

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lutença 40 GBq/ml solução para precursor radiofarmacêutico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

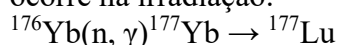
1 ml de solução contém 40 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) no tempo de referência de atividade (TRA), correspondendo a 10 microgramas de lutécio (^{177}Lu). A atividade específica mínima é de 3.000 GBq/mg de lutécio (^{177}Lu) no TRA.

Cada frasco para injetáveis de 3 ml contém uma atividade que varia entre 1 e 120 GBq, correspondendo a 0,25-30 microgramas de lutécio (^{177}Lu), no TRA. O volume é de 0,025-3 ml.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém uma atividade que varia entre 1 e 200 GBq, correspondendo a 0,25-50 microgramas de lutécio (^{177}Lu), no TRA. O volume é de 0,025-5 ml.

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém uma atividade que varia entre 1 e 600 GBq, correspondendo a 0,25-150 microgramas de lutécio (^{177}Lu), no TRA. O volume é de 0,025-15 ml.

O cloreto de lutécio (^{177}Lu) sem adição de um transportador (*No carrier added* - n.c.a.) é produzido através da irradiação de itérbio (^{176}Yb) altamente enriquecido (> 99 %) em fontes de nêutrons com um fluxo térmico de nêutrons entre 10^{13} e $10^{16} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$. A seguinte reação nuclear ocorre na irradiação:



O itérbio (^{177}Yb) produzido com uma semivida de 1,9 h decai para lutécio (^{177}Lu). Num processo cromatográfico, o lutécio (^{177}Lu) acumulado é separado quimicamente do material-alvo original.

O lutécio (^{177}Lu) emite partículas beta de média energia e fótons gama que podem gerar imagens e tem uma semivida de 6,6 dias. As emissões de radiação primária de lutécio (^{177}Lu) são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Dados relativos a emissão de radiação primária de lutécio (^{177}Lu)

Radiação	Energia (keV)*	Abundância (%)
Beta (β^-)	47,66	11,61
Beta (β^-)	111,69	9,0
Beta (β^-)	149,35	79,4
Gama	112,9498	6,17
Gama	208,3662	10,36

* São apresentadas as energias médias para as partículas beta

O lutécio (^{177}Lu) decai por emissão de radiação beta para háfnio (^{177}Hf) estável.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para precursor radiofarmacêutico.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

Lutenca não deve ser administrado diretamente ao doente.

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 12.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez confirmada ou suspeita ou quando a possibilidade de gravidez não foi excluída (ver secção 4.6).

Para obter informações sobre as contraindicações de medicamentos específicos marcados com lutécio (^{177}Lu) preparados por marcação radioativa com Lutenca, consulte o Resumo das

Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Justificação individual da relação benefício/risco

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

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

Insuficiência renal e afeções hematológicas

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

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda

A síndrome mielodisplásica (SMD) e a leucemia mieloide aguda (LMA) foram observadas após terapêutica radiometabólica com péptidos marcados com lutécio (^{177}Lu) para tumores neuroendócrinos (ver secção 4.8). Tal deve ser tido em consideração na avaliação do benefício/risco, principalmente em doentes com eventuais fatores de risco, como a exposição prévia a agentes quimioterápicos (tais como os agentes alquilantes).

Mielossupressão

Anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia e, com menor frequência, neutropenia, podem ocorrer durante a terapêutica com radioligandos marcados com lutécio (^{177}Lu). A maioria dos acontecimentos são ligeiros e temporários, mas, nalguns casos, os doentes precisam de transfusões de sangue e plaquetas. Nalguns doentes, pode estar afetada mais do que uma linha celular e têm surgido descrições de pancitopenia que exige a descontinuação do tratamento. Deve ser realizado no início de tratamento um hemograma e sua monitorização regular durante o tratamento, de acordo com as orientações clínicas.

Radiação renal

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

Hepatotoxicidade

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

Síndromes de libertação de hormonas

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

Síndrome de lise tumoral

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

Extravasamento

Casos de extravasamento de radioligandos marcados com lutécio (^{177}Lu) foram reportados no período de pós-comercialização. Se ocorrer extravasamento, a perfusão do medicamento deve ser imediatamente interrompida e o médico de medicina nuclear deve ser prontamente informado. A gestão da reação deve ser efetuada de acordo com as orientações locais.

Proteção contra a radiação

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

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

Advertências específicas

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

Os efeitos do cloreto de lutécio (^{177}Lu) na fertilidade masculina e feminina não foram estudados em animais. Exposições baixas nos órgãos sexuais masculinos e femininos poderiam ser demonstradas. Não se pode excluir que os medicamentos marcados com ^{177}Lu conduzam a toxicidade reprodutiva, incluindo danos espermatogénéticos nos testículos ou danos genéticos nos testículos ou nos ovários.

