

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lutathera 370 MBq/mL solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 370 MBq de lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide à la date et à l'heure de calibration.

La quantité de radioactivité totale par flacon unidose est de 7 400 MBq à la date et à l'heure de la perfusion. Étant donné que l'activité volumique a été fixée à 370 MBq/mL à la date et à l'heure de calibration, le volume de solution dans le flacon doit être ajusté entre 20,5 et 25 mL afin d'obtenir la quantité de radioactivité requise à la date et à l'heure de perfusion.

Caractéristiques physiques

La demi-vie du lutécium-177 est de 6,647 jours. Le lutécium-177 se désintègre par émission β^- en hafnium-177 stable avec l'émission β^- la plus abondante (79,3 %) présentant une énergie maximum de 0,497 MeV. L'énergie bêta moyenne est d'environ 0,13 MeV. Une faible énergie gamma est émise également, principalement de 113 keV (6,2 %) et 208 keV (11 %).

Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution contient 0,14 mmol (3,2 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution transparente, incolore à jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lutathera est indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Lutathera ne doit être administré que par des personnes autorisées à manipuler des produits radiopharmaceutiques dans un environnement clinique agréé (voir la rubrique 6.6) et après une évaluation du patient par un médecin qualifié.

Identification du patient

Avant de débiter le traitement par Lutathera, une imagerie des récepteurs de la somatostatine (scintigraphie ou tomographie par émission de positons [TEP]) doit confirmer la surexpression de ces récepteurs dans les tissus tumoraux avec une fixation tumorale au moins aussi élevée que la fixation hépatique normale.

Posologie

Adultes

La posologie de Lutathera recommandée chez l'adulte est de 4 perfusions de 7 400 MBq chacune. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 8 semaines.

Des informations sur les modifications de posologie pour prendre en charge les effets indésirables sévères ou intolérables au médicament sont fournies dans la section correspondante ci-dessous.

Solution d'acides aminés

Afin de protéger la fonction rénale, une solution d'acides aminés doit être administrée par voie intraveineuse pendant 4 heures. La perfusion de la solution d'acides aminés doit être initiée 30 minutes avant de commencer la perfusion de Lutathera.

La solution d'acides aminés peut être préparée selon la composition spécifiée dans le Tableau 1 en conformité avec les bonnes pratiques de préparation des produits stériles à l'hôpital.

Tableau 1 Composition de la solution d'acides aminés préparée

| Composition | Quantité |
|--|----------|
| L-lysine HCl | 25 g* |
| L-arginine HCl | 25 g** |
| Chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour injection, ou eau pour préparations injectables | 1 L |
| *équivalent à 20,0 g de lysine **équivalent à 20,7 g d'arginine | |

Alternativement, des solutions commerciales d'acides aminés peuvent être utilisées si elles respectent les spécifications indiquées dans le Tableau 2.

Tableau 2 Spécification des solutions commerciales d'acides aminés

| Propriété | Spécification |
|--|--------------------|
| Teneur en L-lysine HCl | Entre 18 et 25 g* |
| Teneur en L-arginine HCl | Entre 18 et 25 g** |
| Volume | 1 à 2 L |
| Osmolalité | < 1 200 mOsmol/kg |
| *équivalent à 14,4-20 g de lysine **équivalent à 14,9-20,7 g d'arginine | |

Une solution d'acides aminés contenant uniquement de la lysine et de l'arginine dans les quantités spécifiées dans le Tableau 1 est considérée comme le produit de choix du fait du volume plus faible à perfuser et de sa plus faible osmolalité.

Suivi du traitement

Avant chaque administration et pendant le traitement, des analyses de laboratoire sont requises pour réévaluer l'état du patient et adapter le protocole thérapeutique si nécessaire (activité, intervalle entre les perfusions, nombre de perfusions).

Les analyses de laboratoire minimales à réaliser avant chaque perfusion sont :

- hématologie (hémoglobine [Hb], numération des globules blancs, numération plaquettaire)
- fonction rénale (créatinine sérique et clairance de la créatinine)
- fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALT], aspartate aminotransférase [AST], albumine sérique, bilirubine)

Ces analyses de laboratoire doivent être effectuées au moins une fois 2 à 4 semaines avant l'administration, et une fois juste avant administration. Il est aussi recommandé d'effectuer ces analyses toutes les 4 semaines pendant au moins 3 mois après la dernière perfusion de Lutathera et tous les 6 mois par la suite afin de pouvoir détecter des effets indésirables tardifs potentiels (voir rubrique 4.8). La posologie peut être modifiée si nécessaire selon les résultats de l'analyse.

Modification de traitement

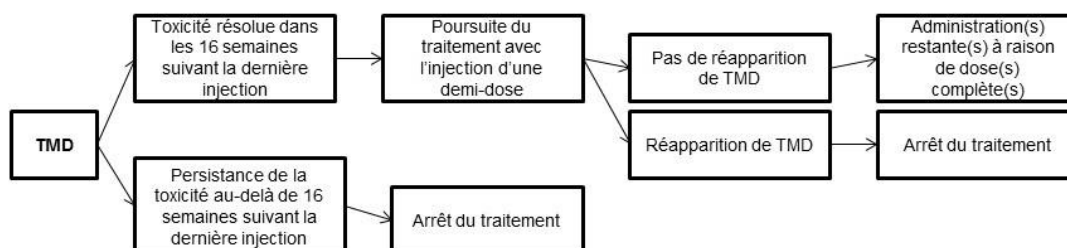
La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables au médicament peut nécessiter une interruption temporaire de la dose, un allongement de l'intervalle entre les doses de 8 semaines à 16 semaines, une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement par Lutathera (voir le Tableau 3 et la Figure 1).

Tableau 3 Modifications posologiques recommandées de Lutathera pour les effets indésirables du médicament

| Effet indésirable du médicament | Sévérité de l'effet indésirable du médicament | Modification de dose |
|---------------------------------|--|--|
| Thrombocytopénie | Grade 2 (plaquettes < 75-50 x 10 ⁹ /L) ¹ | Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0 à 1). Reprendre Lutathera à 3 700 MBq (100 mCi) chez les patients avec une résolution complète ou partielle. Si une dose réduite n'entraîne pas de thrombocytopénie de Grade 2, 3 ou 4, administrer Lutathera à 7 400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante. |
| | Grade 3 (plaquettes < 50-25 x 10 ⁹ /L) Grade 4 (plaquettes < 25 x 10 ⁹ /L) | Arrêter définitivement Lutathera en cas de thrombocytopénie de Grade 2 ou supérieur nécessitant un délai de traitement de 16 semaines ou plus. |
| | Récidive de Grade 2, 3 ou 4 | Arrêter définitivement Lutathera. |
| Anémie et neutropénie | Grade 3 (Hb < 8.0 g/dL) ¹ ; transfusion indiquée | Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0, 1 ou 2). Reprendre Lutathera à 3 700 MBq (100 mCi) chez les patients avec une résolution complète ou partielle. Si une dose réduite n'entraîne pas une anémie ou une neutropénie de grade 3 ou 4, administrer Lutathera à 7 400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante. |
| | Grade 4 (conséquences potentiellement mortelles) Grade 3 (nombre absolu de neutrophiles [NAN] < 1.0-0.5 x 10 ⁹ /L) Grade 4 (NAN < 0.5 x 10 ⁹ /L) | Arrêter définitivement Lutathera pour une anémie ou une neutropénie de Grade 3 ou supérieur nécessitant un délai de traitement de 16 semaines ou plus. |
| | Récidive de Grade 3 ou 4 | Arrêtez définitivement Lutathera. |

| | | |
|---|---|--|
| Toxicité rénale | <p>Défini comme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min¹; calculée à l'aide de Cockcroft-Gault sur la base du poids corporel réel, ou • augmentation de 40 % de la valeur initiale de la créatinine sérique, ou • diminution de 40 % de la valeur initiale de la clairance de la créatinine; calculée à l'aide de Cockcroft-Gault sur la base du poids corporel réel. | <p>Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou un retour à la valeur initiale.</p> <p>Reprendre Lutathera à 3 700 MBq (100 mCi) chez les patients avec une résolution complète ou un retour à la valeur initiale. Si une dose réduite n'entraîne pas de toxicité rénale, administrer Lutathera à 7 400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante.</p> <p>Arrêter définitivement Lutathera pour une toxicité rénale nécessitant un délai de traitement de 16 semaines ou plus.</p> |
| | Récidive de toxicité rénale | Arrêter définitivement Lutathera. |
| Hépatotoxicité | <p>Défini comme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinémie supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (Grade 3 ou 4)², ou • Albuminémie² inférieure à 30 g/L avec un international normalised ratio (INR) > 1,5 | <p>Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou un retour à la valeur initiale.</p> <p>Reprendre Lutathera à 3 700 MBq (100 mCi) chez les patients avec une résolution complète ou un retour à la valeur initiale. Si une dose réduite de Lutathera n'entraîne pas d'hépatotoxicité, administrer Lutathera à 7 400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante.</p> <p>Arrêter définitivement Lutathera pour hépatotoxicité nécessitant un délai de traitement de 16 semaines ou plus.</p> |
| | Récidive d'hépatotoxicité | Arrêter définitivement Lutathera. |
| Toute autre toxicité CTCAE* de Grade 3 ou Grade 4 possiblement liée à Lutathera | Grade 3 ou 4 | <p>Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0 à 2).</p> <p>Reprendre Lutathera à 3 700 MBq (100 mCi) chez les patients avec une résolution complète ou partielle. Si une dose réduite n'entraîne pas de toxicité de grade 3 ou 4, administrer Lutathera à 7 400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante.</p> <p>Arrêter définitivement Lutathera pour une toxicité de grade 3 ou supérieur nécessitant un délai de traitement de 16 semaines ou plus.</p> |
| | Récidive de Grade 3 ou 4 | Arrêter définitivement Lutathera. |
| <p>¹ Les mêmes seuils s'appliquent également aux valeurs de référence au moment de l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).</p> <p>² Si les mêmes seuils sont observés lors du traitement initial, l'initiation doit être envisagée après l'évaluation du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4).</p> <p>* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute</p> | | |

Figure 1 Aperçu des instructions pour les modifications de doses



TMD: Toxicité modifiant la dose

D'autres raisons d'envisager une interruption temporaire de Lutathera comprennent la survenue d'une maladie intercurrente (p.ex. une infection des voies urinaires) que le médecin considère comme pouvant augmenter les risques associés à l'administration de Lutathera et qui doit être résolue ou stabilisée pour la reprise du traitement; ou une chirurgie majeure, auquel cas le traitement doit être suspendu pendant 12 semaines après la date de la chirurgie.

Populations spécifiques

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus car l'expérience clinique n'a pas mis en évidence de différences dans les réponses entre les patients plus jeunes et plus âgés. Cependant, comme une augmentation du risque d'hématotoxicité a été décrite chez les personnes âgées (≥ 70 ans), un suivi rapproché permettant une adaptation rapide de la dose (TMD) est recommandé dans cette population.

Insuffisance rénale

Une attention particulière concernant l'activité à administrer aux patients présentant une insuffisance rénale est requise, car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients. Le profil pharmacocinétique et la sécurité du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou une insuffisance rénale terminale n'ont pas été étudiés. Le traitement par Lutathera est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir la rubrique 4.3). Le traitement par Lutathera chez les patients dont la clairance de la créatinine à l'initiation est < 40 mL/min (utilisant Cockcroft-Gault) n'est pas recommandé. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux avec une clairance de la créatinine ≥ 40 mL/min. Cependant, comme ce médicament est connu pour être principalement excrété par les reins, la fonction rénale doit être contrôlée plus fréquemment pendant le traitement car ces patients peuvent présenter un risque plus élevé de toxicité.

Pour des informations complémentaires sur le traitement des patients présentant une insuffisance rénale, voir les rubriques 4.2 (Tableau 3) et 4.4.

Insuffisance hépatique

Une attention particulière concernant l'activité à administrer aux patients présentant une insuffisance hépatique est requise car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le profil pharmacocinétique et la sécurité du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 fois la limite supérieure de la normale, indépendamment du taux d'AST) n'ont pas été étudiés. Par conséquent, ces patients ne doivent être traités par Lutathera qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Pour des informations complémentaires sur le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, voir les rubriques 4.2 (Tableau 3) et 4.4.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Lutathera dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement des TNE-GEP (à l'exception du neuroblastome, du neuroganglioblastome et du phéochromocytome).

Mode d'administration

Lutathera est destiné à être administré par voie intraveineuse. C'est un produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi, à usage unique seulement.

Lutathera doit être administré en perfusion intraveineuse lente, pendant environ 30 minutes, simultanément à une solution d'acides aminés administrée en perfusion intraveineuse controlatérale. Ce médicament n'est pas conçu pour être injecté en embolie.

Un traitement préalable avec un antiémétique doit être injecté au moins 30 minutes avant le début de la perfusion de solution d'acides aminés pour atteindre la pleine efficacité antiémétique du produit sélectionné, selon les informations du produit respectif.

La méthode de perfusion recommandée pour l'administration de Lutathera est la méthode par gravité, décrite plus en détail plus loin dans cette rubrique. Les médecins traitants peuvent utiliser d'autres méthodes jugées appropriées et sûres, incluant l'utilisation de pousse-seringues, en particulier lorsqu'une réduction de dose est nécessaire. Au cours de l'administration, les mesures de précautions recommandées en matière de radioprotection doivent être mises en œuvre quelle que soit la méthode de perfusion (voir rubrique 6.6).

Lutathera doit être perfusé directement à partir de son contenant d'origine. Le flacon ne doit pas être ouvert, la solution ne doit pas être transférée dans un autre récipient. Au cours de l'administration, seul du matériel jetable doit être utilisé.

Le produit médical doit être perfusé par l'intermédiaire d'un cathéter intraveineux placé dans la veine uniquement pour cette perfusion.

Exigences

Conservation du flacon

- Soit dans un récipient en polyméthacrylate de méthyle (PMMA), récipient transparent de radioprotection qui permet une inspection visuelle directe du flacon,
- Ou dans le récipient en plomb dans lequel Lutathera est fourni.

