



Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. **Nota importante:** antes de prescrever consulte o Resumo das Características do Medicamento. **NOME DO MEDICAMENTO:** Lutathera 370 MBq/ml solução para perfusão. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Um ml de solução contém 370 MBq de oxodotrópido de lutécio (^{177}Lu) à data e hora da calibração. A quantidade total de radioatividade por frasco para injetáveis de dose única é de 7.400 MBq à data e hora da perfusão. Tendo em conta a atividade volumétrica fixa de 370 MBq/ml à data e hora da calibração, o volume da solução é ajustado entre 20,5 ml e 25,0 ml de forma a proporcionar a quantidade necessária de radioatividade à data e hora da perfusão. O lutécio (^{177}Lu) tem uma semivida de 6,647 dias. O lutécio (^{177}Lu) decai por emissão de partículas β^- para háfnio (^{177}Hf) estável, tendo a partícula β^- mais abundante (79,3%) uma energia máxima de 0,497 MeV. A energia beta média é de, aproximadamente, 0,13 MeV. Também é emitida radiação gama de baixa energia; por exemplo, a 113 keV (6,2%) e 208 keV (11%). **Excipiente com efeito conhecido:** Cada ml de solução contém 0,14 mmol (3,2 mg) de sódio. **FORMA FARMACÉUTICA:** Solução para perfusão. Solução transparente, incolor a amarelada. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS: Indicações terapêuticas:** Tratamento, em adultos, de tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos (TNE GEP) positivos para o recetor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos. **Posologia e modo de administração:** Antes de iniciar o tratamento, um exame de imagiologia do recetor de somatostatina (cintigrafia ou tomografia por emissão de positrões [PET]) tem de confirmar a sobreexpressão destes recetores no tecido do tumor, estando a captação do tumor, no mínimo, ao nível da captação hepática normal. **Posologia: Adultos:** O regime de tratamento recomendado para adultos é de 4 perfusões de 7.400 MBq cada. O intervalo recomendado entre cada administração é de 8 semanas. Para fins de proteção renal, deve ser administrada por via intravenosa uma perfusão de solução de aminoácidos durante 4 h. A perfusão de solução de aminoácidos deve ser iniciada 30 min antes do início da perfusão de Lutathera. **Composição da solução de aminoácidos manipulada:** L-Lisina HCl – 25 g (equivalente a 20 g de lisina); L-Arginina HCl – 25 g (equivalente a 20,7 g de arginina); Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou água para preparações injetáveis – 1 L. Uma solução de aminoácidos contendo apenas lisina e arginina nas quantidades especificadas anteriormente é considerada o medicamento de eleição, devido ao seu menor volume total para perfusão e menor osmolalidade. Como alternativa, algumas soluções de aminoácidos disponíveis no mercado podem ser usadas caso estejam em conformidade com a especificação a seguir descrita. **Especificação de soluções de aminoácidos disponíveis no mercado:** Conteúdos de L-lisina HCl - Entre 18 e 25 g (equivalente a 14,4-20 g de lisina); Conteúdos de L-arginina-HCl - Entre 18 e 25 g (equivalente a 14,9-20,7 g de arginina); Volume - 1 L a 2 L; Osmolalidade <1.200 mOsmol/kg. **Monitorização do tratamento:** Antes de cada administração e durante o tratamento são necessários exames biológicos para reavaliar o estado do doente e, caso seja necessário, adaptar o protocolo terapêutico. Os exames laboratoriais mínimos necessários antes de cada perfusão são: Hematologia, Função renal e Função hepática. Estes exames devem ser realizados pelo menos uma vez nas 2 a 4 semanas antes da administração e pouco antes da administração. É também recomendado realizar estes exames a cada 4 semanas durante, no mínimo, 3 meses após a última perfusão de Lutathera, e depois a cada 6 meses, de forma a ser possível detetar possíveis reações adversas retardadas. Pode ser necessário modificar a dosagem com base nos resultados dos exames. **Modificação de dose:** A gestão de reações adversas graves ou intoleráveis pode necessitar de interrupção temporária da dose, prolongamento do intervalo de administração de 8 semanas para até 16 semanas, redução temporária de dose, ou descontinuação do tratamento com Lutathera. **Instruções específicas para modificação de dose Trombocitopenia de graus 2 (< 75-50 x 10⁹/L), 3 (< 50-25 x 10⁹/L) ou 4 (< 25 x 10⁹/L):** suspender a dose até resolução completa ou parcial (Grau 0 a 1); reiniciar Lutathera a 3.700 MBq (100 mCi) em