

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

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 doit être ajusté entre 20,5 mL et 25 mL afin d'obtenir la quantité de radioactivité requise à la date et à l'heure de perfusion.

La demi-vie du lutécium (^{177}Lu) est de 6,647 jours. Le lutécium (^{177}Lu) se désintègre par émission β - en hafnium (^{177}Hf) 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 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.

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 (fixation tumorale ≥ 2).

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 et il peut être étendu jusqu'à 16 semaines en cas de toxicité modifiant la dose (TMD) (voir Tableau 5).

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.

Solution d'acides aminés

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
Lysine	25 g
Arginine	25 g
Chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour injection	1 L

Alternativement, certaines 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 lysine	Entre 18 et 24 g
Teneur en arginine	Entre 18 et 24 g
Volume	1,5 L à 2,2 L
Osmolarité	< 1 050 mOsmol/L

Compte tenu de la quantité élevée d'acides aminés et du volume élevé que les solutions commerciales disponibles peuvent nécessiter pour satisfaire aux spécifications, la solution préparée est considérée comme le produit de choix du fait de son volume à perfuser plus restreint et de sa plus faible osmolarité

Suivi du traitement

Avant chaque administration et pendant le traitement, des analyses biologiques 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 biologiques minimales à réaliser avant chaque perfusion sont :

- fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], albumine, bilirubine) ;
- fonction rénale (créatinine et estimation de la clairance de la créatinine) ;
- hématologie (hémoglobine [Hb], numération différenciée des leucocytes, nombre de plaquettes).

Ces analyses doivent être effectuées au moins une fois 2 à 4 semaines avant l'administration et une fois juste avant l'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 ensuite tous les 6 mois afin de pouvoir détecter des effets indésirables tardifs potentiels (voir rubrique 4.8). La posologie peut être modifiée si nécessaire selon les résultats des analyses.

Modification de traitement

Dans certaines circonstances, il peut être nécessaire d'arrêter temporairement le traitement par Lutathera, d'adapter l'activité après une première administration ou même d'arrêter le traitement (voir les tableaux 3 et 5 et Figure 1).

Tableau 3. Critères d'interruption définitive du traitement par Lutathera

Arrêter les administrations de Lutathera chez les patients qui ont présenté ou sont à risque de présenter les affections suivantes pendant le traitement :
Insuffisance cardiaque sévère (définie comme étant de grade III ou IV de la classification NYHA)
Grossesse
Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de ce médicament
Si des réactions indésirables spécifiques persistent ou réapparaissent, comme l'hématotoxicité retardée de grade 3-4 (G3-G4) (voir Tableau 5).

Tableau 4. Critères d'arrêt temporaire du traitement par Lutathera

Arrêter temporairement le traitement par Lutathera dans les conditions suivantes :	
Critère	Action
Apparition d'une pathologie intercurrente (p.ex. infections urinaires) qui, selon l'avis du médecin, pourrait augmenter les risques associés à l'administration de Lutathera.	Suspendre le traitement jusqu'à résolution ou stabilisation de la pathologie. Le traitement peut être repris dès résolution ou stabilisation.
Opération chirurgicale majeure	Attendre 12 semaines après la date de l'opération pour administrer Lutathera
Réactions indésirables majeures ou certaines réactions indésirables spécifiques à Lutathera	Voir Tableau 5

Tableau 5. Indications des modifications de traitement

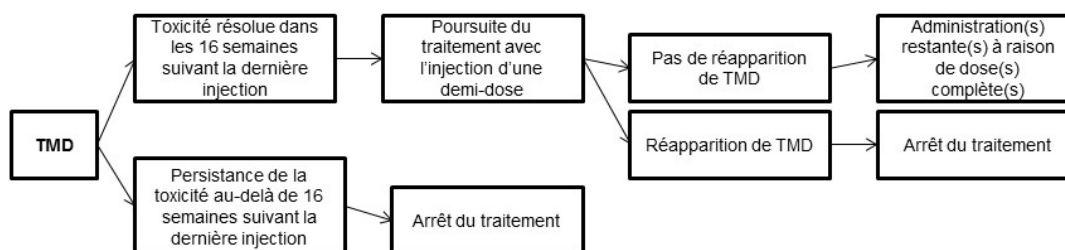
Ajuster la posologie de Lutathera pour les réactions indésirables :	
Réactions indésirables sévères Critère de toxicité modifiant la dose (TMD)	Action
Thrombocytopénie de grade 2 ou supérieur (CTCAE)**.	<ol style="list-style-type: none">1. Suspendre le traitement.2. Surveiller les paramètres biologiques toutes les 2 semaines avec traitement approprié si nécessaire. En cas d'insuffisance rénale, une bonne hydratation est recommandée sauf contre-indication.<ol style="list-style-type: none">a. Si la toxicité observée persiste au-delà de 16 semaines après la dernière perfusion, le traitement par Lutathera doit être arrêté définitivement.b. Si la toxicité observée se résout dans les 16 semaines qui suivent la dernière perfusion, il est possible de continuer le traitement par Lutathera en perfusant la moitié de la dose (3 700 MBq)*.3. Si la demi-dose est bien tolérée (c.-à-d. que la TMD ne réapparaît pas), la ou les administrations suivantes du traitement peuvent être poursuivies avec la dose complète (c.-à-d. 7 400 MBq). Mais, si la TMD réapparaît après le traitement avec une demi-dose, le traitement par Lutathera doit
Toute toxicité hématologique de grade 3 ou supérieure au grade 3 (CTCAE)**, sauf la lymphopénie.	
Toxicité rénale définie par une clairance estimée de la créatinine < 40 mL/min, ou une augmentation de 40 % de la concentration sérique de créatinine par rapport à la valeur initiale avec diminution d'environ 40 % de la clairance de la créatinine par rapport à la valeur initiale.	
Toxicité hépatique définie par soit : <ul style="list-style-type: none">• bilirubinémie > 3 fois la limite supérieure de la normale,• ou hypoalbuminémie < 30 g/L avec diminution du taux de prothrombine < 70 %.	
Toute autre toxicité** de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE potentiellement liée à Lutathera.	

