

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lumark 80 GBq/mL précurseur radiopharmaceutique, solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 80 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à la date et à l'heure de calibration, ce qui correspond au plus à 160 microgrammes de lutétium. La date et l'heure de calibration sont définies à la fin de la production.

Chaque flacon contient un volume compris entre 0,1 et 5 mL correspondant à une activité allant de 8 à 400 GBq (à la date et à l'heure de calibration).

L'activité spécifique minimale est de 500 GBq/mg de lutétium (^{177}Lu) à la date et à l'heure de calibration.

Le lutétium (^{177}Lu) a une demi-vie de 6,647 jours. Le lutétium (^{177}Lu) est produit par irradiation neutronique de lutétium (^{176}Lu) enrichi. Le lutétium (^{177}Lu) se désintègre par émission β^- en hafnium (^{177}Hf) stable, les particules β^- les plus abondantes (79,3 %) ayant une énergie maximale de 0,497 MeV. Une faible énergie gamma est également émise en photons gamma, notamment à 113 keV (6,2 %) et 208 keV (11 %).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Précurseur radiopharmaceutique, solution.
Solution limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lumark 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 ce radionucléide.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Lumark est destiné au radiomarquage *in vitro* de médicaments, qui sont ensuite administrés selon la voie autorisée.

Lumark ne doit pas être administré directement au patient.

Lumark est réservé exclusivement à un usage unique.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif 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 de médicaments particuliers marqués au lutétium (^{177}Lu) préparés par radiomarquage avec Lumark, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice de chaque médicament particulier à radiomarquer.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Justification du rapport bénéfice/risque individuel

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 radiations possible compatible avec le résultat thérapeutique escompté. Lumark ne doit pas être administré directement au patient, mais doit être utilisé pour le radiomarquage de molécules vectrices, telles que des anticorps monoclonaux, des peptides ou d'autres substrats.

Mises en garde générales

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

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

Pour les informations concernant les mises en garde spéciales et les précautions particulières d'emploi des médicaments marqués au ^{177}Lu , se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament à radiomarquer.

Radioprotection

L'administration d'une activité élevée (7 400 MBq) de médicament marqué au lutétium (^{177}Lu) conduit à un débit de dose de rayonnement moyen, à une distance de 1 m du patient, de 4 à 11 $\mu\text{Sv/h}$ après 24 heures. Cette valeur est inférieure au seuil jugé acceptable pour la sortie de l'hôpital (20 $\mu\text{Sv/h}$). Pour une personne se trouvant à proximité du patient, en supposant une exposition continue à 2 m et une demi-vie biologique infinie (aucune élimination par le patient après sa sortie de l'hôpital), ce débit de dose conduirait à une dose globale d'environ 0,6 mSv, qui correspondrait à la moitié de la dose limite annuelle fixée pour le grand public (1 mSv/an).

Les précautions à prendre par les parents, les personnes soignantes et le personnel hospitalier sont détaillées à la rubrique 6.6.

Insuffisance rénale et troubles hématologiques

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloblastique

Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloblastique (AML) ont été observés après traitement par thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutétium (^{177}Lu) pour les tumeurs neuro-endocrines (voir rubrique 4.8). Ceci doit être pris en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice / risque, 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

Anémie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie et plus rarement neutropénie peuvent se produire pendant la radiothérapie avec lutécium (^{177}Lu). La plupart des événements sont d'intensité légère et transitoires mais, dans certains cas, des transfusions de concentrés de globule rouge et de plaquettes ont été nécessaires. Chez certains patients, plusieurs lignées cellulaires peuvent être touchées simultanément et une pancytopénie nécessitant l'arrêt du traitement a été décrite. Une numération de la formule sanguine doit être effectuée avant le début du traitement et surveillée régulièrement pendant le traitement, conformément aux directives cliniques.

Irradiation rénale

Les analogues radiomarqués de la somatostatine sont excrétés par le rein. Des cas de néphropathie radique ont été signalée après thérapie radionucléide par récepteur de peptide pour les tumeurs neuro-endocrines utilisant d'autres radioisotopes. La fonction rénale y compris le taux de filtration glomérulaire doit être évaluée avant le début du traitement et pendant le traitement et la protection rénale doit être envisagée, conformément aux directives cliniques des produits radiopharmaceutiques.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance et dans la littérature chez des patients ayant des métastases hépatiques, soumis à un traitement avec la thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutétium (^{177}Lu) pour les 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'hormone

Des crises carcinoïdes et d'autres syndromes associés à la libération d'hormones de tumeurs neuroendocrines fonctionnelles, qui peuvent être liés à l'irradiation des cellules tumorales, ont été signalés après 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 syndrome de libération d'hormone, les traitements peuvent inclure : analogues de la somatostatine à forte dose par voie intraveineuse, hydratation intraveineuse, corticostéroïdes et correction des déséquilibres électrolytiques chez les patients atteints de diarrhée et/ou de vomissements.

