

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilumira 37 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient 37 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à la date et à l'heure de calibration (CAL), ce qui correspond à un maximum de 9 microgrammes de lutétium (^{177}Lu) (sous la forme de chlorure de lutétium).

Chaque flacon de 2 mL contient un volume variant de 0,05 mL à 1,2 mL correspondant à une activité allant de 1,8 à 44,4 GBq à CAL.

Chaque flacon de 10 mL contient un volume variant de 0,05 mL à 6,6 mL correspondant à une activité allant de 1,8 à 244,2 GBq à CAL.

La CAL est définie comme étant le mardi suivant la fin de la synthèse à 19 h 00, heure d'Europe centrale (CET). L'activité spécifique minimale est de 3 000 GBq/mg à CAL.

L'activité à la date et à l'heure commandées par le client, indiquée comme HCA (l'heure de calibration pour l'activité), est déterminée par le temps écoulé depuis la CAL et la demi-vie du lutétium (^{177}Lu).

Lutétium (^{177}Lu) a une demi-vie de 6,7 jours. Lutétium (^{177}Lu) se désintègre par émission bêta-moins en hafnium (^{177}Hf) stable, les particules bêta-moins les plus abondantes (79,3 %) ayant une énergie maximale de 497 keV. En outre, une faible énergie gamma est émise, notamment à 113 keV (6,2 %) et 208 keV (11 %).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution de précurseur radiopharmaceutique.

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ilumira est un précurseur radiopharmaceutique. Il n'est pas destiné à une utilisation directe chez les patients. Ce médicament doit être utilisé uniquement pour le radiomarquage de molécules vectrices, spécialement développées et autorisées pour le radiomarquage avec le chlorure de lutétium (^{177}Lu).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ilumira ne doit être utilisé que par des spécialistes expérimentés dans le radiomarquage *in vitro*.

Posologie

La quantité de Ilumira nécessaire au radiomarquage et la quantité de médicament marqué au lutétium (^{177}Lu) qui est ensuite administrée dépendront du médicament à radiomarquer et de l'usage auquel il est destiné. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament spécifique à radiomarquer.

Population pédiatrique

Pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique des médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu), se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament à radiomarquer.

Mode d'administration

Ilumira est destiné au radiomarquage *in vitro* de médicaments qui seront ensuite administrés par la voie autorisée.

Ilumira ne doit pas être directement administré au patient.

Pour les instructions concernant la préparation de la solution de précurseur radiopharmaceutique avant administration, voir la rubrique 12.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse avérée ou présumée ou lorsque la grossesse n'a pas été exclue (voir rubrique 4.6).

Pour des informations sur les contre-indications des médicaments particuliers marqués au lutétium (^{177}Lu) préparés par radiomarquage avec Ilumira, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament spécifique à radiomarquer.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Justification individuelle du rapport bénéfices/risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit se justifier par le bénéfice attendu. Dans tous les cas, l'activité administrée doit être raisonnablement la plus faible dose en vue d'obtenir l'effet thérapeutique requis.

Ilumira ne doit pas être directement administré au patient, mais il doit être utilisé pour le radiomarquage de molécules vectrices, telles que des anticorps monoclonaux, peptides, vitamines ou autres substrats.

Insuffisance rénale et troubles hématologiques

Chez ces patients, il est nécessaire d'évaluer soigneusement le rapport bénéfices/risques, car l'exposition aux rayonnements peut être plus élevée. Il est recommandé de réaliser des évaluations individuelles de dosimétrie d'irradiation d'organes spécifiques, qui ne sont pas nécessairement l'organe cible de la thérapie.

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloblastique

Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ont été observés après traitement par thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutétium (^{177}Lu) pour des tumeurs neuroendocrines (voir rubrique 4.8). Ceci doit être pris en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfices/risques, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque possibles, comme une exposition antérieure à des agents chimiothérapeutiques (tels que des agents alkylants).

Myélosuppression

Une anémie, une thrombopénie, une leucopénie, une lymphopénie et, plus rarement, une neutropénie peuvent se produire pendant la radiothérapie par lutétium (^{177}Lu). La plupart des événements sont d'intensité légère et transitoires mais, dans certains cas, des transfusions de sang et de plaquettes peuvent être nécessaires. Chez certains patients, plusieurs lignées cellulaires peuvent être touchées

simultanément et une pancytopenie nécessitant l'arrêt du traitement a été décrite. Une numération de la formule sanguine doit être effectuée au début du traitement et surveillée régulièrement pendant le traitement, conformément aux recommandations cliniques.

Irradiation rénale

Les analogues radiomarqués de la somatostatine sont excrétés par le rein. Des cas de néphropathie radique ont été signalés après une thérapie radionucléide par récepteur de peptide pour des tumeurs neuroendocrines utilisant d'autres radioisotopes. La fonction rénale, y compris le débit de filtration glomérulaire (DFG), doit être évaluée au début du traitement et pendant le traitement et une protection rénale doit être envisagée, conformément aux recommandations cliniques relatives au médicament radiomarqué.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité ont été signalés après la commercialisation du produit et dans la littérature chez des patients présentant de métastases hépatiques et soumis à un traitement par thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutétium (^{177}Lu) pour des tumeurs neuroendocrines. La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance régulière durant le traitement. Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients affectés.

Syndromes de libération d'hormones

Des crises carcinoïdes et d'autres syndromes associés à la libération d'hormones par des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles, qui pourraient être liés à l'irradiation des cellules tumorales, ont été signalés après une thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutétium (^{177}Lu). Les symptômes signalés comprennent les bouffées congestives et la diarrhée associée à une hypotension. Dans certains cas (par exemple, pour les patients avec un mauvais contrôle pharmacologique des symptômes), une surveillance en milieu hospitalier la nuit suivant l'administration peut être envisagée. En cas de crise hormonale, les traitements peuvent inclure : analogues de la somatostatine à forte dose par voie intraveineuse, solutions liquides par voie intraveineuse, corticostéroïdes et correction des déséquilibres électrolytiques chez les patients présentant une diarrhée et/ou des vomissements.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté après une thérapie par radioligands à base de Lutétium (^{177}Lu). Les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale et une charge tumorale élevée peuvent être plus à risque et doivent être traités avec une prudence accrue. La fonction rénale, ainsi que l'équilibre électrolytique doivent être évalués au début du traitement et pendant le traitement.

Extravasation

Des cas d'extravasation de ligands marqués au lutétium (^{177}Lu) ont été rapportés après la commercialisation du produit. En cas d'extravasation, la perfusion du médicament marqué au lutétium (^{177}Lu) doit être immédiatement interrompue et le médecin spécialisé en médecine nucléaire, ainsi que le radiopharmacien doivent être rapidement informés. La prise en charge doit se conformer aux protocoles de soins locaux.