être définitivement arrêté.

*La perfusion concomitante d'acides aminés est toujours administrée à la dose complète (voir rubrique 4.4).

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

Figure 1. Schéma d'indications pour les modifications de doses



Populations spécifiques

Personnes âgées

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 est requise car une exposition accrue aux radiations est possible. Le profil pharmacocinétique du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) n'a pas été étudié. Par conséquent, le traitement par Lutathera est contre-indiqué chez ces patients (voir la rubrique 4.3). Étant donné que ce médicament est connu pour être principalement excrété par les reins, les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée doivent être contrôlés plus fréquemment pendant le traitement.

Pour des informations complémentaires sur la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale, voir les rubriques 4.2 (Tableau 5) et 4.4.

Insuffisance hépatique

Une attention particulière concernant l'activité à administrer est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique car une exposition accrue aux radiations est possible. Le profil pharmacocinétique du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave n'a pas été étudié. Par conséquent, le traitement par Lutathera n'est pas recommandé chez ces patients.

Pour obtenir des informations complémentaires sur le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, voir le Tableau 5 et la rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente 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 embole. Un traitement préalable à base d'antiémétiques doit être injecté 30 minutes avant le début de la perfusion de solution d'acides aminés.

La méthode de perfusion recommandée pour l'administration de Lutathera est la méthode par gravité. Au cours de l'administration, les mesures de précautions recommandées doivent être mises en œuvre (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 :

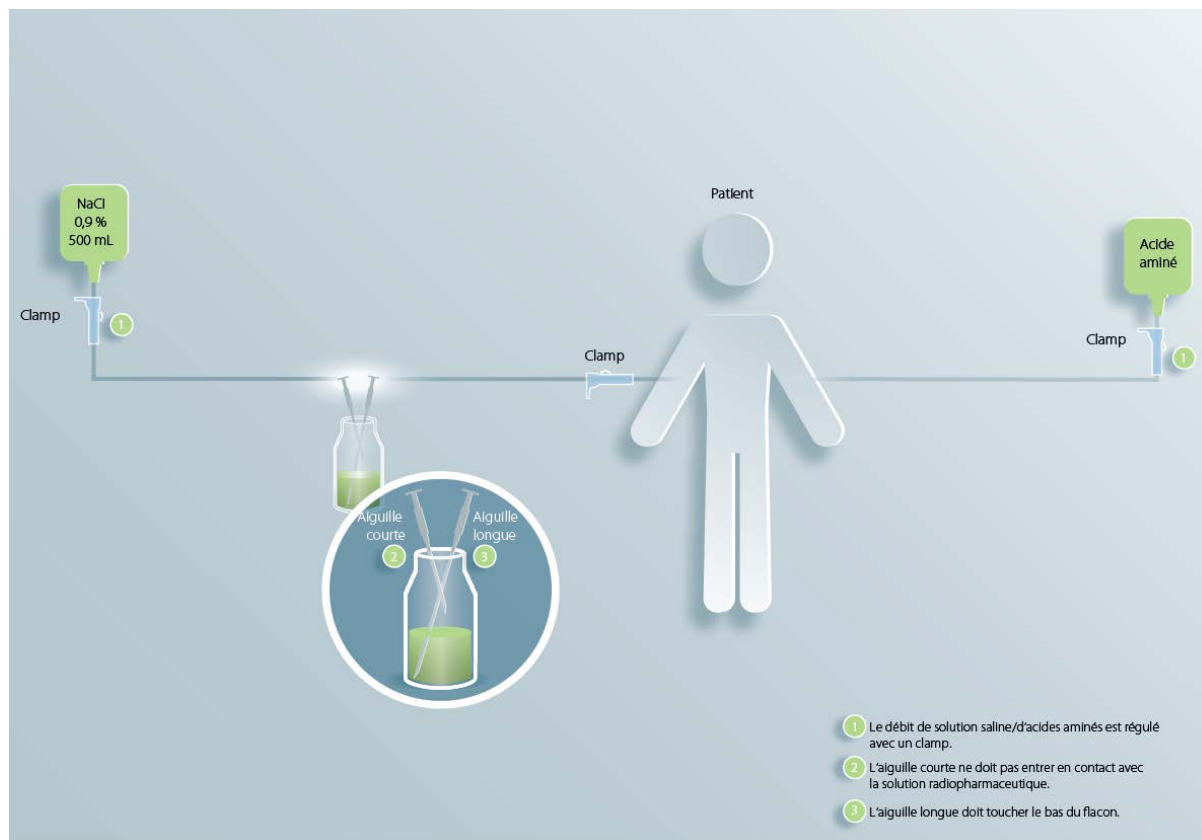
- Salle d'administration :
 - Le sol et le mobilier doivent être recouverts de papier absorbant pour prévenir toute contamination accidentelle.
- Médicaments à administrer :
 - un flacon de Lutathera ;
 - une poche de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) pour injection (500 mL) ;
 - poche(s) de solution d'acides aminés ;
 - antiémétiques.
- Soins et équipement :
 - deux (2) potences de perfusion ;
 - une (1) longue aiguille (90 à 100 mm) ;
 - une (1) courte aiguille ;
 - deux (2) 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 (2) cathéters en plastique de perfusion intraveineuse périphérique ;
 - une (1) 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 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 de perfusion par gravité - schéma 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'antiémétiques doit être administré 30 minutes avant le début de la perfusion de solution d'acides aminés.
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 550 mL/h (selon le type de solution). La solution d'acides aminés doit être administrée pendant une durée de 4 heures. Un débit inférieur à 320 mL/h n'est pas recommandé pour les solutions commerciales. 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 et peut être ajusté en fonction de l'état veineux du patient). Lutathera doit être administré durant une

période de 20 à 30 minutes. La pression dans le flacon doit être maintenue constante pour assurer une perfusion complète.