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 doit être immédiatement interrompue et le médecin spécialiste en médecine nucléaire et le radiopharmacien doivent être rapidement informés. La prise en charge doit s'appuyer sur les protocoles de soins locaux.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté après thérapie radionucléide par Lutetium (^{177}Lu). Les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale et une masse 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 et durant le traitement.

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

Aucune étude d'interaction du lutétium (^{177}Lu) avec d'autres médicaments n'a été réalisée. L'utilisation possible de traitements chélateurs pourrait interférer avec l'utilisation de médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu).

Pour des informations relatives aux interactions associées à l'utilisation de médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu), se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament radiomarqué.

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, toute éventualité de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans l'incertitude (absence de règles, règles irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (le cas échéant) doivent être envisagées. Avant d'utiliser des médicaments marqués au ^{177}Lu , il convient d'exclure une grossesse à l'aide d'un test approprié ou validé.

Grossesse

L'utilisation de médicaments marqués au (^{177}Lu) est contre-indiquée pendant la grossesse avérée ou présumée ou lorsqu'une grossesse n'a pas été exclue (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Avant d'administrer ce type de produit radiopharmaceutique thérapeutique à une femme qui allaite, il faut envisager de retarder le traitement jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'assurer, dans le cas contraire, que le produit radiopharmaceutique le plus approprié a été choisi, compte tenu du passage de la radioactivité dans le lait. Si l'administration est considérée comme indispensable, l'allaitement maternel doit être interrompu et le lait tiré doit être éliminé.

Fertilité

Selon des rapports issus de la littérature scientifique et en utilisant une approche prudente (dose maximale destinée à un seul patient de 10 GBq, rendement de marquage moyen et aucune mesure supplémentaire), il peut être estimé que les médicaments marqués au ^{177}Lu ne conduisent pas à une toxicité pour la reproduction, telle que des lésions spermatogénétiques dans les testicules des mâles ou des lésions génétiques dans les testicules des mâles ou les ovaires des femelles.

Des informations complémentaires relatives à l'utilisation de médicaments marqués au ^{177}Lu figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit 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) sont décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou la notice du médicament particulier à radiomarquer.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables consécutives à l'administration intraveineuse de médicaments marqués au lutécium (^{177}Lu), préparés par radiomarquage avec Lumark, dépendront du médicament particulier utilisé. Ces informations sont fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou la notice du médicament à radiomarquer.

Pour chaque patient, l'exposition à des rayonnements ionisants doit pouvoir se justifier sur la base du bénéfice clinique probable. L'activité administrée doit être telle que la dose de rayonnement qui en résulte soit aussi faible que raisonnablement réalisable, sans oublier la nécessité d'obtenir le résultat thérapeutique visé.

L'exposition aux rayonnements ionisants peut entraîner le développement de cancer et 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 des rayonnements sont inférieurs à ceux de la maladie elle-même.

Liste des effets indésirables présentés sous forme de tableau

Les effets indésirables sont divisés en 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).

Réaction indésirable	Catégorie de fréquence
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (syndrome myélodysplasique) (voir rubrique 4.4)	Fréquent
Leucémie aiguë myéloblastique (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Très fréquent
Thrombopénie	
Leucopénie	
Lymphopénie	
Neutropénie	Fréquent
Pancytopénie	Fréquence indéterminée
Affections endocriniennes	
Crise carcinoïde	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Syndrome de lyse tumorale	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Nausée	Très fréquent
Vomissement	
Bouche sèche	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Alopécie	Très fréquent

Description de réactions indésirables sélectionnées

L'effet indésirable bouche sèche, rapportée chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration recevant des radioligands marqués au lutécium (^{177}Lu)-PSMA, a été transitoire.

L'alopécie, décrite comme temporaire et légère, a été observée chez les patients recevant la thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutécium (^{177}Lu) pour les tumeurs neuro-endocrines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

La présence de chlorure de lutétium (^{177}Lu) libre dans le corps après une administration par inadvertance de Lumark aura pour conséquence une augmentation de la toxicité pour la moelle osseuse et un endommagement des cellules souches hématopoïétiques. Par conséquent, en cas d'administration par inadvertance de Lumark, la radiotoxicité pour le patient doit être réduite par une administration immédiate (dans l'heure) de préparations contenant des agents chélateurs comme le Ca-DTPA ou le Ca-EDTA, afin d'amplifier l'élimination du radionucléide hors du corps.