Préparation de la salle et de l'équipement

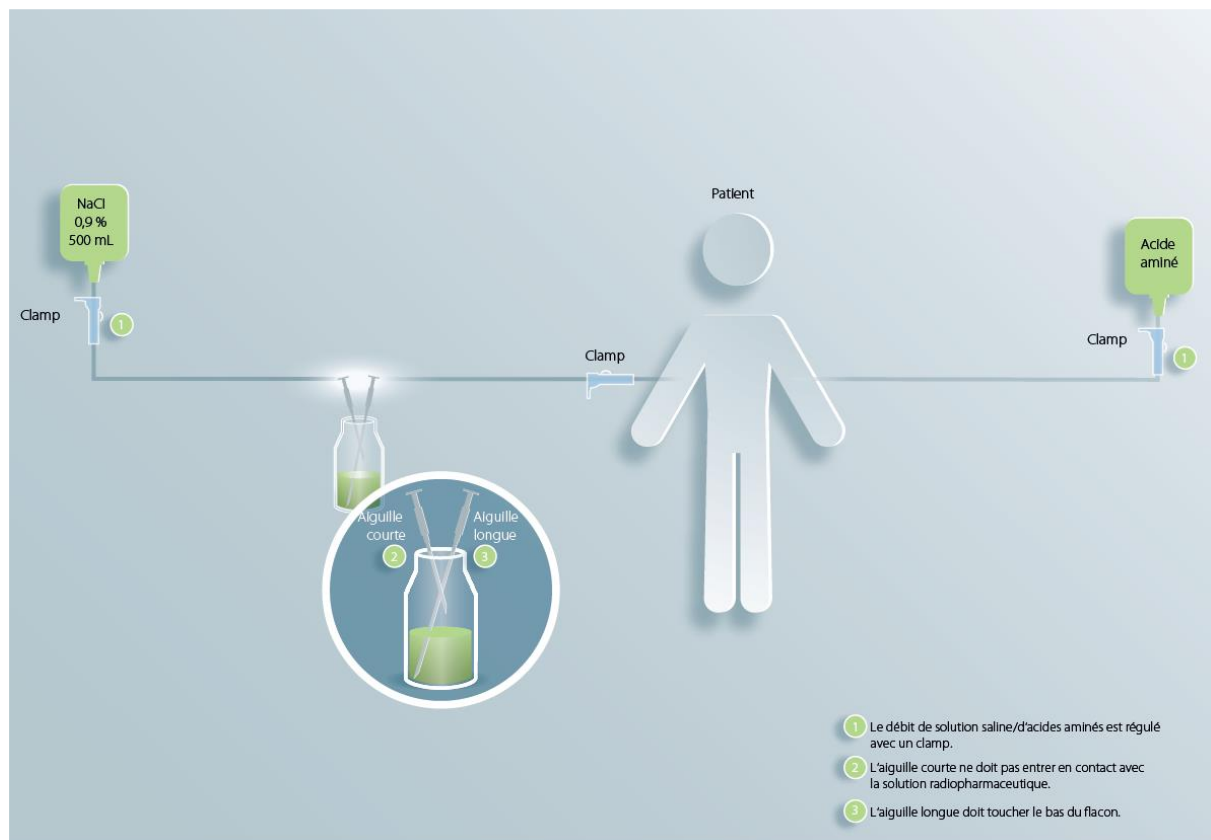
- Salle d'administration :
 - Le sol et le mobilier doivent être recouverts de papier absorbant pour prévenir toute contamination accidentelle.
- Médicaments à administrer :
 - Un flacon de Lutathera ;
 - Une poche de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) pour injection (500 mL) ;
 - Poche(s) de solution d'acides aminés ;
 - Antiémétique.

- Soins et équipement :
 - Deux potences de perfusion
 - Une longue aiguille (recommandée 90 à 100 mm, calibre 18 gauge)
 - Une courte aiguille (recommandée 25 mm, calibre 20 gauge)
 - Deux kits de perfusion intraveineuse par gravité avec un clamp pour réguler ou arrêter le débit (un pour l'administration de Lutathera, un pour l'administration de la solution d'acides aminés)
 - Deux cathéters en plastique de perfusion intraveineuse périphérique
 - Une tubulure stérile avec un clamp pour réguler ou arrêter le débit
 - Une pince (pour manipuler le flacon de Lutathera)
 - Un système calibré de mesure de la radioactivité et un compteur Geiger pour contrôler la radioactivité de Lutathera

Procédure de raccord de la tubulure au flacon de Lutathera (voir aussi Figure 2)

- La ligne de tubulure doit être préremplie d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), puis connectée avec un cathéter veineux inséré préalablement dans le bras du patient.
- Le kit de perfusion doit être raccordé à la poche de solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) et prérempli en ouvrant le clamp.
- L'aiguille courte doit être insérée dans le flacon de Lutathera de façon à ne pas toucher la solution radiopharmaceutique. Ceci équilibre la pression, ce qui réduit ainsi tout risque de fuite.
- L'aiguille courte doit ensuite être raccordée au kit de perfusion prérempli.
- La longue aiguille doit être connectée à la tubulure préremplie, puis insérée dans le flacon de Lutathera de façon à ce qu'elle touche le fond du flacon. Ceci permettra l'extraction complète de la solution radiopharmaceutique.
- Le flux de la solution radiopharmaceutique doit être régulé à l'aide des clamps.

Figure 2 Méthode par gravité – aperçu de la procédure de raccord de tubulure



Procédure d'administration (méthode par gravité)

Pendant la perfusion, le flux de solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) augmente la pression dans le flacon de Lutathera, ce qui facilite l'écoulement de Lutathera dans le cathéter inséré dans la veine périphérique du patient.

Une surveillance étroite des signes vitaux est recommandée pendant la perfusion.

1. Deux cathéters intraveineux en plastique doivent être insérés dans les veines périphériques du patient, un dans chaque bras.
2. Les cathéters doivent être connectés aux kits de perfusion (un pour Lutathera et un pour la solution d'acides aminés).
3. Un traitement préalable à base d'antiémétique doit être administré au moins 30 minutes avant le début de la perfusion de solution d'acides aminés (voir rubrique 4.2).
4. L'administration de la solution d'acides aminés doit être débutée 30 minutes avant la perfusion de Lutathera, à un débit de 250 à 500 mL/h (selon le volume). La solution d'acides aminés doit être administrée pendant une durée de 4 heures. En cas de nausées ou de vomissements importants pendant la perfusion de solution d'acides aminés, il convient d'administrer un antiémétique de classe différente.
5. La radioactivité dans le flacon de Lutathera doit être mesurée immédiatement avant la perfusion à l'aide d'un système calibré de mesure de la radioactivité.
6. La perfusion de Lutathera doit commencer 30 minutes après le début de la perfusion de solution d'acides aminés, à un débit d'environ 400 mL/h (ce débit est le débit de référence ; la perfusion doit commencer à un débit inférieur de < 100 mL/h pendant les 5 à 10 premières minutes et doit ensuite être augmentée en fonction de l'état veineux du patient). Lutathera doit être administré pendant une durée de 30 ± 10 minutes. La pression dans le flacon doit être maintenue constante tout au long de la perfusion.
7. L'administration de Lutathera doit être démarrée en ouvrant d'abord la première tubulure raccordée à la veine périphérique du patient, puis en ouvrant le kit de perfusion raccordé à la poche de solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %). La hauteur de la potence doit être réglée de façon à compenser toute augmentation ou réduction de pression interne du flacon. Il convient, dans la mesure du possible, d'éviter de bouger le bras du patient (une flexion ou une extension extrême peut engendrer une compression veineuse).
8. Le flux de Lutathera du flacon au patient doit être surveillé tout au long de la perfusion. Peu de temps après le début de la perfusion, l'émission de radioactivité au-dessus du thorax du patient doit être mesurée à l'aide d'un compteur Geiger pour vérifier la présence de Lutathera dans le flux sanguin. Des contrôles ultérieurs de l'émission de radioactivité doivent être réalisés toutes les 5 minutes environ au niveau du thorax du patient et du flacon. Pendant la perfusion, l'émission de radioactivité au niveau du thorax du patient doit augmenter graduellement alors que celle du flacon de Lutathera doit diminuer.
9. Pour assurer une administration complète, le flacon de Lutathera doit être maintenu à pression constante. Le niveau de la solution dans le flacon doit rester constant tout au long de la perfusion.
Des contrôles visuels du niveau de solution doivent être répétés pendant l'administration. Ceux-ci doivent être effectués directement (lorsqu'un récipient en PMMA est utilisé) ou à l'aide d'une pince pour manipuler le flacon (lorsque le récipient d'expédition en plomb est utilisé).
10. La perfusion doit être arrêtée dès que l'émission de radioactivité provenant du flacon est devenue stable pendant plusieurs minutes (ou au cours de deux prises de mesures consécutives). C'est le seul paramètre pouvant être utilisé pour déterminer si la procédure est terminée. Le volume de solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) nécessaire pour terminer la perfusion peut varier.
11. L'activité totale administrée est égale à l'activité mesurée dans le flacon avant perfusion moins l'activité persistant dans le flacon après la perfusion. Ces mesures doivent être réalisées à l'aide d'un système calibré.

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble de la procédure d'administration de Lutathera tel que requis avec la méthode par gravité :

Tableau 4 Procédure d'administration de la solution d'antiémétique, d'acides aminés et de Lutathera

| Agents administrés | Heure de départ (min) | Débit de perfusion (mL/h) | Durée |
|--|---|--|--|
| Antiémétique | Au moins 30 minutes avant la solution d'acides aminés | Selon les informations de prescription | Selon les informations de prescription |
| Solution d'acides aminés, soit préparée extemporanément (1 L) soit achetée dans le commerce (1 à 2 L). | 0 | 250 – 500 selon le volume | 4 heures |
| Lutathera avec chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour injection | 30 | Jusqu'à 400 | 30 ± 10 minutes |

Pour les instructions pour la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Pour les recommandations en cas d'extravasation, voir la rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse établie ou suspectée, ou lorsque la grossesse n'a pas été exclue (voir la rubrique 4.6).
- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 30 mL/min.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bénéfice individuel/justification des risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit être justifiée par le bénéfice attendu.

L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de rayonnements possible nécessaire pour l'obtention d'un effet thérapeutique.

Etant donné le mécanisme d'action et le profil de tolérance de Lutathera, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par Lutathera chez des patients négatifs pour les récepteurs de la somatostatine ou chez des patients avec des lésions viscérales mixtes selon les résultats de l'imagerie des récepteurs de la somatostatine.

Myélosuppression

En raison du risque d'effets indésirables, la numération sanguine doit être surveillée au début et pendant le traitement et, en cas de toxicité, jusqu'à résolution (voir rubrique 4.2). Les patients ayant une fonction hématologique altérée et les patients ayant reçu antérieurement une chimiothérapie ou une radiothérapie externe (impliquant plus de 25% de la moelle osseuse) peuvent présenter un risque plus élevé de toxicité hématologique pendant le traitement par Lutathera. Chez les patients ayant une fonction hématologique sévèrement altérée initialement (p.ex. Hb < 4,9 mmol/L ou 8 g/dL, plaquettes < 75 g/L ou $75 \times 10^3/\text{mm}^3$, ou leucocytes < 2 g/L ou $2\,000/\text{mm}^3$) (à l'exception de la lymphopénie), l'initiation du traitement n'est pas recommandée.

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë

Des syndromes myélodysplasique (SMD) de survenue tardive et des leucémies aiguës (LA) ont été observés après un traitement par Lutathera (voir rubrique 4.8), apparaissant en moyenne 29 mois (9 – 45) pour le SMD et 55 mois (32 - 125) pour la LA après la première perfusion de Lutathera. L'étiologie de ces néoplasies myéloïdes secondaires liées à la thérapie (t-MNs) n'est pas claire. Des facteurs tels qu'un âge > 70 ans, une altération de la fonction rénale, des cytopénies préexistantes, le nombre de traitements antérieurs, une exposition antérieure à des agents de chimiothérapie (en particulier les agents alkylants) et une radiothérapie antérieure constitueraient des risques potentiels et/ou des facteurs prédictifs du SMD/LA.

Toxicité rénale

Comme le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide est presque exclusivement éliminé par le système rénal, il est obligatoire d'administrer simultanément une solution d'acides aminés contenant de la L-lysine et de la L-arginine. Cette solution d'acides aminés contribuera à diminuer la réabsorption du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide à travers les tubules proximaux, ce qui aura pour conséquence une diminution significative des doses de rayonnement au niveau du rein (voir rubrique 4.2). Si la perfusion de la solution d'acides aminés concomitante recommandée est délivrée pendant une durée de 4 heures, une réduction moyenne d'environ 47 % de l'exposition du rein aux rayonnements est observée.

Il n'est pas recommandé de réduire la quantité de solution d'acides aminés administrée en cas d'ajustement de dose de Lutathera.

Les patients doivent être encouragés à vider leur vessie le plus fréquemment possible pendant l'administration de la solution d'acides aminés et dans les heures suivant l'administration.

La fonction rénale, mesurée par la créatinine sérique et la clairance de la créatinine calculée, doit être évaluée avant le début du traitement, pendant le traitement et au moins pendant la première année suivant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Les patients ayant une altération de la fonction rénale à l'initiation ou ayant des anomalies morphologiques des voies rénales ou urinaires peuvent être plus exposés au risque de toxicité. Le traitement par Lutathera chez les patients ayant une clairance de la créatinine à l'initiation < 40 mL/min (utilisant Cockcroft-Gault) n'est pas recommandé. Une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est recommandée chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine \geq 40 mL/min (voir la rubrique 4.2).

Pour les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min, le risque d'hyperkaliémie transitoire due à la solution d'acides aminés est augmenté et doit être pris en considération (voir Mises en garde et précautions concernant la solution d'acides aminés co-administrée pour la protection rénale).

Toxicité hépatique

Comme de nombreux patients chez qui le traitement par Lutathera est indiqué présentent des métastases hépatiques, il est fréquent d'observer une fonction hépatique initiale altérée. Les patients ayant des métastases hépatiques ou une insuffisance hépatique avancée préexistante peuvent être exposés à un risque accru d'hépatotoxicité en raison de l'exposition aux radiations. C'est pourquoi il est recommandé de surveiller les transaminases hépatiques (ALT, AST), la bilirubine et l'albumine sérique pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

Les patients ayant une insuffisance hépatique à l'initiation avec soit une bilirubine totale > 3 fois la limite supérieure de la normale, soit une albuminémie < 30 g/L et un INR > 1,5, ne doivent être traités par Lutathera qu'après une évaluation rigoureuse de la balance bénéfice/risque (voir la rubrique 4.2).

Hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité (incluant des événements d'angioedème isolés) ont été rapportés depuis la commercialisation chez des patients traités par Lutathera (voir rubrique 4.8). En cas de réactions d'hypersensibilité grave, le traitement par Lutathera doit être immédiatement interrompu. Des médicaments et un équipement approprié pour prendre en charge ces réactions doivent être disponibles pour une utilisation immédiate.