doentes com resolução completa ou parcial [se a dose reduzida não resultar em trombocitopenia de Grau 2, 3 ou 4, administrar Lutathera a 7.400 MBq (200 mCi) na próxima dose]; descontinuar permanentemente Lutathera para trombocitopenia de Grau 2 ou superior que necessite de um atraso no tratamento de 16 semanas ou mais longo; descontinuar permanentemente Lutathera para trombocitopenia de Grau 2 ou superior que necessite de um atraso no tratamento de 16 semanas ou mais longo. **Trombocitopenia recorrente de graus 2, 3 ou 4:** descontinuar permanentemente Lutathera. **Anemia de graus 3 (Hb <8,0 g/dl; indicação para transfusão) ou 4 (consequências potencialmente fatais) e Neutropenia de graus 3 (Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) < 1,0 – 0,5 x 10⁹/l) ou 4 (CAN < 0,5 x 10⁹/l):** suspender a dose até resolução completa ou parcial (Grau 0, 1, ou 2); reiniciar Lutathera a 3.700 MBq (100 mCi) em doentes com resolução completa ou parcial [se a dose reduzida não resultar em anemia ou neutropenia de Grau 3 ou 4, administrar Lutathera a 7.400 MBq (200 mCi) na próxima dose]; descontinuar permanentemente Lutathera para anemia ou neutropenia de Grau 3 ou superior que necessite de um atraso no tratamento de 16 semanas ou mais longo. **Anemia e neutropenia recorrente de grau 3 ou 4:** descontinuar permanentemente Lutathera. **Toxicidade renal** (definida como depuração de creatinina menor que 40 mL/min, calculada utilizando *Cockcroft Gault* com peso corporal real, ou aumento de 40% na creatinina sérica basal, ou diminuição de 40% na depuração de creatinina basal, calculada utilizando *Cockcroft Gault* com peso corporal real) e **Hepatotoxicidade** (definida como bilirubinemia superior a 3 vezes o limite superior normal (Grau 3 ou 4), ou hipoalbuminemia menor que 30 g/l com um rácio de protrombina diminuído menor que 70%): suspender a dose até resolução completa ou regresso ao valor inicial; reiniciar Lutathera a 3.700 MBq (100 mCi) em doentes com resolução completa ou regresso ao valor inicial [se a dose reduzida não resultar em toxicidade renal, administrar Lutathera a 7.400 MBq (200 mCi) na próxima dose]; descontinuar permanentemente Lutathera para toxicidade renal ou hepatotoxicidade que necessite de um atraso no tratamento de 16 semanas ou mais longo. **Toxicidade renal e hepatotoxicidade recorrente:** descontinuar permanentemente Lutathera. **Qualquer outra toxicidade relacionada com Lutathera de Grau 3 ou grau 4 de acordo com CTCAE:** suspender a dose até resolução completa ou parcial (Grau 0 a 2); reiniciar Lutathera a 3.700 MBq (100 mCi) em doentes com resolução completa ou parcial [se a dose reduzida não resultar em toxicidade de Grau 3 ou 4, administrar Lutathera a 7.400 MBq (200 mCi) na próxima dose]; descontinuar permanentemente Lutathera para toxicidade de Grau 3 ou superior que necessite de um atraso no tratamento de 16 semanas ou mais longo. **Qualquer outra toxicidade relacionada com Lutathera de Grau 3 ou grau 4 de acordo com CTCAE recorrente:** descontinuar permanentemente Lutathera. **Outras razões para considerar a interrupção temporária da dose de Lutathera incluem:** a ocorrência de uma doença intercorrente (por ex. infeção do trato urinário), que de acordo com o médico possa aumentar os riscos associados à administração de Lutathera, e que deve ser resolvida ou estabilizada para que o tratamento possa ser reiniciado; e cirurgia major, caso em que o tratamento deve ser suspenso por 12 semanas após a data da cirurgia. **Populações especiais: Idosos:** Não é necessário ajuste de dose em doentes com 65 anos ou mais uma vez que a experiência clínica não identificou diferenças na resposta entre os doentes idosos e os jovens. No entanto, é aconselhável realizar um acompanhamento rigoroso que permita adaptação de dose imediata nesta população. **Compromisso renal:** É necessário avaliar de forma ponderada a atividade a ser administrada, visto que é possível que ocorra uma exposição a radiação aumentada nestes doentes. O perfil farmacocinético e de segurança do oxodotrópido de lutécio (^{177}Lu) em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal não foi estudado. O tratamento

