

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Lutathera 370 MBq/mL soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. 1 mL di soluzione contiene 370 MBq di lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide alla data e ora di calibrazione. La quantità totale di radioattività per ciascun flaconcino a singola dose è di 7.400 MBq alla data e ora di infusione. Data l'attività volumetrica fissa di 370 MBq/mL alla data e ora di calibrazione, per fornire la quantità di radioattività necessaria alla data e ora di infusione, il volume della soluzione viene regolato tra 20,5 mL e 25,0 mL. Lutezio (¹⁷⁷Lu) ha un'emivita di 6,647 giorni. Lutezio (¹⁷⁷Lu) decade ad Afnio (¹⁷⁷Hf) stabile emettendo radiazioni β⁻; con la maggior parte delle radiazioni β⁻ (79,3%) avente energia massima di 0,497 MeV. Il valore medio dell'energia beta è circa 0,13 MeV. Vengono anche emesse radiazioni gamma a bassa energia, ad esempio a 113 keV (6,2%) e a 208 keV (11%). **Eccipienti con effetti noti.** Ogni mL di soluzione contiene 0,14 mmol (3,2 mg) di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA. Soluzione per infusione. Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE. Lutathera è indicato in pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina. **4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE.** La somministrazione di Lutathera deve essere condotta esclusivamente da persone autorizzate a manipolare radiofarmaci in strutture cliniche appositamente designate (vedere paragrafo 6.6) e solo dopo aver sottoposto il paziente all'esame di un medico qualificato. Prima di iniziare il trattamento con Lutathera, l'imaging recettoriale della somatostatina (scintigrafia o tomografia ad emissione di positroni [PET]) deve confermare la sovraespressione di tali recettori nel tessuto tumorale con una captazione da parte del tumore pari almeno alla normale captazione epatica. **Posologia. Adulti.** Il regime di trattamento raccomandato con Lutathera negli adulti consiste in 4 infusioni da 7.400 MBq ciascuna. L'intervallo consigliato tra una somministrazione e la successiva è di 8 settimane. Nelle rispettive sezioni di seguito sono fornite informazioni sulle modifiche della dose per la gestione di reazioni avverse al farmaco severe o non tollerabili. Come forma di protezione renale, è necessario somministrare per 4 ore una soluzione di aminoacidi per via endovenosa. L'infusione della soluzione di aminoacidi deve iniziare 30 minuti prima dell'avvio dell'infusione di Lutathera. **Soluzione di aminoacidi.** La soluzione di aminoacidi può essere preparata come prodotto estemporaneo, conformemente alle buone pratiche di preparazione dell'ospedale per i prodotti medicinali sterili e secondo la formulazione specificata in Tabella 1.

Tabella 1. Composizione della soluzione estemporanea di aminoacidi

Composto	Quantità
L-lisina cloridrato	25 g*
L-arginina cloridrato	25 g**
Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), o acqua per preparazioni iniettabili	1 L
*equivalente a 20,0 g di lisina **equivalente a 20,7 g di arginina	

In alternativa, se conformi alle specifiche descritte in Tabella 2, si possono anche utilizzare alcune soluzioni di aminoacidi disponibili in commercio.

Tabella 2. Specifiche delle soluzioni di aminoacidi disponibili in commercio

Caratteristica	Specifica
Contenuto di L-lisina cloridrato	tra 18 e 25 g*
Contenuto di L-arginina cloridrato	tra 18 e 25 g**
Volume	da 1 L a 2 L
Osmolalità	<1.200 mOsmol/kg
*equivalente a 14,4-20 g di lisina **equivalente a 14,9-20,7 g di arginina	

Una soluzione aminoacidica contenente solo lisina e arginina nelle quantità specificate nella Tabella 1 è da considerare l'opzione di prima scelta, grazie al minore volume totale da infondere e alla più bassa osmolalità. **Monitoraggio del trattamento.** Prima di ogni somministrazione e durante il trattamento, è necessario effettuare test biologici per riesaminare le condizioni del paziente e, ove necessario, adattare il protocollo terapeutico (dose, intervallo di infusione, numero di infusioni). I test di laboratorio minimi necessari prima di ogni infusione sono: • Ematologia (Emoglobina [Hb], conta leucocitaria, conta piastrinica) • Funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina) • Funzionalità epatica (alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [ASAT], albumina, bilirubina). Questi test devono essere eseguiti almeno una volta nelle 2-4 settimane che precedono la somministrazione, e poco prima della somministrazione. Si raccomanda inoltre di eseguire questi test ogni 4 settimane per almeno 3 mesi dall'ultima infusione di Lutathera e successivamente ogni 6 mesi per poter rilevare eventuali reazioni avverse ritardate (vedere paragrafo 4.8). Potrebbe essere necessario modificare il dosaggio in base ai risultati dei test. **Modifica della dose.** La gestione di reazioni avverse al farmaco severe o non tollerabili può richiedere un'interruzione temporanea del trattamento, un'estensione dell'intervallo di somministrazione da 8 a 16 settimane, una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con Lutathera (vedere Tabella 3 e Figura 1).

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

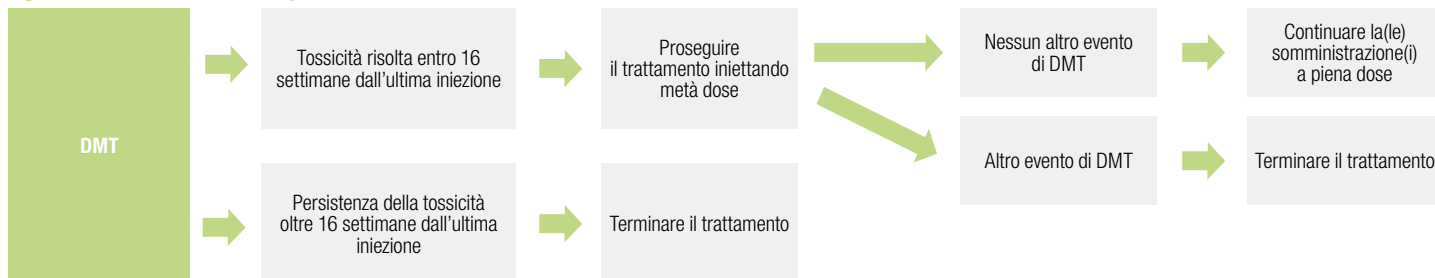
Reazione avversa al farmaco	Severità della reazione avversa al farmaco	Modifica della dose
Trombocitopenia	Grado 2 (Piastrine <75 – 50 x 10 ⁹ /L) ¹ Grado 3 (Piastrine <50 – 25 x 10 ⁹ /L) Grado 4 (Piastrine <25 x 10 ⁹ /L)	Sospendere il trattamento fino a completa o parziale risoluzione (Grado da 0 a 1). Riprendere Lutathera a 3.700 MBq (100 mCi) in pazienti con risoluzione parziale o completa. Se la riduzione della dose non dà luogo ad una trombocitopenia di Grado 2, 3 o 4, somministrare 7.400 MBq (200 mCi) di Lutathera alla dose successiva. Interrompere definitivamente Lutathera in caso di trombocitopenia di Grado 2 o superiore che richieda un ritardo nel trattamento di 16 settimane o maggiore.
	Grado 2, 3 o 4 ricorrente	Interrompere definitivamente Lutathera.
Anemia e neutropenia	Grado 3 (Hb <8,0 g/dL) ¹ ; trasfusione indicata Grado 4 (sequele pericolose per la vita) Grado 3 (conta assoluta dei neutrofili (ANC) <1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /L) Grado 4 (ANC <0,5 x 10 ⁹ /L)	Sospendere il trattamento fino a completa o parziale risoluzione (Grado 0, 1, o 2). Riprendere Lutathera a 3.700 MBq (100 mCi) in pazienti con risoluzione parziale o completa. Se la riduzione della dose non dà luogo ad anemia o neutropenia di Grado 3 o 4, somministrare 7.400 MBq (200 mCi) alla dose successiva. Interrompere definitivamente Lutathera in caso di anemia o neutropenia di Grado 3 o superiore che richieda un ritardo nel trattamento di 16 settimane o maggiore.
	Grado 3 o 4 ricorrente	Interrompere definitivamente Lutathera.
Tossicità renale ¹	Definita come: • Clearance della creatinina inferiore a 40 mL/min ¹ ; da calcolare mediante la formula di Cockcroft Gault utilizzando il peso corporeo attuale • Aumento del 40% della creatinina sierica basale, o • Diminuzione del 40% della clearance della creatinina basale, da calcolare mediante la formula Cockcroft Gault utilizzando il peso corporeo attuale	Sospendere il trattamento fino a completa risoluzione o ritorno al basale. Riprendere Lutathera a 3.700 MBq (100 mCi) in pazienti con risoluzione completa o ritorno al basale. Se la riduzione della dose non dà luogo a tossicità renale, somministrare 7.400 MBq (200 mCi) di Lutathera alla dose successiva. Interrompere definitivamente Lutathera in caso di tossicità renale che richieda un ritardo nel trattamento di 16 settimane o maggiore.
	Tossicità renale ricorrente	Interrompere definitivamente Lutathera.
Epatotossicità	Definita come: • Bilirubinemia 3 volte superiore al limite superiore di norma (Grado 3 o 4) ² ; o • Ipoalbuminemia ² inferiore a 30 g/L con protrombina ratio inferiore al 70%	Sospendere il trattamento fino a completa risoluzione o ritorno al basale. Riprendere Lutathera a 3.700 MBq (100 mCi) in pazienti con risoluzione completa o ritorno al basale. Se la riduzione della dose non dà luogo ad epatotossicità, somministrare 7.400 MBq (200 mCi) di Lutathera alla dose successiva. Interrompere definitivamente Lutathera in caso di epatotossicità che richieda un ritardo nel trattamento di 16 settimane o maggiore.
	Epatotossicità ricorrente	Interrompere definitivamente Lutathera.
Qualsiasi tossicità di Grado 3 o 4 secondo CTCAE* con possibile correlazione a Lutathera	Grado 3 o 4	Sospendere il trattamento fino a completa o parziale risoluzione. Riprendere Lutathera a 3.700 MBq (100 mCi) in pazienti con risoluzione completa o parziale. Se la riduzione della dose non dà luogo a tossicità di Grado 3 o 4, somministrare 7.400 MBq (200 mCi) di Lutathera alla dose successiva. Interrompere definitivamente Lutathera in caso di tossicità di Grado 3 o 4 che richieda un ritardo nel trattamento di 16 settimane o maggiore.
	Grado 3 o 4 ricorrente	Interrompere definitivamente Lutathera.