Nausées et vomissements

Pour prévenir les nausées et vomissements liés au traitement, un bolus intraveineux d'un médicament antiémétique doit être administré au moins 30 minutes avant le début de la perfusion d'acides aminés pour atteindre la pleine efficacité antiémétique (voir rubrique 4.2).

Utilisation concomitante d'analogues de la somatostatine

La somatostatine et ses analogues se lient compétitivement aux récepteurs de la somatostatine et peuvent interférer avec l'efficacité de Lutathera (voir rubrique 4.5).

Crises hormonales neuroendocrines

Des crises liées à la libération excessive d'hormones ou de substances bioactives peuvent survenir suite au traitement par Lutathera. C'est pourquoi, dans certains cas (p.ex. patients dont les symptômes sont peu contrôlés pharmacologiquement), une hospitalisation de nuit doit être envisagée pour garder les patients en observation. En cas de survenue de crises hormonales, les traitements recommandés sont : analogues de la somatostatine à haute dose par voie intraveineuse, hydratation par voie intraveineuse, corticoïdes et correction des désordres électrolytiques chez les patients présentant une diarrhée et/ou des vomissements.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté à la suite d'un traitement par des médicaments contenant du lutécium-177. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale et une masse tumorale importante peuvent présenter un risque accru et doivent être traités avec prudence. La fonction rénale et l'équilibre électrolytique doivent être évalués avant et pendant le traitement.

Règles de radioprotection

Lutathera doit toujours être perfusé dans un cathéter intraveineux posé exclusivement pour sa perfusion. Le positionnement correct du cathéter doit être contrôlé avant et pendant la perfusion.

Les patients sous traitement par Lutathera doivent être maintenus à l'écart de leur entourage pendant l'administration et ce, jusqu'à ce que les limites d'émission de rayonnement stipulées dans la législation en vigueur soient atteintes, ce qui demande habituellement 4 - 5 heures après l'administration du médicament. Le médecin spécialiste en médecine nucléaire déterminera le moment où le patient peut quitter la zone contrôlée ou l'hôpital, c.-à-d. quand l'exposition de tiers aux rayonnements n'excède pas les seuils réglementaires.

Les patients doivent être encouragés à uriner le plus souvent possible après l'administration de Lutathera. Ils doivent être encouragés à boire des quantités importantes d'eau (1 verre chaque heure) le jour de la perfusion et le jour suivant pour faciliter l'élimination. Ils doivent également être encouragés à déféquer chaque jour en utilisant un laxatif si nécessaire. Les urines et les selles doivent être éliminées selon les réglementations nationales.

Tant que la peau du patient n'est pas contaminée, comme en cas de fuite du système de perfusion ou en raison d'une incontinence urinaire, la peau et les vomissures ne devraient pas être contaminées par la radioactivité. Cependant, lors des soins standard ou de la conduite d'examen avec des dispositifs médicaux ou autres instruments qui entrent en contact avec la peau (p. ex. électrocardiogramme [ECG]), il est recommandé d'observer des mesures de protection telles que le port de gants, l'installation du matériel/de l'électrode avant le début de la perfusion du produit radiopharmaceutique, le changement du matériel/de l'électrode après la mesure et, finalement, la surveillance de la radioactivité de l'équipement après utilisation.

Avant la sortie du patient, le médecin spécialisé en médecine nucléaire devra expliquer au patient les règles de radioprotection nécessaires pour interagir avec les autres membres du même foyer et la population générale, ainsi que les précautions générales que le patient devra respecter pendant les activités quotidiennes après le traitement (voir le paragraphe suivant et la notice d'information du patient) afin de minimiser l'exposition des autres aux radiations.

Le contact rapproché (moins de 1 mètre) avec d'autres personnes doit être limité pendant 7 jours suivant chaque administration de Lutathera. Pour les enfants et/ou les femmes enceintes, le contact rapproché (moins de 1 mètre) doit être limité à moins de 15 minutes par jour pendant 7 jours. Les patients doivent dormir dans une chambre séparée pendant 7 jours après chaque administration de Lutathera. Les patients doivent dormir dans une chambre séparée des enfants et/ou des femmes enceintes, pendant 15 jours.

Mesures recommandées en cas d'extravasation

Porter des gants étanches jetables. La perfusion du médicament doit être immédiatement interrompue et le dispositif d'administration (cathéter, etc.) doit être enlevé. Le médecin spécialiste en médecine nucléaire et le radio-pharmacien doivent être informés.

Conserver tous les matériaux du dispositif d'administration afin de pouvoir mesurer la radioactivité résiduelle et l'activité effectivement administrée, et la dose absorbée doit être déterminée. La zone d'extravasation doit être délimitée à l'aide d'un stylo indélébile et une photo doit être prise, si possible. Il est également recommandé d'enregistrer le temps de l'extravasation ainsi qu'une estimation du volume extravasé.

Pour continuer la perfusion de Lutathera, il est obligatoire d'utiliser un nouveau cathéter et de le placer si possible dans un accès veineux controlatéral.

Aucun médicament supplémentaire ne peut être administré du même côté que celui où l'extravasation est survenue.

Afin d'accélérer la dispersion du produit et pour prévenir sa stagnation dans les tissus, il est recommandé d'augmenter le débit sanguin en élevant le bras affecté. Selon le cas, une aspiration du liquide extravasé, une injection de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou l'application de compresses chaudes ou de coussins chauffants sur le site de perfusion pour accélérer la vasodilatation peuvent être envisagées.

Les symptômes, particulièrement l'inflammation et/ou la douleur, doivent être traités. Selon la situation, le médecin spécialiste en médecine nucléaire doit informer le patient des risques liés aux lésions par extravasation et donner des conseils sur les traitements potentiels et les exigences de suivi nécessaires. La zone d'extravasation doit être surveillée jusqu'à la sortie du patient de l'hôpital. En fonction de sa sévérité, cet événement doit être déclaré comme un effet indésirable.

Patients incontinents urinaires

Pendant les 2 premiers jours qui suivent l'administration de ce médicament, il convient de prendre des précautions particulières chez les patients incontinents urinaires pour éviter la propagation de contamination radioactive. Ceci comprend en particulier la manipulation de tout matériel potentiellement contaminé par l'urine.

Patients présentant des métastases cérébrales

Aucune donnée relative à l'efficacité chez les patients présentant des métastases cérébrales n'est disponible. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque doit être réalisé de manière individuelle pour ces patients.

Néoplasmes malins secondaires

L'exposition aux rayonnements ionisants peut entraîner le développement de cancers et d'anomalies héréditaires. La dose de rayonnement engendrée par l'exposition thérapeutique peut conduire à une incidence plus élevée de cancers et de mutations. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques liés aux rayonnements sont moindres par rapport à ceux résultant de la maladie elle-même.

Autres patients ayant des facteurs de risque

Les patients ayant l'une des affections ci-dessous sont plus susceptibles de développer des effets indésirables. Par conséquent, il est recommandé de surveiller ces patients plus fréquemment pendant le traitement. Veuillez consulter le Tableau 3 de modification de dose en cas de toxicité.

- Métastase osseuse;
- Radiothérapies métaboliques oncologiques antérieures avec des composés ^{131}I ou toute autre thérapie utilisant des sources radioactives non blindées;
- Antécédent d'autres tumeurs malignes sauf si le patient est considéré comme ayant été en rémission depuis au moins 5 ans.

Mises en garde particulières et précautions concernant la solution d'acides aminés co-administrée pour la protection rénale.

Hyperkaliémie

Une augmentation transitoire des taux de potassium sérique peut se produire chez les patients recevant de l'arginine et de la lysine, ces taux reviennent généralement à la normale dans les 24 heures suivant le début de la perfusion de la solution d'acides aminés.

Les taux de potassium sérique doivent être mesurés avant chaque administration de solution d'acides aminés. En cas d'hyperkaliémie, les antécédents d'hyperkaliémie du patient ainsi que les traitements concomitants doivent être vérifiés. L'hyperkaliémie doit être corrigée en conséquence avant de commencer la perfusion.

En cas d'hyperkaliémie préexistante cliniquement significative, un deuxième contrôle avant la perfusion de la solution d'acides aminés doit confirmer que l'hyperkaliémie a été corrigée avec succès. Le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter les signes et les symptômes d'hyperkaliémie, p.ex. dyspnée, faiblesse, engourdissement, douleur thoracique et manifestations cardiaques (anomalies de la conduction et arythmies cardiaques). Un électrocardiogramme (ECG) doit être effectué avant la sortie du patient.

Les signes vitaux doivent être surveillés pendant la perfusion quel que soit le taux de potassium sérique initial. Il doit être demandé aux patients de boire des quantités substantielles d'eau (au moins 1 verre toutes les heures) le jour de la perfusion pour rester hydraté et faciliter l'excrétion de l'excès de potassium sérique.

Dans le cas où des symptômes d'hyperkaliémie se développent pendant la perfusion de la solution d'acides aminés, des mesures correctives appropriées doivent être prises. En cas d'hyperkaliémie symptomatique sévère, l'arrêt de la perfusion de la solution d'acides aminés doit être envisagé, en tenant compte du rapport bénéfice/risque de la protection rénale par rapport à l'hyperkaliémie aiguë.

Insuffisance cardiaque

En raison des complications cliniques potentielles liées à la surcharge volumique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave de classe III ou classe IV selon la classification NYHA (New York Heart Association), des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de l'arginine et de la lysine. Les patients ayant une insuffisance cardiaque grave de classe III ou IV selon la classification NYHA doivent uniquement être traités après une évaluation rigoureuse des bénéfices/risques, en tenant compte du volume et de l'osmolalité de la solution d'acides aminés.

Acidose métabolique

Des acidoses métaboliques ont été observées avec des solutions complexes d'acides aminés administrées dans le cadre de protocoles de nutrition parentérale totale (NPT). Les variations de l'équilibre acido-basique modifient l'équilibre du potassium extracellulaire et intracellulaire et le développement de l'acidose peut être associé à des augmentations rapides du potassium plasmatique.

Mises en garde particulières

Teneur en sodium

Ce médicament contient jusqu'à 3,5 mmol (81,1 mg) de sodium par dose, ce qui équivaut à 4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Les précautions liées aux risques environnementaux se trouvent dans la rubrique 6.6.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La somatostatine et ses analogues se lient de façon compétitive aux récepteurs de la somatostatine et peuvent interférer avec l'efficacité de Lutathera. C'est pourquoi l'administration d'analogues de la somatostatine à longue durée d'action doit être évitée pendant les 30 jours qui précèdent l'administration de ce médicament. Si nécessaire, les patients peuvent être traités avec des analogues de la somatostatine à courte durée d'action jusqu'à 24 heures avant l'administration de Lutathera.

Il existe des preuves que les glucocorticostéroïdes peuvent induire une régulation négative de l'expression du récepteur SSTR2. Par conséquent, il convient d'éviter, à titre préventif, l'administration de doses élevées de glucocorticostéroïdes pendant le traitement par Lutathera. L'expression suffisante du récepteur de la somatostatine chez les patients présentant des antécédents d'utilisation chronique de glucocorticostéroïdes doit être contrôlée précisément. On ignore s'il existe une interaction des glucocorticostéroïdes utilisés par intermittence pour la prévention des nausées et des vomissements pendant l'administration de Lutathera. Par conséquent, il convient d'éviter l'utilisation des glucocorticostéroïdes en tant que traitement antiémétique préventif. Dans le cas où les traitements précédemment administrés contre les nausées et les vomissements sont insuffisants, une dose unique de corticostéroïdes peut être utilisée, mais elle ne doit pas être administrée avant l'initiation ni dans l'heure qui suit la fin de la perfusion de Lutathera. L'absence d'inhibition ou d'induction significative des enzymes CYP450 humaines et l'absence d'interaction spécifique avec la glycoprotéine P (transporteur d'efflux) ou les transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, et BCRP dans les études précliniques suggèrent que Lutathera présente une faible probabilité de causer d'autres interactions significatives.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez la femme en âge de procréer, il est important de déterminer si la femme est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas d'incertitude quant à une éventuelle grossesse (absence de règles, règles irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (si elles existent) doivent être envisagées. Il convient d'exclure toute grossesse avant d'utiliser Lutathera en utilisant une méthode de test valide/adéquate.

Contraception chez les sujets masculins et féminins

Lutathera peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Pendant le traitement par Lutathera et pour un minimum de 6 mois suivant la fin du traitement, des mesures adaptées doivent être prises pour prévenir toute grossesse ; cela s'applique aux patients masculins et féminins.

Grossesse

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été menée avec le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide. Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également une exposition du fœtus aux rayonnements. L'utilisation de Lutathera est contre-indiquée pendant une grossesse connue ou suspectée ou si une grossesse n'a pas pu être exclue, en raison du risque associé aux rayonnements ionisants (voir rubrique 4.3). Les femmes enceintes doivent être informées du risque pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité associé à des rayonnements ionisants ne peut être exclu. L'allaitement doit être évité durant le traitement par ce médicament. Si le traitement avec Lutathera est nécessaire pendant l'allaitement, l'enfant doit être sevré.

Fertilité

Aucune étude chez l'animal n'a été menée pour déterminer les effets du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide sur la fertilité masculine et féminine. Les rayonnements ionisants du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide peuvent avoir un effet toxique potentiel sur les gonades femelles et mâles. Une consultation génétique est recommandée si le patient souhaite avoir des enfants après le traitement. La cryopréservation de sperme ou des ovules avant le traitement peut être envisagée en tant qu'option pour les patients.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lutathera n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, l'état général du patient et la possibilité de réactions indésirables au traitement doivent être pris en compte avant d'entamer ces actions.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité général de Lutathera se base sur des données groupées de patients ayant participé à des études cliniques (NETTER-1 phase III et Erasmus phase I/II patients néerlandais) et à des programmes d'usage compassionnel.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients recevant le traitement par Lutathera étaient les nausées et les vomissements qui se produisaient au début de la perfusion respectivement chez 58,9 % et 45,5 % des patients. La relation de causalité entre les nausées/vomissements et Lutathera est difficile à déterminer en raison de l'effet émétisant de la perfusion concomitante d'une solution d'acides aminés administrée pour protéger les reins.

Compte tenu de la toxicité de Lutathera sur la moelle osseuse, les effets indésirables les plus probables étaient liés à la toxicité hématologique : thrombopénie (25 %), lymphopénie (22,3 %), anémie (13,4 %), pancytopénie (10,2 %).

D'autres effets indésirables très fréquents rapportés incluent fatigue (27,7 %) et perte d'appétit (13,4 %).