Les préparations suivantes doivent être disponibles dans les institutions médicales qui utilisent Lumark pour le radiomarquage de molécules vectrices à des fins thérapeutiques :

- Ca-DTPA (diéthylènetriamine pentaacétate de calcium trisodique) ou
- Ca-EDTA (éthylènediamine tétraacétate de calcium disodique).

Ces agents chélateurs aident à diminuer 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 solubles dans l'eau, les complexes et le lutétium (^{177}Lu) lié sont rapidement éliminés par les reins.

1 g d'agent chélateur doit être administré par injection intraveineuse lente de 3 à 4 minutes ou par perfusion (1 g dans 100 à 250 mL de sérum glucosé, ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL).

L'efficacité de la chélation est maximale immédiatement ou dans l'heure après une 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 en sera réduite. L'administration intraveineuse ne doit pas se prolonger au-delà de deux heures.

Dans tous les cas, il convient de surveiller les paramètres hématologiques du patient et de prendre immédiatement des mesures appropriées en cas de signes de lésions de la moelle osseuse.

La toxicité du lutétium (^{177}Lu) libre, dont la présence est due à la libération *in vivo* à partir de la biomolécule marquée dans le corps pendant le traitement, peut être réduite par une administration consécutive d'agents chélateurs.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **non encore attribuée**, Code ATC: **non encore attribué**

Le chlorure de lutétium (^{177}Lu) est produit par irradiation neutronique de ^{176}Lu . Il se désintègre par émission de rayonnement bêta d'énergie maximale de 498 keV en hafnium ^{177}Hf . Le lutétium ^{177}Lu a une demi-vie de 6,647 jours.

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

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lumark dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique au motif que le médicament spécifique n'est probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique, et au motif que ce médicament ne présente pas de bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques. Cette dérogation ne s'étend cependant pas à toute utilisation diagnostique ou thérapeutique du médicament, lorsqu'il est lié à une molécule vectrice (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Distribution

Les propriétés pharmacocinétiques du lutétium (^{177}Lu) ont été étudiées chez le rat et la souris. La distribution et les concentrations minérales dans les organes ont été étudiées à de faibles doses (9-10 mg/kg) et à de fortes doses (19-20 mg/kg) administrées par voie intraveineuse à des rats. Il s'est avéré que plus de 78 % des doses étaient distribuées dans le foie, les os et la rate. Pour le lutétium (^{177}Lu), les différentes doses n'ont pas entraîné d'absorption significativement différente, 65 % apparaissant dans le foie, 5,3 % dans la rate et 13 % dans les os un jour après l'administration.

En ce qui concerne le schéma de distribution dans le sang, il s'est avéré que 2 h après l'administration, 15 % du lutétium présent dans le sang, avaient pénétré dans les cellules sanguines, les 85 % restants étant toujours présents dans le sérum.

Une étude plus détaillée de la biodistribution du chlorure de lutétium (^{177}Lu) chez la souris confirme la fixation relativement élevée dans le foie, les reins et la moelle osseuse. Ces résultats indiquent que le chlorure de lutétium (^{177}Lu) est accumulé dans la moelle osseuse et soulignent qu'il est important que la totalité du lutétium (^{177}Lu) soit lié à une molécule vectrice lors de l'injection, et que le complexe radionucléide-vecteur soit stable *in vivo* au cours du traitement.

Données pharmacocinétiques sur Lumark en rapport avec le lutétium libre:

Lorsque le précurseur est lié à une molécule vectrice, la teneur en lutétium (^{177}Lu) libre radioactif est censée être inférieure aux quantités annoncées en fonction du vecteur utilisé. Des données importantes figurent dans le résumé des caractéristiques du produit des médicaments marqués.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucune étude animale de toxicité n'a été menée avec Lumark.