Para mais informações relativas à fertilidade resultante da utilização de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu), consulte também o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento a ser marcado radioativamente.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

As reações adversas são classificadas de acordo com a Convenção MedDRA sobre frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Lista tabelar de reações adversas

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Foi notificada boca seca entre doentes com carcinoma da próstata metastático resistente a castração a receber radioligandos marcados com lutécio (^{177}Lu) dirigidos contra CPMRC e tal foi temporária.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: A alopecia, descrita como ligeira e temporária, foi observada em doentes a receber terapêutica radiometabólica com péptidos marcados com lutécio (^{177}Lu) para tumores neuroendócrinos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

Os seguintes preparados têm de estar disponíveis nas instituições médicas que utilizam Lutença para a marcação radioativa de moléculas transportadoras para fins terapêuticos:

- Ca-DTPA (dietilenotriaminopenta-acetato de cálcio trissódico) ou
- Ca-EDTA (etilenodiaminotetra-acetato de cálcio dissódico)

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

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

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros 19.5 - Preparações radiofarmacêuticas (radiofármacos), código ATC: V10X

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

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ^{177}Lu em todos os subgrupos da população pediátrica com base no facto de o medicamento específico não representar um benefício terapêutico significativo relativamente aos tratamentos existentes para os doentes pediátricos. Contudo, esta dispensa não se estende a quaisquer utilizações terapêuticas do medicamento quando ligado a uma molécula transportadora (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

Com base em estudos pré-clínicos, o Lu-177 parece ser rapidamente eliminado do sangue e excretado pelos rins, e a sua absorção gastrointestinal é baixa. Na maioria dos estudos pré-clínicos, a radioatividade administrada por via parentérica é amplamente absorvida pelo tecido ósseo, onde permanece por um longo período de tempo, com uma semivida de vários meses a anos. A distribuição para o fígado e baço também pode ser substancial, mas é geralmente menor do que para o osso. Este padrão farmacocinético não se aplica, no entanto, ao Lu-177 quando quelatado de forma estável, onde a farmacocinética é determinada pela molécula quelante e geralmente é excretada pelos rins e osso e o envolvimento reticuloendotelial é mínimo. Devido à sua baixa solubilidade em pH fisiológico, o Lu-177 forma complexos coloidais ou hidróxidos, que podem interferir na depuração.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Estudos de dose única com cloreto de lutécio não radioativo em animais apresentaram valores de LD50 entre 12,5 mg/kg, quando administrado por via intravenosa a gatos, a 4,4 g/kg quando administrado por via oral a ratos. Uma dose elevada de 10 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) contém 2,4 µg de lutécio. Por conseguinte, a toxicidade do lutécio metálico-iônico de medicamentos marcados com Lutenca pode ser excluída. O ^{177}Lu aumentou a frequência de osteossarcomas em ratinhos de forma dose-dependente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido clorídrico, diluído

6.2 Incompatibilidades

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

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

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

6.3 Prazo de validade

Até 15 dias após a data de fabrico.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no recipiente de chumbo de origem.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Acondicionamento primário:

- Frascos para injectáveis de vidro incolor de 3 ml e 10 ml fechado com uma rolha de bromobutilo e selado com uma cápsula de alumínio.
- Frascos para injectáveis de vidro incolor de 3 ml, 10 ml, 20 ml fechado com rolha de bromobutilo revestida com fluoropolímero e selado com uma cápsula de alumínio.

O volume presente nos frascos para injetáveis pode variar entre 0,025-3 ml, 0,025-5 ml e 0,025-15 ml respetivamente.

Acondicionamento secundário: Recipiente de chumbo

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Lutença não se destina a uma utilização direta nos doentes.

Advertência geral

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

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

Para instruções acerca da preparação extemporânea do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Se, em algum momento da preparação deste medicamento, a integridade deste recipiente for comprometida, o mesmo não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser efetuados de forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e a irradiação dos operadores. É obrigatória uma blindagem adequada.