Lors de l'analyse finale de NETTER-1, après une durée médiane de suivi de 76 mois dans chaque bras de l'étude, le profil de sécurité est resté cohérent avec ce qui avait été rapporté précédemment.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés dans le Tableau 5 selon leur fréquence et par classement des systèmes organiques de MedDRA. Les fréquences sont classées comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 Fréquence des effets indésirables signalés dans les études cliniques et au cours de la surveillance post-commercialisation

| Classification système-organe MedDRA | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|--|--|---|---|------------------------|
| Infections | | | Conjonctivite Infection des voies respiratoires Cystite Pneumonie Zona herpétique Zona herpétique ophtalmique Grippe Infections à staphylocoques Bactériémies à streptocoques | |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) | | Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (syndrome myélodysplasique) | Leucémie myéloïde aiguë Leucémie aiguë Leucémie myéломocytique chronique | |
| Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques | Thrombocytopénie ² Lymphopénie ³ Anémie ⁴ Pancytopénie | Leucopénie ⁵ Neutropénie ⁶ | Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée Anémie néphrogénique Insuffisance médullaire Purpura thrombocytopénique | |
| Affections du système immunitaire | | | Hypersensibilité | Angioedème |
| Troubles endocriniens | | Hypothyroïdisme secondaire | Hypothyroïdie Diabète sucré Crise carcinoïde Hyperparathyroïdie | |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | Diminution de l'appétit | Hyperglycémie Déshydratation Hypomagnésémie Hyponatrémie | Hypoglycémie Hypernatrémie Hypophosphatémie Syndrome de lyse tumorale Hypercalcémie Hypocalcémie Hypoalbuminémie Acidose métabolique | |
| Troubles psychiatriques | | Troubles du sommeil | Anxiété Hallucinations Désorientation | |
| Troubles du système nerveux | | Étourdissements Dysgueusie Céphalée ¹⁰ Léthargie Syncope | Fourmillements Encéphalopathie hépatique Paresthésie Parosmie Somnolence Compression médullaire | |
| Troubles oculaires | | | Troubles oculaires | |
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe | | | Vertiges | |
| Troubles cardiaques | | Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme | Fibrillation auriculaire Palpitations Infarctus du myocarde Angine de poitrine Choc cardiogénique | |

| | | | | |
|--|-------------------------|---|---|--|
| Troubles vasculaires | | Hypertension ⁷ Rougisement Bouffées de chaleur Hypotension | Vasodilatation Extrémités froides Pâleur Hypotension orthostatique Phlébite | |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | Dyspnée | Douleur oro-pharyngée Épanchement pleural Augmentation des expectorations Sensation d'asphyxie | |
| Troubles gastro-intestinaux | Nausées Vomissements | Distension abdominale Diarrhée Douleur abdominale Constipation Douleur abdominale haute Dyspepsie Gastrite | Bouche sèche Flatulences Ascite Douleur gastrointestinale Stomatite Hématochézie Inconfort abdominal Obstruction intestinale Colite Pancréatite aiguë Rectorragie Méléna Douleur abdominale basse Hématémèse Ascite hémorragique Iléus | |
| Affections hépatobiliaires | | Hyperbilirubinémie ⁹ | Baisse des enzymes pancréatiques Atteinte hépatocellulaire Cholestase Congestion hépatique Insuffisance hépatique | |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | Alopécie | Éruption cutanée Sécheresse cutanée Gonflement du visage Hyperhidrose Prurit généralisé | |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | Douleur musculosquelettique ⁸ Spasmes musculaires | | |
| Troubles rénaux et urinaires | | Insuffisance rénale aiguë Hématurie Insuffisance rénale Protéinurie | Leucocyturie Incontinence urinaire Diminution de la filtration glomérulaire Trouble rénal Insuffisance rénale aiguë de cause pré-rénale Atteinte rénale | |
| Troubles généraux et état du site d'administration | Fatigue ¹ | Réactions au site d'injection ¹¹ Œdème périphérique Douleur au site d'administration Frissons Symptômes grippaux | Masse au site d'injection Inconfort dans la poitrine Douleur dans la poitrine Fièvre Malaise Douleur Décès Sensation anormale | |

| | | | | |
|---|--|---|--|--|
| Analyses | | Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de GGT* Augmentation de ALT** Augmentation de AST*** Augmentation de ALP**** sanguine | Baisse du potassium sérique Augmentation de l'urée sanguine Augmentation de l'hémoglobine glycosylée Baisse de l'hématocrite Protéinurie Perte de poids Augmentation des concentrations sériques de créatine-phosphokinase Augmentation des concentrations sériques de lactico-déshydrogénase Augmentation des catécholamines dans le sang Augmentation de la protéine C-réactive | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | Fracture de la clavicule | |
| Actes médicaux et chirurgicaux | | Transfusion | Drainage de la cavité abdominale Dialyse Pose d'une sonde gastrique Pose de stent Drainage d'abcès Prélèvement de moelle osseuse Polypectomie | |
| Caractéristiques socio-environnementales | | | Handicap physique | |

¹ Inclut asthénie et fatigue

² Inclut thrombocytopénie et diminution de la numération plaquettaire

³ Inclut lymphopénie et diminution de la numération lymphocytaire

⁴ Inclut anémie et diminution de l'hémoglobine

⁵ Inclut leucopénie et diminution du nombre de globules blancs

⁶ Inclut neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles

⁷ Inclut hypertension et crises hypertensives

⁸ Inclut arthralgie, douleur au niveau des extrémités, douleur dorsale, douleurs osseuses, douleur du flanc, douleur thoracique musculosquelettique et douleur de la nuque

⁹ Inclut augmentation de la bilirubine sérique et hyperbilirubinémie

¹⁰ Inclut maux de tête et migraine

¹¹ Inclut réaction au site d'injection, hypersensibilité au site d'injection, induration au site d'injection, gonflement au site d'injection

*Gamma-glutamyltransférase

**Alanine aminotransférase

***Aspartate aminotransférase

****Phosphatase alcaline

Description de certains effets indésirables

Toxicité médullaire

La toxicité médullaire (myélo-/hématotoxicité) se manifeste par des diminutions réversibles/transitoires de la numération des cellules de sang affectant toutes les lignées (cytopénies de toutes combinaisons, c.-à-d. pancytopénies, bicytopénies, monocytopénies isolées – anémies, neutropénies, lymphocytopénies et thrombocytopénies). Bien qu'une diminution significative des cellules B sélectives ait été observée, aucune augmentation du taux de complications infectieuses n'est survenue après une radiothérapie interne vectorisée (RIV). Des cas de pathologies hématologiques irréversibles, telles que des tumeurs sanguines précancéreuses et malignes (c.-à-d. syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës myéloïdes, respectivement) ont été signalées après le traitement par Lutathera.

Néphrotoxicité

Le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide est excrété par le rein.

La détérioration progressive de la fonction de filtration glomérulaire démontrée dans les études cliniques confirme que la néphropathie liée à Lutathera est une maladie rénale chronique qui se développe progressivement au cours des mois ou des années suivant l'exposition. Une évaluation individuelle bénéfice/risque est recommandée avant un traitement par Lutathera chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Pour plus d'informations, consultez les rubriques 4.2 (Tableau 3) et 4.4. L'utilisation de Lutathera est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir rubrique 4.3).

Crises hormonales

Des crises hormonales liées à la libération de substances bioactives (probablement dues à la lyse des cellules tumorales neuroendocriniennes) ont été rarement observées et étaient résolues après un traitement médical adéquat (rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le surdosage est improbable avec Lutathera car ce médicament est fourni sous forme de produit à dose unique et prêt à l'emploi, contenant une quantité déterminée de radioactivité. En cas de surdosage, on peut s'attendre à une augmentation de fréquence des effets indésirables liés à la radiotoxicité.

En cas de surexposition aux rayonnements lors de l'administration de Lutathera, la dose absorbée par le patient doit être réduite en favorisant autant que possible la décroissance du radionucléide de l'organisme par des mictions fréquentes ou par une diurèse forcée et par une hydratation renforcée pendant les 48 premières heures qui suivent la perfusion. Il peut être utile d'estimer la dose efficace qui a été appliquée.

Les tests de laboratoire suivants doivent être effectués toutes les semaines, pendant les 10 semaines qui suivent le surdosage :

- surveillance hématologique : globules blancs, plaquettes et hémoglobine
- surveillance biochimique : créatinine sérique et glycémie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques thérapeutiques, Autres produits radiopharmaceutiques thérapeutiques, code ATC : V10XX04

Mécanisme d'action

Le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide a une haute affinité pour les récepteurs de la somatostatine de sous-type 2 (sst2). Il se lie aux cellules malignes qui surexpriment les récepteurs sst2.

Le lutécium-177 est un radionucléide émetteur β^- avec pénétration maximum dans les tissus de 2,2 mm (moyenne de pénétration de 0,67 mm), ce qui est suffisant pour tuer les cellules tumorales cibles tout en ayant un effet limité sur les cellules voisines saines.

Effets pharmacodynamiques

À la concentration utilisée (environ 10 µg/mL au total, à la fois pour les formes libre et radiomarquée), le peptide oxodotrétotide n'exerce pas d'effet pharmacologique significatif.

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude de phase III NETTER-1 était une étude stratifiée, multicentrique, ouverte, randomisée, avec groupe parallèle comparateur, comparant le traitement avec Lutathera (4 doses de 7 400 MBq toutes les 8 semaines) en administration concomitante avec une solution d'acides aminés et meilleurs soins de support (BSC ; octréotide à libération prolongée [LAR] 30 mg toutes les 4 semaines pour le contrôle des symptômes, remplacé par un octréotide à courte durée d'action dans l'intervalle de 4 semaines avant l'administration de Lutathera) à une dose élevée d'octréotide LAR (60 mg toutes les 4 semaines) chez les patients présentant des tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen, inopérables, progressives, positives en imagerie des récepteurs de la somatostatine. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée par les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST 1.1), basée sur une évaluation radiologique indépendante. Les critères d'évaluation secondaires incluaient le taux de réponse objectif (TRO), la survie globale (SG), le temps avant progression tumorale (TPT), la sécurité et la tolérance du médicament et la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

Lors de l'analyse primaire, 229 patients ont été randomisés pour recevoir soit Lutathera (n=116) soit une dose élevée d'octréotide LAR (n=113). Les caractéristiques démographiques et initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les bras de traitement avec un âge médian de 64 ans et un taux de 82,1 % de caucasiens par rapport à la population totale.

Lors de l'analyse primaire de la SSP (date limite le 24 juillet 2015), le nombre de progressions confirmées de la maladie ou de décès était de 21 dans le bras Lutathera et de 70 dans le bras octréotide LAR à dose élevée (Tableau 6). La SSP différait de manière significative ($p < 0,0001$) entre les bras de traitement. La SSP médiane pour le bras Lutathera n'était pas encore atteinte à la date limite, tandis que la SSP médiane pour le bras octréotide LAR à dose élevée était de 8,5 mois. Le « hazard ratio » (HR) pour le bras Lutathera par rapport au bras octréotide LAR à dose élevée était de 0,18 (IC 95 % : 0,11 - 0,29), ce qui représente une réduction de 82 % du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur du bras Lutathera.

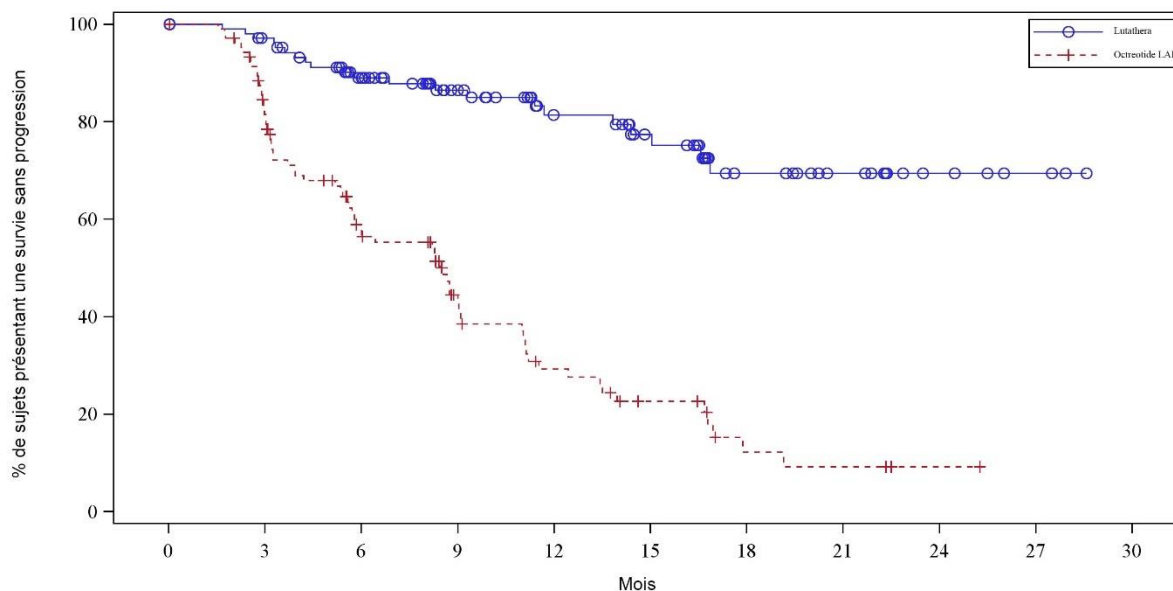
Tableau 6 SSP observée dans le cadre de l'étude de phase III NETTER-1 chez les patients avec tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite le 24 juillet 2015 (jeu d'analyse complet [JAC], N=229)

| | Traitement | |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Lutathera et octréotide LAR | Octréotide LAR à dose élevée |
| N | 116 | 113 |
| Patients présentant des événements | 21 | 70 |
| Patients exclus | 95 | 43 |
| Médiane en mois (IC 95 %) | Non atteint | 8,5 (5,8 ; 9,1) |
| Valeur p du Log-rank test | < 0,0001 | |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,177 (0,108 ; 0,289) | |

N : nombre de patients, IC : indice de confiance.

Le graphique de Kaplan-Meier de SSP pour le jeu d'analyse complet (JAC) à la date limite du 24 juillet 2015 est présenté à la Figure 3.

Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier de la SSP pour les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite le 24 juillet 2015 (étude de phase III NETTER-1 ; JAC, N=229)



À la date limite de l'analyse statistique post-hoc (date limite le 30 juin 2016) comprenant deux patients randomisés supplémentaires (N=231), le nombre de progressions confirmées de la maladie ou de décès était de 30 dans le bras Lutathera et de 78 dans le bras octréotide LAR à dose élevée (Tableau 7). La SSP différait de manière significative ($p < 0,0001$) entre les bras de traitement. La SSP médiane pour le bras Lutathera était de 28,4 mois, tandis que la SSP médiane pour le bras octréotide LAR à dose élevée était de 8,5 mois. Le « hazard ratio » pour le bras Lutathera par rapport au bras octréotide LAR à dose élevée était de 0,21 (IC 95 % : 0,14 - 0,33), ce qui représente une réduction de 79 % du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur du bras Lutathera.