Radioprotection

L'approximation du point source montre que l'administration d'une dose de 7,4 GBq d'un médicament marqué au lutétium (^{177}Lu) (radioactivité résiduelle de 1,5 GBq) conduit à un débit de dose moyen de 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ pour une personne située à une distance de 1 mètre du centre du corps d'un patient ayant un rayon abdominal de 15 cm après 20 heures. Le fait de doubler la distance par rapport au patient (soit une distance de 2 mètres) diminue d'un facteur 4 le débit de dose, qui se réduit à 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Pour un patient présentant un rayon abdominal de 25 cm, l'administration de la même dose induit un débit de dose de 2,6 $\mu\text{Sv/h}$ à une distance de 1 mètre. Le seuil généralement accepté pour autoriser la sortie de l'hôpital du patient traité est de 20 $\mu\text{Sv/h}$. Dans la plupart des pays, la limite

d'exposition pour le personnel hospitalier est fixée à la même valeur que pour le grand public, à savoir 1 mSv/an. En se basant sur le débit de dose de rayonnement moyen de 3,5 µSv/h, cela signifie que le personnel hospitalier pourrait travailler environ 300 heures/an à proximité étroite de patients traités par des radiopharmaceutiques marqués par des médicaments marqués au lutétium (¹⁷⁷Lu) sans porter un équipement de radioprotection. On s'attend bien sûr à ce que le personnel de médecine nucléaire porte un équipement standard de radioprotection.

Toute autre personne en contact étroit avec le patient traité doit être informée sur les moyens possibles permettant de réduire son exposition aux rayonnements émis par le patient.

Mises en garde spécifiques

Pour des informations concernant les mises en garde spéciales et les précautions particulières pour l'utilisation de médicaments marqués au lutétium (¹⁷⁷Lu), se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament à radiomarquer.

Les précautions supplémentaires à prendre par les membres de la famille, les soignants et le personnel hospitalier sont indiquées à la rubrique 6.6.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les interactions du chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) avec d'autres médicaments.

Pour des informations sur les interactions associées à l'utilisation de médicaments marqués au lutétium (¹⁷⁷Lu), se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament à radiomarquer.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est prévu d'administrer des médicaments radiopharmaceutiques à une femme en âge de procréer, il est essentiel de déterminer si elle est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute concernant une grossesse éventuelle (absence de règles, règles très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (le cas échéant) doivent être proposées à la patiente. Avant d'utiliser des médicaments marqués au lutétium (¹⁷⁷Lu), il convient d'exclure une grossesse à l'aide d'un test approprié ou validé.

Grossesse

En raison du risque lié aux rayonnements ionisants pour le fœtus, l'utilisation de médicaments marqués au lutétium (¹⁷⁷Lu) est contre-indiquée en cas de grossesse avérée ou présumée, ou en l'absence d'exclusion d'une grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Avant d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une mère qui allaite, il faut envisager de retarder l'administration du radionucléide jusqu'à la fin de l'allaitement et veiller à opter pour le produit radiopharmaceutique le plus adéquat, en tenant compte de la sécrétion de l'activité dans le lait maternel. Si l'administration est considérée comme étant nécessaire, l'allaitement doit être interrompu et le lait tiré doit être jeté.

Fertilité

Les effets du chlorure de lutétium (^{177}Lu) sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été étudiés chez l'animal. De faibles niveaux d'exposition ont été mis en évidence dans les organes sexuels masculins et féminins. Il ne peut être exclu que les médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu) induisent une toxicité sur les fonctions de reproduction, notamment une anomalie de la spermatogenèse dans les testicules des mâles ou une atteinte génétique dans les testicules des mâles ou les ovaires des femelles.

Des informations complémentaires sur la fertilité, ainsi que sur l'utilisation de médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu) chez les femmes en âge de procréer, pendant la grossesse et pendant l'allaitement seront disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou la notice du médicament à radiomarquer.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines après un traitement par des médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu) seront décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou la notice du médicament à radiomarquer.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables consécutifs à l'administration d'un médicament marqué au lutétium (^{177}Lu) préparé par radiomarquage avec Ilumira dépendront du médicament spécifique utilisé. Ces informations seront fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou la notice du médicament à radiomarquer.

L'exposition aux rayonnements ionisants est associée à un risque d'induction de cancer et de développement d'anomalies héréditaires. La dose de rayonnement résultant de l'exposition thérapeutique peut entraîner une incidence plus élevée de cancer et de mutations. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques liés aux rayonnements sont inférieurs à ceux liés à la maladie elle-même.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par groupes de fréquences selon la convention MedDRA : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Liste des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)		Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (syndrome myélodysplasique) (voir rubrique 4.4)	Leucémie aiguë myéloblastique (voir rubrique 4.4)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie Thrombocytopénie Leucopénie Lymphopénie	Neutropénie		Pancytopénie

Affections endocriniennes				Crise carcinoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Syndrome de lyse tumorale
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements			Sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie			

Description de certains effets indésirables sélectionnés

Sécheresse buccale

Une sécheresse passagère de la bouche a été rapportée chez des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration ayant reçu des médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu) ciblant le PSMA.

Alopécie

Une alopécie, décrite comme temporaire et légère, a été observée chez des patients ayant reçu une thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutétium (^{177}Lu) pour des tumeurs neuroendocrines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

La présence de chlorure de lutétium (^{177}Lu) libre dans l'organisme après une administration accidentelle de Ilumira induira une augmentation de la toxicité pour la moelle osseuse et une atteinte des cellules souches hématopoïétiques. Par conséquent, en cas d'administration par inadvertance d'Ilumira, la radiotoxicité pour le patient doit être réduite en administrant immédiatement (c.-à-d. dans l'heure) des préparations contenant des agents chélateurs, tels que le Ca-DTPA ou le Ca-EDTA en vue d'augmenter l'élimination du radionucléide de l'organisme.

Les préparations suivantes doivent être disponibles dans les établissements médicaux qui utilisent Ilumira pour le marquage de molécules vectrices à des fins thérapeutiques :

- Ca-DTPA (diéthylène-triamine-penta-acétate de calcium trisodique) ou
- Ca-EDTA (éthylène-diamine-tétra-acétate de calcium disodique)

Ces agents chélateurs favorisent l'élimination de la radiotoxicité du lutétium (^{177}Lu) par un échange entre l'ion calcium du complexe et l'ion lutétium (^{177}Lu). Grâce à la capacité des agents chélateurs (DTPA, EDTA) de former des complexes hydrosolubles, les complexes et le lutétium (^{177}Lu) lié sont rapidement éliminés par voie rénale.

Un gramme d'agent chélateur doit être administré par injection intraveineuse lente d'une durée de 3 à 4 minutes, ou en perfusion (1 g dans 100 à 250 mL de solution injectable de glucose ou de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %]).