¹ Le medesime soglie sono applicabili anche ai valori al basale rilevati all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4)

² Se si riscontrano le medesime soglie al basale, l'avvio del trattamento deve essere preso in considerazione dopo una valutazione del beneficio/rischio (vedere paragrafo 4.4)

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

Figura 1. Schema delle istruzioni per modificare la dose



DMT: tossicità modificante la dose

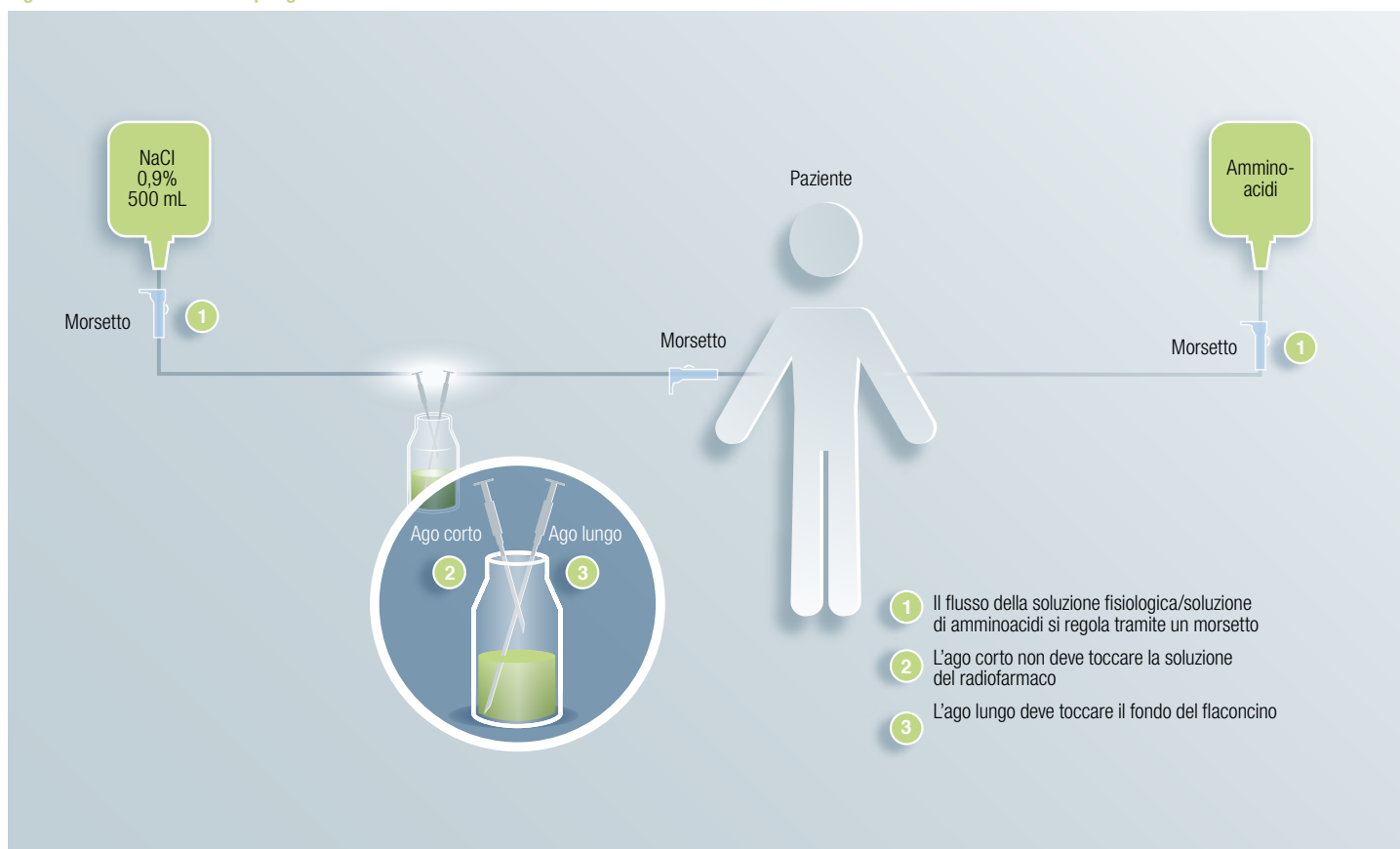
Altri fattori per considerare l'interruzione temporanea del trattamento con Lutathera includono la comparsa di una malattia intercorrente (ad es. infezione delle vie urinarie), che a parere del medico può aumentare i rischi associati alla somministrazione di Lutathera e che deve essere risolta o stabilizzata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

Popolazioni speciali. Anziani. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con 65 anni di età o superiore poiché l'esperienza clinica non ha individuato differenze di risposta tra pazienti anziani e pazienti più giovani. Tuttavia, dal momento che è stato descritto un aumento del rischio di ematotossicità nei pazienti anziani (≥ 70 anni), è consigliabile un serrato follow-up che consenta di adattare rapidamente la dose (DMT) in questa popolazione. **Compromissione renale.** Poiché in tali pazienti è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni, è richiesta un'attenta valutazione dell'attività da somministrare. Il profilo farmacocinetico e di sicurezza di lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide in pazienti con compromissione renale severa o con malattia renale allo stadio terminale non è stato studiato. Il trattamento con Lutathera è controindicato in pazienti con compromissione renale severa con clearance della creatinina < 30 mL/min (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con Lutathera non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina < 40 mL/min al basale (utilizzando la formula di Cockcroft Gault). Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina ≥ 40 mL/min. Tuttavia, poiché questo medicinale è noto per essere sostanzialmente escreto dai reni, si raccomanda una maggior frequenza nel monitoraggio della funzionalità renale in questi pazienti poiché sono maggiormente a rischio di tossicità. Per maggiori dettagli circa il trattamento di pazienti con compromissione renale, vedere la Tabella 3 ai paragrafi 4.2 e 4.4. **Compromissione epatica.** Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Poiché nei pazienti con compromissione epatica è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni, è richiesta un'attenta valutazione dell'attività da somministrare. Il profilo farmacocinetico di lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide nei pazienti con insufficienza epatica severa non è stato studiato (bilirubina totale > 3 volte il limite superiore di norma e qualsiasi valore di ASAT), pertanto il trattamento con Lutathera in questi pazienti deve avvenire solo dopo attenta valutazione del beneficio/rischio. Per ulteriori dettagli sul trattamento di pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, vedere la Tabella 3 e il paragrafo 4.4. **Popolazione pediatrica.** Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Lutathera nella popolazione pediatrica per l'indicazione di trattamento di NET-GEP (eccetto per neuroblastoma, neuroanglioglioma e feocromocitoma). **Modo di somministrazione.** Lutathera è per uso endovenoso. È un radiofarmaco pronto all'uso, solo per uso singolo. Lutathera deve essere somministrato per infusione endovenosa lenta di circa 30 minuti in concomitanza con una soluzione di aminoacidi somministrata per infusione endovenosa controlateralmente. Questo medicinale non deve essere iniettato come bolo. La premedicazione con antiemetici deve essere avviata almeno 30

minuti prima dell'inizio dell'infusione della soluzione di aminoacidi, al fine di raggiungere la piena efficacia antiemetica del medicinale prescelto, in accordo al rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il metodo di infusione raccomandato per la somministrazione di Lutathera è il metodo per gravità, descritto dettagliatamente in questo paragrafo. I medici che eseguono il trattamento possono utilizzare altri metodi ritenuti appropriati e sicuri, incluso l'utilizzo di pompe per infusione, specialmente quando è richiesta una diminuzione della dose. Durante la somministrazione devono essere intraprese le misure precauzionali di radioprotezione raccomandate, indipendentemente dal metodo di infusione (vedere paragrafo 6.6). Lutathera deve essere infuso direttamente dal suo contenitore originale. Il flaconcino non deve essere aperto e la soluzione non deve essere trasferita in un diverso contenitore. Durante la somministrazione devono essere utilizzati solo materiali monouso. Il medicinale deve essere infuso attraverso un catetere endovenoso inserito nella vena appositamente per questa infusione.