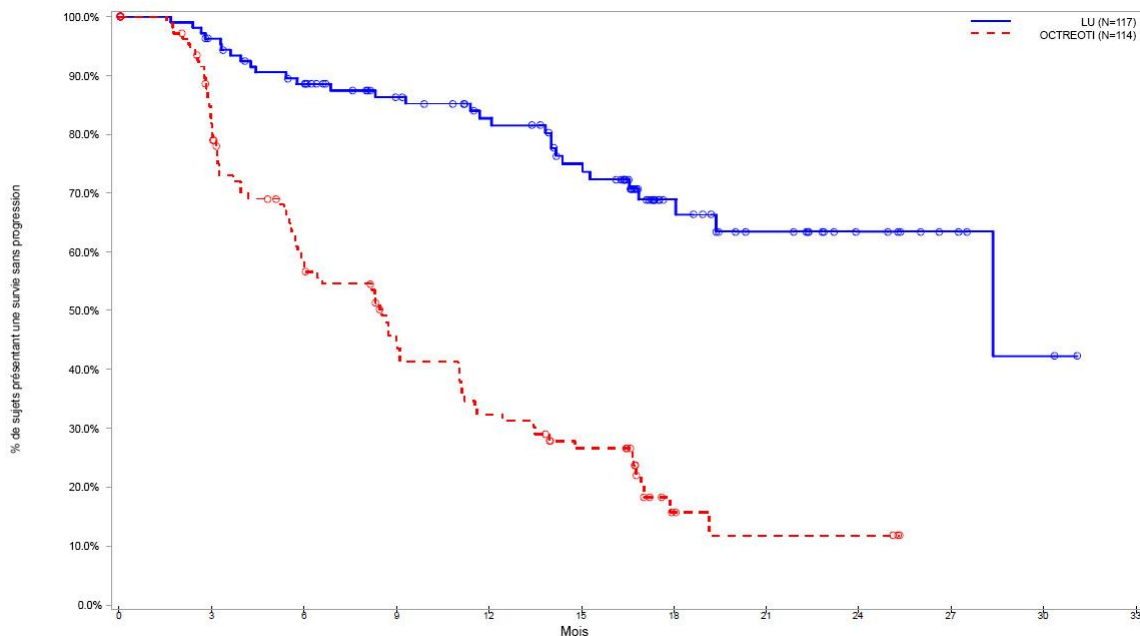
Tableau 7 SSP observée dans le cadre de l'étude de phase III NETTER-1 chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite du 30 juin 2016 (JAC, N=231)

| | Traitement | |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Lutathera et octréotide LAR | Octréotide LAR à dose élevée |
| N | 117 | 114 |
| Patients présentant des événements | 30 | 78 |
| Patients exclus | 87 | 36 |
| Médiane en mois (IC 95 %) | 28,4 (28,4 ; NE) | 8,5 (5,8 ; 11,0) |
| Valeur p du Log-rank test | < 0,0001 | |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,214 (0,139 ; 0,331) | |

N : nombre de patients, IC : indice de confiance.

Le graphique de Kaplan-Meier de la SSP pour le jeu d'analyse complet (JAC) à la date limite du 30 juin 2016 est présenté à la Figure 4.

Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier de la SSP pour les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite du 30 juin 2016 (étude de phase III NETTER-1 ; JAC, N=231)



Lors de l'analyse intermédiaire de la SG (date limite le 24 juillet 2015), il y avait 17 décès dans le bras Lutathera et 31 décès dans le bras octréotide LAR à dose élevée, donnant un HR de 0,459 (IC 99,9915 % : 0,140 ; 1,506) en faveur du bras Lutathera. La SG médiane n'était pas encore atteinte dans le bras Lutathera à la date limite, alors qu'elle était de 27,4 mois dans le bras octréotide LAR à dose élevée. Les résultats intermédiaires de SG n'ont pas atteint de signification statistique. Une mise à jour réalisée environ un an plus tard (date limite le 30 juin 2016) comprenant deux patients randomisés supplémentaires (N=231) a montré une tendance similaire avec 28 décès dans le bras Lutathera et 43 décès dans le bras octréotide LAR à dose élevée, donnant un HR de 0,536 en faveur du bras Lutathera. La SG médiane n'était toujours pas atteinte dans le bras Lutathera à la date limite, alors qu'elle était de 27,4 mois dans le bras octréotide LAR à dose élevée.

Lors de l'analyse finale de la SG, qui s'est produit 5 ans après le dernier patient randomisé (N=231, date limite le 18 janvier 2021), la durée de suivi médiane était de 76 mois dans chaque bras d'étude. Il y avait 73 décès dans le bras Lutathera (62,4 %) et 69 décès dans le bras octréotide LAR à dose élevée (60,5 %), donnant un HR de 0,84 (IC 95 % : 0,60 ; 1,17 ; test de Log-rank non stratifié p=0,3039, bilatérale) en faveur du bras Lutathera. La SG médiane était prolongée d'une durée cliniquement pertinente de 11,7 mois chez les patients randomisés dans le bras Lutathera par rapport aux patients randomisés dans le bras octréotide LAR à dose élevée, avec une SG médiane de 48,0 mois (IC 95 % : 37,4 ; 55,2) et 36,3 mois (IC 95 % : 25,9 ; 51,7), respectivement. Les résultats finaux de SG n'ont pas atteint de signification statistique. Dans le bras octréotide LAR à dose élevée, 22,8 % des patients ont reçu une radiothérapie ultérieure (incluant le lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotréotide) dans les 24 mois suivant la randomisation, et 36 % des patients avant la date limite de l'analyse finale de la SG ; ce qui, avec d'autres facteurs, peut avoir influencé la SG dans ce sous-ensemble de patients.

En présence de risques non proportionnels, une analyse de sensibilité supplémentaire (Temps de survie moyen restreint) a été réalisée lors de l'analyse finale de la SG pour estimer davantage l'effet du traitement. A 60 mois après randomisation, le bénéfice moyen de SG était plus long de 5,1 mois (IC 95 % : -0,5 ; 10,7) dans le bras Lutathera par rapport au bras octréotide LAR à dose élevée.

Le graphique de Kaplan-Meier de la SG pour le jeu d'analyse complet (JAC) à la date limite du 18 janvier 2021 est présenté à la Figure 5.

Figure 5 Courbes de Kaplan-Meier de la SG pour les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite du 18 janvier 2021 (étude de phase III NETTER-1 ; JAC, N=231)

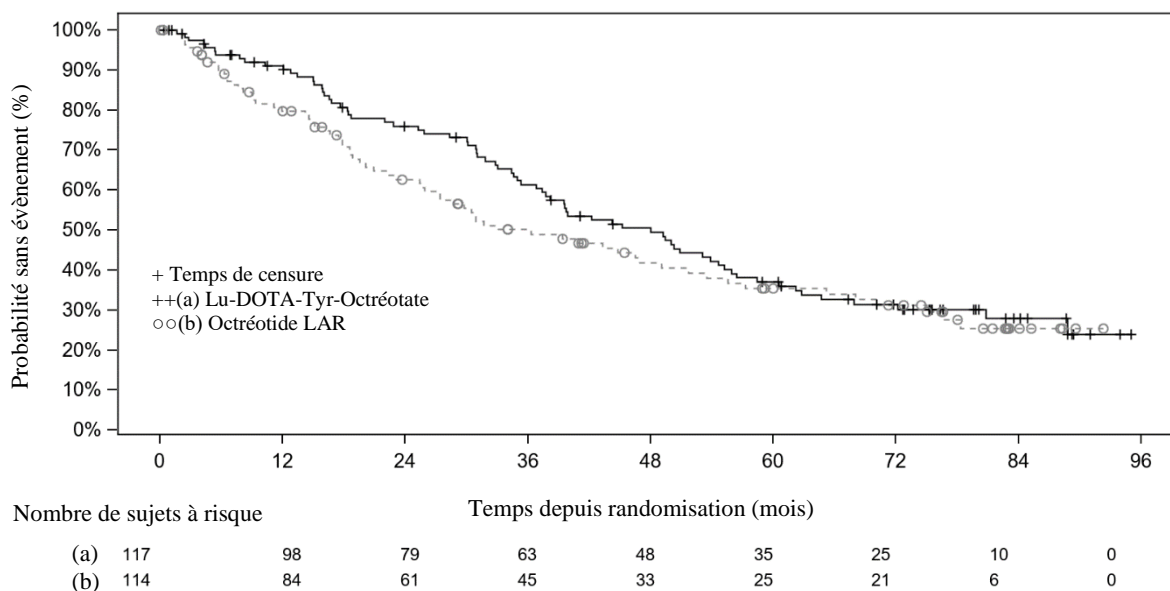


Tableau 8 SG par temps de survie moyen restreint (TSMR) observé dans l'étude de phase III NETTER-1 chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen (JAC)

| | | Lutathera et octréotide LAR N=117 | Octréotide LAR à dose élevée N=114 |
|---------|---------------------|--|---|
| 24 mois | Décès, n (%) | 26 (22,2) | 39 (34,2) |
| | TSMR (95% CI) | 21,2 (20,2 ; 22,3) | 19,3 (18,0 ; 20,7) |
| | Différence (IC 95%) | 1,9 (0,1 ; 3,6) | |
| 36 mois | Décès, n (%) | 41 (35,0) | 51 (44,7) |
| | TSMR (95% CI) | 29,7 (27,7 ; 31,6) | 26,0 (23,7 ; 28,3) |
| | Différence (IC 95%) | 3,7 (0,7 ; 6,7) | |
| 48 mois | Décès, n (%) | 53 (45,3) | 58 (50,9) |
| | TSMR (95% CI) | 36,2 (33,4 ; 39,0) | 31,5 (28,3 ; 34,8) |
| | Différence (IC 95%) | 4,6 (0,3 ; 8,9) | |
| 60 mois | Décès, n (%) | 65 (55,6) | 63 (55,3) |
| | TSMR (95% CI) | 41,2 (37,6 ; 44,9) | 36,1 (31,9 ; 40,4) |
| | Différence (IC 95%) | 5,1 (-0,5 ; 10,7) | |

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) a été évaluée à l'aide du questionnaire de la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30) (instrument générique) et de son module tumeur neuroendocrine (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Les résultats indiquent une amélioration de la qualité de vie globale liée à la santé dans le monde jusqu'à la semaine 84, pour les patients dans le bras de traitement par Lutathera par rapport aux patients dans le bras octréotide LAR à dose élevée.

L'étude Erasmus de phase I/II était une étude ouverte monocentrique à bras unique pour évaluer l'efficacité de Lutathera (7 400 MBq administrés 4 fois toutes les 8 semaines) en administration concomitante avec une solution d'acide aminés chez des patients présentant des tumeurs positives en imagerie des récepteurs de la somatostatine. L'âge moyen des patients recrutés dans l'étude était 60 ans. La majorité des patients étaient néerlandais (811), les autres (403) résidents de différents pays européens et non européens. La principale analyse a été réalisée sur les 811 patients néerlandais avec différents types de tumeurs positives en imagerie des récepteurs de la somatostatine. Le taux de réponse objective TRO (comprenant les réponses complètes [RC] et les réponses partielles [RP] selon les critères RECIST) et la durée de réponse (DR) pour le jeu d'analyse complet JAC de la population néerlandaise avec TNE gastroentéropancréatiques (GEP) et TNE bronchiques (360 patients) ainsi que par type de tumeur sont présentés au Tableau 9.

Tableau 9 Meilleure réponse, TRO et DR observés dans l'étude Erasmus de phase I/II chez des patients néerlandais souffrant de TNE-GEP et bronchiques, (JAC, N=360)

| Type de tumeurs | N | RC | | RP | | MS | | TRO | | | DdR (mois) | | | |
|----------------------|-----|----|-----|-----|------|-----|------|-----|------|---------|------------|---------|------|------|
| | | n | % | n | % | N | % | n | % | 95 % IC | Médiane | 95 % IC | | |
| Tous* | 360 | 11 | 3 % | 151 | 42 % | 183 | 51 % | 162 | 45 % | 40 % | 50 % | 16,3 | 12,2 | 17,8 |
| Bronchique | 19 | 0 | 0 % | 7 | 37 % | 11 | 58 % | 7 | 37 % | 16 % | 62 % | 23,9 | 1,7 | 30,0 |
| Pancréatique | 133 | 7 | 5 % | 74 | 56 % | 47 | 35 % | 81 | 61 % | 52 % | 69 % | 16,3 | 12,1 | 21,8 |
| Intestin antérieur** | 12 | 1 | 8 % | 6 | 50 % | 4 | 33 % | 7 | 58 % | 28 % | 85 % | 22,3 | 0,0 | 38,0 |
| Intestin moyen | 183 | 3 | 2 % | 58 | 32 % | 115 | 63 % | 61 | 33 % | 27 % | 41 % | 15,3 | 10,5 | 17,7 |
| Intestin postérieur | 13 | 0 | 0 % | 6 | 46 % | 6 | 46 % | 6 | 46 % | 19 % | 75 % | 17,8 | 6,2 | 29,9 |

RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ; TRO = Taux de réponse objective (RC+RP) ; DdR = Durée de réponse

*Inclut les parties antérieure, moyenne et postérieure du tube digestif ; **TNE du tube digestif antérieur autres que bronchiques et pancréatiques

La SSP et la SG pour le JAC de la population néerlandaise souffrant de TNE-GEP et bronchiques (360 patients) ainsi que par type de tumeur sont présentées au Tableau 10.

