

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EndolucinBeta 40 GBq/ml precursore radiofarmaceutico, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

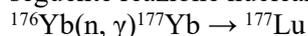
Un ml di soluzione contiene 40 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART), corrispondenti a 10 microgrammi di lutezio (^{177}Lu) (come cloruro). Per ART si intendono le ore 12:00 (pomeridiane) del giorno stabilito per la marcatura radioattiva, come indicato dall'acquirente, e può coincidere con la data di produzione o esserle posteriore di 7 giorni al massimo.

Ogni flaconcino da 2 ml contiene un'attività compresa tra 3 e 80 GBq, corrispondente a un quantitativo di lutezio (^{177}Lu) compreso tra 0,73 e 19 microgrammi all'ART. Il volume varia da 0,075 a 2 ml.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene un'attività compresa tra 8 e 150 GBq, corrispondente a un quantitativo di lutezio (^{177}Lu) compreso tra 1,9 e 36 microgrammi all'ART. Il volume varia da 0,2 a 3,75 ml.

L'attività teorica specifica è di 4.110 GBq/microgrammi di lutezio (^{177}Lu). L'attività specifica del medicinale all'ART è indicata sull'etichetta ed è sempre superiore a 3.000 GBq/mg.

Il lutezio (^{177}Lu) cloruro senza aggiunta di vettore (*non carrier added*, n.c.a.) è prodotto mediante l'irraggiamento di itterbio (^{176}Yb) altamente arricchito (> 99 %) in sorgenti di neutroni, con un flusso neutronico termico compreso tra 10^{13} e 10^{16} $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$. Nel corso dell'irraggiamento si sviluppa la seguente reazione nucleare:



L'itterbio (^{177}Yb) prodotto con un'emivita di 1,9 ore decade a lutezio (^{177}Lu). In un processo cromatografico, il lutezio (^{177}Lu) accumulato si separa chimicamente dal materiale target originario. Il lutezio (^{177}Lu) emette sia particelle beta di energia media che fotoni gamma capaci di dare un'immagine e ha un'emivita di 6,647 giorni. Le emissioni della radiazione principale del lutezio (^{177}Lu) sono indicate nella tabella 1.

Tabella 1: Dati sull'emissione della radiazione principale del lutezio (^{177}Lu)

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

* Per le emissioni beta sono indicate le energie medie.

Il lutezio (^{177}Lu) decade attraverso l'emissione di radiazioni beta ad afnio (^{177}Hf) stabile.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EndolucinBeta è un precursore radiofarmaceutico. Non è destinato all'uso diretto nei pazienti. Deve essere utilizzato esclusivamente per la marcatura radioattiva di molecole *carrier* che siano state specificamente sviluppate e autorizzate per la marcatura con lutezio (^{177}Lu) cloruro.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

EndolucinBeta deve essere utilizzato esclusivamente da specialisti con esperienza nella marcatura radioattiva *in vitro*.

Posologia

La quantità di EndolucinBeta necessaria per la marcatura radioattiva e la quantità di medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) che sarà successivamente somministrato dipenderanno dal medicinale marcato e dall'uso cui è destinato. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Popolazione pediatrica

Per maggiori informazioni sull'uso pediatrico dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

Modo di somministrazione

EndolucinBeta è destinato alla marcatura radioattiva *in vitro* di medicinali che saranno in seguito somministrati attraverso la via approvata.

EndolucinBeta non deve essere somministrato direttamente al paziente.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza accertata o sospetta o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa (vedere paragrafo 4.6).

Per informazioni sulle controindicazioni relative a specifici medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati attraverso la marcatura radioattiva con EndolucinBeta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio. L'attività somministrata deve in ogni caso essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente possibile per ottenere l'effetto terapeutico richiesto.

EndolucinBeta non deve essere somministrato direttamente al paziente ma deve essere utilizzato per la marcatura radioattiva di molecole *carrier*, quali anticorpi monoclonali, peptidi, vitamine o altri

substrati.