Requisiti. Conservazione del flaconcino: • Conservare in un contenitore in polimetilmetacrilato (PMMA), un contenitore trasparente per la radioprotezione che consenta l'ispezione visiva diretta del flaconcino. • Oppure nel contenitore di piombo con il quale viene fornito Lutathera. **Preparazione della sala e della strumentazione:** • Sala di somministrazione: Per evitare possibili contaminazioni accidentali, il pavimento e gli arredi della sala devono essere ricoperti di carta assorbente. • Medicinali da somministrare: 1 flaconcino di Lutathera; 1 sacca di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (500 mL); Sacca (sacche) di soluzione di aminoacidi; Antiemetici • Materiali e strumentazione di cura: Due aste portaflebo; Un ago lungo (si raccomanda 90 – 100 mm, 18 gauge); Un ago corto (si raccomanda 25 mm, 20 gauge); Due set per infusione endovenosa per gravità dotati di morsetto di regolazione o di arresto del flusso (uno per Lutathera, uno per la somministrazione della soluzione di aminoacidi); Due cateteri endovenosi periferici in plastica; Una linea di tubo sterile con morsetto di regolazione o arresto del flusso; Un paio di forbici (per la manipolazione del flaconcino di Lutathera); Un sistema di misurazione della radioattività calibrato e un contatore Geiger per monitorare la radioattività di Lutathera. **Procedura di connessione delle linee al flaconcino di Lutathera (vedere Figura 2):** • La linea di tubo deve essere pre-riempita con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), quindi collegata a un catetere venoso precedentemente inserito nel braccio del paziente. • Il set di infusione deve essere collegato alla sacca di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) e pre-riempita aprendo il morsetto. • L'ago corto deve essere inserito nel flaconcino di Lutathera, facendo in modo che non entri in contatto con la soluzione radiofarmaceutica. Tale accorgimento consente di equilibrare la pressione riducendo il rischio di fuoriuscite. • L'ago corto deve essere quindi collegato al set di infusione pre-riempito. • L'ago lungo deve essere collegato alla linea di tubo pre-riempita e poi inserito nel flaconcino di Lutathera, facendo in modo che entri in contatto con il fondo del flaconcino. Tale accorgimento consente di prelevare interamente la soluzione radiofarmaceutica. • Il flusso della soluzione del radiofarmaco deve essere regolato utilizzando i morsetti.

Figura 2. Metodo di infusione per gravità – schema di connessione del tubo



Procedura di somministrazione (metodo per gravità). Durante l'infusione, il flusso della soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) aumenta la pressione nel flaconcino di Lutathera, facilitando così il flusso di Lutathera nel catetere inserito nella vena periferica del paziente. Durante l'infusione si raccomanda di monitorare attentamente i parametri vitali del paziente. **1.** Nelle vene periferiche del paziente devono essere inseriti i due cateteri endovenosi in plastica, un catetere per braccio. **2.** I cateteri devono essere collegati ai set di infusione (uno per Lutathera, uno per la soluzione di aminoacidi). **3.** La premedicazione antiemetica deve essere somministrata almeno 30 minuti prima dell'inizio dell'infusione della soluzione di aminoacidi (vedere paragrafo 4.2). **4.** La somministrazione della soluzione di aminoacidi deve essere avviata 30 minuti prima dell'infusione di Lutathera, a una velocità di infusione tra 250 e 500 mL/h (secondo il volume). La soluzione di aminoacidi deve essere somministrata nell'arco di 4 ore. In caso di nausea severa o vomito durante l'infusione della soluzione di aminoacidi, è possibile somministrare un antiemetico di diversa classe farmacologica. **5.** La radioattività nel flaconcino di Lutathera deve essere misurata immediatamente prima dell'infusione utilizzando un sistema di misurazione della radioattività calibrato. **6.** L'infusione di Lutathera deve essere avviata 30 minuti dopo l'inizio dell'infusione della soluzione di aminoacidi, a una velocità di infusione di circa 400 mL/h (questa velocità di infusione è quella di riferimento; l'infusione deve essere avviata ad una velocità inferiore a <100 mL/h per i primi 5-10 minuti e deve essere in seguito aumentata in base allo stato delle vene del paziente). Lutathera deve essere somministrato per un periodo di tempo di 30 ± 10 minuti. Durante l'intero processo di infusione la pressione all'interno del flaconcino deve essere mantenuta costante. **7.** La somministrazione di Lutathera deve essere avviata aprendo prima la linea di tubo collegata alla vena periferica del paziente e poi aprendo il set di infusione collegato alla sacca di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL

(0,9%). L'altezza dell'asta portaflebo deve essere regolata per compensare qualsiasi aumento o riduzione della pressione all'interno della fiala. Se possibile, evitare di modificare la posizione del braccio del paziente (l'estrema flessione o estensione potrebbe comportare compressione della vena). **8.** Il flusso di Lutathera dal flaconcino al paziente deve essere monitorato durante tutto il corso dell'infusione. Poco dopo l'inizio dell'infusione, per verificare la presenza di Lutathera nel flusso sanguigno, si deve misurare l'emissione di radioattività sul torace del paziente con un contatore Geiger. I successivi controlli dell'emissione di radioattività devono essere eseguiti ogni 5 minuti circa a livello del torace e del flaconcino del paziente. Durante l'infusione, l'emissione di radioattività dal torace del paziente deve aumentare costantemente, viceversa quella del flaconcino di Lutathera deve diminuire. **9.** Per garantire la completa somministrazione, il flaconcino di Lutathera deve essere mantenuto sotto pressione. Il livello della soluzione nel flaconcino deve rimanere costante durante l'intera infusione. Il controllo visivo del livello della soluzione deve essere ripetuto durante la somministrazione, tramite controllo visivo diretto (quando si utilizza il contenitore PMMA) o utilizzando un paio di pinze per maneggiare il flaconcino quando viene utilizzato il contenitore di piombo fornito. **10.** L'infusione deve essere interrotta una volta verificato che la radioattività emessa dalla fiala resta stabile per diversi minuti (o dopo due misurazioni consecutive). Questo è l'unico parametro che consenta di determinare il completamento della procedura. Il volume della soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) necessaria al completamento dell'infusione può variare. **11.** L'attività totale somministrata è uguale all'attività nel flaconcino prima dell'infusione meno l'attività residua presente nel flaconcino dopo l'infusione. Le misurazioni devono essere condotte con un sistema di rilevamento calibrato. La seguente tabella riassume le procedure richieste durante il trattamento con Lutathera utilizzando il metodo per gravità:

Tabella 4. Procedura di somministrazione della soluzione antiemetica di aminoacidi e di Lutathera