Tableau 10 SSP et SG observées dans l'étude Erasmus de phase I/II chez des patients néerlandais souffrant de TNE-GEP et bronchiques, (JAC, N=360)

| | N | SSP Temps (mois) | | | SG Temps (mois) | | |
|----------------------|-----|---------------------|---------|------|--------------------|---------|------|
| | | Médiane | 95 % IC | | Médiane | 95 % IC | |
| Tous* | 360 | 28,5 | 24,8 | 31,4 | 61,2 | 54,8 | 67,4 |
| Bronchique | 19 | 18,4 | 10,4 | 25,5 | 50,6 | 31,3 | 85,4 |
| Pancréatique | 133 | 30,3 | 24,3 | 36,3 | 66,4 | 57,2 | 80,9 |
| Intestin antérieur** | 12 | 43,9 | 10,9 | | 21,3 | | |
| Intestin moyen | 183 | 28,5 | 23,9 | 33,3 | 54,9 | 47,5 | 63,2 |
| Intestin postérieur | 13 | 29,4 | 18,9 | 35,0 | | | |

SSP = survie sans progression ; SG = survie globale

*Inclut les parties antérieure, moyenne et postérieure du tube digestif ; **TNE du tube digestif antérieur autres que bronchiques et pancréatiques

Dans l'étude Erasmus de phase I/II, 188 patients (52 %) ont reçu et 172 (48 %) n'ont pas reçu l'administration concomitante d'octréotide LAR pendant leur traitement par Lutathera. Aucune différence significative en termes de SSP n'a été observée entre le sous-groupe qui n'a pas reçu l'octréotide LAR (25,4 mois [IC 95 %, 22,8-30,6]) et le sous-groupe qui a reçu le traitement concomitant par l'octréotide LAR (30,9 mois [IC 95 %, 25,6-34,8]) (p= 0,747).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lutathera dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de TNE-GEP (excluant neuroblastome, neuroganglioblastome et phéochromocytome). Voir la rubrique 4.2 pour des informations concernant l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Ce médicament est administré par voie intraveineuse et est immédiatement et totalement biodisponible.

Fixation aux organes

Quatre heures après l'administration, la distribution du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide montre une fixation rapide dans les reins, les lésions tumorales, le foie et la rate ; et, chez certains patients, dans la glande pituitaire et la thyroïde. L'administration concomitante d'une solution d'acides aminés diminue la fixation rénale, ce qui augmente l'élimination de la radioactivité (voir rubrique 4.4). Les études de biodistribution montrent que le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide est rapidement éliminé du sang.

Afin de déterminer l'étendue de la fixation aux protéines plasmatiques du composé non radioactif (lutécium (^{175}Lu) oxodotrétotide), une analyse a été effectuée sur du plasma humain et a mis en évidence qu'environ 50 % du composé est lié aux protéines plasmatiques.

La transchélation du lutécium à partir du lutécium (^{175}Lu) oxodotrétotide dans les protéines sériques n'a pas été observée.

Biotransformation

D'après l'analyse d'échantillons d'urine de 20 patients de la sous-étude de dosimétrie, pharmacocinétique et ECG de l'étude de phase III NETTER-1, il est démontré que le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide est faiblement métabolisé et est excrété principalement sous forme de composé intact par voie rénale.

Les analyses de chromatographie liquide haute performance (HPLC) effectuées sur les échantillons d'urine recueillis jusqu'à 48 heures après la perfusion ont montré une pureté radiochimique du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide proche de 100 % dans la plupart des échantillons analysés (avec la pureté radiochimique la plus faible étant égale à plus de 92 %), ce qui indique que le composé est éliminé dans l'urine principalement sous forme intacte.

Ces résultats confirment ceux observés précédemment dans l'étude de phase I/II Erasmus, au cours de laquelle l'analyse HPLC d'échantillons d'urine recueillis 1 heure après l'administration de lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide chez un patient recevant 1,85 MBq de lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide a mis en évidence que celui-ci était excrété en majeure partie (91 %) sous forme inchangée.

Ces résultats sont corroborés par des données de métabolisme *in vitro* dans les hépatocytes de l'Homme, du chien et du rat, à l'intérieur desquels aucune dégradation métabolique de lutécium (^{175}Lu) oxodotrétotide n'a été observée.

Élimination

Sur base des données recueillies pendant les études Erasmus de phase I/II et NETTER-1 de phase III, le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide est éliminé principalement par excrétion rénale : environ 60 % du médicament est éliminé dans les urines en 24 heures et environ 65 % dans les 48 heures qui suivent l'administration.

Personnes âgées

Le profil pharmacocinétique chez les patients âgés (≥ 75 ans) n'a pas été établi. Aucune donnée n'est disponible.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques réalisées chez le rat ont démontré qu'une seule injection intraveineuse atteignant 4 550 MBq/kg était bien tolérée, aucun décès n'a été observé. Lors du test du composé froid (lutécium non radioactif (^{175}Lu) oxodotréotide) en une seule injection intraveineuse sur des rats et des chiens à des doses atteignant 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (rats) et 3 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (chiens), le composé froid a été bien toléré chez les deux espèces, aucun décès n'a été observé. Aucune toxicité avec 4 administrations répétées, une fois toutes les 2 semaines, de 1 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de composé froid chez le rat et 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ chez le chien n'a été observée. Ce médicament n'est pas conçu pour une administration régulière ou continue.

Les études de mutagenicité et de carcinogénicité à long terme n'ont pas été réalisées. Des données non cliniques sur le composé froid (lutécium non radioactif (^{175}Lu) oxodotréotide) ne révèlent aucun risque spécifique chez l'humain sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité des doses répétées et de génotoxicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique
Acétate sodique
Acide gentisique
Acide ascorbique
Acide diéthylène triamine penta acétique (DTPA)
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 4.2.

6.3 Durée de conservation

72 heures à partir de la date et de l'heure de calibration.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger des radiations ionisantes (blindage de plomb).
La conservation des médicaments radiopharmaceutiques doit s'effectuer conformément aux réglementations nationales relatives aux substances radioactives.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon incolore, transparent en verre de type I, fermé avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyle et un scellement en aluminium.

Chaque flacon contient un volume variant de 20,5 à 25,0 mL de solution, correspondant à une activité de 7 400 MBq à la date et à l'heure de perfusion.

Le flacon est enfermé dans un récipient en plomb assurant le blindage.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À usage unique seulement.

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un service agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Si, à un moment quelconque lors de la préparation du médicament, l'intégrité du récipient ou du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'exposition des opérateurs aux rayonnements. Un blindage adéquat est obligatoire.

Il est nécessaire de porter des gants étanches et de respecter les techniques aseptiques adaptées lorsque vous utilisez le médicament.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les fuites urinaires, les vomissements, etc. Des mesures de protection contre les rayonnements doivent donc être prises, conformément aux réglementations nationales.

Les débits de dose en surface et la dose accumulée dépendent de plusieurs facteurs. Les mesures sur le lieu et pendant le travail sont importantes et doivent être effectuées pour déterminer de façon plus précise et instructive la dose de rayonnement globale reçue par le personnel. Il est conseillé au personnel de santé de limiter la durée de contact étroit avec les patients auxquels Lutathera a été injecté. L'utilisation de systèmes de moniteurs pour contrôler les patients est recommandée. Étant donné la demi-vie du lutécium-177, il est spécialement recommandé d'éviter les contaminations internes. Il est nécessaire de porter des gants protecteurs de haute qualité (latex/nitrile) pour éviter tout contact direct avec le produit radiopharmaceutique (flacon/seringue). Pour minimiser l'exposition aux rayonnements, utilisez toujours les principes de temps, distance et protection (en réduisant la manipulation du flacon et en utilisant le matériel déjà fourni par le fabricant).

Il est probable que cette préparation induise une dose de rayonnement relativement élevée chez la plupart des patients. L'administration de 7 400 MBq peut induire un risque environnemental significatif.

Ceci pourrait concerner les autres personnes vivant dans le même foyer que les individus subissant le traitement ou la population générale selon le niveau d'activité administré. Par conséquent, les règles de radioprotection doivent être respectées (rubrique 4.4). Afin d'éviter toute contamination, des précautions adaptées concernant l'activité éliminée par les patients doivent être prises en conformité avec les réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1226/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 septembre 2017

Date du dernier renouvellement : 08 juillet 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

Les conclusions suivantes concernant le traitement par Lutathera ont été déterminées à partir des évaluations du rayonnement par dosimétrie effectuées dans les études cliniques :

- L'organe critique est la moelle osseuse. Cependant, en utilisant la dose cumulative de Lutathera recommandée de 29 600 MBq (4 administrations de 7 400 MBq), aucune corrélation entre la toxicité hématologique et la radioactivité totale administrée ou la dose absorbée par la moelle osseuse n'a été observée ni dans l'étude Erasmus de phase I/II, ni dans l'étude NETTER-1 de phase III.
- Le rein n'est pas un organe critique si une perfusion simultanée d'une solution appropriée d'acides aminés est effectuée.

Globalement les résultats des analyses dosimétriques réalisées au cours de la sous-étude de dosimétrie de phase III de NETTER-1 et au cours de l'étude Erasmus de phase I/II concordent et mettent en évidence que le schéma posologique de Lutathera (4 administrations de 7 400 MBq) est sûr.

Tableau 11 Estimation de dose absorbée de lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide issue de l'étude de phase III Netter-1 (Olinda)

| Organe | Dose absorbée par l'organe (mGy/MBq) (n = 20) | |
|----------------------------------|--|------|
| | Moyenne | MS |
| Surrénales | 0,04 | 0,02 |
| Cerveau | 0,03 | 0,02 |
| Seins | 0,03 | 0,01 |
| Paroi de la vésicule biliaire | 0,04 | 0,02 |
| Paroi du gros intestin inférieur | 0,03 | 0,02 |
| Intestin grêle | 0,03 | 0,02 |
| Paroi de l'estomac | 0,03 | 0,02 |
| Paroi du gros intestin supérieur | 0,03 | 0,02 |
| Paroi du cœur | 0,03 | 0,02 |
| Reins | 0,65 | 0,29 |
| Foie | 0,49 | 0,62 |
| Poumons | 0,03 | 0,01 |
| Muscle | 0,03 | 0,02 |
| Ovaires** | 0,03 | 0,01 |
| Pancréas | 0,04 | 0,02 |
| Moelle rouge osseuse | 0,03 | 0,03 |
| Cellules ostéogéniques | 0,15 | 0,27 |
| Peau | 0,03 | 0,01 |
| Rate | 0,85 | 0,80 |
| Testicules* | 0,03 | 0,02 |
| Thymus | 0,03 | 0,02 |
| Thyroïde | 0,03 | 0,02 |
| Paroi de la vessie | 0,45 | 0,18 |
| Utérus** | 0,03 | 0,01 |
| Organisme entier | 0,05 | 0,03 |

*n=11 (patients masculins uniquement)

**n=9 (patients féminins uniquement)

La dose de rayonnement reçue par des organes spécifiques, lesquels ne sont pas nécessairement des organes ciblés par la thérapie, peut être influencée significativement par des modifications physiopathologiques induites par le processus pathologique. Ceci doit être pris en compte lors de l'utilisation des informations suivantes.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Contrôle de qualité :

La solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant utilisation pour vérifier l'absence de dommage ou de contamination. Elle ne doit être utilisée qu'en l'absence de particules libres dans la solution. L'inspection visuelle de la solution doit être effectuée derrière un écran blindé à des fins de radioprotection. Le flacon ne doit pas être ouvert.

Si, à un moment quelconque lors de la préparation de ce médicament, l'intégrité du récipient en plomb ou du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

La quantité de radioactivité dans le flacon doit être mesurée avant la perfusion afin de pouvoir confirmer que la quantité de radioactivité réelle qui sera administrée est identique à la quantité de radioactivité qui était prévue à la durée de perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (voir rubrique 6.6).

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Préalablement au lancement de Lutathera dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit se mettre d'accord sur le contenu et le format du programme d'éducation, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le programme d'éducation vise à sensibiliser les patients à l'égard du risque de radiotoxicité lié à l'exposition professionnelle ou à l'exposition involontaire à la thérapie radionucléide par récepteur de peptide et à fournir des informations concernant les précautions nécessaires à prendre pour limiter l'exposition inutile d'eux-mêmes et des personnes qui les entourent.

Le TAMM doit veiller à ce que, dans chaque État membre où Lutathera est commercialisé, tous les patients/soignants qui doivent recevoir le traitement par Lutathera aient accès à/reçoivent un matériel pédagogique pour les patients contenant :

- Notice ;
- guide du patient.

Le guide du patient doit contenir les éléments clés suivants :

- présentation brève du traitement et de la procédure d'administration ;
- les informations sur les précautions que le patient doit prendre avant, pendant et après la procédure d'administration, à l'hôpital et à la maison, pour limiter l'exposition inutile d'eux-mêmes et de leur entourage aux rayonnements ;
- les informations selon lesquelles la radiothérapie vectorisée peut causer des effets secondaires graves pendant ou après le traitement et que tout effet secondaire doit être signalé au médecin.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BLINDAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lutathera 370 MBq/mL solution pour perfusion
lutécium (^{177}Lu) oxodotrétide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL contient 370 MBq de lutécium (^{177}Lu) oxodotrétide au moment de la calibration.
Activité volumique à la date et à l'heure de calibration : 370 MBq/mL - {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique, acétate de sodium, acide gentisique, acide ascorbique, acide diéthylène triamine penta acétique (DTPA), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparation injectable Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

No. de flacon : {X}

Volume : {Y} mL

Activité au moment de la perfusion : {Z} MBq - {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Flacon monodose

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger des radiations ionisantes (blindage de plomb).

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1226/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lutathera 370 MBq/mL solution pour perfusion
lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Flacon monodose

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

No. de flacon : {X}
Volume : {Y} mL
Activité volumique au moment de la calibration : 370 MBq/mL - {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}
Activité au moment de la perfusion : {Z} MBq - {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}

6. AUTRE



Fabricant

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

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

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Lutathera 370 MBq/mL solution pour perfusion lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera votre procédure.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Lutathera et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lutathera
3. Comment utiliser Lutathera
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lutathera
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lutathera et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Lutathera

Lutathera contient du lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide. Ce médicament est un produit radiopharmaceutique pour radiothérapie interne vectorisée uniquement.

Dans quel cas Lutathera est-il utilisé

Lutathera est destiné au traitement de certaines tumeurs (tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques) qui ne peuvent être éliminées intégralement de votre organisme par chirurgie, se sont diffusées dans votre organisme (métastatiques) et ne répondent plus suffisamment à votre traitement actuel.

Comment fonctionne Lutathera

Il est nécessaire que des récepteurs de la somatostatine soient présents à la surface des cellules tumorales pour que le médicament soit efficace. Lutathera se lie avec ces récepteurs et émet de la radioactivité directement dans les cellules tumorales, ce qui cause leur mort.

L'utilisation de Lutathera implique une exposition à une certaine quantité de radioactivité. Votre médecin et le médecin spécialiste en médecine nucléaire ont estimé que le bénéfice clinique issu de cette procédure avec le produit radiopharmaceutique est supérieur au risque lié aux rayonnements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lutathera

N'utilisez jamais Lutathera :

- si vous êtes allergique au lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou s'il n'a pas été confirmé que vous n'êtes pas enceinte.
- si vos reins sont sérieusement endommagés.