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

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

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Curium Romania SRL
Pantelimon, Str. Gradinarilor, nr.1
Ilfov
Roménia

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

Frasco para injetáveis de 3 ml: 5864913
Frasco para injetáveis de 10 ml: 5864921

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

Data da primeira autorização: 10/11/2023
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11. DOSIMETRIA

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

Para obter informações sobre a dosimetria de radiação de cada medicamento diferente após a administração do preparado marcado radioativamente, consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

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

Os cálculos de dose (doses normalizadas absorvidas para órgãos-alvo [mGy/MBq] e doses normalizadas efetivas [mSv/MBq]) foram efetuados com o software IDAC Dose 2 utilizando o valor médio de $\hat{A}$ (média entre os valores de $\hat{A}$ obtidos em cada estudo em animais considerado) para cada órgão de origem. As doses nos órgãos estão listadas abaixo para um modelo adulto

masculino e feminino, bem como para modelos masculinos e femininos de 15 anos, 10 anos, 5 anos, 1 ano e recém-nascidos, de acordo com a ICRP 89 (Comissão Internacional de Proteção Radiológica).

Os resultados mostram fígado, rins, pulmões e parede cardíaca em crianças como os órgãos-alvo significativos para a biodistribuição do cloreto de lutécio (^{177}Lu).

Tabela 3: Estimativa das doses normalizadas absorvidas pelos órgãos [mGy/MBq] e das doses normalizadas efetivas [mSv/MBq] em modelos masculinos calculados com o software IDAC Dose 2 de $^{177}\text{LuCl}_3$ *

Órgão-alvo	Adultos (mGy/ MBq)	15anos (mGy/ MBq)	12 anos (mGy/ MBq)	10 anos (mGy/ MBq)	5 anos (mGy/ MBq)	1 ano (mGy/ MBq)	Recém- nascidos (mGy/ MBq)
Tecido adiposo	0.123	0.00608	0.00632	0.00583	0.00675	0.00840	0.00817
Adrenais	0.191	0.0634	0.0691	0.0628	0.0773	0.0976	0.0949
Tecido alveolar-intersticial	0.508	0.442	0.490	0.400	0.340	0.525	0.464
Cérebro	0.0518	0.0869	0.106	0.0650	0.167	0.241	0.264
Seios	0.0119	0.0126	0.0127	0.0119	0.0134	0.0164	0.0160
Brônquios (vinculados)	0.0511	0.0605	0.0641	0.0565	0.0542	0.0724	0.0689
Brônquios (sequestrados)	0.0511	0.0605	0.0641	0.0565	0.0542	0.0724	0.0689
Bronquíolos	0.0502	0.442	0.490	0.400	0.540	0.525	0.464
Parede do cólon	0.0184	0.0117	0.0121	0.0112	0.0136	0.0171	0.0163
Endosterno (superfície)	0.00615	0.00486	0.00506	0.00455	0.00557	0.00707	0.00696
Região ET	0.00607	0.00220	0.00248	0.00189	0.00319	0.00435	0.00462
Células basais ET1	0.00468	0.000238	0.00109	0.000852	0.00139	0.00189	0.00198
Células basais ET2	0.00607	0.00220	0.00248	0.00190	0.00319	0.00435	0.00462
Lente ocular	0.00317	0.000915	0.00107	0.000743	0.00150	0.00211	0.00228
Parede da vesícula biliar	0.102	0.118	0.117	0.108	0.134	0.170	0.159
Parede do coração	0.0243	3.21	3.17	3.18	3.29	3.49	3.90
Rins	1.37	1.33	1.61	1.43	1.80	2.27	2.33
Parede do cólon esquerdo	0.0166	0.0102	0.0107	0.00994	0.0118	0.0147	0.0141
Fígado	1.05	1.25	1.24	1.15	1.42	1.82	1.68
Pulmão	0.354	0.315	0.348	0.286	0.245	0.374	0.332
Nódulos linfáticos	0.0178	0.0233	0.0236	0.0225	0.0244	0.0287	0.0293
Nódulos linfáticos (região ET)	0.00569	0.00254	0.00263	0.00236	0.00272	0.00344	0.00346
Nódulos linfáticos	0.0193	0.0439	0.0444	0.0426	0.0437	0.0503	0.0528