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

Per le istruzioni sul medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 12. Per la preparazione del paziente, vedere il paragrafo 4.4. Per le raccomandazioni in caso di stravasamento, vedere il paragrafo 4.4. **4.3 CONTROINDICAZIONI** • Ipsersibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. • Gravidanza accertata o sospetta, ovvero qualora non possa essere esclusa una gravidanza (vedere il paragrafo 4.6). • Insufficienza renale con clearance della creatinina <30 mL/min. **4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO.** Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale. Per ogni paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata in rapporto al probabile beneficio. L'attività somministrata deve essere, in ogni caso, quella ragionevolmente più bassa possibile in grado di ottenere l'effetto terapeutico richiesto. Considerato il meccanismo di azione e il profilo di tollerabilità di Lutathera, si raccomanda di non iniziare il trattamento con Lutathera in pazienti negativi al recettore della somatostatina o con lesioni viscerali miste in base all'imaging del recettore della somatostatina. **Mielosoppressione.** A causa dei potenziali effetti indesiderati, la conta ematica deve essere monitorata al basale e durante il trattamento e fino alla risoluzione di eventuali tossicità (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con compromissione della funzione ematologica e i pazienti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia o radioterapia a fasci esterni (che abbia interessato più del 25% del midollo osseo) possono essere a un maggiore rischio di tossicità ematologica durante il trattamento con Lutathera. L'avvio del trattamento non è raccomandato nei pazienti con compromissione severa della funzione ematologica al basale (ad es. Hb <4,9 mmol/L o 8 g/dL, piastrine <75 g/L o 75 × 10³/mm³, o leucociti <2 g/L o 2.000/mm³) (ad eccezione della linfopenia). **Sindrome mielodisplastica e leucemia acuta.** Dopo il trattamento con Lutathera sono state osservate sindrome mielodisplastica (MDS) ad esordio tardivo e leucemia acuta (AL) (vedere paragrafo 4.8) verificate rispettivamente dopo circa 28 mesi (9 – 41) e dopo circa 55 mesi (32 – 125) dalla fine del trattamento. L'eziologia di tali neoplasie mieloidi secondarie correlate alla terapia (t-MNs) non è chiara. Sono stati ipotizzati come possibili fattori di rischio e/o fattori predittivi di MDS/AL, un'età >70 anni, la compromissione della funzionalità renale, la citopenia al basale, il numero di precedenti terapie, la progressiva esposizione ad agenti chemioterapici (specificamente agenti alchilanti) e le precedenti radioterapie. **Tossicità renale.** Poiché lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide viene quasi esclusivamente eliminato attraverso il sistema renale, è obbligatorio somministrare contemporaneamente una soluzione di aminoacidi contenente gli aminoacidi L-isina e L-arginina. La soluzione di aminoacidi contribuirà a ridurre il riassorbimento del lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide attraverso i tubuli prossimali, con conseguente riduzione significativa della dose di radiazioni renali (vedere paragrafo 4.2). Quando l'infusione concomitante di aminoacidi raccomandata è stata somministrata per un periodo di 4 ore, è stata riportata una riduzione media dell'esposizione renale alla radiazione di circa il 47%. Non è raccomandata una riduzione della quantità degli aminoacidi somministrati in caso di adattamento della dose di Lutathera. I pazienti devono essere incoraggiati a svuotare la vescica il più frequentemente possibile durante la somministrazione degli aminoacidi e nelle ore successive alla somministrazione. La funzionalità renale, determinata dalla creatinina sierica e dalla clearance calcolata della creatinina, deve essere valutata al basale, durante, e almeno, per il primo anno dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con compromissione renale al basale, o con anomalie morfologiche del tratto renale o urinario possono essere a maggior rischio di tossicità. Il trattamento con Lutathera non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina <40 mL/min (utilizzando la formula di Cockcroft Gault) al basale. Si raccomanda un più frequente monitoraggio della funzionalità renale in pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina >40 mL/min (vedere paragrafo 4.2). Per i pazienti con clearance della creatinina <50 mL/min deve inoltre essere considerato un aumento del rischio di iperkaliemia transitoria dovuto alla somministrazione della soluzione aminoacidica (vedere Avvertenze e precauzioni specifiche per la somministrazione concomitante di una soluzione aminoacidica nefroprotettiva). **Tossicità epatica.** Poiché molti pazienti avviati alla terapia con Lutathera presentano metastasi epatiche, può essere comune osservare pazienti con alterata funzionalità epatica al basale. I pazienti con metastasi epatiche o preesistente compromissione epatica in stadio avanzato possono essere maggiormente a rischio di epatotossicità a causa dell'esposizione alle radiazioni. Pertanto, durante il trattamento si consiglia di monitorare ALAT, ASAT, bilirubina e albumina (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con compromissione epatica al basale con bilirubinemia totale >3 volte il limite superiore di norma o albuminemia <30 g/L e protrombina ratio inferiore a <70%, devono essere trattati con Lutathera solo dopo un'attenta valutazione del beneficio/rischio (vedere paragrafo 4.2). **Nausea e vomito.** Per evitare la nausea e il vomito dovuti al trattamento, un bolo endovenoso di un antiemetico deve essere iniettato almeno 30 minuti prima di avviare l'infusione della soluzione di aminoacidi per raggiungere la piena efficacia antiemetica (vedere paragrafo 4.2). **Uso concomitante di analoghi della somatostatina.** La somatostatina e i suoi analoghi si legano in modo competitivo ai recettori della

somatostatina e possono interferire con l'efficacia di Lutathera (vedere paragrafo 4.5). **Crisi ormonali neuroendocrine.** Poiché possono verificarsi crisi dovute a eccessivo rilascio di ormoni o di sostanze bioattive dopo il trattamento con Lutathera, in alcuni casi deve essere considerato il monitoraggio attraverso il ricovero notturno dei pazienti (ad es., pazienti con scarso controllo farmacologico dei sintomi). In caso di crisi ormonali, i trattamenti raccomandati sono: somministrazione endovenosa di analoghi della somatostatina a dosi elevate, di corticosteroidi, di liquidi per via endovenosa, e la correzione dei disturbi elettrolitici nei pazienti con diarrea e/o vomito. **Sindrome da lisi tumorale.** Dopo la terapia con medicinali contenenti lutezio (¹⁷⁷Lu) sono stati segnalati casi di sindrome da lisi tumorale. I pazienti con una storia di insufficienza renale e un carico tumorale elevato presentano un rischio più elevato e devono essere trattati con maggiore cautela. La funzionalità renale e l'equilibrio elettrolitico devono essere valutati al basale e durante il trattamento. **Regole di radioprotezione.** Lutathera deve essere sempre infuso attraverso un catetere endovenoso inserito appositamente a tale scopo. Prima e durante l'infusione si deve verificare l'appropriata collocazione del catetere. Il paziente trattato con lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide deve essere tenuto lontano da altre persone durante la somministrazione e fino al raggiungimento dei limiti di emissione delle radiazioni previsti dalle leggi applicabili, solitamente entro 4-5 ore dopo la somministrazione del medicinale. Il medico di medicina nucleare deve stabilire quando il paziente può lasciare l'area controllata dell'ospedale, vale a dire il momento in cui l'esposizione alle radiazioni di terze parti non supera le soglie regolamentari. Dopo la somministrazione di Lutathera, il paziente deve essere incoraggiato a urinare il più frequentemente possibile. Nel giorno dell'infusione e in quello seguente, allo scopo di facilitare l'eliminazione del medicinale, i pazienti devono essere sollecitati a bere notevoli quantità di acqua (1 bicchiere ogni ora). Il paziente deve essere incoraggiato anche a defecare ogni giorno e, ove necessario, ad aiutarsi con lassativi. L'urina e le feci devono essere smaltite conformemente alle norme nazionali. A meno che non vi sia contaminazione cutanea del paziente dovuta, ad esempio, a fuoriuscite dal sistema di infusione o a incontinenza urinaria, non ci si attendono contaminazioni di radioattività della cute o della massa di materiale vomitato. Tuttavia, durante le normali cure mediche o gli esami con dispositivi medici o altri strumenti a contatto con la cute (ad es., elettrocardiogramma (ECG)), si consiglia di osservare misure di protezione base, come indossare guanti, applicare materiali/elettrodi prima di avviare l'infusione del radiofarmaco e sostituirli una volta terminate le misurazioni, e, infine, monitorare il livello di radioattività dell'apparecchiatura dopo l'uso. Prima di dimettere il paziente, il medico specialista in medicina nucleare deve spiegarli(e) le necessarie regole di radioprotezione a cui attenersi durante le interazioni con membri della famiglia e terzi, e le precauzioni generali che il paziente deve seguire durante le attività quotidiane dopo il trattamento (come indicato nel prossimo paragrafo e nel foglio illustrativo) per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni di altre persone. Nei 7 giorni successivi alla somministrazione di Lutathera, deve essere limitata la stretta vicinanza (meno di 1 metro) ad altre persone. Nel caso di bambini e/o donne in gravidanza, la stretta vicinanza (meno di 1 metro) dovrà essere limitata a meno di 15 minuti al giorno per un periodo di 7 giorni. I pazienti devono dormire in una camera da letto separata dalle altre persone per un periodo di 7 giorni in seguito all'infusione di Lutathera. I pazienti dovranno dormire in camere separate da bambini e/o donne incinte per 15 giorni. **Misure consigliate in caso di stravasamento.** Si devono indossare guanti impermeabili monouso. L'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente ed il dispositivo di somministrazione (catetere, ecc.) rimosso. Informare il medico specialista in medicina nucleare e il radiofarmacista. Tutti i materiali del dispositivo di somministrazione devono essere conservati per potere misurare la radioattività residua, l'attività effettivamente somministrata, ed infine deve essere determinata la dose assorbita. L'area di stravasamento deve essere delimitata con una penna indelebile e, se possibile, se ne deve fare una foto. Inoltre, si raccomanda di registrare il tempo e il volume stimato dello stravasamento. Per continuare l'infusione di Lutathera, è obbligatorio utilizzare un nuovo catetere, eventualmente inserendolo in un accesso venoso controlaterale. Nessun medicinale supplementare può essere somministrato omolateralmente alla sede dello stravasamento. Al fine di accelerare la dispersione del medicinale e prevenire la sua stagnazione nei tessuti, si raccomanda di aumentare il flusso sanguigno elevando il braccio interessato. A seconda del caso, deve essere presa in considerazione l'aspirazione del liquido di stravasamento, un'iniezione di lavaggio con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), o l'applicazione di compresse calde o di un impacco caldo al sito di infusione per accelerare la vasodilatazione. Si devono trattare eventuali sintomi, in particolare l'infiammazione e/o il dolore. A seconda della situazione, il medico specialista in medicina nucleare deve informare il paziente circa i rischi connessi alle lesioni da stravasamento e fornire suggerimenti circa i possibili trattamenti e le necessarie esigenze di follow-up. L'area di stravasamento deve essere controllata fino alla dimissione del paziente dall'ospedale. A seconda della gravità dello stravasamento, l'evento deve essere dichiarato come reazione avversa. **Pazienti con incontinenza urinaria.** Onde evitare la dispersione di

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

Pazienti con metastasi cerebrali. Poiché non sono disponibili dati di efficacia per i pazienti con metastasi cerebrali note, in tali pazienti deve essere valutato caso per caso il rapporto beneficio/rischio. **Neoplasie secondarie maligne.** L'esposizione a radiazioni ionizzanti è collegata all'induzione del cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. La dose di radiazioni risultante dall'esposizione terapeutica può determinare una maggiore incidenza di cancro e di mutazioni geniche. In tutti i casi è necessario garantire che i rischi dovuti all'esposizione alle radiazioni siano inferiori a quelli derivati dalla malattia stessa. **Altri pazienti con fattori di rischio.** I pazienti con una delle seguenti condizioni sono più inclini a sviluppare reazioni avverse. Pertanto, si raccomanda una maggior frequenza nel monitoraggio di tali pazienti durante il trattamento. In caso di tossicità modificante la dose, fare riferimento alla Tabella 3.