com Lutathera em doentes com falência renal grave com depuração da creatinina < 30ML/min é contraindicado. Em doentes com depuração de creatinina inicial < 40 ml/min (utilizando *Cockcroft Gault*) o tratamento com Lutathera não é recomendado. Não se recomenda ajuste de dose nos doentes com compromisso renal com depuração de creatinina \geq 40 ml/min. No entanto, como este medicamento é conhecido por ser substancialmente excretado pelos rins, a função renal deve ser mais frequentemente monitorizada durante o tratamento uma vez que estes doentes estão em maior risco de toxicidade. **Compromisso hepático:** Não se recomenda ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. É necessário avaliar de forma ponderada a atividade a ser administrada a doentes com compromisso hepático, visto que é possível que ocorra uma exposição a radiação aumentada nestes doentes. O perfil farmacocinético do oxodotréotido de lutécio (^{177}Lu) em doentes com compromisso hepático grave não foi estudado (bilirrubina total > 3 vezes o limite superior normal e qualquer ASAT). Como tal, esses doentes só devem ser tratados com Lutathera após cuidadosa avaliação do benefício-risco. **População pediátrica:** Não existe utilização relevante de Lutathera na população pediátrica na indicação de tratamento de TNEGEP (excluindo neuroblastoma, neuroanglioblastoma e feocromocitoma). **Modo de administração:** Lutathera deve ser administrado por via intravenosa. É um medicamento radiofarmacêutico pronto a utilizar e de utilização única. O Lutathera tem de ser administrado através de perfusão lenta por via intravenosa ao longo de, aproximadamente, 30 min, concomitantemente com solução de aminoácidos administrada através de perfusão intravenosa contralateral. Este medicamento não deve ser injetado como bolus. A pré-medicação com antieméticos deve ser injetada pelo menos 30 min antes do início da perfusão da solução de aminoácidos de forma a atingir a eficácia antiemética completa do produto selecionado, de acordo com a respetiva informação do medicamento. O método de perfusão recomendado para administração de Lutathera é o método da gravidade descrito em maior detalhe no RCM. Os médicos responsáveis pelo tratamento podem utilizar outros métodos considerados adequados e seguros, incluindo a utilização de bombas de perfusão, em particular quando é necessária redução da dose. Durante a administração devem ser tomadas as medidas recomendadas de precaução de segurança da radiação, independentemente do método de perfusão. A perfusão de Lutathera deve ser feita diretamente a partir do recipiente original. O frasco para injetáveis não deve ser aberto nem a solução transferida para outro recipiente. Apenas devem ser utilizados materiais elimináveis durante a administração. A perfusão do medicamento deve ser feita através de um cateter intravenoso colocado na veia exclusivamente para a sua perfusão. **Procedimento de ligação de tubo do frasco para injetáveis de Lutathera :** O tubo deve ser enchido previamente com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) e, em seguida, ligado com um cateter venoso previamente introduzido no braço do doente; O conjunto de perfusão deve ser ligado à bolsa da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e enchido previamente através da abertura do grampo; A agulha curta deve ser introduzida no frasco para injetáveis de Lutathera, para que não entre em contacto com a solução radiofarmacêutica. Desta forma, a pressão será equilibrada, reduzindo qualquer risco de fuga; Em seguida, a agulha curta deve ser ligada ao conjunto de perfusão previamente enchido; A agulha longa deve ser ligada ao tubo previamente enchido e, em seguida, introduzido no frasco para injetáveis de Lutathera, de forma que entre em contacto com a parte inferior do frasco para injetáveis. Desta forma, será permitida a extração total da solução radiofarmacêutica; O fluxo da solução radiofarmacêutica deve ser regulado com os grampos. **Procedimento de administração (método de gravidade):** Durante a perfusão, o fluxo da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) aumenta a pressão no frasco para injetáveis de Lutathera, facilitando o fluxo de Lutathera para o cateter introduzido na veia periférica do doente. É recomendado que se realize monitorização atenta dos sinais vitais durante a perfusão. 1. Os dois cateteres de plástico intravenosos devem ser introduzidos nas veias periféricas do doente, um em cada braço. 2. Os cateteres devem ser ligados aos conjuntos de perfusão (um para Lutathera, um para a solução de aminoácidos). 3. A pré-medicação antiemética deve ser administrada, pelo menos, 30 min antes do início da perfusão da solução de aminoácidos. 