(região Th)							
Músculo	0.00566	0.00372	0.00386	0.00354	0.00410	0.00515	0.00497
Esôfago	0.0217	0.0458	0.0489	0.0443	0.0475	0.0548	0.0568
Mucosa bucal	0.00296	0.00148	0.00161	0.00130	0.00194	0.00259	0.00270
Ovários	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pâncreas	0.160	0.0385	0.393	0.0363	0.0441	0.0556	0.0528
Glândula pituitária	0.00743	0.00670	0.00814	0.00507	0.0126	0.0181	0.0198
Próstata	0.00609	0.000281	0.000296	0.000271	0.000331	0.000419	0.000402
Parede do cólon reto-sigmóide	0.00964	0.000649	0.000690	0.000631	0.000770	0.000971	0.000938
medula óssea vermelha	0.0122	0.0106	0.0110	0.0101	0.0117	0.0146	0.0142
Parede do cólon direito	0.0245	0.0197	0.0193	0.0177	0.0218	0.0277	0.0262
Glândulas salivares	0.00331	0.00147	0.00159	0.00131	0.00187	0.00249	0.00259
Pele	0.00761	0.00236	0.00243	0.00223	0.00263	0.00331	0.00320
Parede do intestino delgado	0.0173	0.00916	0.00966	0.00887	0.0108	0.0135	0.0130
Baço	0.402	0.407	0.367	0.385	0.467	0.539	0.330
Parede do estômago	0.0289	0.0358	0.0360	0.0340	0.0362	0.0475	0.0464
Testes	0.00507	0.0000451	0.0000476	0.0000435	0.0000531	0.0000671	0.0000645
Timo	0.0116	0.0200	0.0204	0.0192	0.0197	0.0234	0.0240
Tireoide	0.00953	0.00695	0.00715	0.00660	0.00687	0.00846	0.00844
Língua	0.00273	0.00158	0.00170	0.00140	0.00202	0.00268	0.00278
Amígdalas	0.00466	0.00185	0.00216	0.00149	0.00306	0.00430	0.00465
Ureteres	0.0177	0.00961	0.0105	0.00954	0.0117	0.0148	0.0145
Parede da bexiga urinária	0.00711	0.000574	0.000606	0.000555	0.000678	0.000856	0.000824
Útero/colo do útero	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dose eficaz ICRP 60 (mSv/MBq)	0.141	0.192	0.194	0.182	0.195	0.238	0.263
Dose eficaz ICRP 103 (mSv/MBq)	0.131	0.168	0.175	0.159	0.175	0.223	0.214

*Para cálculo dos dados de dosimetria, consulte Schmitt A, Bernhardt P, Nilsson O, Ahlman H, Kölby L, Schmitt J, Forssell-Aronsson E. Biodistribution and dosimetry of ^{177}Lu -labeled [DOTA0,Tyr3]octreotate in male nude mice with human small cell lung cancer. Cancer Biother Radiopharm. Aug 2003; 18(4):593-599.

Tabela 4: Estimativa das doses normalizadas absorvidas pelos órgãos [mGy/MBq] e das doses normalizadas efetivas [mSv/MBq] em modelos femininos calculados com o software IDAC Dose 2 de $^{177}\text{LuCl}_3$ *

Órgão-alvo	Adultos (mGy/MBq)	15anos (mGy/MBq)	12 anos (mGy/MBq)	10 anos (mGy/MBq)	5 anos (mGy/MBq)	1 ano (mGy/MBq)	Recém-nascidos (mGy/MBq)
Tecido adiposo	0.100	0.00460	0.00477	0.000439	0.00509	0.00637	0.00616

Adrenais	0.219	0.0803	0.0843	0.0771	0.0948	0.120	0.115
Tecido alveolar-intersticial	0.604	0.563	0.624	0.510	0.434	0.669	0.591
Cérebro	0.0580	0.0976	0.120	0.0730	0.0187	0.270	0.296
Seios	0.00956	0.0158	0.0160	0.0151	0.0164	0.0198	0.0197
Brônquios (vinculados)	0.0555	0.0965	0.100	0.0919	0.0900	0.112	0.112
Brônquios (sequestrados)	0.0555	0.0965	0.100	0.0919	0.0900	0.112	0.112
Bronquíolos	0.633	0.563	0.642	0.510	0.434	0.669	0.591
Parede do cólon	0.0128	0.00572	0.00615	0.00560	0.00691	0.00876	0.00848
Endosterno (superfície)	0.00819	0.00696	0.00723	0.00652	0.00785	0.00996	0.00977
Região ET	0.00665	0.00251	0.00274	0.00221	0.00329	0.00440	0.00462
Células basais ET1	0.00820	0.00149	0.00162	0.00131	0.00199	0.00265	0.00278
Células basais ET2	0.00664	0.00251	0.00274	0.00221	0.00329	0.00440	0.00462
Lente ocular	0.00268	0.00151	0.00168	0.00129	0.00219	0.00297	0.00316
Parede da vesícula biliar	0.125	0.145	0.146	0.134	0.166	0.212	0.00198
Parede do coração	0.0311	4.24	4.19	4.21	4.35	4.62	5.16
Rins	1.62	1.57	1.91	1.69	2.13	2.69	2.75
Parede do cólon esquerdo	0.0108	0.00373	0.00400	0.00366	0.00448	0.00564	0.00546
Fígado	1.36	1.63	1.61	1.49	1.85	2.36	2.18
Pulmão	0.443	0.408	0.00449	0.371	0.319	0.483	0.432
Nódulos linfáticos	0.0215	0.0252	0.0260	0.0244	0.0269	0.0322	0.0326
Nódulos linfáticos (região ET)	0.00505	0.00288	0.00302	0.00267	0.00315	0.00402	0.00409
Nódulos linfáticos (região Th)	0.0225	0.0505	0.0514	0.00487	0.0493	0.0579	0.0600
Músculo	0.00710	0.00499	0.00518	0.00475	0.00550	0.00691	0.00667
Esôfago	0.0240	0.0604	0.0604	0.0584	0.00623	0.0715	0.0744
Mucosa bucal	0.00390	0.00230	0.00245	0.00209	0.00276	0.00359	0.00371
Ovários	0.00863	0.000564	0.000602	0.000549	0.000674	0.000853	0.000822
Pâncreas	0.187	0.0408	0.0427	0.0392	0.0481	0.0609	0.0583
Glândula pituitária	0.00658	0.00733	0.00885	0.00561	0.0135	0.0193	0.0212
Próstata	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Parede do cólon reto-sigmóide	0.00919	0.000627	0.000669	0.000611	0.000749	0.000947	0.000914
medula óssea vermelha	0.0164	0.0154	0.0159	0.0146	0.0168	0.0211	0.0204