L'administration de Lutathera doit être démarrée en ouvrant 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).

7. Le flux de Lutathera du flacon au patient doit être surveillé pendant toute 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.
8. 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 pendant toute 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.
9. La perfusion doit être arrêtée dès que l'émission de radioactivité provenant du flacon devient stable pendant plusieurs minutes (ou au cours de deux prises de mesures consécutives). C'est le seul paramètre permettant d'établir l'achèvement de la procédure. Le volume de solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) nécessaire pour terminer la perfusion peut varier.
10. 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 les procédures nécessaires au cours d'un cycle de traitement avec Lutathera en utilisant la méthode par gravité.

Tableau 6. Procédure d'administration de la solution d'antiémétique et d'acides aminés et de Lutathera

Agents administrés	Heure de départ (min)	Débit de perfusion (mL/h)	Durée
Antiémétique	0	-	embole
Solution d'acides aminés, soit préparée extemporanément (1 L) soit achetée dans le commerce (1,5 à 2,2 L).	30	250 – 550 (pas < 320 mL/h pour les solutions du commerce)	4 heures
Lutathera avec chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour injection	60	400	20 à 30 minutes

Pour les instructions concernant le 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 au principe actif 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

Patients présentant des facteurs de risque

Un patient présentant une ou plusieurs des conditions suivantes est plus enclin à développer des effets indésirables. Pour cette raison, il est recommandé de suivre ces patients plus fréquemment pendant le traitement. Veuillez vous reporter au Tableau 5 en cas de toxicité modifiant la dose.

- anomalies morphologiques du tractus rénal ou urinaire ;
- incontinence urinaire ;
- insuffisance rénale légère à modérée avec une clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min ;
- chimiothérapie antérieure ;
- toxicité hématologique supérieure ou égale au grade 2 (CTCAE) avant le traitement, autre que la lymphopénie ;
- métastases osseuses ;
- thérapies radiométaboliques oncologiques antérieures avec des composés marqués par ^{131}I ou toute autre thérapie utilisant des sources radioactives non scellées ;
- antécédents d'autres pathologies malignes, sauf si le patient est considéré en rémission depuis au moins 5 ans.

Étant donné le mécanisme d'action et le profil de tolérance de Lutathera (voir rubrique 4.8), il n'est pas recommandé de démarrer un traitement dans les cas suivants :

- radiothérapie externe antérieure impliquant plus de 25 % de la moelle osseuse ;
- insuffisance cardiaque sévère définie comme étant de classe III ou IV dans la classification NYHA ;
- insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 50 mL/min ;
- atteintes hématologiques avec soit Hb < 4,9 mmol/L (8 g/dL), plaquettes < 75 g/L ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$), ou leucocytes < 2 G/L ($2\,000/\text{mm}^3$) (à l'exception de la lymphopénie) ;
- altération de la fonction hépatique avec bilirubinémie totale > 3 fois la limite supérieure de la normale ou albuminémie < 30 g/L et taux de prothrombine < 70% ;
- patients avec imagerie des récepteurs de somatostatine négative ou avec lésions viscérales mixtes (fixation tumorale <2) en imagerie des récepteurs de la somatostatine.

Si le clinicien décide néanmoins de réaliser le traitement, une information précise et adaptée devra être donnée au patient par le médecin sur les risques encourus avec l'administration de Lutathera. La posologie peut être adaptée selon l'état du patient à la discrétion du médecin.

Bénéfice individuel/justification des risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants 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.

Protection rénale et insuffisance rénale

Comme le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide 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) oxodotrétotide 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 d'acides aminés concomitante recommandée est délivrée pendant un intervalle 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 des 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).

Pour plus d'informations concernant l'utilisation chez les patients insuffisants rénaux, voir la rubrique 4.2.

Insuffisance 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. C'est pourquoi il est recommandé de surveiller les transaminases hépatiques (ALAT, ASAT), la bilirubine et l'albumine sérique pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

Pour plus d'informations concernant l'utilisation chez les patients avec altération fonctionnelle hépatique, voir la rubrique 4.2.

Nausées et vomissements

Pour prévenir les nausées et vomissements liés au traitement, un bolus intraveineux de médicaments antiémétiques doit être administré 30 minutes avant le début de la perfusion d'acides aminés (voir rubrique 4.2).

Utilisation concomitante d'analogues de la somatostatine

Une utilisation concomitante d'analogues froids de la somatostatine peut être nécessaire pour le contrôle des symptômes de la maladie. L'administration d'analogues de la somatostatine à longue durée d'action doit être évitée pendant les 30 jours qui précèdent l'administration de Lutathera. Si nécessaire, les patients peuvent être traités avec des analogues de la somatostatine à courte durée d'action pendant les 4 semaines qui précèdent l'administration de Lutathera et ce, jusqu'à 24 heures avant l'administration de Lutathera.

Anomalies de la fonction médullaire et/ou de la formule sanguine

En raison d'effets indésirables potentiels, les numérations sanguines doivent être contrôlées avant et pendant le traitement, et jusqu'à disparition de toute toxicité éventuelle (voir rubrique 4.2).