L'efficacité de la chélation est maximale immédiatement ou dans l'heure suivant l'exposition, lorsque le radionucléide est en circulation ou disponible dans les liquides interstitiels et le plasma. Cependant, un délai après exposition supérieur à une heure ne doit pas empêcher l'administration et l'action

efficace du chélateur, même si son efficacité est réduite. L'administration par voie intraveineuse ne doit pas se prolonger au-delà de 2 heures.

Dans tous les cas, les paramètres hématologiques du patient doivent être surveillés et des mesures adéquates doivent être prises immédiatement en cas de signes de radiotoxicité.

L'administration d'agents chélateurs peut permettre de réduire la toxicité du lutétium (^{177}Lu) libre résultant de sa libération *in vivo* à partir de la biomolécule marquée dans l'organisme pendant le traitement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique, autres produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique, code ATC : V10X

Les propriétés pharmacodynamiques des médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu), préparés par radiomarquage avec le chlorure de lutétium (^{177}Lu) avant l'administration, dépendront de la nature du médicament à radiomarquer. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament spécifique à radiomarquer.

Le lutétium (^{177}Lu) émet des particules bêta (β^-) à énergie maximale modérée (0,498 MeV) avec une pénétration tissulaire maximale d'environ 2 mm. Le lutétium (^{177}Lu) émet également des rayons gamma à faible énergie qui permettent la réalisation d'examen scintigraphiques, de biodistribution et de dosimétrie avec les mêmes médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques des médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu), préparés par radiomarquage avec Ilumira avant l'administration, dépendront de la nature du médicament à radiomarquer.

Distribution après une administration par voie intraveineuse accidentelle de chlorure de lutétium (^{177}Lu)

Des données issues d'expériences menées sur des souris, des rats et des lapins indiquent que plus de la moitié du lutétium (^{177}Lu) entrant dans la circulation systémique se dépose dans les os avec seulement de petites quantités allant au foie et aux reins. Le lutétium (^{177}Lu) a une demi-vie biologique comprise entre 10 et 40 jours

dans les tissus mous chez la souris et le rat, mais a une très longue demi-vie biologique dans les os. Cependant, ces valeurs de longue demi-vie dans les os ne sont pas pertinentes pour le chlorure de lutétium (^{177}Lu) sans entraîneur ajouté, car il se désintègre complètement avec une demi-vie de 6,7 jours après l'administration, empêchant ainsi toute accumulation au fil du temps. Après une injection par voie intraveineuse de chlorure de lutétium (^{177}Lu), le lutétium (^{177}Lu) est principalement, mais lentement, excrété dans les urines. Une certaine élimination fécale est, également, observée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les propriétés toxicologiques des médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu), préparés par radiomarquage avec le chlorure de lutétium (^{177}Lu) avant l'administration, dépendront de la nature du médicament à radiomarquer.

La toxicité du chlorure de lutétium non radioactif a été étudiée chez différents mammifères et en utilisant différentes voies d'administration. Chez la souris, la DL50 par voie intrapéritonéale est d'environ 315 mg/kg. Chez le chat, aucun effet pharmacologique n'a été observé sur les fonctions

respiratoire et cardiovasculaire jusqu'à une dose intraveineuse cumulative de 10 mg/kg. Une dose élevée de 10 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) contient 2,4 µg de lutétium, ce qui équivaut à une dose de 0,034 µg/kg chez l'être humain. Cette dose est environ 7 fois plus faible que la DL50 par voie intrapéritonéale chez la souris et plus de 5 fois plus faible que la dose sans effet observé chez le chat. La toxicité liée à l'ion métallique lutétium peut donc être exclue pour les médicaments marqués par Ilumira (^{177}Lu).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique dilué

6.2 Incompatibilités

Le radiomarquage de médicaments, tels que des anticorps monoclonaux, peptides, des vitamines ou d'autres substrats, avec du chlorure de lutétium (^{177}Lu) est très sensible à la présence de traces d'impuretés métalliques.

Il est important de nettoyer soigneusement toute la verrerie, les aiguilles de seringues, etc., qui sont utilisées pour la préparation du médicament marqué au lutétium (^{177}Lu) afin d'assurer l'absence de traces d'impuretés métalliques. N'utiliser que des aiguilles de seringues (par exemple, non métalliques) présentant une résistance établie à l'acide dilué afin de limiter au maximum les traces d'impuretés métalliques.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments que les médicaments à radiomarquer.

6.3 Durée de conservation

Maximum 10 jours, à compter de la date de fabrication.

Durée de conservation après la première ouverture

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de prélèvement dans le flacon ou d'insertion dans le flacon permet d'exclure tout risque de contamination microbienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées de conservation après ouverture et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine afin d'éviter toute exposition inutile aux rayonnements.

La conservation des médicaments radiopharmaceutiques doit être conforme à la réglementation nationale relative aux produits radioactifs.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I de 2 mL ou 10 mL muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert de fluoropolymère et scellé par un opercule en aluminium.

Les flacons sont placés dans un récipient en plomb assurant la protection radiologique et emballés dans un carton d'emballage extérieur.

Présentations :

Flacon de 2 mL : 1, 2, 3 ou 4 flacons

Flacon de 10 mL : 1, 2, 3 ou 4 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ilumira n'est pas destiné à une utilisation directe chez les patients.

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes habilitées dans un service clinique agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et/ou aux autorisations adéquates des autorités officielles compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire aux exigences requises en matière de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions d'asepsie appropriées doivent être prises.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée de la solution de précurseur radiopharmaceutique avant l'administration, voir rubrique 12.

Si, à un moment donné de la préparation de cette solution de précurseur radiopharmaceutique, l'intégrité de son emballage est altérée, il ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à minimiser le risque de contamination de la solution de précurseur radiopharmaceutique et l'irradiation des opérateurs. Une protection adéquate est obligatoire.

Les débits de dose en fonction de la surface et la dose cumulée dépendent de nombreux facteurs. Les mesures à réaliser sur place et pendant la durée du travail sont critiques et doivent être effectuées en vue d'obtenir une détermination instructive et plus précise de la dose globale de rayonnement reçue par le personnel. Il est conseillé au personnel soignant de limiter le temps de contact étroit avec les patients ayant reçu une injection de produits radiopharmaceutiques marqués au lutétium (^{177}Lu). Il est recommandé d'utiliser un système de vidéosurveillance pour surveiller les patients. En raison de la longue demi-vie du lutétium (^{177}Lu), il est particulièrement recommandé d'éviter une contamination interne. C'est pourquoi, il est obligatoire d'utiliser des gants de protection de haute qualité (latex/nitrile) lors de tout contact direct avec le produit radiopharmaceutique (flacon/seringue) et avec le patient. Pour limiter au maximum l'exposition aux rayonnements résultant d'une exposition répétée, il n'existe aucune autre recommandation que la stricte observance des précautions décrites ci-dessus.