Avertissements et précautions

Consultez votre médecin avant de recevoir Lutathera étant donné qu'il peut causer :

- un cancer du sang secondaire (syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë), qui dans de rares cas, peut survenir plusieurs années après la fin du traitement avec Lutathera.

Si l'une des situations suivantes s'applique à vous avant ou pendant le traitement avec Lutathera, informez votre médecin ou tout autre professionnel de santé :

- si vous avez ou avez eu une faiblesse, une fatigue, un essoufflement, un manque de concentration, des infections fréquentes, de la fièvre, des saignements faciles ou des difficultés à arrêter les saignements (signes et symptômes de myélosuppression).
- si vous avez eu tout autre type de cancer au cours des 5 dernières années, des métastases osseuses, ou un précédent traitement anticancéreux (chimiothérapie) ou une radiothérapie.
- si vous avez ou avez eu les pieds et les chevilles enflés, trop d'urine ou pas assez d'urine, des démangeaisons ou des difficultés à reprendre votre souffle (signes et symptômes d'une maladie rénale chronique).
- si vous avez ou avez eu une coloration jaune de la peau avec démangeaisons, un jaunissement du blanc de vos yeux, des nausées ou des vomissements, de la fatigue, une perte d'appétit, des douleurs dans la partie supérieure droite de l'estomac (abdomen), des urines foncées ou brunes, ou des saignements ou des bleus plus facilement que la normale (signes et symptômes d'une maladie du foie).
- si vous avez un gonflement du visage/de la gorge et/ou des difficultés à respirer (signes et symptômes d'angioedème).
- si vous souffrez d'essoufflement, de faiblesse, d'engourdissement, de douleurs thoraciques, de palpitations ou d'un rythme cardiaque anormal (signes et symptômes d'une concentration élevée de potassium dans le sang, aussi appelée hyperkaliémie).
- si vous souffrez d'essoufflement, de difficultés à respirer en position couchée ou de pieds ou jambes enflés (signes et symptômes d'insuffisance cardiaque).
- si vos reins ou voies urinaires ne sont pas correctement développés.
- si vous souffrez d'incontinence urinaire.

Le traitement par Lutathera (lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide) peut provoquer le syndrome de lyse tumorale, en raison de la destruction rapide des cellules tumorales. Cela peut entraîner des résultats anormaux d'analyses sanguines, un rythme cardiaque irrégulier, une insuffisance rénale ou des convulsions dans la semaine suivant le traitement. Votre médecin vous fera faire des analyses de sang pour surveiller ce syndrome. Informez votre médecin si vous avez des crampes musculaires, une faiblesse musculaire, de la confusion ou de l'essoufflement.

À moins que votre médecin n'estime que les bénéfices cliniques du traitement soient supérieurs aux risques possibles, vous ne recevrez pas ce médicament :

- si vous avez déjà reçu une radiothérapie externe de plus de 25 % de votre moelle osseuse.
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque sévère.
- si votre numération sanguine est sérieusement affectée.
- si vous souffrez d'une insuffisance hépatique sévère.
- s'il apparaît que votre tumeur ne présente pas suffisamment de récepteurs de la somatostatine.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Si vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans, parlez-en à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire.

Autres médicaments et Lutathera

Informez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des analogues de la somatostatine ou des glucocorticoïdes (appelés aussi corticostéroïdes), car ils peuvent interférer avec votre traitement. Si vous prenez des analogues de la somatostatine, il vous sera peut-être demandé d'arrêter ou d'ajuster votre traitement pour une courte période de temps.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant de prendre ce médicament.

Lutathera est contre-indiqué chez la femme enceinte car les rayonnements ionisants sont dangereux pour le bébé à naître. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par ce médicament. Si le traitement avec Lutathera est nécessaire pendant l'allaitement, l'enfant doit être sevré.

Informez le médecin spécialiste en médecine nucléaire avant l'administration de Lutathera s'il est possible que vous soyez enceinte, si vous n'avez pas eu vos règles ou si vous allaitez.

En cas de doute, il est important de consulter votre médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen.

Pendant le traitement avec Lutathera et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement, des méthodes de contraception adaptées doivent être utilisées pour éviter toute grossesse. Ceci s'applique aux patients masculins et féminins.

Les radiations provenant du médicament peuvent potentiellement altérer votre fertilité. Une consultation avec un conseiller génétique est recommandée si vous souhaitez avoir des enfants après le traitement. La conservation du sperme ou des ovules peut vous être proposée avant le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est considéré comme peu probable que Lutathera affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, votre état général et les réactions indésirables possibles suite au traitement doivent être pris en compte pour évaluer votre capacité avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Lutathera contient du sodium

Ce médicament contient jusqu'à 81,1 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) dans chaque flacon. Cela équivaut à 4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Lutathera

Il existe des réglementations strictes concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des médicaments radiopharmaceutiques. Lutathera sera exclusivement utilisé dans un contexte clinique adapté. Ce médicament ne sera manipulé et ne vous sera administré que par des personnes formées et qualifiées pour l'utiliser en toute sécurité. Ces personnes prendront un soin particulier à l'utiliser en toute sécurité et vous tiendront informé de leurs actions.

Quelle dose de Lutathera est administrée

La dose recommandée est 7 400 MBq (mégabecquerel, unité utilisée pour exprimer la radioactivité) qui est administrée en perfusion unique une fois toutes les 8 semaines pour un total de 4 fois.

Administration de Lutathera et déroulement de la procédure

Lutathera est administré directement dans une veine.

Compte tenu de la radiation émise par ce médicament pendant la procédure d'administration, vous devrez être isolé des autres patients qui ne reçoivent pas le même traitement. Le médecin vous indiquera quand vous pourrez quitter la zone contrôlée ou l'hôpital.

En plus de Lutathera, une perfusion d'acides aminés vous sera administrée pour protéger vos reins. Cela pourra provoquer nausées et vomissements et par conséquent vous recevrez également une injection d'antiémétique avant de commencer le traitement, ce qui aidera à réduire ces symptômes.

Durée de la procédure d'administration

Votre médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle de la procédure.

La perfusion de Lutathera dure 30 ±10 minutes. Cependant, la procédure complète d'administration durera environ 5 heures. Votre médecin surveillera régulièrement votre état pendant l'administration.

Suivi du traitement

Le traitement avec Lutathera peut avoir un impact sur les cellules sanguines, le foie et les reins (voir rubrique 4). Votre médecin vous demandera donc de réaliser des analyses sanguines régulières pour contrôler s'il est approprié pour vous de recevoir ce traitement et pendant le traitement pour détecter tout effet indésirable le plus tôt possible. En fonction des résultats, votre médecin peut décider de reporter, de modifier ou d'arrêter votre traitement avec ce médicament si nécessaire.

Après l'administration de Lutathera

Il vous sera demandé de boire suffisamment d'eau (1 verre par heure) pour vous permettre d'uriner chaque heure le jour de la perfusion et le jour suivant, et d'essayer de déféquer chaque jour afin d'éliminer le médicament de votre organisme.

Étant donné que ce médicament est radioactif, vous devrez suivre les instructions indiquées ci-dessous pour minimiser l'exposition des autres aux radiations.

Sur la base des connaissances et de l'expérience dans ce domaine et des propriétés de ce médicament, les risques estimés pour la santé des personnes qui vivent avec vous et de la population générale sont faibles. Cependant, vous devez respecter les règles qui suivent afin de garantir au maximum la sécurité des autres personnes. Ces règles sont le résultat de nombreuses années d'expérience d'utilisation de la radioactivité en médecine et elles comprennent les recommandations émises par les organisations internationales.

Contact avec les autres membres de votre foyer

Vous devez limiter le contact rapproché (moins de 1 mètre) avec les personnes qui vivent avec vous pendant les 7 jours qui suivent l'administration de Lutathera. Vous devez dormir dans une chambre séparée des autres personnes pendant les 7 jours qui suivent l'administration de Lutathera.

Contact avec les enfants et/ou les femmes enceintes

Après l'administration de Lutathera, il est vivement recommandé que vous limitiez le contact rapproché (moins de 1 mètre) avec les enfants et/ou les femmes enceintes à moins de 15 minutes par jour pendant 7 jours. Vous devez dormir dans une chambre séparée des enfants et/ou des femmes enceintes pendant les 15 jours qui suivent l'administration de Lutathera.

Utilisation des toilettes

Il est vivement recommandé de déféquer tous les jours et d'utiliser un laxatif si nécessaire. En outre, buvez fréquemment et essayez d'uriner à chaque heure du jour où vous recevez votre traitement et le jour d'après. Suivez les conseils de votre médecin sur la quantité de fluides à boire.

Prenez des précautions spéciales pendant les 7 jours qui suivent le traitement (celles-ci s'appliquent à tous les patients, peu importe le sexe) :

- Vous devez toujours vous asseoir lorsque vous utilisez les toilettes.
- Il est essentiel que vous utilisiez du papier toilette à chaque fois que vous utilisez les toilettes.
- Lavez-vous toujours bien les mains après être allé aux toilettes afin d'éviter de contaminer les poignées de porte.
- Jetez dans les toilettes toutes les lingettes et/ou le papier toilette immédiatement après utilisation.
- Jetez dans les toilettes tous les mouchoirs en papier ou tous les autres éléments contenant des déchets corporels, tels que du sang, de l'urine et des matières fécales. Les éléments qui ne peuvent pas être jetés dans les toilettes, tels que les produits d'hygiène féminine, les compresses et les pansements doivent être placés dans des sacs en plastique séparés dédiés à l'élimination des déchets (selon les « Recommandations d'élimination des déchets » ci-dessous).

Douche et lessive

Prenez des précautions spéciales pendant les 7 jours qui suivent le traitement :

- prenez une douche chaque jour.
- lavez vos sous-vêtements, pyjamas, draps et tout vêtement contenant de la sueur, du sang ou des urines séparément du linge des autres membres de votre famille en utilisant un cycle de lavage standard. Il est inutile d'utiliser un agent blanchissant et de procéder à des rinçages supplémentaires.

Personnes à mobilité réduite

Les personnes qui sont alitées ou qui ont une mobilité réduite recevront de préférence l'assistance d'un aide-soignant. Lors de l'assistance à la toilette, il est recommandé que l'aide-soignant porte des gants jetables pendant les 7 jours suivant l'administration. Tout équipement médical spécial qui pourrait être contaminé par vos fluides corporels (p.ex. cathéters, poches de colostomie, vase de nuit, buse d'eau) doit être vidé immédiatement dans les toilettes et ensuite nettoyés. Les soignants qui nettoient les vomissures, le sang, l'urine ou les selles doivent porter des gants en plastique qui doivent être jetés dans un sac-poubelle en plastique séparé (voir « Recommandations d'élimination des déchets » ci-dessous).

Recommandations d'élimination des déchets

Tous les articles à jeter doivent l'être dans un sac en plastique séparé qui ne doit être utilisé qu'à cette fin. Gardez les sacs-poubelle en plastique à l'écart des autres déchets ménagers et hors de portée des enfants et des animaux.

Un membre du personnel hospitalier vous dira comment et quand vous débarrasser de ces sacs-poubelle. Il peut vous être demandé de rapporter les sacs-poubelle dans votre centre de traitement ou, après 70 jours, les sacs peut être éliminés de la même manière que les autres ordures ménagères.

Hospitalisation et soins d'urgence

Si pour quelque raison, vous nécessitez un traitement médical d'urgence ou si vous êtes admis de manière inattendue à l'hôpital pendant les 3 mois après votre traitement, vous devez informer les professionnels de santé à propos de la nature, la date et la dose de votre traitement radioactif. Pour faciliter cela, ayez votre lettre de sortie sur vous à tout moment.

Voyage

Gardez votre lettre de sortie sur vous à chaque fois que vous voyagez pendant au moins 3 mois après le traitement.

Autres précautions

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de toute autre précaution particulière que vous devrez prendre après l'administration de ce médicament. Contactez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous avez des questions.

Si vous avez reçu plus de Lutathera que vous n'auriez dû

Un surdosage est improbable puisque vous recevrez une dose unique de Lutathera contrôlée avec précision par le médecin supervisant la procédure. Toutefois, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Lutathera, demandez plus d'informations au médecin spécialiste en médecine nucléaire qui pratique l'examen.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables de Lutathera sont principalement liés à la radioactivité.

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités avec Lutathera reflètent son impact sur la moelle osseuse. Ceci peut engendrer une baisse des différents types de cellules sanguines, principalement des globules rouges (responsables du transport de l'oxygène des poumons vers les différents organes), des plaquettes (des cellules spécifiques contribuant à la coagulation sanguine) et d'autres cellules sanguines comme les globules blancs (qui contribuent à lutter contre l'infection). Ceci se produit chez de nombreux patients et est souvent temporaire. Cependant, dans de rares cas, la diminution des cellules sanguines peut être persistante et/ou permanente.