Compromissione renale e disturbi ematologici

In questi pazienti si richiede un'attenta considerazione del rapporto beneficio/rischio, data la possibilità di una maggiore esposizione alle radiazioni. Si raccomanda di eseguire valutazioni individuali per quanto concerne la dosimetria delle radiazioni di organi specifici che possono non essere gli organi target della terapia.

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta

In seguito al trattamento di tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) sono stati osservati casi di sindrome mielodisplastica (SMD) e leucemia mieloide acuta (LMA) (vedere paragrafo 4.8). Questo deve essere tenuto in considerazione nella valutazione del rapporto beneficio/rischio, particolarmente in pazienti con possibili fattori di rischio come precedente esposizione ad agenti chemioterapici (come agenti alchilanti).

Mielosoppressione

Anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia e, con minore frequenza, neutropenia possono verificarsi durante la terapia con il radioligando lutezio (^{177}Lu). Gli eventi sono per la maggior parte lievi e transitori, ma in alcuni casi i pazienti hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue e piastrine. In alcuni pazienti può essere coinvolta più di una linea cellulare ed è stata riferita pancitopenia che ha richiesto l'interruzione del trattamento. In conformità con le linee guida cliniche, un emocromo deve essere effettuato al basale, e monitorato regolarmente durante il trattamento.

Irradiazione renale

L'escrezione degli analoghi marcati della somatostatina avviene per via renale. In seguito al trattamento di tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con altri isotopi è stata segnalata nefropatia da radiazioni. In conformità con le linee guida cliniche relative ai medicinali radiomarcati, la funzione renale, inclusa la velocità di filtrazione glomerulare (GRF), deve essere valutata al basale e durante il trattamento, e si deve prendere in considerazione una protezione renale.

Epatotossicità

Casi di epatotossicità sono stati segnalati dopo la commercializzazione e in letteratura in pazienti con metastasi epatiche sottoposti al trattamento con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) per tumori neuroendocrini. La funzionalità epatica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento. Nei pazienti colpiti può essere necessario ridurre la dose.

Sindromi da rilascio ormonale

Vi sono state segnalazioni di crisi carcinoide e altre sindromi associate al rilascio di ormoni da tumori neuroendocrini funzionanti in seguito a terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu), che possono essere correlate all'irradiazione delle cellule tumorali. I sintomi segnalati includono rossore e diarrea associati a ipotensione. In alcuni casi si deve prendere in considerazione l'osservazione dei pazienti con ricovero ospedaliero fino al giorno successivo (es. pazienti con scarso controllo farmacologico dei sintomi). In caso di crisi ormonali, i trattamenti possono includere: analoghi della somatostatina per via endovenosa ad alte dosi, liquidi per via endovenosa, corticosteroidi e correzione delle alterazioni elettrolitiche in pazienti con diarrea e/o vomito.

Sindrome da lisi tumorale

In seguito alla terapia con il radioligando lutezio (^{177}Lu) è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale. I pazienti con precedente insufficienza renale e con una massa tumorale elevata possono essere più a rischio e devono essere trattati con maggiore cautela. È necessario valutare la funzione renale e il bilancio elettrolitico al basale e durante il trattamento.

Stravaso

Sono stati segnalati casi di stravasamento da ligandi marcati con lutezio (^{177}Lu) dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. In caso di stravasamento, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e devono essere informati il medico specialista in medicina nucleare e il radiofarmacista. La gestione deve seguire i protocolli locali.

Protezione dalle radiazioni

L'approssimazione di sorgente puntiforme mostra che l'intensità di dose media, sperimentata 20 ore dopo la somministrazione di una dose di 7,3 GBq di un radiofarmaco marcato con EndolucinBeta (radioattività residua 1,5 GBq) da una persona a 1 m di distanza dal centro del corpo del paziente con un'area addominale del raggio di 15 cm, è pari a 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Se si aumenta a 2 metri la distanza dal paziente, l'intensità di dose si riduce di un fattore 4, passando a 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. La stessa dose in un paziente con un'area addominale del raggio di 25 cm produce un'intensità di dose di 2,6 $\mu\text{Sv/h}$ a 1 m di distanza. La soglia generalmente accettata per la dimissione dall'ospedale del paziente trattato è di 20 $\mu\text{Sv/h}$. Nella maggior parte dei paesi il valore limite di esposizione per il personale ospedaliero è lo stesso fissato per il pubblico (1 mSv/anno). Se si prendesse come valore medio un'intensità di dose pari a 3,5 $\mu\text{Sv/h}$, ciò consentirebbe al personale ospedaliero di lavorare circa 300 ore all'anno nelle immediate vicinanze dei pazienti trattati con radiofarmaci marcati con EndolucinBeta senza indossare indumenti protettivi anti-radiazioni. Naturalmente il personale medico-nucleare dovrebbe indossare indumenti protettivi standard anti-radiazioni.