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë

Des syndromes myélodysplasique (SMD) de survenue tardive et des leucémies aiguës (LA) ont été observés après le traitement par Lutathera (voir rubrique 4.8), apparaissant en moyenne 28 mois (9 à 41) pour le SMD et 55 mois (32 à 125) pour la LA après la fin du traitement. L'étiologie de ces néoplasies myéloïdes secondaires liées au traitement n'est pas clairement établie. Des facteurs comme un âge > 70 ans, une insuffisance rénale, des cytopénies préexistantes, le nombre de traitements antérieurs, une exposition antérieure aux agents chimiothérapeutiques (en particulier les agents alkylants) et une radiothérapie antérieure constitueraient des risques potentiels et/ou des facteurs prédictifs pour le SMD/LA.

Crises hormonales

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.

Règles de radioprotection

Lutathera doit toujours être perfusé dans un cathéter intraveineux posé exclusivement pour sa perfusion.

La position adéquate du cathéter doit être contrôlée avant et pendant la perfusion. Le patient traité par Lutathera doit être maintenu à l'écart de son entourage pendant l'administration et ce, jusqu'à atteindre les limites d'émission de rayonnement stipulées dans la législation en vigueur, 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.

Le patient doit être encouragé à uriner le plus souvent possible après l'administration de Lutathera. Les patients 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. Le patient doit également être encouragé à déféquer chaque jour en utilisant des laxatifs 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 et les attitudes à adopter vis-à-vis des membres de sa famille et des tiers ainsi que les précautions générales à respecter pendant les activités quotidiennes après le traitement (voir le paragraphe suivant et la notice d'information du patient).

Le contact rapproché avec d'autres personnes doit être évité au cours des 7 jours suivant l'administration de Lutathera. Pour les enfants et les femmes enceintes, il doit être limité à moins de 15 minutes par jour tout en gardant une distance d'au moins 1 mètre. Les patients doivent dormir dans une chambre séparée pendant 7 jours, ce qui doit être prolongé jusqu'à 15 jours en cas de partenaire enceinte ou d'enfant.

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 déterminer l'activité effectivement administrée, et donc la dose absorbée. 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 gravité, 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.

Mises en garde particulières

Ce médicament contient jusqu'à 3,5 mmol (81,1 mg) de sodium par dose. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime sodique contrôlé.

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. 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 de courte durée d'action au cours des 4 semaines et 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 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 p-glycoprotéine (transporteur d'efflux) ainsi que les transporteurs OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et BCRP dans les études précliniques suggèrent que Lutathera présente une faible probabilité de causer une interaction significative avec d'autres médicaments.

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

Pendant le traitement par Lutathera et au cours des 6 premiers mois minimum suivant la fin du traitement, des mesures adaptées doivent être prises pour prévenir toute grossesse ; cela s'applique aux patients des deux sexes.

Grossesse

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été menée avec le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide. Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'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).

Allaitement

On ignore si le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide est excrété dans le lait maternel.

Un risque pour l'enfant allaité associé à des radiations ionisantes 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 sur la fertilité chez l'animal n'a été menée pour déterminer les effets du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide sur la fertilité des deux sexes. Les rayonnements ionisants du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide 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 essais 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'acides aminés administrés 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 %), pancytopenie (10,2 %).

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés dans le Tableau 7 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 7. Fréquence des effets indésirables signalés dans les essais cliniques et au cours de la surveillance post-commercialisation

Classification système- organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
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 comp. kystes et polypes)		Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (syndrome myélodysplasique)	Leucémie myéloïde aiguë Leucémie aiguë Leucémie myélomonocytaire chronique
Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques	Thrombocytopénie ² Lymphopénie ³ Anémie ⁴ Pancytopenie	Leucopénie ⁵ Neutropénie ⁶	Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée Anémie néphrogénique Insuffisance médullaire Purpura thrombocytopénique
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
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

Classification système- organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Dyspnée	Douleur oro-pharyngée Épanchement pleural Augmentation des expectorations Sensation de choc
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 prérénale 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 ALAT** Augmentation de ASAT*** 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

Classification système- organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
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

*Augmentation de la 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 vectorisée.

Des pathologies hématologiques irréversibles, telles que des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes, ont été signalées après le traitement par Lutathera.

Néphrotoxicité

Le lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotréotide 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 et modérée. Pour plus d'informations, consultez la rubrique 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 :

France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: www.ansm.sante.fr

Luxembourg/Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

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 est utile d'estimer la dose efficace qui a été appliquée.

Les vérifications suivantes doivent être effectuées 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 : autres médicaments 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 (^{177}Lu) 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 $\mu\text{g/mL}$ 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 soins de support ; 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 (QoL). Deux-cent-trente-et-un (231) patients ont été randomisés pour recevoir soit Lutathera (n=117) soit l'octréotide LAR (n=114). Les critères démographiques ainsi que les caractéristiques des patients et des pathologies ont été équilibrés entre les groupes 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 statistique finale de la SSP « par protocole » (date limite le 24 juillet 2015), le nombre de progressions confirmées de la maladie ou de décès était de 21 dans le groupe Lutathera et de 70 dans le groupe octréotide LAR (Tableau 8). La SSP différait de manière significative ($p < 0,0001$) entre les groupes de traitement. La SSP médiane pour Lutathera n'était pas encore atteinte au moment de l'analyse tandis que, pour l'octréotide LAR, elle était de 8,5 mois. Le « hazard ratio » pour Lutathera était de 0,18 (IC 95 % : 0,11 - 0,29), ce qui représente une réduction de 82 % du risque pour un patient de progresser ou de décéder avec Lutathera par rapport à l'octréotide LAR.