Par conséquent, une baisse des différents types de cellules sanguines peut vous exposer à des risques d'hémorragie, de fatigue, d'essoufflement et d'infection. Si vous observez l'un de ces symptômes, consultez votre médecin qui pourra décider de reporter, de modifier ou d'arrêter l'administration du traitement.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Si vous ressentez des effets indésirables graves, **informez-en tout de suite votre médecin.**

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Saignements spontanés ou ecchymoses (« bleus ») (pouvant être le signe d'un faible nombre de plaquettes dans le sang) (thrombocytopénie)
- Fièvre, maux de gorge ou ulcères buccaux dus à des infections (pouvant être le signe d'un faible nombre de globules blancs) (lymphopénie)
- Fatigue, faiblesse, peau pâle (pouvant être le signe d'un faible nombre de globules rouges) (anémie)
- Peau pâle, faiblesse, saignements spontanés ou ecchymoses (« bleus ») et infections fréquentes avec des signes tels que fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcères buccaux (pouvant être le signe d'un faible nombre de cellules sanguines) (pancytopénie)

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Cancer de la moelle osseuse entraînant des cellules sanguines mal formées ou qui ne fonctionnent pas correctement, avec des signes et des symptômes d'anémie (syndrome myélodysplasique)
- Fièvre, maux de gorge ou ulcères buccaux dus à des infections (pouvant être le signe d'un faible nombre de globules blancs) (leucopénie et neutropénie)
- Prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid (pouvant être le signe d'une glande thyroïde peu active) (hypothyroïdisme secondaire)
- Soif, faible débit urinaire, perte de poids, sécheresse et rougeur de la peau, irritabilité (pouvant être le signe de déshydratation)
- Perte de conscience brève avec récupération spontanée (syncope)
- Battements cardiaques irréguliers (modification de l'activité électrique du cœur)
- Sensations de vertiges, étourdissements (pouvant être le signe d'hypotension artérielle)
- Uriner moins souvent que d'habitude ou uriner des quantités bien plus faibles que d'habitude (pouvant être le signe de troubles rénaux) (insuffisance rénale et insuffisance rénale aiguë)

Peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Mal de gorge, écoulement nasal, respiration difficile ou douloureuse et fièvre (pouvant être le signe d'une infection des voies respiratoires)
- Toux, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante, douleur thoracique lors de la respiration, fièvre (symptômes possibles d'une infection des voies respiratoires inférieures) (pneumonie)
- Éruption cutanée de petites cloques remplies de liquide, apparaissant sur une peau rougie, signes d'infection virale pouvant être potentiellement grave (zona herpétique)
- Infection virale des yeux (zona herpétique ophthalmique)
- Infections staphylococciques
- Présence de bactéries dans le sang (bactériémie streptococcique)
- Fatigue persistante, infections fréquentes ou sévères, saignements faciles, perte de poids (symptômes possibles du cancer de la moelle osseuse) (leucémie myéloïde aiguë, leucémie aiguë et leucémie myéломonocytaire chronique)
- Cancer de la moelle osseuse entraînant des cellules sanguines mal formées ou qui ne fonctionnent pas correctement, avec des signes et des symptômes d'anémie (cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée)
- Anémie causée par des problèmes rénaux (anémie néphrogénique)
- Douleurs ou fractures osseuses, fatigue, augmentation des infections, modification de la fréquence des mictions, confusion, soif, nausées ou vomissements, perte de poids (symptômes possibles d'insuffisance médullaire)
- Saignement et/ou ecchymose (« bleus ») sous la peau (pouvant être le signe d'un faible nombre de plaquettes sanguines) (purpura thrombocytopénique)
- Éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire, essoufflement ou difficulté à respirer, respiration sifflante ou toux, étourdissements, sensations de vertige, altérations de l'état de conscience, hypotension, avec ou sans démangeaisons généralisées légères, rougeur de la peau, gonflement du visage/de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes de réaction allergique sévère) (hypersensibilité)
- Soif excessive, débit urinaire élevé, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue (signes d'une concentration élevée de sucre dans le sang) (diabète sucré)
- Bouffées de chaleur du visage, rougeurs et soudaine montée de chaleur au niveau du visage parfois confondue avec les bouffées de chaleur de la ménopause, diarrhée, rythme cardiaque rapide, respiration sifflante, chute soudaine de la pression artérielle (pouvant être le signe de crise carcinoïde)
- Nausées, transpiration, faiblesse, sensations de vertiges, tremblements, maux de tête (signe d'une faible concentration de sucre dans le sang)
- Respiration rapide et superficielle, confusion, fatigue, maux de tête, somnolence, manque d'appétit, jaunisse, accélération du rythme cardiaque, signes possibles d'acidose métabolique survenant lorsque l'organisme produit des quantités excessives d'acide ou lorsque les reins n'éliminent pas suffisamment d'acide de l'organisme (acidose métabolique)
- Voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Altération du niveau de conscience à la suite d'une insuffisance hépatique (pouvant être le signe d'encéphalopathie hépatique)
- Pression sur les nerfs de la moelle épinière qui peut être causée par une tumeur ou une autre lésion (compression de la moelle épinière)
- Battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire)
- Douleur thoracique soudaine et écrasante, fatigue, rythme cardiaque irrégulier (symptômes possibles de crise cardiaque) (infarctus du myocarde)
- Douleurs thoraciques écrasantes (symptômes possibles d'un problème cardiaque) (angine de poitrine)

- Collapsus causé par un problème cardiaque, au cours duquel vous pouvez être essoufflé, pâle, avoir des sueurs froides et une bouche sèche (choc cardiogénique)
- Sensations de vertiges, évanouissements en se levant, chute de la pression artérielle lors du passage à la position debout, pouvant s'accompagner de vertiges (hypotension orthostatique)
- Gonflement et rougeur d'une veine (signe de phlébite)
- Douleur thoracique, toux, hoquet, respiration rapide (signes d'accumulation de liquide entre les couches de tissu qui tapissent les poumons et la cavité thoracique) (épanchement pleural)
- Gonflement de l'abdomen dû à une accumulation de liquide (ascite)
- Constipation, abdomen gonflé, douleur abdominale (obstruction intestinale)
- Diarrhée, douleurs abdominales, fièvre (pouvant être le signe d'inflammation du côlon)
- Vomissements, éructations, douleurs abdominales hautes et basses, avec ou sans nausées et vomissements (pouvant être le signe d'inflammation du pancréas) (pancréatite aiguë)
- Vomissements de sang (hématémèse)
- Douleur aiguë et gonflement de l'abdomen dus à une accumulation de liquide (ascite hémorragique)
- Douleurs abdominales, sensation générale de malaise (iléus)
- Diminution des concentrations sanguines d'enzymes pancréatiques
- Coloration jaune de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit, urines foncées (signes de troubles hépatiques) (lésion hépatocellulaire)
- Coloration jaune des yeux ou de la peau (cholestase) (signes de troubles hépatiques)
- Lésions hépatiques ou congestion
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance pré-rénale aiguë
- Fracture de la clavicule

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- Gonflement du visage/de la gorge et/ou difficultés à respirer (signes et symptômes d'angioedème)

Autres effets indésirables possibles

D'autres effets indésirables sont énumérés dans la liste ci-dessous. Si ces effets secondaires s'aggravent, prévenez votre médecin, pharmacien ou votre professionnel de santé.

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Perte d'appétit
- Nausées
- Vomissements
- Fatigue

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Soif excessive, débit urinaire élevé, augmentation de l'appétit avec perte de poids (signes d'une concentration de sucre élevé dans le sang)
- Troubles du sommeil
- Sensations de vertige
- Perturbation de la perception du goût (dysgueusie)
- Maux de tête
- Sentiment de perte d'énergie, fatigue (léthargie)
- Maux de tête, sensations de vertige (signe d'une pression artérielle élevée)
- Rougissement et bouffées de chaleur
- Essoufflement, respiration difficile (dyspnée)
- Gonflement, sensation de ballonnement dans l'abdomen
- Diarrhée
- Douleurs d'estomac

- Constipation
- Douleurs abdominales supérieures
- Indigestion, douleur ou sensation de malaise dans la partie supérieure de l'estomac (dyspepsie)
- Douleurs d'estomac, nausées (gastrite)
- Coloration jaune de la peau et des yeux, due à un taux anormalement élevé de bilirubine dans le sang (hyperbilirubinémie)
- Chute de cheveux (alopécie)
- Douleurs musculaires osseuses ou articulaires
- Spasme musculaire
- Sang dans l'urine
- Résultats anormaux de l'analyse d'urine (présence de protéines sériques)
- Réaction cutanée telle que rougeur ou gonflement et douleur au point d'injection
- Mains, chevilles ou pieds enflés (œdème périphérique)
- Douleurs au point d'injection
- Frissons
- Fatigue, frissons, mal de gorge, douleurs articulaires ou musculaires

Peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Écoulement oculaire avec démangeaisons, rougeurs et gonflements (signes de conjonctivite)
- Mictions douloureuses et fréquentes (symptômes possibles d'une inflammation de la vessie) (cystite)
- Symptômes grippaux (grippe)
- Prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid (signes d'une glande thyroïde peu active (hypothyroïdie)
- Douleurs osseuses et articulaires, miction excessive, douleurs abdominales, faiblesse, fatigue (signes d'hyperactivité de la glande parathyroïde)
- Nausées, essoufflement, battements de cœur irréguliers, opacification des urines, fatigue et/ou gêne articulaire associée à des résultats d'analyses anormaux - concentrations élevées de potassium, d'acide urique et de phosphore et faibles concentrations de calcium dans le sang (signes de cellules tumorales mourantes)
- Détresse émotionnelle excessive, trouble (anxiété)
- Désorientation
- Une sensation d'insectes rampant sur la peau (fourmillements)
- Sensation d'épingles et d'aiguilles (sensation de piqûre, de brûlure, de picotement ou d'engourdissement (paresthésie)
- Sens de l'odorat altéré (parosmie)
- Somnolence
- Troubles oculaires
- Sensations de vertiges, avec sensation de tournis (vertige)
- Rythme cardiaque rapide ou irrégulier (palpitations)
- Rougeurs et/ou bouffées de chaleur au niveau du visage dues à l'élargissement des vaisseaux sanguins (vasodilatation)
- Froideur des mains et des pieds
- Peau pâle (pâleur)
- Mal de gorge (douleur oropharyngée)
- Augmentation des crachats
- Sensation d'asphyxie
- Bouche sèche
- Flatulence
- Douleurs gastro-intestinales

- Plaies buccales avec inflammation des gencives (stomatite)
- Sang rouge vif dans les selles (hématochézie)
- Gêne au niveau du ventre
- Saignement au niveau de l'anus (hémorragie rectale)
- Selles noires (méléna)
- Douleurs abdominales basses
- Eruption cutanée
- Peau sèche
- Visage gonflé
- Transpiration excessive (hyperhidrose)
- Démangeaisons généralisées (prurit généralisé)
- Résultats anormaux de l'analyse d'urine (présence de leucocytes)
- Fuite involontaire d'urine (incontinence urinaire)
- Résultat d'analyse indiquant des troubles rénaux (diminution du taux de filtration glomérulaire)
- Troubles rénaux
- Atteinte de la fonction rénale
- Durcissement anormal, gonflement ou bosse de la peau au point d'injection (amas au site d'injection)
- Fatigue, gêne thoracique, sensation de tête légère, douleurs, palpitations (signes possibles de troubles cardiaques)
- Douleurs thoraciques
- Fièvre (pyrexie)
- Sensation de malaise général (malaise)
- Douleur
- Sensation d'état anormal
- Perte de poids
- Handicap physique

Pendant le traitement par Lutathera, vous pouvez également avoir des effets indésirables de type résultats anormaux d'analyse sanguine, qui peuvent donner à votre médecin des informations sur le fonctionnement de certaines parties de votre corps

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Concentration élevée des enzymes suivantes :
 - Gamma glutamyl transférase, alanine amino transférase, aspartate amino transférase, phosphatase alcaline sanguine
- Concentration élevée de créatinine dans le sang
- Faibles concentrations de magnésium et de sodium dans le sang

Peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Concentration élevée des enzymes suivantes :
 - Créatine phosphokinase dans le sang pouvant indiquer des lésions musculaires, par exemple au niveau du cœur
 - Lactate déshydrogénase dans le sang donnant des informations sur la santé de certains organes
- Faibles concentrations de potassium, de phosphate, de calcium et d'albumine dans le sang
- Concentrations élevées de sodium, de calcium, d'urée, d'hémoglobine glyquée, de catécholamines et de protéine C-réactive dans le sang
- Faible nombre de globules rouges (diminution de l'hématocrite)
- Présence de protéines dans les urines

Pendant le traitement avec Lutathera, vous pouvez également subir des interventions chirurgicales/médicales

Fréquent

- Transfusion sanguine

Peu fréquent

- Drainage du liquide de la cavité péritonéale, espace entre la paroi abdominale et les organes (drainage de la cavité abdominale)
- Filtration de votre sang afin de débarrasser votre corps des déchets nocifs, de l'excès de sel et de l'eau (dialyse)
- Poser un stent
- Drainage d'un abcès
- Insertion d'une sonde gastro-intestinale
- Prélèvement (collecte) des cellules souches de votre moelle osseuse (prélèvement de moelle osseuse)
- Ablation de polypes de l'intérieur du côlon, également appelé le gros intestin (polypectomie)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lutathera

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Ce médicament est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. La conservation des médicaments radiopharmaceutiques s'effectue conformément à la réglementation nationale relative aux substances radioactives.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Lutathera ne doit pas être utilisé après la date et l'heure de péremption indiquée sur l'emballage après EXP.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger l'environnement des radiations ionisantes (blindage en plomb).

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Lutathera

- La substance active est le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide. Un mL de solution pour perfusion contient 370 MBq de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide à la date et à l'heure de calibration.
- Les autres composants sont : acide acétique, acétate de sodium, acide gentisique, acide ascorbique, acide pentétique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparation injectable (voir rubrique 2 « Lutathera contient du sodium »).

Comment se présente Lutathera et contenu de l'emballage extérieur

Lutathera est une solution transparente et incolore pour perfusion, fournie dans un flacon incolore fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par un joint en aluminium.

Chaque flacon contient un volume variant de 20,5 à 25,0 mL de solution ce qui correspond à une activité de 7 400 MBq à la date et à l'heure de perfusion.

Le flacon est enfermé dans un blindage en plomb scellé dans un plastique.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricants

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

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

I.D.B. Holland B.V.
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +31 13 5079 558

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

България

Advanced Accelerator Applications
Франция
Тел: +33 1 55 47 63 00

Luxembourg/Luxemburg

I.D.B. Holland B.V.
Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +31 13 5079 558

Česká republika

M.G.P. spol. s r.o.
Tel: +420 602 303 094

Magyarország

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

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Malta

Advanced Accelerator Applications
Franza
Tel: +33 1 55 47 63 00

Deutschland

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Tel: +49 911 2730

Nederland

I.D.B. Holland B.V.
Tel: +31 13 5079 558

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900

Österreich

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Deutschland
Tel: +49 911 2730

España

Advanced Accelerator Applications Ibérica,
S.L.U.
Tel: +34 97 6600 126

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 1 55 47 63 00

Hrvatska

Advanced Accelerator Applications
Francuska
Tel. +33 1 55 47 63 00

Ireland

Advanced Accelerator Applications
France
Tel: +44 207 25 85 200

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Italia

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Tel: +39 0125 561211

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 22920 63900

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

Polska

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z
o.o.
Tel.: +48 22 275 56 47

Portugal

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

România

Advanced Accelerator Applications
Franța
Tel: +33 1 55 47 63 00

Slovenija

Advanced Accelerator Applications
Francija
Tel: +33 1 55 47 63 00

Slovenská republika

MGP, spol. s r.o.
Tel: +421 254 654 841

Suomi/Finland

SAM Nordic
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 8 720 58 22

Sverige

SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)

Advanced Accelerator Applications
France
Tel: +44 207 25 85 200

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Le RCP complet de Lutathera est fourni comme document séparé de l'emballage du produit, dans le but de fournir aux professionnels de la santé des informations pratiques et scientifiques supplémentaires concernant l'administration et l'utilisation de ce radiopharmaceutique.

Veillez-vous reporter au RCP.