Tutte le altre persone nelle immediate vicinanze del paziente trattato devono essere informate in merito alla possibilità di ridurre la loro esposizione dovuta alle radiazioni emesse dal paziente.

Avvertenze speciali

Per le informazioni riguardanti le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), consultare anche il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

Ulteriori precauzioni per parenti, assistenti e personale ospedaliero sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione di lutezio (^{177}Lu) cloruro con altri medicinali.

Per informazioni riguardanti le interazioni associate con l'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto da marcare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando è necessario somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, si devono assumere sempre informazioni su una possibile gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Prima di utilizzare medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), si deve escludere una gravidanza mediante un test adeguato/convalidato.

Gravidanza

L'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) è controindicato durante la gravidanza accertata o sospetta o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa a causa del rischio di radiazioni ionizzanti

sul feto (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci a una donna che sta allattando con latte materno, si deve considerare la possibilità di posticipare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e verificare che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo conto della secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento deve essere interrotto e il latte estratto deve essere eliminato.

Fertilità

Secondo quanto riportato in letteratura e adottando un approccio cautelativo (dose massima al paziente di 10 GBq, resa di marcatura media e nessuna misura supplementare), si può ritenere che i medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), non comportino una tossicità riproduttiva, incluso danno spermatogenetico nei testicoli o danno genetico nei testicoli o nelle ovaie.

Ulteriori informazioni riguardanti l'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) per quanto concerne la fertilità sono riportate nel riassunto delle caratteristiche/foglio illustrativo del prodotto del medicinale da marcare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo il trattamento con medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) sono riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto da marcare.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse dopo la somministrazione di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati attraverso la marcatura radioattiva con EndolucinBeta dipendono dallo specifico medicinale utilizzato. Le informazioni sono fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è legata all'induzione del cancro e alla potenziale insorgenza di difetti ereditari. La dose di radiazioni risultante dall'esposizione terapeutica può comportare una più elevata incidenza di cancro e mutazioni. In tutti i casi, è necessario assicurare che i rischi della radiazione siano minori di quelli derivati dalla malattia stessa.

Le reazioni avverse sono divise in gruppi conformemente alle frequenze della convenzione MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Citopenia refrattaria con displasia multilineare (sindrome mielodisplastica) (vedere paragrafo 4.4)	Leucemia mieloide acuta (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia	Neutropenia		Pancitopenia
Patologie endocrine				Crisi carcinoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Sindrome da lisi tumorale
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito			Bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia			

Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

'Bocca secca' è stata segnalata tra i pazienti con carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione che assumevano radioligandi marcati con lutezio (^{177}Lu) ad azione mirata sul PSMA (*prostate-specific membrane antigen*, antigene di membrana specifico della prostata).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: L'alopecia, descritta come leggera e temporanea, è stata osservata tra pazienti che venivano trattati per tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu).

Segnalazione delle 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 riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La presenza di lutezio (^{177}Lu) cloruro libero nell'organismo, dopo una somministrazione accidentale di EndolucinBeta, provoca un aumento della tossicità a livello di midollo osseo e un danno alle cellule staminali ematopoietiche. Pertanto, in caso di somministrazione accidentale di EndolucinBeta, la radiotossicità nel paziente deve essere ridotta con l'immediata (ovvero entro 1 ora) somministrazione

di preparati contenenti chelanti come Ca-DTPA o Ca-EDTA, al fine di accelerare l'espulsione del radionuclide dall'organismo.