La toxicité du chlorure de lutétium (^{177}Lu) a été étudiée chez différents mammifères et en utilisant différentes voies d'administration. Une administration intrapéritonéale a conduit à une péritonite généralisée avec adhésion et accumulation de liquide ascitique. Par voie intrapéritonéale, la DL50 est d'environ 300 mg/kg chez la souris et le rat. Par voie intraveineuse, la DL50 chez la souris et le rat est comprise entre 30 et 60 mg/kg. Des doses administrées par voie intraveineuse ont conduit à divers effets sur la tension artérielle et à une diminution de la fréquence cardiaque. Les électrocardiogrammes n'ont montré aucune irrégularité du rythme ou de la conduction cardiaque. Les effets sur la respiration étaient légers et variables. Aucune modification macroscopique significative des tissus n'a été observée, ce qui révèle que l'expérience n'a montré aucun dommage aigu. Les études suggèrent que la toxicité par voie intraveineuse de composés ioniques des éléments de la famille des terres rares diminuerait avec la masse atomique, le lutétium (^{177}Lu) étant ainsi le moins toxique des terres rares.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le radiomarquage de molécules vectrices, telles que des peptides, des anticorps monoclonaux 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 bien nettoyer toute la verrerie, les aiguilles de seringues, etc., servant à la préparation du médicament radiomarqué, pour s'assurer qu'il n'y ait pas de traces d'impuretés métalliques. Seules des aiguilles de seringues (par exemple, non métalliques) dont la résistance à l'acide dilué a été prouvée doivent être utilisées, afin de minimiser les traces d'impuretés métalliques.

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

6.3 Durée de conservation

8 jours à compter de la date et de l'heure de calibration (= fin de la production).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri des rayonnements.

La conservation des produits radiopharmaceutiques doit être conforme à la réglementation nationale relative aux matières radioactives.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution de précurseur radiopharmaceutique est conditionnée en flacons de verre incolore de type I de 10 mL, munis de bouchons en caoutchouc bromobutyle et scellés par une capsule en aluminium.

Chaque flacon contient un volume compris entre 0,1 et 5 mL correspondant à une activité allant de 8 à 400 GBq à la date et à l'heure de calibration.

Les flacons sont placés dans un conteneur en plomb pour un blindage de protection et conditionnés dans un pot en plastique.

Chaque emballage contient 1 flacon dans un conteneur en plomb.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

Si à un moment quelconque de la préparation de ce médicament, l'intégrité du conteneur est altérée, il ne doit pas être utilisé.

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

Les débits de dose surfaciques et la dose cumulée dépendent de nombreux facteurs. Les mesures sur le lieu et pendant la durée du travail sont d'importance et doivent être effectuées pour une détermination 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 produit radiopharmaceutique marqué au lutétium (^{177}Lu). Il est recommandé de surveiller les patients à l'aide de systèmes de surveillance par télévision. Étant donné la longue demi-vie du lutétium (^{177}Lu), il est particulièrement recommandé d'éviter une contamination interne. De ce fait, 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 minimiser l'exposition aux rayonnements résultant de contacts répétés, il n'y a pas d'autre recommandation spécifique que ci-dessus.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour les autres personnes, en raison des rayonnements externes ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc. Des mesures de protection contre les rayonnements doivent donc être prises, conformément aux réglementations nationales.

Lumark est réservé exclusivement à un usage unique.

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

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

I.D.B Holland B.V.
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Pays-Bas

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

EU/1/15/1013/001

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

Date de première autorisation : 19 juin 2015
Date du dernier renouvellement : 23 avril 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

La dose de rayonnement reçue par les différents organes suite à l'administration d'un médicament marqué au lutétium (^{177}Lu) dépendra de la molécule spécifique radiomarquée.

Des informations relatives à la dosimétrie des rayonnements pour chaque médicament différent suite à l'administration de la préparation radiomarquée figureront dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou la notice du médicament particulier à radiomarquer.

Le tableau de la dosimétrie ci-dessous est présenté afin d'évaluer la contribution du lutétium (^{177}Lu) non conjugué à la dose de rayonnement suite à l'administration du médicament marqué au (^{177}Lu) ou résultant d'une injection intraveineuse accidentelle de Lumark.

Les estimations de dosimétrie sont fondées sur des données de distribution fournies par la publication n° 30 de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) désignant les os, le foie et les reins comme les principaux organes cibles du lutétium.

Tableau 1 Dose absorbée par unité d'activité administrée pour divers tissus

	Données CIPR-30
<i>Organe cible</i>	Dose / activité injectée (mGy/MBq)
Glandes surrénales	0,018
Cerveau	0,017
Seins	0,005
Paroi de la vésicule biliaire	0,012
Paroi du gros intestin inférieur	0,868
Intestin grêle	0,069
Paroi de l'estomac	0,038
Paroi du gros intestin supérieur	0,327
Paroi du cœur	0,009
Reins	0,210
Foie	0,220
Poumons	0,010
Muscle	0,012
Ovaires	0,015
Pancréas	0,012
Moelle rouge	1,090
Cellules ostéogéniques	7,530
Peau	0,007
Rate	0,008
Testicules	0,006
Thymus	0,007
Thyroïde	0,011
Paroi de la vessie	0,240
Utérus	0,011
Corps entier	0,185
<i>Dose efficace (mSv/MBq)</i>	0,35

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES 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 bêta(-)/gamma. Les mesures d'activité à l'aide d'une chambre d'ionisation sont très sensibles aux facteurs géométriques et doivent par conséquent être réalisées uniquement dans des conditions géométriques validées de façon appropriée.