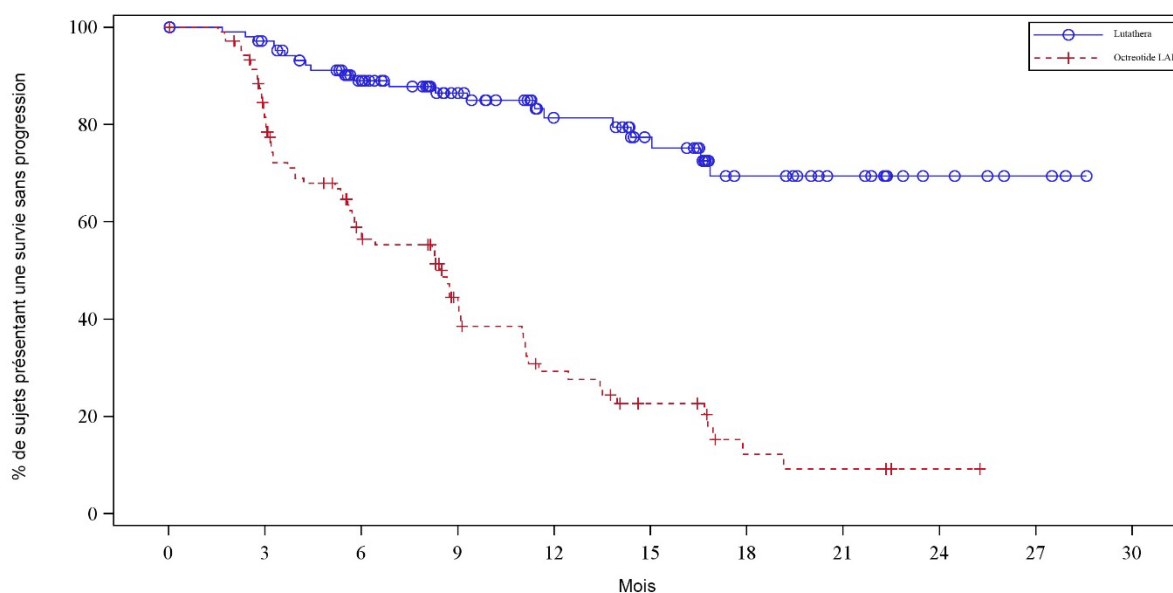
Tableau 8. SSP observée dans le cadre de l'étude NETTER-1 phase III chez les patients avec tumeur carcinoïde de l'intestin moyen – date limite le 24 juillet 2015 (jeu d'analyse complet (JAC), N=229)

	Traitement	
	Lutathera	Octréotide LAR
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 des patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite le 24 juillet 2015 (étude NETTER-1, phase III ; JAC, N=229)



À la date limite de l'analyse statistique post-hoc (30 juin 2016), le nombre de progressions confirmées de la maladie ou de décès était de 30 dans le groupe Lutathera et de 78 dans le groupe octréotide LAR (Tableau 9). La SSP différait de manière significative ($p < 0,0001$) entre les groupes de traitement. La SSP médiane pour Lutathera était de 28,4 mois, tandis que pour l'octréotide LAR elle était de 8,5 mois. Le « hazard ratio » pour Lutathera était de 0,21 (IC 95 % : 0,14-0,33), ce qui représente une réduction de 79 % du risque pour un patient de progresser ou de décéder avec Lutathera par rapport à l'octréotide LAR.

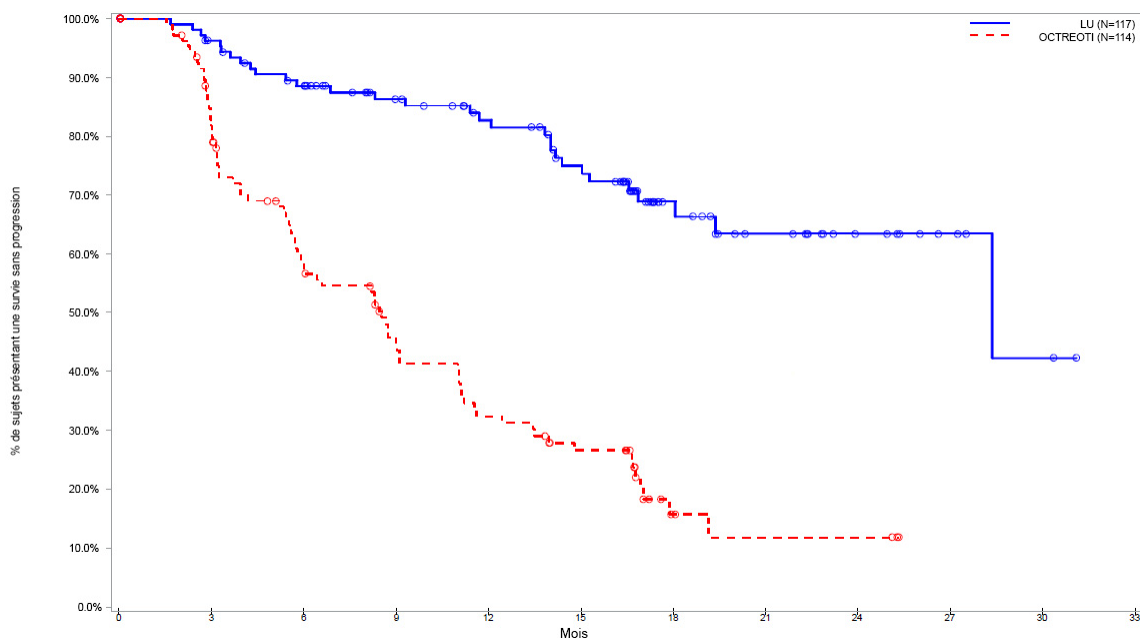
Tableau 9. SSP observée dans le cadre de l'étude NETTER-1 phase III chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite du 30 juin 2016 (jeu d'analyse complet (JAC), N=231)