L'administration de produits radiopharmaceutiques comporte des risques pour les autres personnes, résultant de l'irradiation externe ou d'une contamination par l'urine, des vomissements, etc. Des mesures de radioprotection conformes aux réglementations nationales doivent donc être prises.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales en vigueur.

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

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam

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

EU/1/26/2018/001
 EU/1/26/2018/002
 EU/1/26/2018/003
 EU/1/26/2018/004
 EU/1/26/2018/005
 EU/1/26/2018/006
 EU/1/26/2018/007
 EU/1/26/2018/008

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

La dose de rayonnements reçue par les différents organes suivant l'administration par voie intraveineuse d'un médicament marqué au lutétium (^{177}Lu) dépend de la molécule spécifique radiomarquée.

Des informations relatives à la dosimétrie d'irradiation de chaque médicament différent marqué au lutétium (^{177}Lu) après l'administration de la préparation radiomarquée sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou la notice du médicament spécifique à radiomarquer.

Les tableaux de dosimétrie ci-dessous sont présentés en vue d'évaluer la contribution du lutétium (^{177}Lu) non conjugué à la dose de rayonnements reçue suivant l'administration d'un médicament marqué au lutétium (^{177}Lu) ou résultant d'une injection intraveineuse accidentelle d'Ilumira.

Les calculs de dose (doses normalisées absorbées pour les organes cibles [mGy/MBq] et doses normalisées efficaces [mSv/MBq]) ont été effectués à l'aide de la méthode MIRD (Medical Internal Radiation Dose) utilisant des valeurs S pour chaque organe source après administration de 1000 MBq. Les doses pour les organes sont énumérées ci-dessous pour une modèle adulte mâle et femelle, ainsi que pour les modèles masculins et féminins de 15 ans, 10 ans, 5 ans, 1 an et les nouveau-nés.

Les résultats montrent que les reins et le foie sont les principaux organes cibles de la biodistribution du chlorure de lutétium (^{177}Lu) et la moelle rouge comme organe à dose-limitante

Tableau 2 Estimation des doses absorbées normalisées par les organes [mGy/MBq] et des doses efficaces normalisées [mSv/MBq] du $^{177}\text{LuCl}_3$ dans les modèles masculins calculées à l'aide de la méthode MIRD (Medical Internal Radiation Dose) utilisant des valeurs S.

Organe cible	Adultes	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	Nouveau-né
Tissu adipeux	1,80E-03	2,12E-03	3,16E-03	5,35E-03	9,06E-03	2,30E-02
Surrénales	2,26E-02	2,43E-02	4,21E-02	7,00E-02	1,30E-01	3,58E-01
Tissu alvéolaire-interstitiel	2,48E-02	2,89E-02	5,06E-02	8,39E-02	1,61E-01	4,73E-01

Organe cible	Adultes	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	Nouveau-né
Cellules sécrétrices des bronchioles	1,93E-02	1,69E-02	3,03E-02	5,03E-02	1,08E-01	2,96E-01
Cerveau	4,50E-03	5,59E-03	8,23E-03	1,32E-02	1,98E-02	5,58E-02
Poitrine	2,27E-03	3,26E-03	4,87E-03	8,83E-03	1,24E-02	4,06E-02
Cellules basales bronchiques	2,53E-02	1,57E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Cellules sécrétrices bronchiques	2,50E-02	1,57E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Cellules endostéales	8,08E-02	3,93E-02	8,91E-02	2,41E-01	6,76E-01	6,44E-01
Cellules basales ET1*	3,85E-03	5,47E-03	1,90E-03	4,62E-03	6,45E-03	1,68E-02
Cellules basales ET2*	3,38E-03	1,88E-02	7,96E-03	1,26E-02	1,76E-02	3,72E-02
Cristallin	2,00E-03	1,82E-03	2,40E-03	3,27E-03	3,77E-03	8,73E-03
Paroi de la vésicule biliaire	1,67E-02	1,03E-02	1,57E-02	2,34E-02	3,96E-02	8,41E-02
Paroi du cœur	1,77E-02	1,85E-02	3,31E-02	5,45E-02	9,83E-02	2,87E-01
Reins	1,03E-01	1,32E-01	2,40E-01	4,06E-01	8,53E-01	2,50E-00
Couche de cellules souches du côlon gauche	1,19E-02	1,50E-02	2,46E-02	4,08E-02	7,09E-02	2,07E-01
Foie	1,74E-01	2,25E-01	4,01E-01	6,78E-01	1,36E+00	3,57E+00
Ganglions lymphatiques extrathoraciques	1,99E-03	5,93E-03	7,33E-03	1,08E-02	1,39E-02	4,04E-02
Ganglions lymphatiques systémiques	5,04E-03	3,59E-03	4,98E-03	8,42E-03	1,36E-02	3,36E-02
Ganglions lymphatiques extrathoraciques	4,70E-03	5,46E-03	8,95E-03	1,56E-02	2,45E-02	5,42E-02
Muscle	5,23E-03	6,82E-03	1,22E-02	2,16E-02	4,78E-02	9,72E-02
Muqueuse buccale	3,32E-03	6,89E-03	8,66E-03	1,50E-02	1,62E-02	4,94E-02
Œsophage	8,72E-03	8,94E-03	1,42E-02	2,30E-02	3,17E-02	1,15E-01
Ovaires	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Hypophyse	3,06E-03	5,35E-03	6,41E-03	1,01E-02	2,16E-02	4,50E-02
Pancréas	1,02E-02	1,50E-02	2,57E-02	4,12E-02	6,95E-02	2,04E-01
Prostate	2,15E-03	2,64E-03	4,88E-03	7,68E-03	1,10E-02	3,56E-02
Moelle rouge	2,38E-02	3,77E-02	4,11E-02	9,45E-02	2,27E-01	7,13E-01
Couche de cellules souches du côlon droit	1,32E-02	1,65E-02	2,65E-02	4,39E-02	7,44E-02	2,15E-01
Couche de cellules souches du côlon rectosigmoïde	8,74E-03	1,09E-02	1,74E-02	2,80E-02	4,73E-02	1,37E-01
Glandes salivaires	2,52E-03	5,00E-03	6,26E-03	9,83E-03	1,32E-02	4,51E-02
Couche de cellules souches de l'intestin grêle	9,89E-03	2,52E-02	4,32E-02	7,24E-02	1,34E-01	3,80E-01
Peau	1,77E-03	2,22E-03	3,56E-03	5,57E-03	8,47E-03	2,71E-02
Rate	1,60E-02	1,98E-02	3,35E-02	5,61E-02	9,85E-02	2,97E-01
Couche de cellules souches de l'estomac	3,87E-02	4,73E-02	8,48E-02	1,42E-01	2,78E-01	7,53E-01
Testicules	1,73E-03	2,43E-03	5,33E-03	6,61E-03	6,68E-03	2,09E-02