4. A administração da solução de aminoácidos deve ter início 30 min antes da perfusão de Lutathera com uma taxa de perfusão de 250 a 500 ml/h (dependendo do volume). A solução de aminoácidos deve ser administrada ao longo de um intervalo de 4 h. Em casos graves de náuseas ou vômitos durante a perfusão da solução de aminoácidos, poderá ser administrado um antiemético de classe diferente. 5. A radioatividade no frasco para injetáveis de Lutathera deve ser medida imediatamente antes da perfusão utilizando um sistema de medição de radioatividade calibrado. 6. A perfusão de Lutathera deve ter início 30 min após o início da perfusão da solução de aminoácidos, com taxa de perfusão de, aproximadamente, 400 ml/h (esta taxa de perfusão é a taxa de referência; a perfusão deve começar a uma taxa mais baixa de < 100 ml/h durante os primeiros 5 a 10 minutos e deve depois ser aumentada, dependendo do estado venoso do doente). Lutathera deve ser administrado ao longo de um intervalo de tempo de 30 ± 10 minutos. Deve ser preservada pressão constante no interior do frasco para injetáveis durante toda a perfusão. 7. A administração de Lutathera deve ser iniciada pela abertura do tubo ligado à veia periférica do doente e, em seguida, pela abertura do conjunto de perfusão ligado à bolsa da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). A altura da haste deve ser ajustada para compensar qualquer aumento ou redução à pressão no interior do frasco para injetáveis. Deve evitar-se deslocar a posição do braço do doente, caso tal seja possível (a flexão ou extensão extremas pode resultar em compressão da veia). 8. O fluxo de Lutathera do frasco para injetáveis para o doente deve ser monitorizado durante toda a perfusão. Pouco tempo após o início da perfusão, deve ser medida a emissão de radioatividade no tórax do doente recorrendo a um contador Geiger para verificar a presença de Lutathera na corrente sanguínea. As verificações subsequentes da emissão de radioatividade devem ser realizadas, aproximadamente, a cada 5 min ao nível do tórax do doente e do frasco para injetáveis. Durante a perfusão, a emissão de radioatividade do tórax do doente deve aumentar continuamente enquanto a pressão do frasco para injetáveis de Lutathera deve diminuir. 9. Para assegurar administração total, o frasco para injetáveis de Lutathera deve ser mantido sob pressão uniforme. O nível de solução no frasco para injetáveis deve permanecer constante durante toda a perfusão. Os controlos visuais dos níveis de solução devem ser repetidos durante a administração através de controlo visual direto (quando o recipiente de PMMA é utilizado) ou recorrendo a um par de pinças para manusear o frasco para injetáveis quando o recipiente de chumbo de expedição é utilizado. 10. A perfusão deve ser interrompida assim que a emissão de radioatividade do frasco para injetáveis ficar estável durante diversos minutos (ou durante duas medições consecutivas). Este é o único parâmetro utilizado para determinar a conclusão do procedimento. O volume da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) necessário para concluir a perfusão pode variar. 11. A atividade total administrada é igual à atividade no frasco para injetáveis antes da perfusão menos a atividade restante no frasco para injetáveis após a perfusão. As medições devem ser realizadas utilizando um sistema calibrado. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; Gravidez confirmada ou suspeita de gravidez, ou quando a possibilidade de gravidez não foi excluída; Insuficiência renal com depuração de creatinina < 30 ml/min **Efeitos indesejáveis:** **Infeções e infestações:** Pouco frequentes: Conjuntivite; Infeção das vias respiratórias; Cistite; Pneumonia; Herpes zóster oftalmológico; Herpes zóster oftalmológico; Gripe; Infeções estafilocócicas; Bacteriemia estreptocócica. **Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos):** Frequentes: Citopenia refratária com displasia multilinhagem (síndrome mielodisplásica). Pouco frequentes: Leucemia mieloide aguda; Leucemia aguda; Leucemia mielomonocítica crónica. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** Muito frequentes: Trombocitopenia; Linfopenia; Anemia; Pancitopenia. Frequentes: Leucopenia;

