mici ale hematocritului)
- Prezența proteinelor în urină

În timpul tratamentului cu Lutathera, puteți efectua și proceduri chirurgicale/medicale

Frecvente

- Transfuzii de sânge

Mai puțin frecvente

- Drenare a lichidelor din cavitatea peritoneală, spațiul dintre peretele abdomenului și organe (drenajul cavității abdominale)
- Filtrare a sângelui pentru eliminarea reziduurilor nocive, surplusului de sare și apă (dializă)
- Montare a unui stent
- Drenare a unui abces

- Introducere a unui tub gastro-intestinal
- Recoltare de celule din măduva osoasă (recoltare medulară)
- Eliminarea polipilor din interiorul colonului, numit și intestinul gros (polipectomie)

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Lutathera

Nu vi se va cere să păstrați acest medicament. Păstrarea medicamentului este responsabilitatea specialistului și trebuie efectuată în condiții corespunzătoare. Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să respecte normele naționale privind materialele radioactive. Următoarele informații sunt destinate numai specialistului.

- Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.
- Lutathera nu trebuie utilizat după data și ora de expirare care sunt înscrise pe etichetă după EXP..
- A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de radiații ionizante (cu ecran din plumb).

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lutathera

- Substanța activă este oxodotreotida de lutețiu (^{177}Lu). Un ml de soluție conține oxodotreotidă de lutețiu (^{177}Lu) 370 MBq, la data și ora calibrării.
- Celelalte componente sunt: acid acetic, acetat de sodiu, acid gentizic, acid ascorbic, acid pentetic, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile (a se vedea pct. 2 „Lutathera conține sodiu”).

Cum arată Lutathera și conținutul ambalajului

Lutathera este o soluție perfuzabilă limpede și incoloră până la ușor galbenă, furnizată într-un flacon din sticlă transparentă, incoloră, de tip I, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu un capac din aluminiu.

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

Flaconul este închis într-un recipient din plumb pentru protecție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Rezumatul complet al caracteristicilor produsului Lutathera este furnizat ca document separat în ambalajul aferent medicamentului, în scopul de a oferi profesioniștilor din domeniul sănătății informații suplimentare de natură științifică și practică despre administrarea și folosirea acestui medicament radiofarmaceutic.

Vă rugăm citiți RCP-ul.