Organe cible	Adultes	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	Nouveau-né
Thymus	3,29E-03	3,57E-03	5,92E-03	9,54E-03	1,47E-02	4,89E-02
Thyroïde	4,69E-03	5,29E-03	7,67E-03	1,26E-02	1,85E-02	6,96E-02
Langue	3,02E-03	4,90E-03	6,68E-03	1,05E-02	1,36E-02	4,42E-02
Amygdales	3,88E-03	5,18E-03	6,99E-03	1,05E-02	1,37E-02	5,01E-02
Paroi de la vessie	1,79E-03	2,02E-03	3,00E-03	4,44E-03	8,66E-03	1,90E-02
Urètre	3,03E-03	4,23E-03	6,75E-03	1,25E-02	2,17E-02	6,13E-02
Utérus	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Corps entier	1,80E-03	1,89E-03	2,93E-03	4,52E-03	7,61E-03	1,66E-02
Dose efficace	2,26E-02	2,87E-02	4,75E-02	8,34E-02	1,68E-01	4,61E-01

*Cellules basales ET1 – Cellules basales de l'endothéline-1

**Cellules basales ET2 – Cellules basales de l'endothéline-2

Tableau 3 Estimation des doses absorbées normalisées par les organes [mGy/MBq] et des doses efficaces normalisées [mSv/MBq] du ¹⁷⁷LuCl₃ dans les modèles féminins calculées à l'aide de la méthode MIRD (Medical Internal Radiation Dose) utilisant des valeurs S.

Organe cible	Adultes	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	Nouveau-né
Tissu adipeux	1,60E-03	2,09E-03	3,13E-03	5,31E-03	9,04E-03	2,29E-02
Surrénales	2,90E-02	2,56E-02	4,21E-02	7,00E-02	1,30E-01	3,58E-01
Tissu alvéolaire-interstitiel	2,85E-02	3,06E-02	5,06E-02	8,43E-02	1,61E-01	4,73E-01
Cellules sécrétrices des bronchioles	2,17E-02	1,83E-02	3,03E-02	5,06E-02	1,08E-01	2,96E-01
Cerveau	5,16E-03	5,14E-03	8,55E-03	8,51E-03	1,98E-02	5,58E-02
Poitrine	2,02E-03	3,06E-03	4,72E-03	8,74E-03	1,23E-02	4,04E-02
Cellules basales bronchiques	2,98E-02	1,68E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Cellules sécrétrices bronchiques	2,95E-02	1,68E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Cellules endostéales	9,68E-02	4,26E-02	8,91E-02	2,41E-01	6,76E-01	6,44E-01
Cellules basales ET1*	3,51E-03	2,16E-03	1,89E-03	4,56E-03	6,37E-03	1,66E-02
Cellules basales ET2*	3,43E-03	6,22E-03	7,95E-03	1,25E-02	1,76E-02	3,72E-02
Cristallin	1,91E-03	1,59E-03	2,39E-03	3,23E-03	3,73E-03	8,73E-03
Paroi de la vésicule biliaire	1,98E-02	1,16E-02	1,58E-02	2,36E-02	3,97E-02	8,49E-02
Paroi du cœur	2,14E-02	2,00E-02	3,31E-02	5,44E-02	9,86E-02	2,87E-01
Reins	1,31E-01	1,50E-01	2,40E-01	4,06E-01	8,53E-01	2,50E-00
Couche de cellules souches du côlon gauche	1,29E-02	1,44E-02	2,46E-02	4,08E-02	7,09E-02	2,07E-01
Foie	2,14E-01	2,49E-01	4,01E-01	6,78E-01	1,36E+00	3,57E+00
Ganglions lymphatiques extrathoraciques	1,91E-03	5,16E-03	7,32E-03	1,07E-02	1,39E-02	4,04E-02
Ganglions lymphatiques systémiques	5,08E-03	3,07E-03	4,98E-03	8,42E-03	1,36E-02	3,36E-02
Ganglions lymphatiques extrathoraciques	5,32E-03	6,48E-03	8,95E-03	1,56E-02	2,45E-02	5,42E-02

Organe cible	Adultes	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	Nouveau-né
Muscle	6,31E-03	7,34E-03	1,22E-02	2,16E-02	4,79E-02	9,73E-02
Muqueuse buccale	6,15E-03	5,68E-03	8,79E-03	1,52E-02	1,66E-02	5,06E-02
Œsophage	9,38E-03	8,30E-03	1,42E-02	2,30E-02	3,17E-02	1,15E-01
Ovaires	4,74E-03	3,17E-03	4,25E-03	7,54E-03	1,47E-02	5,69E-02
Hypophyse	9,20E-03	4,30E-03	6,90E-03	1,05E-02	2,28E-02	4,99E-02
Pancréas	1,64E-02	1,64E-02	2,57E-02	4,13E-02	6,95E-02	2,04E-01
Prostate	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Moelle rouge	2,65E-02	3,84E-02	4,11E-02	9,45E-02	2,27E-01	7,13E-01
Couche de cellules souches du côlon droit	1,36E-02	1,53E-02	2,65E-02	4,39E-02	7,44E-02	2,15E-01
Couche de cellules souches du côlon rectosigmoïde	9,34E-03	9,95E-03	1,74E-02	2,80E-02	4,73E-02	1,37E-01
Glandes salivaires	3,18E-03	4,16E-03	6,23E-03	9,74E-03	1,31E-02	4,48E-02
Couche de cellules souches de l'intestin grêle	9,21E-03	2,68E-02	4,32E-02	7,24E-02	1,34E-01	3,80E-01
Peau	2,06E-03	2,16E-03	3,56E-03	5,57E-03	8,47E-03	2,71E-02
Rate	1,91E-02	2,03E-02	3,35E-02	5,61E-02	9,85E-02	2,97E-01
Couche de cellules souches de l'estomac	4,84E-02	5,17E-02	8,48E-02	1,42E-01	2,78E-01	7,53E-01
Testicules	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Thymus	3,01E-03	3,63E-03	5,94E-03	9,57E-03	1,48E-02	4,91E-02
Thyroïde	4,88E-03	4,65E-03	7,67E-03	1,26E-02	1,84E-02	6,96E-02
Langue	3,31E-03	4,22E-03	6,73E-03	1,05E-02	1,38E-02	4,46E-02
Amygdales	3,02E-03	4,91E-03	6,94E-03	1,04E-02	1,36E-02	4,97E-02
Paroi de la vessie	2,14E-03	1,93E-03	2,90E-03	4,60E-03	8,83E-03	1,69E-02
Urètre	3,88E-03	5,04E-03	6,82E-03	1,27E-02	2,18E-02	6,20E-02
Utérus	1,88E-03	1,08E-02	1,70E-02	8,36E-03	2,39E-02	6,71E-02
Corps entier	1,60E-03	1,97E-03	2,88E-03	4,45E-03	7,52E-03	1,65E-02
Dose efficace	2,90E-02	3,06E-02	4,75E-02	8,34E-02	1,69E-01	4,64E-01

*Cellules basales ET1 – Cellules basales de l'endothéline-1

**Cellules basales ET2 – Cellules basales de l'endothéline-2

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES

Avant utilisation, l'emballage et la radioactivité doivent être vérifiés. L'activité doit être mesurée à l'aide d'une chambre d'ionisation.