Nelle strutture mediche che utilizzano EndolucinBeta per la marcatura radioattiva di molecole *carrier* a scopo terapeutico devono essere disponibili i seguenti preparati:

- Ca-DTPA (calcio trisodio dietilen-triamin-pentacetato) oppure
- Ca-EDTA (calcio disodio etilen-diamin-tetracetato)

Questi agenti chelanti agevolano l'eliminazione della radiotossicità di lutezio (^{177}Lu) mediante uno scambio tra lo ione calcio nel complesso e lo ione lutezio (^{177}Lu). Grazie alla capacità dei ligandi chelanti (DTPA, EDTA) di formare complessi idrosolubili, i complessi e il lutezio (^{177}Lu) legato vengono eliminati rapidamente per via renale.

Deve essere somministrato 1 g di agente chelante tramite iniezione endovenosa lenta nell'arco di 3-4 minuti o tramite infusione (1 g in 100-250 ml di glucosio o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %)).

L'efficacia chelante è massima immediatamente dopo o entro un'ora dall'esposizione, quando il radionuclide è in circolo o è disponibile nei fluidi tissutali e nel plasma. Tuttavia, un intervallo post-esposizione superiore a un'ora non preclude la somministrazione e l'azione efficace di un chelante con ridotta efficienza. La somministrazione endovenosa non deve protrarsi per più di 2 ore.

In qualsiasi caso, i parametri ematici del paziente devono essere monitorati e, nel caso vi sia evidenza di radiotossicità, devono essere immediatamente adottate misure adeguate.

La tossicità del lutezio (^{177}Lu) libero dovuta al rilascio *in vivo* dalla biomolecola marcata nell'organismo durante la terapia può essere ridotta dalla successiva somministrazione di agenti chelanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri radiofarmaci terapeutici, codice ATC: V10X

Le proprietà farmacodinamiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura radioattiva con EndolucinBeta, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Il lutezio (^{177}Lu) emette particelle beta di energia massima moderata (0,498 MeV) con una penetrazione tissutale massima di circa 2 mm. Il lutezio (^{177}Lu) genera inoltre raggi gamma di bassa energia, il che permette di eseguire studi scintigrafici, dosimetrici e di biodistribuzione con gli stessi medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con EndolucinBeta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica perché il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto ai trattamenti esistenti per i pazienti pediatrici. L'esonero, tuttavia, non si estende a usi terapeutici del medicinale quando è collegato a una molecola *carrier* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura

radioattiva con EndolucinBeta, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

Distribuzione dopo la somministrazione endovenosa accidentale di lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro

Nei ratti maschi e femmine, dopo la somministrazione endovenosa, il lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro viene eliminato rapidamente dal sangue: 5 minuti dopo l'iniezione, nel sangue si rileva solo l'1,52 % dell'attività iniettata (%ID) (tale valore corrisponde a una %ID/g dello 0,08 %) e 1 h dopo la dose non si rileva più alcuna attività al di sopra dei livelli di base. Il lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro è distribuito principalmente nel fegato, nella milza e nelle ossa. Dopo un'ora è presente nel fegato il 9,56 % dell'attività iniettata per grammo (%ID/g), mentre il 5,26 % di %ID/g si trova nella milza. Nelle ossa il contenuto aumenta da una %ID/g dello 0,01 % dopo 5 minuti a una %ID/g dello 0,23 % dopo 12 h. Nei successivi 28 giorni si osserva un'ulteriore captazione del lutezio (¹⁷⁷Lu) nelle ossa, compensata in parte dalla decadenza radioattiva. Considerando che il lutezio (¹⁷⁷Lu) ha un'emivita radioattiva di 6,647 giorni, la radioattività residua nelle ossa dopo 28 giorni è solo di una %ID/g dello 0,06 % circa. L'eliminazione fecale e urinaria è lenta. In seguito all'escrezione e alla decadenza radioattiva, la radioattività complessiva residua nell'organismo dopo 28 giorni è pari all'1,8 % circa della dose iniettata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà tossicologiche dei medicinali marcati con lutezio (¹⁷⁷Lu) preparati mediante marcatura radioattiva con EndolucinBeta, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