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

Avvertenze speciali. Questo medicinale contiene fino a 3,5 mmol (81,1 mg) di sodio per dose, equivalente a 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Per le precauzioni relative al rischio ambientale, vedere paragrafo 6.6.

Avvertenze e precauzioni specifiche per la somministrazione concomitante di una soluzione aminoacidica nefroprotettiva. Iperkaliemia. Nei pazienti in trattamento con arginina e lisina può verificarsi un aumento transitorio dei livelli sierici di potassio, che solitamente rientrano nell'intervallo di normalità entro 24 ore dall'inizio dell'infusione di aminoacidi. I livelli sierici di potassio devono essere valutati prima di ogni trattamento con soluzioni aminoacidiche. In caso di iperkaliemia, verificare l'anamnesi del paziente per iperkaliemia e le terapie concomitanti. L'iperkaliemia deve conseguentemente essere corretta prima di iniziare l'infusione. In caso di preesistente iperkaliemia clinicamente significativa, un secondo monitoraggio deve confermare che l'iperkaliemia è stata corretta con successo, prima dell'infusione di aminoacidi. Il paziente deve essere strettamente monitorato per segni e sintomi di iperkaliemia, ad es. dispnea, debolezza, intorpidimento, dolore toracico e manifestazioni cardiache (anomalie di conduzione e aritmie cardiache). Deve essere eseguito un elettrocardiogramma (ECG) prima di dimettere il paziente. Durante l'infusione devono essere monitorati i parametri vitali indipendentemente dai livelli sierici basali di potassio. Il giorno dell'infusione i pazienti devono essere istruiti a bere notevoli quantità di acqua (almeno 1 bicchiere ogni ora) per rimanere idratati e facilitare l'escrezione di potassio sierico in eccesso. Nel caso in cui i sintomi di iperkaliemia si sviluppino durante l'infusione di aminoacidi, devono essere adottate le opportune misure correttive. In caso di iperkaliemia severa sintomatica, deve essere considerata la sospensione dell'infusione della soluzione aminoacidica, considerando il rapporto beneficio/rischio tra la protezione renale e l'iperkaliemia acuta.

Insufficienza cardiaca. A causa delle potenziali complicazioni cliniche legate al sovraccarico di liquidi, si deve prestare cautela nell'uso di arginina e lisina in pazienti con insufficienza cardiaca severa definita di grado III o IV secondo la classificazione della NYHA (New York Heart Association). I pazienti con insufficienza cardiaca severa definita di grado III o IV secondo la classificazione della NYHA devono essere trattati solo dopo un'attenta valutazione del beneficio/rischio, tenendo conto del volume e dell'osmolalità della soluzione di aminoacidi.

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

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME D'INTERAZIONE. La somatostatina ed i suoi analoghi si legano competitivamente ai recettori della somatostatina e possono interferire con l'efficacia di Lutathera. Pertanto, nei 30 giorni precedenti alla somministrazione di questo medicinale, deve essere evitata la somministrazione di analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione. Se necessario, i pazienti possono essere trattati con analoghi della somatostatina a breve durata d'azione almeno fino a 24 ore prima della somministrazione di Lutathera. Sussistono evidenze a favore della capacità dei corticosteroidi di indurre sottoregolazione dei recettori SST2. Pertanto, come misura cautelativa devono essere evitate ripetute somministrazioni di alte dosi di glucocorticosteroidi durante il trattamento con Lutathera. Nei pazienti con storia di uso cronico di glucocorticosteroidi si deve valutare attentamente la presenza di una sufficiente espressione del

recettore della somatostatina. Non è nota l'esistenza di interazioni tra i glucocorticosteroidi usati in modo intermittente per la prevenzione di nausea e vomito durante la somministrazione di Lutathera. Pertanto, l'uso di glucocorticosteroidi come trattamento antiemetico preventivo deve essere evitato. Nell'eventualità in cui precedenti trattamenti contro nausea e vomito siano insufficienti, potrà essere somministrata una singola dose di corticosteroidi, ciò a condizione che la somministrazione non avvenga prima dell'inizio dell'infusione di Lutathera o entro l'ora successiva alla sua conclusione. L'assenza di inibizione o significativa induzione degli enzimi CYP450 umani e l'assenza di specifica interazione con la glicoproteina-P (trasportatore di efflusso), come pure con i trasportatori OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, e BCRP emerse negli studi pre-clinici, suggerisce una bassa probabilità di lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide di causare altre significative interazioni farmaco-farmaco.

4.6 FERTILITÀ, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO. Donne in età fertile. Quando è prevista la somministrazione di radiofarmaci ad una donna potenzialmente fertile, è importante determinarne l'eventuale stato di gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza fino a prova contraria. In caso di dubbio circa il potenziale stato di gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), alla paziente devono essere proposte tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili). Prima dell'uso del lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide, deve essere escluso un eventuale stato di gravidanza con un test adeguato/validato.

Contracezione nei maschi e nelle femmine. Lutathera può causare malformazioni fetali quando somministrato a donne in gravidanza. Durante il trattamento con Lutathera, e per un periodo minimo di 6 mesi successivo alla fine del trattamento, devono essere adottate appropriate misure finalizzate a evitare gravidanze; ciò vale per pazienti di entrambi i sessi.

Gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla funzione riproduttiva animale con lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide. Le procedure con radionuclidi eseguite su donne in stato di gravidanza comportano l'assorbimento di dosi di radiazioni anche per il feto. A causa del rischio associato alla radiazione ionizzante, l'uso di Lutathera è controindicato durante la gravidanza, accertata o sospetta, o quando lo stato di gravidanza non sia stato comunque escluso (vedere paragrafo 4.3). Le donne in gravidanza devono essere avvisate dei rischi per il feto. **Allattamento.** Non è noto se lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide venga escreto nel latte materno. Non si può escludere un rischio dovuto alle radiazioni ionizzanti per i lattanti. Durante il trattamento con questo medicinale deve essere evitato l'allattamento con latte materno. Se il trattamento con Lutathera durante l'allattamento con latte materno è necessario, il bambino deve essere prima svezzato.

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

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI. Lutathera non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, prima di porsi alla guida o di utilizzare macchinari, si devono considerare le condizioni generali del paziente ed eventuali reazioni avverse al trattamento.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI. Riepilogo del profilo di sicurezza. Il profilo di sicurezza complessivo di Lutathera si basa sui dati raccolti nei pazienti sottoposti a studi clinici (studio NETTER-1 di fase III e studio Erasmus di fase I/II in pazienti olandesi) e da programmi di uso compassionevole. Le reazioni avverse più comuni nei pazienti che ricevono il trattamento con Lutathera sono state la nausea e il vomito, insorti all'inizio della infusione, rispettivamente nel 58,9% e nel 45,5% dei pazienti. La causalità di nausea/vomito è confusa dall'effetto emetico dell'infusione concomitante di aminoacidi somministrata per la protezione renale. A causa della tossicità midollare di Lutathera, le reazioni avverse più attese sono state quelle correlate a tossicità ematologica: trombocitopenia (25%), linfopenia (22,3%), anemia (13,4%), pancitopenia (10,2%). Altre reazioni avverse molto comuni includono affaticamento (27,7%) e diminuzione dell'appetito (13,4%).

Elenco tabellare delle reazioni avverse. Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 5 in base alla frequenza e alla Classificazione per sistemi e organi (SOC – System Organ Class) secondo MedDRA. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune (≥1/10), comune (da ≥1/100 a <1/10), non comune (da ≥1/1000 a <1/100), rara (da ≥1/10.000 a <1/1.000), molto rara (<1/10.000), e non nota (non stimabile dai dati disponibili).