Le lutétium (^{177}Lu) est un émetteur de rayons bêta (β^-)/gamma. Les mesures d'activité effectuées à l'aide d'une chambre d'ionisation sont très sensibles aux facteurs géométriques et ne doivent donc être réalisées que dans des conditions géométriques ayant fait l'objet d'une validation adéquate.

Les précautions habituelles relatives à la stérilité et à la radioactivité doivent être respectées.

Le prélèvement doit être effectué dans des conditions d'asepsie. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant d'avoir désinfecté le bouchon. La solution de précurseur radiopharmaceutique doit être

prélevée à travers le bouchon en utilisant une seringue à usage unique munie d'une gaine de protection adéquate et d'une aiguille stérile jetable.

Si l'intégrité de ce flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

L'agent complexant et les autres réactifs doivent être ajoutés dans le flacon contenant le chlorure de lutétium (^{177}Lu).

Le lutétium (^{177}Lu) libre se fixe et s'accumule dans les os. Cet effet pourrait potentiellement induire des ostéosarcomes. Il est recommandé d'ajouter un agent de liaison, tel que le DTPA, avant l'administration par voie intraveineuse de produits radiopharmaceutiques marqués au lutétium (^{177}Lu) afin de former un complexe avec le lutétium (^{177}Lu) libre qui, s'il est présent, fait l'objet d'une clairance rénale rapide.

Un contrôle de qualité adéquat de la pureté radiochimique des produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi obtenus après le radiomarquage par Ilumira doit être assuré. Il convient de fixer les limites pour les impuretés radiochimiques en tenant compte du potentiel radiotoxique du lutétium (^{177}Lu). La quantité de lutétium (^{177}Lu) libre non lié devra ainsi être limitée au maximum.

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House, Strand Road,
Portmarnock, D13 WC83,
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilumira 37 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique
chlorure de lutétium (^{177}Lu)

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

1 mL de solution contient 37 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à l'heure de calibration (HCA).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide chlorhydrique dilué Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution de précurseur radiopharmaceutique.

1 flacon
2 flacons
3 flacons
4 flacons

HCA : {JJ/MM/AAAA hh : 00 CET}

Activité spécifique à la CAL : ...GBq/mg

Volume : ...mL	Volume : ...mL	Volume : ...mL	Volume : ...mL
Activité à l'HCA : ...GBq/flacon	Activité à l'HCA : ...GBq/flacon	Activité à l'HCA : ...GBq/flacon	Activité à l'HCA : ...GBq/flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Destiné au radiomarquage *in vitro*.

NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ DIRECTEMENT AUX PATIENTS.

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

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

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

Radioactif



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA, 19 h 00 CET}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine afin d'éviter toute exposition inutile aux rayonnements.

La conservation doit être conforme aux réglementations locales en vigueur relatives aux substances radioactives.

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 aux réglementations locales en vigueur.

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

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Pays-Bas

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

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004
EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

RÉCIPIENT EN PLOMB

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilumira 37 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique
chlorure de lutétium (^{177}Lu)

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

1 mL de solution contient 37 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à l'heure de calibration (HCA).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide chlorhydrique dilué Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution de précurseur radiopharmaceutique.

1 flacon

Volume : ...mL

Activité à l'HCA : ...GBq/flacon

HCA : {JJ/MM/AAAA hh : 00 CET}

Activité spécifique à la CAL : ...GBq/mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Destiné au radiomarquage *in vitro*.

NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ DIRECTEMENT AUX PATIENTS.

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

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

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

Radioactif



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA, 19 h 00 CET}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine afin d'éviter toute exposition inutile aux rayonnements.

La conservation doit être conforme aux réglementations locales en vigueur relatives aux substances radioactives.

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 aux réglementations locales en vigueur.

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

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Pays-Bas

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

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004
EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

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 (2 mL, 10 mL)

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

Ilumira 37 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique
chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu)

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA, 19 h 00 CET}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Volume : ...mL

Activité à l'HCA : ...GBq/flacon

HCA : {JJ/MM/AAAA hh : 00 CET}

6. AUTRE



MIAS Pharma Limited

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ilumira 37 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique chlorure de lutétium (^{177}Lu)

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament associé à Ilumira vous soit administré 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 spécialisé en médecine nucléaire qui supervise la procédure.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin spécialisé 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 Ilumira et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'utilisation de Ilumira
3. Comment le médicament radiomarqué par Ilumira est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ilumira
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ilumira et dans quels cas est-il utilisé

Ce médicament est un type de produit appelé « précurseur radiopharmaceutique ». Il contient une substance active appelée « chlorure de lutétium (^{177}Lu) », qui émet des rayons bêta-moins.

Ilumira n'est pas destiné à être utilisé seul, mais doit être associé à d'autres médicaments (appelés médicaments vecteurs) avant d'être utilisé. Ce processus consistant à marquer un médicament vecteur avec un composé radioactif est appelé « radiomarquage ».

Les médicaments vecteurs sont utilisés avec un composé spécifique, qui dans le cas présent est le chlorure de lutétium (^{177}Lu), pour atteindre un objectif spécifique. Ces médicaments peuvent être des substances qui ont été conçues pour reconnaître un type particulier de cellules dans l'organisme. Lorsqu'un médicament vecteur radiomarqué au lutétium (^{177}Lu) est administré à un patient, il transporte les rayonnements jusqu'à l'endroit où se trouvent ces cellules afin de traiter une maladie ou d'obtenir des images sur un écran pendant un examen visant à diagnostiquer ou à localiser une maladie.

L'utilisation d'un médicament radiomarqué au ^{177}Lu implique une exposition à la radioactivité. Votre médecin et le médecin spécialisé en médecine nucléaire ont estimé que les bénéfices cliniques liés à l'utilisation du médicament radiomarqué au ^{177}Lu sont supérieurs aux risques liés à l'irradiation.

Pour plus d'informations, veuillez consulter la notice du médicament radiomarqué au ^{177}Lu .

2. Quelles sont les informations à connaître avant l'utilisation de Ilumira

N'utilisez jamais Ilumira

- si vous êtes allergique au chlorure de lutétium (^{177}Lu) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

Pour plus d'informations, veuillez consulter la notice du médicament radiomarqué au ^{177}Lu .