Neutropenia; Pouco frequentes: Citopenia refratária com displasia unilinhagem; Anemia nefrogénica; Insuficiência da medula óssea; Púrpura trombocitopénica. **Doenças do sistema imunitário**: Pouco frequentes: Hipersensibilidade. **Doenças endócrinas**: Frequentes: Hipotireoidismo secundário. Pouco frequentes: Hipotireoidismo; Diabetes mellitus; Crise carcinóide; Hiperparatiroidismo. **Doenças do metabolismo e da nutrição**: Muito frequentes: Apetite diminuído. Frequentes: Hiperglicemia; Desidratação; Hipomagnesemia; Hiponatremia. Pouco frequentes: Hipoglicemia; Hipernatremia; Hipofosfatemia; Síndrome de lise tumoral; Hipercalcemia; Hipocalcemia; Hipoalbuminemia; Acidose metabólica. **Perturbações do foro psiquiátrico**: Frequentes: Perturbações do sono. Pouco frequentes: Ansiedade; Alucinação; Desorientação. **Doenças do sistema nervoso**: Frequentes: Tonturas; Disgeusia; Cefaleia; Letargia; Síncope. Pouco frequentes: Sensação de formigues; Encefalopatia hepática; Parestesia; Parosmia; Sonolência; Compressão da medula espinhal. **Afeções oculares**: Pouco frequentes: Distúrbios oculares. **Afeções do ouvido e do labirinto**: Pouco frequentes: Vertigens. **Cardiopatias**: Frequentes: Intervalo QT prolongado. Pouco frequentes: Fibrilhação auricular; Palpitações; Enfarte do miocárdio; Angina de peito; Choque cardiogénico. **Vasculopatias**: Frequentes: Hipertensão; Afrontamento; Rubor quente; Hipotensão. Pouco frequentes: Vasodilatação; Algidez periférica; Palidez; Hipotensão ortostática; Flebite. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino**: Frequentes: Dispneia. Pouco frequentes: Dor orofaríngea; Efusão pleural; Expetoração aumentada; Sensação de asfixia. **Doenças gastrointestinais**: Muito frequentes: Náusea; Vómitos. Frequentes: Distensão abdominal; Diarreia; Dor abdominal; Obstipação; Dor abdominal superior; Dispepsia; Gastrite. Pouco frequentes: Secura de boca; Flatulência; Ascite; Dor gastrointestinal; Estomatite; Hematoquezia; Desconforto abdominal; Obstrução intestinal; Colite; Pancreatite aguda; Hemorragia retal; Melena; Dor abdominal inferior; Hematemese; Ascite hemorrágica; Íleo. **Afeções hepatobiliares**: Frequentes: Hiperbilirrubinemia. Pouco frequentes: Enzimas pancreáticas diminuídas; Lesão hepatocelular; Colestase; Congestão hepática; Insuficiência hepática. **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos**: Frequentes: Alopecia. Pouco frequentes: Erupção cutânea; Xerose cutânea; Cara inchada; Hiperidrose; Prurido generalizado. **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos**: Frequentes: Dor musculoesquelética; Espasmos musculares. **Doenças renais e urinárias**: Frequentes: Lesão renal aguda; Hematúria; Insuficiência renal; Proteinúria. Pouco frequentes: Leucocitúria; Incontinência urinária; Fração de filtração glomerular; Anomalia renal; Insuficiência pré-renal aguda; Compromisso renal. **Perturbações gerais e alterações no local de administração**: Muito frequentes: Fadiga. Frequentes: Reação no local da injeção; Edema periférico; Dor no local da administração; Arrepios; Estado gripal. Pouco frequentes: Massa no local da injeção; Mal-estar torácico; Dor torácica; Pirexia; Mal-estar geral; Dor; Mortes; Sensação anormal. **Exames complementares de diagnóstico**: Frequentes: Creatinina no sangue aumentada; GGT aumentada; ALAT aumentada; ASAT aumentada; ALP no sangue aumentada. Pouco frequentes: Potássio no sangue diminuído; Ureia no sangue aumentada; Hemoglobina glicosilada aumentada; Hematócrito diminuído; Proteína na urina; Peso diminuído; Creatinafosfoquinase no sangue aumentada; Lactato desidrogenase no sangue aumentado; Catecolaminas no sangue; Proteína C reativa aumentada. **Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações**: Pouco frequentes: Fratura da clavícula. **Procedimentos cirúrgicos e médicos**: Frequentes: Transfusão. Pouco frequentes: Drenagem da cavidade abdominal; Diálise; Introdução de tubo gastrointestinal; Colocação de enxerto; Drenagem de abscesso; Colheita de medula óssea; Polipectomia. **Circunstâncias sociais**: Pouco frequentes: Incapacidade física. Estão disponíveis informações pormenorizadas sobre este medicamento no sítio da Agência do Medicamento Europeia (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. **Medicamento sujeito a receita médica restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Medicamento não participado. Titular da AIM: Advanced Accelerator Applications. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado: Advanced Accelerator Applications, Avenida D. João II, n.º 50, Ed. Mar Vermelho – Parque das Nações – 1990-095 Lisboa NIPC: 509 917 267; T +351 211 21 20 18; F +351 21 121 21 00.**

LUT_RCM202101_IEC_v1