La tossicità del lutezio cloruro non radioattivo è stata studiata in diversi mammiferi utilizzando differenti vie di somministrazione. Per via intraperitoneale, la DL50 è pari a circa 315 mg/kg nei topi. Nei gatti non sono stati osservati effetti farmacologici sulle funzioni respiratorie e cardiovascolari con una dose endovenosa massima cumulativa di 10 mg/kg. Una dose elevata di 10 GBq di lutezio (di ¹⁷⁷Lu)- cloruro contiene 2,4 µg di lutezio, corrispondente a una dose umana di 0,034 µg/kg, ossia circa 7 ordini di grandezza inferiore rispetto alla DL50 intraperitoneale riscontrata nei topi e oltre 5 rispetto alla NOEL osservata nei gatti. Pertanto si può escludere la tossicità degli ioni metallici di lutezio nei medicinali marcati con EndolucinBeta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico, diluito

6.2 Incompatibilità

La marcatura radioattiva di medicinali quali anticorpi monoclonali, peptidi, vitamine o altri substrati con lutezio (¹⁷⁷Lu) cloruro è molto sensibile alla presenza di impurezze metalliche in tracce.

È importante che tutti gli strumenti in vetro, gli aghi da siringa, ecc., utilizzati per la preparazione del medicinale marcato, siano accuratamente puliti per assicurare l'assenza di tali impurezze. Per ridurre al minimo i livelli di impurezze metalliche in tracce si devono utilizzare soltanto aghi da siringa (ad esempio non metallici) con comprovata resistenza all'acido diluito.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dei medicinali da marcare.

6.3 Periodo di validità

Fino a 9 giorni dalla data di produzione.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di prelievo dal flaconcino o l'inserimento di qualsiasi strumento nel flaconcino non escludano il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per evitare un'esposizione non necessaria alle radiazioni.

La conservazione dei radiofarmaci deve essere conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a temperature particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore di tipo I da 2 ml o da 10 ml, con fondo a V e base piatta, chiuso rispettivamente da un tappo bromobutilico e da un sigillo in alluminio.

I flaconcini sono collocati in un contenitore di piombo per la schermatura protettiva e confezionati in un barattolo metallico e in una scatola in cartone.

Confezioni: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

EndolucinBeta non è destinato all'uso diretto nei pazienti.

Avvertenza generale

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati esclusivamente da personale autorizzato, in strutture cliniche appositamente designate. La ricezione, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle opportune autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia le norme di radioprotezione che i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate opportune precauzioni per l'asepsi.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Il medicinale non deve essere utilizzato se, in qualunque momento durante la preparazione, l'integrità del contenitore viene compromessa.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione per il medicinale e di irradiazione per gli operatori. È obbligatoria un'adeguata schermatura.

L'intensità di dose superficiale e la dose accumulata dipendono da molti fattori. Le misurazioni in sede e durante il lavoro sono essenziali e devono essere eseguite per stabilire in modo più preciso e informativo la dose complessiva di radiazioni per il personale. Al personale sanitario si raccomanda di limitare il tempo in cui è a stretto contatto con i pazienti cui sono stati iniettati radiofarmaci marcati con lutezio (^{177}Lu). Si raccomanda inoltre l'uso di sistemi di monitoraggio televisivi per tenere sotto osservazione i pazienti. Data la lunga emivita del lutezio (^{177}Lu) si raccomanda in modo particolare di evitare la contaminazione interna. Per questo motivo è obbligatorio l'uso di guanti di protezione di alta

qualità (latex/nitrile) quando si è a diretto contatto con il radiofarmaco (flaconcino/siringa) e con il paziente. Non esistono indicazioni specifiche per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni derivante da esposizioni ripetute, salvo la stretta osservanza delle raccomandazioni sopracitate.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone, dovuti a radiazioni esterne o contaminazione da fuoriuscita di urina, vomito, ecc. Devono essere pertanto adottate le misure di protezione dalle radiazioni previste dalle normative nazionali.