	Traitement	
	Lutathera	Octréotide LAR
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 des patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite du 30 juin 2016 (étude NETTER-1 phase III ; JAC, N=231)



En ce qui concerne la survie globale SG, au moment de l'analyse intermédiaire (24 juillet 2015), il y avait 17 décès dans le bras Lutathera et 31 dans le bras octréotide LAR 60 mg, et le rapport de risque était de 0,459 en faveur de Lutathera, mais n'atteignait pas le niveau de pertinence pour l'analyse intermédiaire (RR 99,9915 % IC : 0,140, 1,506). La SG médiane était de 27,4 mois dans le bras octréotide LAR et n'était pas atteinte dans le bras Lutathera. Une mise à jour réalisée environ un an plus tard (30 juin 2016) a présenté une tendance similaire avec 28 décès dans le bras Lutathera et 43 dans le bras octréotide LAR 60 mg, un RR de 0,536 et une SG de 27,4 mois dans le bras octréotide

LAR mais qui n'était toujours pas atteinte dans le bras Lutathera. L'analyse finale de la SG est prévue dès que le nombre de décès cumulés atteindra 158.

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 sous traitement par Lutathera par rapport aux patients sous bras Octreotide LAR.

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 58,4 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 10.

Tableau 10. 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 11.

Tableau 11. 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)

		SSP			SG		
		Temps (mois)			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 du médicament a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études sur Lutathera dans tous les sous-groupes de population pédiatrique dans le cadre du traitement de TNE-GEP (excluant neuroblastome, neuroganglioblastome, phéochromocytome). Voir rubrique 4.2

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Fixation aux organes

Quatre heures après l'administration, la distribution du lutécium (¹⁷⁷Lu) 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 (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide est rapidement éliminé du sang.

Afin de déterminer l'étendue de la fixation aux protéines plasmatiques du composé non radioactif (lutécium (¹⁷⁵Lu) 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 (¹⁷⁵Lu) 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 (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide est faiblement métabolisé et est excrété principalement sous forme de composé intact par voie rénale.

Les analyses HPLC effectuées sur les échantillons d'urine recueillis jusqu'à 48 heures après la perfusion ont montré une pureté radiochimique du lutécium (¹⁷⁷Lu) 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

(¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide chez un patient recevant 1,85 MBq de lutécium (¹⁷⁷Lu) 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 (¹⁷⁵Lu) 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 (¹⁷⁷Lu) 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 (¹⁷⁵Lu) oxodotrétotide) en une seule injection intraveineuse sur des rats et des chiens à des doses atteignant 20 000 µg/kg (rats) et 3 200 µg/kg (chiens), le composé a été bien toléré chez les deux espèces, aucun décès n'a été observé. Aucune toxicité avec quatre administrations répétées, une fois toutes les 2 semaines, de 1 250 µg/kg de composé froid chez le rat et 80 µg/kg chez le chien n'a été observée. Ce médicament n'est pas conçu pour une administration régulière ou continue.

Les études de mutagénicité et de carcinogénicité à long terme n'ont pas été réalisées.

Des données non cliniques sur le composé froid (lutécium non radioactif (¹⁷⁵Lu) oxodotrétotide) ne révèlent aucun risque spécifique chez l'humain sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité des doses répétées, 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 à la réglementation nationale relative 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 autres manipulations

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 de ce récipient et 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 d'utiliser 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.

Le débit 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 le temps 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 ¹⁷⁷Lu, 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 la famille proche des 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 sur le plan local.

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

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
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

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 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 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 12. 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

Contrôles 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 de ce 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 sur le plan local (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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Italie

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

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 (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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) oxodotrétotide

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

Un mL contient 370 MBq de lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide 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 9 mg/mL, 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

Flacon monodose

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

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
20 rue Diesel,
01630 Saint Genis Pouilly
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 à la date et à l'heure de 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 Piero Maroncelli 40/42
47014

Meldola (FC)
Italie

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

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

Lutathera est un radiopharmaceutique 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 pas suffisamment à votre traitement actuel. 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 ;
- 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 myélodysplastique ou leucémie aiguë) qui peut survenir dans de rares cas plusieurs années après que vous ayez terminé votre traitement avec Lutathera.

Prenez des précautions particulières avec Lutathera

- si vos reins ou vos voies urinaires ne sont pas correctement développés ;
- si vous souffrez d'incontinence urinaire ;
- si vous souffrez d'insuffisance rénale chronique légère à modérée ;
- si vous avez reçu un traitement antérieur contre le cancer (chimiothérapie) ;
- si votre numération sanguine est légèrement altérée ;
- si vous présentez des métastases osseuses ;
- si vous avez reçu un traitement antérieur par radionuclide ;
- si vous avez eu un autre type de cancer au cours des 5 dernières années.

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 reçu une radiation externe antérieure de plus de 25 % de votre moelle osseuse ;
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque sévère ;
- si vous souffrez d'une insuffisance rénale 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 somatostatine.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies à ce jour 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 si vous prenez, avez pris récemment ou avez l'intention de prendre un autre médicament, y compris des analogues de somatostatine, des glucocorticoïdes (appelés aussi corticostéroïdes), car ils peuvent interférer avec votre traitement. Si vous prenez des analogues de 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 si 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 et pendant l'allaitement. L'allaitement doit être évité 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 mesures adaptées doivent être prises pour éviter toute grossesse. Ceci s'applique aux deux sexes.