Avertissements et précautions

Le chlorure de lutétium (^{177}Lu) ne doit pas être administré directement aux patients. Le personnel hospitalier devra bien entendu porter un équipement de radioprotection standard. Toute autre personne en contact étroit avec le patient traité doit être informée sur les moyens possibles permettant de réduire son exposition aux rayonnements émis par le patient.

Vous devez prendre des précautions particulières avec les médicaments radiomarqués au ^{177}Lu :

- si vous présentez des troubles rénaux ou une maladie hématologique (anomalies au niveau du sang ou des tissus hématopoïétiques, comme la moelle osseuse) ; Une exposition prolongée aux rayonnements est possible chez les patients atteints de ces affections, entraînant une augmentation du risque d'apparition de certains effets indésirables (voir rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?). Votre médecin évaluera le rapport des bénéfices attendus du médicament par rapport aux risques potentiels et pourra décider d'interrompre le traitement si certains effets indésirables apparaissent.
- en cas de diminution du taux de globules rouges (anémie) ;
- en cas de diminution du taux de plaquettes sanguines (thrombopénie), qui sont importantes pour arrêter les saignements ;
- en cas de diminution du taux de globules blancs (leucopénie, lymphopénie ou neutropénie), qui sont importants pour protéger l'organisme contre les infections.

La plupart de ces effets indésirables sont d'intensité légère et temporaires. Une diminution des taux de ces 3 types de cellules sanguines (globules rouges, plaquettes et globules blancs), appelée pancytopénie, a été décrite chez certains patients. En cas de pancytopénie, le traitement doit être arrêté.

Comme le lutétium (^{177}Lu) peut parfois affecter vos cellules sanguines, votre médecin vous prescrira des analyses de sang avant que vous ne commenciez le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement. Si vous présentez un essoufflement, des ecchymoses, des saignements de nez ou un saignement des gencives ou si vous développez de la fièvre, parlez-en à votre médecin.

Lorsque le chlorure de lutétium (^{177}Lu) est utilisé pour radiomarquer des médicaments vecteurs, appelés analogues de la somatostatine, utilisés pour traiter des cancers, appelés tumeurs neuroendocrines, le médicament vecteur radiomarqué est excrété par les reins. Votre médecin vous prescrira donc une analyse de sang afin d'évaluer le fonctionnement de vos reins avant et pendant le traitement.

Le traitement par des médicaments radiomarqués au ^{177}Lu peut avoir un effet sur le fonctionnement de votre foie. Dans ce cas, vous pourriez présenter certains des symptômes suivants : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleurs abdominales (maux de ventre) (en particulier dans la partie supérieure droite de l'abdomen), sensation de malaise/nausées, vomissements, fatigue, perte d'appétit, urines sombres et tendance à saigner ou à avoir des bleus plus facilement que la normale. Votre médecin vous prescrira une analyse de sang afin d'évaluer le fonctionnement de votre foie pendant le traitement.

Les médicaments vecteurs marqués au lutétium (^{177}Lu) peuvent être administrés directement dans une veine à travers un petit tube appelé canule. Des fuites de liquide dans les tissus avoisinants (extravasation) ont été signalées. Prévenez votre médecin si vous observez un gonflement ou ressentez une douleur au niveau de votre bras.

Lorsque les tumeurs neuroendocrines sont traitées par des médicaments radiomarqués au ^{177}Lu , vous pouvez présenter des symptômes, associés à la libération d'hormones par les cellules tumorales, appelés « crise carcinoïde ». Prévenez votre médecin si vous êtes pris d'un malaise ou si vous avez des vertiges, des bouffées de chaleur (rougeurs soudaines au niveau de la peau, généralement sur le visage ou le cou) ou de la diarrhée après votre traitement.

Le traitement par des médicaments radiomarqués au ^{177}Lu peut provoquer un syndrome de lyse tumoral, une affection qui résulte de la destruction rapide des cellules tumorales. Cela peut entraîner

des résultats anormaux des analyses de sang, des battements de cœur irréguliers, une insuffisance rénale ou des convulsions dans la semaine qui suit le traitement. Votre médecin vous prescrira des analyses de sang afin de surveiller l'évolution de ce syndrome. Prévenez votre médecin si vous présentez des crampes musculaires, une faiblesse musculaire, une confusion ou un essoufflement.

Pour plus d'informations sur les avertissements et précautions, veuillez consulter la notice du médicament radiomarqué au ^{177}Lu .

Enfants et adolescents

Parlez-en à votre médecin spécialisé en médecine nucléaire si vous avez moins de 18 ans. Les médicaments radiomarqués au ^{177}Lu peuvent être utilisés chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Veuillez consulter la notice du médicament utilisé.

Autres médicaments et médicaments radiomarqués par Ilumira

Informez votre médecin spécialisé en médecine nucléaire si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament car il pourrait interférer avec la procédure. On ignore, actuellement, si le chlorure de lutétium (^{177}Lu) peut interagir avec d'autres médicaments, car aucune étude spécifique n'a été réalisée à ce jour.

Grossesse et allaitement

S'il existe une possibilité que vous soyez enceinte, si vous n'avez pas eu vos règles ou si vous allaitez, vous devez en informer votre médecin spécialisé en médecine nucléaire avant l'administration de médicaments radiomarqués au ^{177}Lu .

En cas de doute, il est important de consulter le médecin spécialisé en médecine nucléaire qui supervisera la procédure.

Si vous êtes enceinte

Les médicaments radiomarqués au ^{177}Lu ne doivent pas vous être administrés si vous êtes enceinte.

Si vous allaitez

Il vous sera demandé d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par les médicaments radiomarqués au ^{177}Lu . Veuillez demander à votre médecin spécialisé en médecine nucléaire de vous indiquer quand vous pourrez reprendre l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le médicament radiomarqué au ^{177}Lu pourrait avoir des effets sur votre aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines. Veuillez lire attentivement la notice de ce médicament.

3. Comment le médicament radiomarqué par Ilumira est-il utilisé

Il existe des réglementations strictes concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des médicaments radiopharmaceutiques. Les médicaments radiomarqués au ^{177}Lu ne seront utilisés que dans des services spécialisés et contrôlés. Ce médicament ne peut être manipulé et administré que par des personnes formées et qualifiées pour l'utiliser en toute sécurité. Ces personnes prendront des précautions particulières afin d'assurer une utilisation sûre de ce médicament et elles vous informeront de leurs actions.

Le médecin spécialisé en médecine nucléaire qui supervise la procédure déterminera la quantité de médicament radiomarqué au ^{177}Lu qu'il convient d'utiliser dans votre cas. La dose nécessaire la plus faible sera utilisée afin d'obtenir le résultat recherché en fonction du médicament radiomarqué au ^{177}Lu qui vous sera administré et de l'utilisation à laquelle il est destiné.