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

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Germania

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

Flaconcino da 2 ml: EU/1/16/1105/001
Flaconcino da 10 ml: EU/1/16/1105/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 luglio 2016
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La dose di radiazione ricevuta dai vari organi in seguito alla somministrazione endovenosa di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) dipende dalla specifica molecola marcata.

Le informazioni concernenti la dosimetria delle radiazioni di ciascun medicinale in seguito alla somministrazione della preparazione omarcata sono disponibili nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

La seguente tabella di dosimetria è presentata per valutare il contributo di lutezio (^{177}Lu) non coniugato sulla dose di radiazione, in seguito alla somministrazione di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) o all'iniezione endovenosa accidentale di EndolucinBeta.

Le stime dosimetriche sono state basate su uno studio di biodistribuzione condotto nel ratto in base al pamphlet n. 16 del metodo MIRD e i calcoli sono stati eseguiti utilizzando il pacchetto software OLINDA 1.1. Gli intervalli di misurazione sono stati di 5 minuti, 1 ora, 12 ore, 2 giorni, 7 giorni e 28 giorni.

Tabella 2: Dosi radianti stimate assorbite dagli organi e dosi efficaci (mSv/MBq) dopo la somministrazione endovenosa accidentale di $^{177}\text{LuCl}_3$ per diverse fasce di età nell'uomo, basate sui dati raccolti nei ratti (n = 24)

Organo	Dose assorbita per radioattività unitaria somministrata (mSv/MBq)				
	Adulto (73,7 kg)	15 anni (56,8 kg)	10 anni (33,2 kg)	5 anni (19,8 kg)	1 anno (9,7 kg)
Surrene	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Cervello	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Seno	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Parete della colecisti	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Intestino tenue	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Parete dello stomaco	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Parete dell'intestino crasso superiore	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Parete del cuore	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Reni	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Fegato	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Polmoni	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Muscoli	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Ovaie	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Pancreas	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Midollo osseo rosso	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Cellule osteogeniche	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Cute	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Milza	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Testicoli	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Timo	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Tiroide	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Parete della vescica urinaria	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Utero	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Resto del corpo	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Dose efficace (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

La dose efficace risultante dalla somministrazione endovenosa accidentale di un'attività di 1 GBq per un adulto di 73,7 kg sarebbe di 534 mSv.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Prima dell'uso devono essere controllate la confezione e la radioattività. L'attività può essere misurata utilizzando una camera di ionizzazione.

Il lutezio (^{177}Lu) è un emettitore beta(-)/gamma. Le misurazioni dell'attività con l'utilizzo di una camera di ionizzazione sono molto sensibili a fattori geometrici e, pertanto, devono essere eseguite solo in condizioni geometriche che siano state appropriatamente convalidate.

Devono essere rispettate le precauzioni abituali per quanto riguarda la sterilità e la radioattività.

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni di asepsi. I flaconcini non devono essere aperti prima di aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo utilizzando una siringa monodose dotata di idonea schermatura protettiva e di ago sterile monouso, oppure utilizzando un sistema automatico di applicazione autorizzato.

Se l'integrità del flaconcino è compromessa, il medicinale non deve essere utilizzato.

L'agente complessante e gli altri reagenti devono essere aggiunti al flaconcino di lutezio (^{177}Lu) cloruro. Il lutezio (^{177}Lu) libero viene captato e si accumula nelle ossa. Ciò può provocare osteosarcomi. Si raccomanda di aggiungere un agente di legame, come DTPA, prima della somministrazione endovenosa di coniugati marcati con lutezio (^{177}Lu), allo scopo di formare un complesso con il lutezio (^{177}Lu) libero, se presente, che accelera la clearance renale del lutezio (^{177}Lu).

Si deve garantire un adeguato controllo di qualità della purezza radiochimica dei radiofarmaci pronti per l'uso dopo la marcatura con EndolucinBeta, nonché stabilire limiti per le impurezze radiochimiche tenendo conto del rischio di radiotossicità connesso al lutezio (^{177}Lu). È necessario pertanto ridurre al minimo il lutezio (^{177}Lu) libero non legato.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
Garching b. Muenchen
Bayern, 85748
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).