Fertilité

Les radiations ionisantes du médicament peuvent potentiellement altérer votre fertilité. Des consultations génétiques sont recommandées si vous souhaitez avoir des enfants après le traitement. La cryoconservation 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 0,14 mmol (3,2 mg) de sodium par mL. Ceci doit être pris en compte chez les patients sous régime hyposodé.

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 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.

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

Administration de Lutathera et déroulement de l'examen

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 l'administration de Lutathera, une perfusion d'acides aminés vous sera administrée pour protéger vos reins. Cela pourra provoquer nausées et vomissements. Vous recevrez également une injection avant de commencer le traitement pour réduire ces symptômes.

Durée de l'examen

Votre médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle du traitement. La perfusion du médicament dure 20 à 30 minutes. Cependant, la procédure complète d'administration durera environ 5 heures.

Suivi du traitement

Le traitement avec Lutathera peut avoir un impact sur les cellules sanguines, le foie et les reins (voir rubrique 4). Par conséquent, votre médecin vous demandera de réaliser des analyses sanguines régulières pour contrôler votre éligibilité à ce traitement et pour déceler tout effet indésirable le plus tôt possible. En fonction des résultats, votre médecin peut décider de reporter 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 pouvoir uriner chaque heure le jour de la perfusion et le jour suivant, et d'essayer de déféquer chaque jour pour 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.

En tenant compte des connaissances et de l'expérience dans ce domaine et des propriétés physiques et pharmaceutiques de ce médicament, les risques estimés pour la santé des membres de votre famille 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.

Règle générale

Vous devez éviter le contact rapproché avec les personnes qui vivent avec vous et essayer de conserver une distance d'au moins un mètre pendant les 7 jours qui suivent l'administration de Lutathera.

Utilisation des toilettes

Les toilettes doivent être utilisées en position assise, même pour les hommes. Il est absolument nécessaire d'utiliser du papier toilette à chaque fois. Il est aussi important de vous laver les mains afin d'éviter de contaminer les poignées de porte. 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.

Contact avec des enfants et des femmes enceintes

Il est vivement recommandé de limiter le contact avec les enfants et les femmes enceintes pendant les 7 jours qui suivent l'administration.

Époux (épouse) et personnes du cercle familial

Pendant 7 jours après l'administration de Lutathera :

- dormez dans des lits séparés d'une distance d'au moins 1 mètre. Si votre conjointe est enceinte, prolongez cette période à 15 jours,

Allaitement

L'allaitement doit être interrompu. Si le traitement avec Lutathera est nécessaire pendant l'allaitement, l'enfant doit être sevré.

Grossesse

Les rayonnements ionisants sont dangereux pour le fœtus, c'est pourquoi la grossesse est contre-indiquée. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent s'abstenir en utilisant des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent.

Personnes qui nécessitent une assistance

Les personnes qui sont alitées ou ont une mobilité réduite recevront de préférence une assistance par un aide-soignant. Lors de la délivrance d'assistance à la toilette, il est recommandé que l'aide-soignant porte des gants jetables pendant 7 jours après l'administration. En cas d'utilisation d'équipements médicaux spéciaux tels que les cathéters, poches de colostomie, vases de nuit, buse d'eau ou tout ce qui pourrait être contaminé par vos fluides corporels, ceux-ci doivent être vidés immédiatement dans les toilettes et ensuite nettoyés. Si quelqu'un vous aide à nettoyer vos vomissures, votre sang, vos urines ou vos selles, la personne doit porter des gants en plastique ; les gants doivent être jetés dans un sac-poubelle en plastique spécifique (selon la recommandation expliquée ci-dessous dans la rubrique « Recommandations d'élimination des déchets »).

Accessoires de vaisselle et de toilette

Prenez des précautions spéciales pendant les 7 jours de traitement :

- éliminez toute lingette et/ou tout papier hygiénique directement après utilisation ;
- lavez-vous les mains chaque fois après être allé aux toilettes ;
- prenez une douche chaque jour ;
- évacuez aux toilettes tous les tissus et autres éléments qui contiennent tout ce qui est émis par votre corps, tel que du sang, des urines et des fèces. Les objets qui ne peuvent pas être évacués dans les toilettes, tels que compresses et pansements, doivent être placés dans des sacs-poubelle spécifiques (selon les recommandations indiquées à la rubrique « Recommandations d'élimination des déchets ») ;
- 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.

Recommandations d'élimination des déchets

Conservez les sacs-poubelle en plastique spéciaux à l'écart des autres ordures ; tenez les sacs 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 votre sac au centre de traitement ou, après 70 jours, le sac peut être éliminé avec les autres ordures ménagères.

Hospitalisation et soins d'urgence

Si pour quelque raison, vous nécessitez un traitement médical d'urgence ou si une hospitalisation non planifiée survient pendant les 3 mois après votre traitement, vous devez informer les prestataires de soins à propos de la nature, la date et la dose de traitement radioactif. Pour faciliter cela, ayez votre lettre de sortie sur vous à tout moment.

Voyage

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

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 d'administration. Toutefois, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, parlez-en au médecin spécialiste en médecine nucléaire qui va pratiquer 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 (une cellule spécifique 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 ou d'arrêter l'administration du traitement.

D'autres effets indésirables incluent des nausées et vomissements (habituellement au cours des 24 premières heures) et une perte d'appétit.

Les effets indésirables possibles retardés (> premières 24 heures) des radiations incluent la fatigue. En outre, en raison de la mort et de la destruction des cellules cancéreuses par le traitement, il est possible qu'une libération excessive d'hormones provenant de ces cellules se produise, ce qui peut accroître ou déclencher l'apparition des symptômes associés à la tumeur neuroendocrinienne comme la diarrhée, les bouffées de chaleurs et rougeurs, troubles du rythme cardiaque, essoufflement, etc. Si vous constatez l'un de ces symptômes, informez immédiatement votre médecin ; il pourra vous demander de rester à l'hôpital pour observation et traitement si nécessaire.