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

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

Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del sistema nervoso		Capogiro Disgeusia Mal di testa ¹⁰ Letargia Sincope	Formicolio Encefalopatia epatica Parestesia Parosmia Sonnolenza Compressione del midollo spinale
Patologie dell'occhio			Patologie dell'occhio
Disturbi dell'orecchio e del labirinto			Vertigine
Patologie cardiache		Elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT	Fibrillazione atriale Palpitazioni Infarto miocardico Angina pectoris Shock cardiogeno
Patologie vascolari		Iperensione ⁷ Arrossamento cutaneo Vampate di calore Ipotensione	Vasodilatazione Estremità fredde Pallore Ipotensione ortostatica Flebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Dolore orofaringeo Versamento pleurico Aumento dell'espettorato Sensazione di soffocamento
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Distensione addominale Diarrea Dolore addominale Costipazione Dolore addominale superiore Dispepsia Gastrite	Bocca secca Flatulenza Ascite Dolore gastrointestinale Stomatite Ematochezia Fastidio addominale Blocco intestinale Colite Pancreatite acuta Emorragia rettale Melena Dolore addominale inferiore Ematemesi Ascite emorragica Ileo
Patologie epatobiliari		Iperbilirubinemia ⁹	Diminuzione degli enzimi pancreatici Lesione epatocellulare Colestasi Congestione epatica Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia	Eruzione cutanea Secchezza della cute Gonfiore del viso Iperidrosi Prurito diffuso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico ⁸ Spasmo muscolare	
Patologie renali e urinarie		Danno renale acuto Ematuria Insufficienza renale Proteinuria	Leucocituria Incontinenza urinaria Diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare Malattia renale Insufficienza prerenale acuta Compromissione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ¹	Reazione al sito di iniezione ¹¹ Edema periferico Dolore al sito di somministrazione Brividi Sindrome simil-influenzale	Massa al sito di iniezione Fastidio al torace Dolore toracico Piressia Malessere Dolore Morti Sensazioni anomale
Esami diagnostici		Aumento della creatinemia Aumento di GGT* Aumento di ALAT** Aumento di ASAT*** Aumento di ALP**** ematica	Diminuzione della potassiemia Aumento dell'uremia Aumento dell'emoglobina glicosilata Diminuzione dell'ematocrito Proteinuria Dimagrimento Aumento della creatinfosfochinasi ematica Aumento della lattato deidrogenasi ematica Catecolamine ematiche Aumento della proteina c-reattiva
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Frattura della clavicola
Procedure mediche e chirurgiche		Trasfusione	Drenaggio della cavità addominale Dialisi Inserimento di sondino gastrointestinale Posizionamento di stent Drenaggio di ascesso Prelievo di midollo osseo Polipectomia
Circostanze sociali			Disabilità fisica

¹ Include astenia e affaticamento; ² Include trombocitopenia e diminuzione della conta delle piastrine; ³ Include linfopenia e diminuzione della conta dei linfociti; ⁴ Include anemia e diminuzione dell'emoglobina; ⁵ Include leucopenia e diminuzione dei leucociti; ⁶ Include neutropenia e diminuzione della conta dei neutrofili; ⁷ Include ipertensione e crisi ipertensiva; ⁸ Include artralgia, dolore delle estremità, mal di schiena, dolore osseo, dolore al fianco, dolore muscoloscheletrico del torace e dolore al collo; ⁹ Include aumento della bilirubinemia e iperbilirubinemia; ¹⁰ Include mal di testa ed emicrania; ¹¹ Include reazione al sito di iniezione, ipersensibilità al sito di iniezione, indurimento del sito di iniezione, gonfiore del sito di iniezione

* Gamma-glutamyltransferasi; ** Alanina aminotransferasi; *** Aspartato aminotransferasi; **** Fosfatasi alcalina

Descrizione delle reazioni avverse selezionate. Tossicità del midollo osseo. La tossicità del midollo osseo (mielo-/ematossicità) si è manifestata con riduzioni reversibili/transitorie delle conte ematiche di tutte le linee linfocitarie (citopenie in tutte le combinazioni, vale a dire pancitopenia, bicitopenia, monocitopenia isolata - anemia, neutropenia, linfocitopenia e trombocitopenia). Nonostante sia stata riportata una significativa deplezione selettiva delle cellule B, dopo la radioterapia recettoriale con peptidi marcati (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy*, PRRT) non è stato osservato alcun aumento del tasso di incidenza delle complicanze infettive. A seguito del trattamento con Lutathera, sono stati segnalati casi di patologie ematologiche irreversibili, vale a dire neoplasie ematiche premaligne e maligne (sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta). **Nefrotossicità.** Lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide viene escreto dal rene. Il progressivo deterioramento a lungo termine della funzione di filtrazione glomerulare dimostrata negli studi clinici, conferma che la nefropatia correlata a Lutathera è una patologia renale cronica che si sviluppa progressivamente per mesi o anni dopo l'esposizione. Prima del trattamento con Lutathera nei pazienti con compromissione renale da lieve e moderata, si raccomanda di valutare il rapporto beneficio/rischio individuale. Per ulteriori dettagli, vedere i paragrafi 4.2 (Tabella 3) e 4.4. L'uso di Lutathera è controindicato in pazienti con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 4.3). **Crisi ormonali.** Raramente sono state osservate crisi ormonali correlate al rilascio di sostanze bioattive (probabilmente dovute a lisi di cellule tumorali neuroendocrine), che comunque si sono risolte dopo adeguato trattamento medico (paragrafo 4.4). **Segnalazione di reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 SOVRADOSAGGIO.** Poiché questo medicinale viene fornito come prodotto a "singola dose" e "pronto all'uso" contenente una quantità di radioattività predefinita, il sovradosaggio con Lutathera è improbabile. In caso di sovradosaggio è prevedibile un aumento della frequenza delle reazioni avverse correlate a radiotossicità. In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni con Lutathera, ove possibile, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta stimolando l'escrezione corporea del radionuclide tramite diuresi forzata e frequente svuotamento della vescica nel corso delle prime 48 ore dopo l'infusione. In tali circostanze, è utile calcolare l'effettiva dose applicata. Ogni settimana, nelle successive 10 settimane, devono essere effettuati i seguenti controlli: • Monitoraggio ematologico: globuli bianchi, piastrine ed emoglobina • Monitoraggio ematochimico: creatinina e glicemia sieriche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE. Categoria farmacoterapeutica: Altri radiofarmaci terapeutici, codice ATC: V10XX04. **Meccanismo d'azione.** Lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide ha un'alta affinità per i recettori di sottotipo 2 (sst2) della somatostatina. Si lega alle cellule maligne che sovraesprimono i recettori sst2. Lutathera (^{177}Lu) è un radionuclide a emissione β^- con profondità massima di penetrazione nel tessuto di 2,2 mm (profondità media di penetrazione 0,67 mm), sufficiente per uccidere cellule tumorali target con limitato effetto sulle cellule normali vicine. **Effetti farmacodinamici.** Alla concentrazione utilizzata (circa 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in totale, sia per la forma libera sia per quella marcata), il peptide oxodotretotide non esercita alcun effetto farmacodinamico clinicamente rilevante. **Efficacia e sicurezza clinica.** Lo studio NETTER 1 di fase III, uno studio multicentrico stratificato, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, controllato con comparatore attivo, ha confrontato il trattamento con Lutathera (4 dosi da 7.400 MBq ogni 8 settimane), co somministrato con una soluzione di amminoacidi più la migliore terapia di supporto (BSC; 30 mg di octreotide a rilascio a lunga durata [LAR] ogni 4 settimane per il controllo dei sintomi, sostituito da octreotide a rilascio a breve durata negli intervalli di 4 settimane prima della somministrazione di Lutathera) per la dose elevata di (LAR) (60 mg ogni 4 settimane) in pazienti con tumori carcinoidi dell'intestino medio, progressivi, inoperabili, positivi al recettore della somatostatina. L'endpoint primario dello studio è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata secondo criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST 1.1), basata su una valutazione radiologica indipendente. Gli endpoint secondari hanno incluso tasso di risposta obiettiva (ORR), sopravvivenza globale (OS), tempo alla progressione tumorale (TTP), sicurezza e tollerabilità del medicinale, e qualità della vita (QoL). Duecentoventinove (229) pazienti sono stati randomizzati per ricevere Lutathera (n = 116) o una dose elevata di octreotide LAR da 60 mg (n = 113). Dati demografici, pazienti e caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i gruppi, con un'età mediana di 64 anni e 82,1% di pazienti caucasici nella popolazione generale. Al momento dell'analisi statistica della PFS finale secondo protocollo (data di cut-off 24 luglio 2015), il numero di progressioni della malattia o di decessi confermati centralmente è stato di 21 eventi nel braccio Lutathera e di 70 eventi nel braccio octreotide LAR (Tabella 6). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata significativamente diversa ($p < 0,0001$) tra i gruppi in trattamento. Al momento dell'analisi, non è stata raggiunta la mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) per Lutathera, mentre quello per octreotide LAR è stata di 8,5 mesi. Il rischio relativo per Lutathera è stato di 0,18 (IC 95%: 0,11 - 0,29), indicando una riduzione dell'82% del rischio di progressione della malattia o morte per un paziente in trattamento con Lutathera rispetto a octreotide LAR.