Parede do cólon direito	0.0165	0.0103	0.0110	0.0100	0.0124	0.0158	0.0153
Glândulas salivares	0.00402	0.00213	0.00230	0.00190	0.00269	0.00357	0.00372
Pele	0.00890	0.00307	0.00315	0.00289	0.00339	0.00425	0.00411
Parede do intestino delgado	0.0193	0.0125	0.0132	0.0112	0.0149	0.0188	0.0181
Baço	0.490	0.496	0.448	0.470	0.570	0.659	0.405
Parede do estômago	0.0390	0.0444	0.0449	0.0420	0.0499	0.618	0.0585
Testes	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Timo	0.0140	0.0297	0.0302	0.0286	0.0292	0.0343	0.0355
Tireoide	0.00900	0.00744	0.00757	0.00705	0.00735	0.00910	0.00909
Língua	0.00346	0.00239	0.00254	0.00216	0.00287	0.00373	0.00386
Amígdalas	0.00488	0.00209	0.00229	0.00182	0.00279	0.00375	0.00393
Ureteres	0.0204	0.0147	0.0162	0.0146	0.0181	0.0229	0.0225
Parede da bexiga urinária	0.00510	0.000549	0.000584	0.000534	0.000654	0.000527	0.000797
Útero/colo do útero	0.00499	0.000554	0.000591	0.000539	0.000662	0.000837	0.000807
Dose eficaz ICRP 60** (mSv/MBq)	0.175	0.250	0.253	0.237	0.254	0.310	0.308

*Para cálculo dos dados de dosimetria, consulte Schmitt A, Bernhardt P, Nilsson O, Ahlman H, Kölby L, Schmitt J, Forssell-Aronsson E. Biodistribution and dosimetry of ^{177}Lu -labeled [DOTA0,Tyr3]octreotate in male nude mice with human small cell lung cancer. Cancer Biother Radiopharm. Aug 2003; 18(4):593-599.

**IDAC Dose 2.1 calcula apenas a dose efetiva de acordo com a publicação ICRP 103 para fantasmas masculinos

A dose efetiva para um homem adulto de 70 kg resultante de uma atividade intravenosa inadvertidamente injetada de 1 GBq seria de 131 mSv.

12. INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

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

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

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

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

Caso a integridade deste frasco para injetáveis seja comprometida, o medicamento não deve ser utilizado.

O agente complexante e outros reagentes devem ser adicionados ao frasco para injetáveis com cloreto de lutécio (^{177}Lu) ou pode ser utilizado um frasco para injetáveis em separado para a reação, de acordo com o método de marcação radioativa. O lutécio (^{177}Lu) livre é absorvido e acumula-se nos ossos. Isto pode resultar potencialmente em osteossarcomas. Recomenda-se a adição de um agente aglutinante, como o DTPA, antes da administração intravenosa dos conjugados marcados com lutécio (^{177}Lu), para formar um complexo com o lutécio (^{177}Lu) livre, se presente, o que provoca uma depuração renal rápida do lutécio (^{177}Lu).

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

O pH ótimo de marcação radioativa deve situar-se entre 5 e 6. Deve ser considerado o ajuste do pH na marcação radioativa.