Un résumé des effets indésirables est indiqué ci-dessous par ordre de fréquence :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

nausées, vomissements, fatigue, numération plaquettaire basse (thrombopénie), numération basse des globules blancs (lymphopénie), numération basse des globules rouges (anémie), perte d'appétit, diminution de la numération de toutes les cellules sanguines (pancytopénie).

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

faible taux de globules blancs (leucopénie ou neutropénie), douleurs musculaires, perte temporaire de cheveux (alopécie), distension abdominale (ballonnement), diarrhée, nausées, réaction ou gonflement au site d'injection, trouble du goût, douleur au site d'injection, céphalée, tension élevée ou basse, œdème périphérique, résultats anormaux d'analyse sanguine des valeurs rénales (créatinine élevée), douleurs abdominales (générales et hautes), constipation, résultats anormaux d'analyses sanguines des valeurs hépatiques, rougeurs et bouffées de chaleur, glycémie sanguine élevée, évanouissement, défaillance rénale (y compris aiguë), déshydratation, brûlures d'estomac (dyspepsie), sang dans les urines, résultats anormaux des analyses d'urine (présence de protéines sériques), baisse de fonctionnement de la thyroïde, essoufflement, inflammation de l'estomac (gastrite), concentration anormalement élevée de pigments biliaires (bilirubine) dans le sang (hyperbilirubinémie), résultats anormaux de tests sanguins (hypomagnésémie et hyponatrémie), symptômes grippaux, frissons, syndrome myélodysplasique, nécessité de transfusion sanguine.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Douleur, douleur dans le bas de l'abdomen, inconfort abdominal, douleur gastrointestinale, accumulation anormale de liquide dans l'abdomen, obstruction intestinale (en particulier de l'iléon), douleur oropharyngée, inflammation de la bouche et des lèvres, bouche sèche, troubles olfactifs, fonction pancréatique anormale, inflammation aiguë du pancréas, inflammation du côlon, sang dans les selles, selles noires, anxiété, rythme cardiaque rapide et irrégulier, palpitations, inconfort dans la poitrine, conjonctivite, troubles oculaires, peau sèche, transpiration excessive et abondante, démangeaisons généralisées, purpura thrombocytopénique, gonflement localisé et du visage, fourmillement ou sensations de picotement, trouble des fonctions cérébrales lié à une maladie hépatique, hypernatrémie, hypophosphatémie, hypercalcémie, hypocalcémie, hypoalbuminémie, baisse du potassium, augmentation de l'urée, augmentation de l'hémoglobine glyquée, baisse de l'hématocrite, présence de catécholamines, augmentation de la protéine C réactive, augmentation de la créatine phosphokinase, baisse de la lactate déshydrogénase, taux de sucre bas dans le sang, flatulences, résultats anormaux des tests d'urine (présence de leucocytes), taux élevés d'hormone parathyroïde dans le sang, prolifération anormale aiguë ou chronique de leucocytes, destruction des cellules tumorales (syndrome de lyse tumorale), fièvre, éruption cutanée, pâleur, froideur périphérique, troubles du sommeil (sommolence), hallucinations, incontinence urinaire, dilatation des vaisseaux sanguins, vertige, malaise, troubles liés à la destruction tumorale, perte de poids, leucémie myéloïde aiguë, insuffisance de la moelle osseuse, inflammation de la vessie (cystite), décès, crise cardiaque, pneumonie, présence anormale de liquides autour des poumons (épanchement pleural), augmentation des expectorations, troubles de la fonction rénale, spasmes musculaires, crise carcinoïde, sensation anormale, handicap physique, désorientation, électrocardiogramme anormal (prolongation du segment QT), choc cardiogénique, hypotension orthostatique, phlébite, sensation de choc, vomissement de sang, cholestase, lésion hépatique ou congestion, acidité anormalement élevée du sang et d'autres tissus (acidose métabolique), fracture de la clavicule, interventions chirurgicales/médicales signalées à titre exceptionnel (polypectomie, placement d'un stent, insertion d'une sonde digestive, dialyse, drainage de la cavité abdominale et drainage d'abcès).

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. 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 :

France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: www.ansm.sante.fr

Luxembourg/Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

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 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.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Lutathera

- La substance active est le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide. Un mL de solution pour perfusion contient 370 MBq de lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide à la date et à l'heure de calibration.
- Les autres ingrédients sont : acide acétique, acétate de sodium, acide gentisique, acide ascorbique, acide diéthylène triamine penta acétique (DTPA), chlorure de sodium 9 mg/mL, hydroxyde de sodium, eau pour préparation injectable (voir rubrique 2 « Lutathera contient du sodium »).

Qu'est ce que 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 une capsule d'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
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Italie

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:

**AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,
LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK**
Advanced Accelerator Applications
Tel/Tél/Τελ/Σίμι: + 33 4 50 99 30 70

IE/UK
Advanced Accelerator Applications UK Limited
Tel: + 44 1761 404 277

CY, EL
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: + 30 22920 63900

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

DE
Advanced Accelerator Applications Germany GmbH
Tel: + 49 228 925 8830

PL
Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.
Tel: + 48 22 572 15 55

DK, EE, FI, NO, SE
SAM Nordic
Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

PT
Advanced Accelerator Applications (Portugal),
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 211 212 018

ES
Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Tel: + 34 97 660 0126

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.

Veuillez vous reporter au RCP.