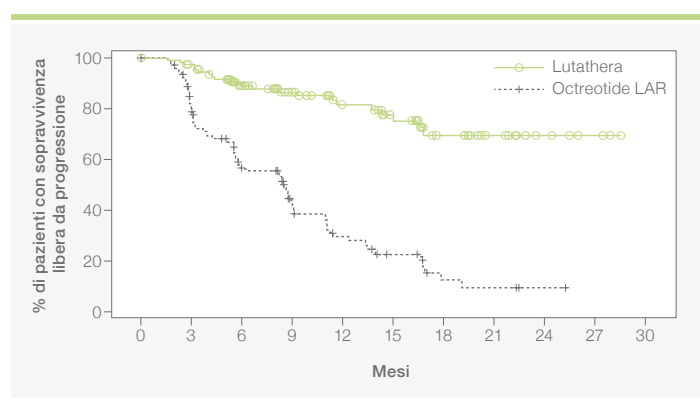
Tabella 6. Sopravvivenza libera da progressione (PFS) osservata nello studio NETTER-1 di fase III in pazienti con carcinoma progressivo dell'intestino medio – data di cut-off 24 luglio 2015 (set di analisi completo [Full Analysis Set, FAS], N=229)

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

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

Il grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (PFS) per il set di analisi completo (FAS) alla data di cut-off 24 luglio 2015 è riportato in Figura 3.

Figura 3. Curve Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) di pazienti con carcinoma progressivo dell'intestino medio – data di cut-off 24 luglio 2015 (studio NETTER-1 di fase III; FAS, N=229)



Alla data di cut-off per l'analisi statistica post-hoc (30 giugno 2016), il numero di progressioni o di decessi correlati alla malattia e confermati centralmente è stato di 30 eventi nel braccio con Lutathera e di 78 eventi nel braccio con octreotide LAR (Tabella 7). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) ha differito significativamente ($p < 0,0001$) tra i gruppi di trattamento. Il valore mediano di sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stato di 28,4 mesi per Lutathera e di 8,5 mesi per octreotide LAR. Il rischio relativo per Lutathera è stato di 0,21 (95% IC: 0,14 - 0,33), indicando con ciò una riduzione del 79% del rischio di progressione della malattia o di morte per un paziente in trattamento con Lutathera rispetto a octreotide LAR.

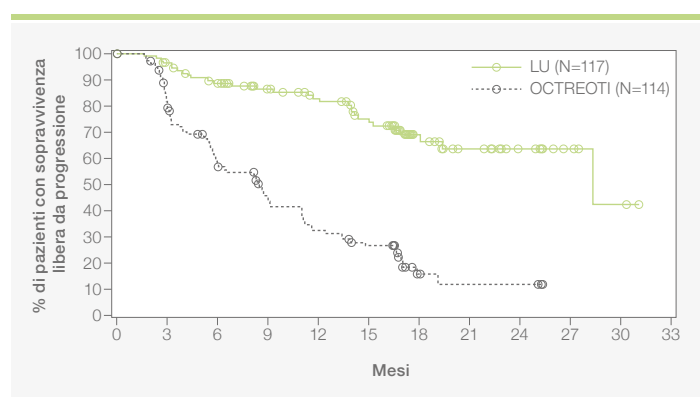
Tabella 7. Sopravvivenza libera da progressione (PFS) osservata nello studio di fase III NETTER-1 in pazienti con carcinoma progressivo dell'intestino medio – data di cut-off 30 giugno 2016 (set di analisi completo [FAS], N=231)

	Trattamento	
	Lutathera	Octreotide LAR
N	117	114
Pazienti con eventi	30	78
Pazienti censiti	87	36
Mediana mesi (IC 95%)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valore-p del test dei ranghi logaritmici	<0,0001	
Rischio relativo (IC 95%)	0,214 (0,139; 0,331)	

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

Il grafico di Kaplan-Meier relativo al set di analisi completo (FAS) alla data di cut-off del 30 giugno 2016 è riportato in Figura 4.

Figura 4. Curve Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) di pazienti con carcinoma progressivo dell'intestino medio – data di cut-off 30 giugno 2016 (studio di fase III NETTER-1; FAS, N=231)



Riguardo alla sopravvivenza globale (OS), al momento dell'analisi *ad interim* (24 luglio 2015) sono stati registrati 17 decessi nel braccio con Lutathera e 31 decessi nel braccio con octreotide LAR a 60 mg. Il rischio relativo è stato di 0,459 a favore di Lutathera, che però non ha raggiunto il livello di significatività per l'analisi *ad interim* (Rischio relativo [HR] 99,9915% IC: 0,140, 1,506). Il valore mediano di sopravvivenza globale (OS) è stato di 27,4 mesi nel braccio con octreotide LAR, mentre non è stato raggiunto nel braccio con Lutathera. Un aggiornamento condotto a distanza di circa un anno (30 giugno 2016) ha mostrato una tendenza simile, con 28 decessi nel braccio con Lutathera e 43 nel braccio con octreotide LAR a 60 mg, un rischio relativo (HR) di 0,536, e una sopravvivenza globale (OS) mediana di 27,4 mesi nel braccio con octreotide LAR e ancora non raggiunto nel braccio con Lutathera. L'analisi finale di sopravvivenza globale (OS) è prevista dopo 158 decessi cumulativi. La qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) è stata valutata tramite il questionario sulla qualità della vita dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro (EORTC QLQ-C30) (strumento generico) e il relativo modulo per i tumori neuroendocrini (EORTC QLQ-GI.NET-21). I risultati indicano un miglioramento generale della qualità della vita correlata alla salute complessiva fino a 84 settimane nei pazienti in trattamento con Lutathera rispetto ai pazienti con Octreotide LAR. Lo studio Erasmus di fase I/II è stato uno studio in aperto, monocentrico, a braccio singolo per valutare l'efficacia di Lutathera (7.400 MBq somministrati per 4 volte ogni 8 settimane) in co somministrazione con una soluzione di amminoacidi in pazienti con tumori positivi al recettore della somatostatina. L'età media dei pazienti arruolati nello studio è stata di 60 anni.

La maggior parte dei pazienti era di nazionalità olandese (811), mentre i restanti (403) provenivano da vari Paesi europei e non europei. L'analisi principale è stata condotta su 811 pazienti olandesi con diversi tipi tumorali positivi al recettore della somatostatina. Il tasso di risposta obiettivo (ORR) (che include la risposta completa (CR) e la risposta parziale (PR) secondo i

criteri di RECIST) e la durata della risposta (DoR) relativi al set di analisi completo (FAS) della popolazione olandese con NET gastroenteropancreatici (GEP) e bronchiali (360 pazienti), e per tipo di tumore, sono presentati in Tabella 8.

Tabella 8. Migliore risposta, tasso di risposta obiettivo (ORR) e durata della risposta (DoR) osservati nello studio Erasmus di fase I/II nei pazienti olandesi con NET GEP e bronchiali (FAS, N = 360)

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

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

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

Il valore mediano complessivo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) per il set d'analisi completo (FAS) della popolazione olandese con NET GEP e bronchiali (360 pazienti), e per tipo di tumore, sono riportati in Tabella 9.

Tabella 9. Sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS) osservate nello studio Erasmus di fase I/II nei pazienti olandesi con NET GEP e bronchiali (FAS, N = 360)