Administration du médicament radiomarqué par Ilumira et déroulement de la procédure

Ilumira ne doit être administré qu'en association avec un autre médicament (médicament vecteur), qui a été spécialement développé et autorisé pour être associé au chlorure de lutétium (^{177}Lu). Le

mode d'administration dépendra du type de médicament vecteur. Veuillez lire la notice de ce médicament.

Durée de la procédure

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

Après l'administration du médicament radiomarqué par Ilumira

Le médecin spécialisé en médecine nucléaire vous indiquera si vous devez prendre des précautions particulières après avoir reçu le médicament radiomarqué au ^{177}Lu . Veuillez contacter votre médecin spécialisé en médecine nucléaire si vous avez des questions.

Si vous avez reçu plus de médicament radiomarqué par Ilumira que vous n'auriez dû

Étant donné que le médicament radiomarqué au ^{177}Lu est manipulé par un médecin spécialisé en médecine nucléaire dans des conditions strictement contrôlées, il n'existe qu'un risque très faible de surdosage. Toutefois, en cas de surdosage, vous recevrez le cas échéant le traitement approprié.

Pour toute autre question sur l'utilisation du médicament radiomarqué au ^{177}Lu , adressez-vous au médecin spécialisé en médecine nucléaire qui supervise la procédure.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, le médicament radiomarqué au ^{177}Lu peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

Si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants, **informez-en immédiatement votre médecin.**

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

- Diminution des taux de globules rouges (anémie)
- Diminution des taux de globules blancs (leucopénie)
- Diminution des taux de lymphocytes, un autre type de globules blancs (lymphopénie)
- Diminution des taux de plaquettes sanguines (thrombopénie)

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

- Un type de cancer caractérisé par une incapacité de la moelle osseuse à produire suffisamment de cellules sanguines ou de plaquettes fonctionnelles (syndrome myélodysplasique)
- Diminution des taux de neutrophiles, un type de globules blancs (neutropénie)

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Un cancer à évolution rapide, caractérisé par la présence d'un trop grand nombre de myéloblastes (un type de globules blancs immatures) dans la moelle osseuse et le sang (leucémie aiguë myéloblastique)

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

- Crise carcinoïde
La crise carcinoïde est un ensemble de symptômes provoqués par la libération de sérotonine et d'autres substances par des tumeurs carcinoïdes. Les symptômes peuvent comprendre : rougeurs au visage, angiomes plans (taches sur la peau dues à la dilatation de vaisseaux sanguins), diarrhée, difficultés à respirer, pouls rapide et chute soudaine de la tension artérielle entraînant des vertiges et des étourdissements.
- Syndrome de lyse tumorale
Le syndrome de lyse tumorale est une affection qui survient lorsque des cellules tumorales se rompent et libèrent leur contenu dans la circulation sanguine, ce qui peut endommager certains

organes tels que le cœur, les reins et le foie. Les symptômes peuvent comprendre : nausées, vomissements, faiblesse physique, fatigue, crampes musculaires, convulsions ou modifications du débit urinaire.

- Diminution des taux de globules rouges, de plaquettes et de globules blancs (pancytopénie)

Des cancers de la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloblastique) ont été rapportés chez des patients plusieurs années après un traitement par des médicaments vecteurs radiomarqués au lutétium (^{177}Lu) pour des tumeurs neuroendocrines.

Autres effets indésirables éventuels

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

- Envie de vomir (nausées)
- Vomissements
- Chute de cheveux légère et temporaire (alopécie)
Une alopécie a été rapportée chez des patients ayant reçu une thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutétium (^{177}Lu) pour des tumeurs neuroendocrines (tumeurs qui prennent naissance dans les cellules libérant des hormones dans le sang en réponse à un signal du système nerveux)

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

- Sécheresse buccale (signalée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate ayant reçu un traitement par lutétium (^{177}Lu) ; cet effet a été temporaire)

Après son administration, le médicament radiomarqué au ^{177}Lu émettra une certaine quantité de rayonnements ionisants (radioactivité), ce qui signifie qu'il existe un risque de cancer et de développement d'anomalies héréditaires. Dans tous les cas, les risques liés à l'irradiation sont inférieurs aux bénéfices potentiels liés au traitement par le médicament radiomarqué.

Pour plus d'informations, veuillez consulter la notice du médicament radiomarqué au ^{177}Lu .

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Ilumira

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Il sera conservé dans des locaux appropriés, sous la responsabilité du spécialiste. La conservation des médicaments radiopharmaceutiques doit être conforme à la réglementation nationale en vigueur relative aux produits radioactifs.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

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

N'utilisez pas Ilumira après la date et l'heure de péremption indiquées sur l'étiquette après « EXP ». Ilumira doit être conservé dans l'emballage d'origine, qui fournit une protection contre les rayonnements.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ilumira

- La substance active est le chlorure de lutétium (^{177}Lu).
1 mL de solution stérile contient 37 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à la date et à l'heure de calibration (CAL), ce qui correspond à un maximum de 9 microgrammes de lutétium (^{177}Lu) (sous la forme de chlorure de lutétium).
(GBq : le Gigabecquerel est l'unité de mesure de la radioactivité.)
- Les autres composants sont l'acide chlorhydrique et l'eau.

Comment se présente Ilumira et contenu de l'emballage extérieur

Ilumira est une solution de précurseur radiopharmaceutique. Il se présente sous la forme d'une solution limpide et incolore dans un flacon en verre incolore de type I de 2 mL ou 10 mL, présentant respectivement un fond conique ou plat, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert de fluoropolymère et scellé par un opercule en aluminium.

Les flacons sont placés dans un récipient protecteur en plomb et emballés dans un carton d'emballage extérieur.

Présentations :

Flacon de 2 mL : 1, 2, 3 ou 4 flacons

Flacon de 10 mL : 1, 2, 3 ou 4 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le volume d'un flacon varie de 0,05 à 6,6 mL de solution (soit 1,8 à 244,2 GBq à l'heure de calibration pour l'activité). Le volume dépend de la quantité de médicament associé à Ilumira qui est requise pour l'administration par le médecin spécialisé en médecine nucléaire.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

SHINE Europe B.V.

Jan Salwaweg 1, 4e verdieping

9641LL Veendam

Pays-Bas

Fabricant

MIAS Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House, Strand Road,

Portmarnock, D13 WC83,

Irlande

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 : <https://www.ema.europa.eu>

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

Le RCP complet de Ilumira est fourni sous la forme d'un document séparé dans l'emballage du médicament en vue de fournir aux professionnels de santé des informations scientifiques et pratiques supplémentaires concernant l'administration et l'utilisation de ce médicament radiopharmaceutique.

Veillez vous reporter au RCP.