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

PFS = sopravvivenza libera dalla progressione; OS = sopravvivenza globale

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

Nello studio Erasmus di fase I/II 188 pazienti (52%) hanno ricevuto e 172 (48%) non hanno ricevuto la terapia concomitante con octreotide LAR durante il trattamento con Lutathera. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa della sopravvivenza libera da progressione (PFS) tra il sottogruppo di pazienti che non ha ricevuto octreotide LAR (25,4 mesi [IC 95% 22,8 – 30,6]) rispetto al sottogruppo che ha ricevuto il trattamento concomitante con octreotide LAR (30,9 mesi [IC 95% 25,6 – 34,8]) ($p = 0,747$). **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lutathera in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di NET-GEP (eccetto per neuroblastoma, neuroganglioglioma, e feocromocitoma). Vedere paragrafo 4.2. **5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE. Assorbimento.** Il medicinale viene somministrato per via endovenosa ed è immediatamente e completamente biodisponibile. **Captazione da parte degli organi.** Dopo 4 ore dalla somministrazione, il profilo di distribuzione di lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide mostra una rapida captazione in reni, lesioni tumorali, fegato, milza, e, in alcuni pazienti, in ipofisi e tiroide. La co-somministrazione di una soluzione di aminoacidi riduce la captazione renale, migliorando l'eliminazione della radioattività (vedere paragrafo 4.4). Studi di biodistribuzione mostrano che lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide viene rapidamente eliminato dal torrente ematico. Un'analisi effettuata sul plasma umano per determinare l'entità del legame con le proteine plasmatiche di un composto non radioattivo (lutezio [^{175}Lu] oxodotretotide) ha mostrato che circa il 50% del composto è legato alle proteine plasmatiche. Non è stata osservata transchelazione di lutezio da lutezio (^{175}Lu) oxodotretotide nelle proteine sieriche. **Biotrasformazione.** Esiste l'evidenza proveniente dall'analisi di campioni di urina di 20 pazienti inclusi nel sub-studio di dosimetria, farmacocinetica e ECG dello studio NETTER-1 di fase III, che lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide viene scarsamente metabolizzato e che viene principalmente escreto come composto intatto attraverso la via renale. Le analisi di cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) su campioni di urina raccolti fino a 48 ore dopo l'infusione hanno mostrato che la purezza radiochimica di lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide è prossima a 100% nella maggior parte dei campioni analizzati (con il più basso grado di purezza radiochimica maggiore di 92%), con ciò indicando che il composto viene eliminato con le urine essenzialmente come composto intatto. Tale evidenza conferma quanto precedentemente osservato nello studio Erasmus di fase I/II, in cui l'analisi di HPLC di un campione di urina raccolto 1 ora dopo la somministrazione di lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide da un paziente che stava ricevendo 1,85 MBq di lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide, ha evidenziato che la principale aliquota del composto (91%) è stata escreta intatta. Tali evidenze sono supportate dai dati del metabolismo *in vitro* in epatociti umani, nei quali non si è osservata alcuna degradazione metabolica di lutezio (^{175}Lu) oxodotretotide. **Eliminazione.** In base ai dati raccolti durante gli studi Erasmus di fase I/II e NETTER-1 di fase III, lutezio (^{177}Lu) oxodotretotide viene primariamente eliminato per escrezione renale: circa il 60% del medicinale viene eliminato con le urine entro 24 ore, e circa il 65% entro 48 ore dalla somministrazione. **Pazienti anziani.** Non è stato determinato il profilo farmacocinetico nei pazienti anziani (≥ 75 anni). Nessun dato disponibile. **5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA.** Gli studi tossicologici sui ratti hanno dimostrato che una singola iniezione endovenosa fino a 4.550 MBq/kg è stata ben tollerata senza occorrenza di decessi. Testando il composto freddo (lutezio [^{175}Lu] oxodotretotide non radioattivo) dopo singola iniezione endovenosa in ratti e cani a dose fino a 20.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ratti) e 3.200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (cani), il composto è risultato ben tollerato in entrambe le specie senza occorrenza di decessi. Non è stata osservata tossicità con quattro somministrazioni ripetute, una ogni 2 settimane, del componente freddo alla dose di 1.250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nei ratti e di 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nei cani. Questo medicinale non è destinato alla somministrazione regolare o continuativa. Non sono stati condotti studi di mutagenicità né studi di carcinogenesi a lungo termine. I dati non clinici relativi al componente freddo (lutezio

[^{175}Lu] oxodotretotide non radioattivo) basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta e genotossicità, non hanno rivelato specifici rischi per gli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI. Acido acetico; Sodio acetato; Acido gentisico; Acido ascorbico; Acido pentetico; Sodio cloruro; Sodio idrossido; Acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 INCOMPATIBILITÀ.** Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 4.2. **6.3 PERIODO DI VALIDITÀ.** 72 ore dalla data e ora di calibrazione. **6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE.** Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per la protezione anti-radiazioni ionizzanti (schermatura di piombo). La conservazione dei radiofarmaci deve essere conforme alle normative nazionali sui materiali radioattivi. **6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE.** Flaconcino di vetro Tipo I, incolore, chiuso con un tappo in gomma bromobutile e sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene un volume che varia da 20,5 a 25,0 mL di soluzione, corrispondente a un'attività di 7.400 MBq alla data e ora di infusione. Il flaconcino è racchiuso all'interno di un contenitore in piombo per la schermatura protettiva. **6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE.** Solo per uso singolo. **Avvertenze generali.** I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato e in strutture cliniche appositamente designate. La ricezione, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni delle autorità competenti. I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare le norme di radioprotezione e i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate adeguate precauzioni di asepsi. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12. Se, in qualsiasi momento durante la preparazione di questo medicinale viene compromessa l'integrità del contenitore e del flaconcino, il prodotto non deve essere utilizzato. Le procedure di somministrazione devono essere condotte in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatoria un'adeguata schermatura. Durante la manipolazione del medicinale è necessario indossare guanti impermeabili e adottare le opportune tecniche di asepsi. La somministrazione di radiofarmaci pone rischi per altre persone derivanti dall'irradiazione all'esterno o da versamento di urine, vomito, ecc. Pertanto, devono essere adottate le precauzioni di protezione dalle radiazioni previste dalle normative nazionali. I tassi di dosaggio di superficie e la dose accumulata dipendono da molti fattori. Le rilevazioni di radioattività sul sito di lavoro e durante le procedure sono di importanza critica e devono essere condotte per determinare in modo più preciso e istruttivo la dose complessiva al personale. Il personale sanitario deve limitare il tempo di stretta vicinanza con pazienti sottoposti a iniezione di Lutathera. È consigliabile utilizzare sistemi monitor per monitorare i pazienti. Considerata la emivita di (^{177}Lu), è particolarmente raccomandato evitare contaminazioni interne. È necessario utilizzare guanti protettivi di alta qualità (lattice/nitrile) onde evitare qualsiasi contatto diretto con il radiofarmaco (flaconcino/siringa). Per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni, rispettare sempre i principi di tempo, distanza e schermatura (riducendo la manipolazione del flaconcino e utilizzando il materiale già fornito dal produttore). Questa preparazione può indurre una dose di radiazioni relativamente elevata nella maggior parte dei pazienti. La somministrazione di 7.400 MBq può costituire un rischio significativo per l'ambiente. In rapporto al livello di attività somministrata, tutto ciò può rappresentare motivo di preoccupazione per i famigliari più prossimi dei pazienti sottoposti a trattamento o, in generale, per ogni altra persona, pertanto devono essere rispettate le norme di radioprotezione (paragrafo 4.4). Al fine di evitare contaminazioni, devono essere adottate opportune precauzioni in conformità alle normative nazionali riguardanti l'attività eliminata dai

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Francia

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

EU/1/17/1226/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

21 gennaio 2021

11. DOSIMETRIA

Le seguenti conclusioni sul trattamento con Lutathera sono state determinate dalle valutazioni della dosimetria delle radiazioni eseguite negli studi clinici: • L'organo critico è il midollo osseo, tuttavia, con la dose raccomandata cumulativa di Lutathera di 29.600 MBq (4 somministrazioni di 7.400 MBq), non è stata osservata alcuna correlazione tra la tossicità ematologica e la radioattività totale somministrata o la dose assorbita dal midollo osseo sia nello studio Erasmus di fase I/II che nello studio NETTER-1 di fase III. • Il rene non è un organo critico se viene condotta una co-infusione di un'appropriata soluzione di amminoacidi. Complessivamente, i risultati di analisi dosimetrica condotti nel sub-studio di dosimetria dello studio NETTER-1 di fase III e nello studio Erasmus di fase I/II sono coerenti tra loro e indicano che il regime di dosaggio di Lutathera (4 somministrazioni di 7.400 MBq) è sicuro.

Tabella 10. Dose assorbita stimata di lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide nello studio NETTER-1 di fase III (output Olinda)

Organo	Dose assorbita dall'organo (mGy/MBq) (n = 20)	
	Media	Deviazione standard (SD)
Ghiandole surrenali	0,04	0,02
Cervello	0,03	0,02
Mammelle	0,03	0,01
Parete della colecisti	0,04	0,02
Parete del tratto inferiore dell'intestino crasso	0,03	0,02
Intestino tenue	0,03	0,02
Parete gastrica	0,03	0,02
Parete del tratto superiore dell'intestino crasso	0,03	0,02
Parete cardiaca	0,03	0,02
Reni	0,65	0,29
Fegato	0,49	0,62
Polmoni	0,03	0,01
Muscolo	0,03	0,02
Ovaie**	0,03	0,01
Pancreas	0,04	0,02
Midollo rosso	0,03	0,03
Osteoblasti	0,15	0,27
Cute	0,03	0,01
Milza	0,85	0,80
Testicoli*	0,03	0,02
Timo	0,03	0,02
Tiroide	0,03	0,02
Parete della vescica	0,45	0,18
Utero**	0,03	0,01
Corpo intero	0,05	0,03

* n=11 (solo pazienti maschi); ** n=9 (solo pazienti femmine)

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

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Controllo qualità. Prima dell'uso, la soluzione deve essere controllata visivamente per verificare eventuali danni o contaminazioni, e si devono utilizzare solo soluzioni limpide prive di particelle visibili. L'ispezione visiva deve essere condotta sotto schermatura di protezione anti-radiazioni. Il flaconcino non deve essere aperto. Se, in qualsiasi momento durante la preparazione di questo medicinale, venisse compromessa l'integrità del flaconcino, il prodotto non deve essere utilizzato. Prima dell'infusione deve essere misurata la quantità di radioattività nel flaconcino utilizzando un adeguato sistema di calibrazione della radioattività per confermare che l'effettiva quantità di radioattività da somministrare corrisponda a quella prevista al tempo di infusione. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (vedere paragrafo 6.6). Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



A Novartis Company

LUTATHERA 370 MBq/ml
soluzione per infusione, uso endovenoso
1 flaconcino 20,5 – 25 ml
AIC 045677010
Prezzo ex-factory: € 18.500,00
Prezzo al pubblico: € 30.532,40
Classificazione ai fini della fornitura: OSP
Classe di rimborsabilità: H