Lumark est réservé exclusivement à un usage unique.

Les précautions habituelles d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

Le flacon ne doit jamais être ouvert et doit rester dans son blindage en plomb. Le médicament doit être prélevé de façon aseptique à travers le bouchon en utilisant une seringue et une aiguille à usage unique stérilisées, après désinfection du bouchon.

Il convient de prendre des précautions appropriées d'asepsie, pour conserver la stérilité de Lumark et préserver la stérilité tout au long des procédures de marquage.

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

Le lutétium (^{177}Lu) libre est fixé et s'accumule dans les os. Cela peut potentiellement engendrer des ostéosarcomes. Il est recommandé d'ajouter un agent de chélation, tel que le DTPA avant l'administration par voie intraveineuse de conjugués marqués au lutétium (^{177}Lu) afin de former un complexe avec le lutétium (^{177}Lu) libre, si présent, conduisant à une clairance rénale rapide du lutétium (^{177}Lu).

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. FABRICANT RESPONSABLE 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

I.D.B Holland B.V.
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Pays-Bas

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 de soumission des PSUR 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 toutes les mises à jour ultérieures 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 réalisera les activités 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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

POT EN PLASTIQUE ET CONTENEUR EN PLOMB

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lumark 80 GBq/mL précurseur radiopharmaceutique, solution
chlorure de lutétium (^{177}Lu)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque mL de solution contient 80 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à la date et à l'heure de calibration, ce qui correspond au plus à 160 microgrammes de lutétium. La date et l'heure de calibration sont définies à la fin de la production.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide chlorhydrique
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Précurseur radiopharmaceutique, solution.
1 flacon

Volume: {Z} mL
Activité (à la date et à l'heure de calibration): {A} GBq
Date et heure de calibration: {JJ/MM/AAAA} {hh:mm} CET
Activité spécifique (à la date et à l'heure de calibration): {AA} GBq/mg
Masse Lu :
Code client :
Destination :

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour une administration après radiomarquage *in vitro*. Lire la notice avant utilisation.
À usage unique exclusivement.

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

Date de péremption: {JJ/MM/AAAA} hh:mm CET

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri des rayonnements.
La conservation doit être conforme aux réglementations locales 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 à la réglementation en vigueur sur le plan local.

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

I.D.B Holland B.V.
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Pays-Bas

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

EU/1/15/1013/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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

Lumark 80 GBq/mL précurseur radiopharmaceutique, solution
Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu)

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour une administration après radiomarquage *in vitro*.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : {JJ/MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Code client :

6. AUTRES



B. NOTICE

Notice : Information du patient

Lumark 80 GBq/mL, précurseur radiopharmaceutique, solution Chlorure de lutétium (^{177}Lu)

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre le médicament associé à Lumark 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 l'examen.
- 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 Lumark et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de vous faire administrer le médicament radiomarqué avec Lumark
3. Comment est utilisé le médicament radiomarqué avec Lumark
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment est conservé Lumark
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Lumark n'est pas un médicament et n'est pas destiné à être utilisé seul.

Lumark est appelé un précurseur radiopharmaceutique. Il contient le principe actif chlorure de lutétium (^{177}Lu).

Lumark est utilisé pour le radiomarquage de médicaments, une technique au cours de laquelle des médicaments sont marqués (radiomarqués) avec un isotope radioactif de l'élément chimique lutétium, appelée lutétium (^{177}Lu). Ces médicaments peuvent ensuite être utilisés lors de traitements pour véhiculer la radioactivité là où elle est nécessaire dans l'organisme, notamment sur les sites tumoraux.

Lumark est utilisé exclusivement pour radiomarquer des médicaments qui ont été développés spécialement pour être utilisés avec le principe actif chlorure de lutétium (^{177}Lu).

L'utilisation de médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu) implique une exposition à de faibles quantités de radioactivité. Votre médecin et le spécialiste en médecine nucléaire ont considéré que le bénéfice clinique que vous procurera ce traitement utilisant le produit radiopharmaceutique est supérieur au risque associé aux rayonnements.

Veillez vous reporter à la notice du médicament à radiomarquer avec Lumark.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de vous faire administrer le médicament radiomarqué avec Lumark

Le médicament radiomarqué avec Lumark ne doit pas être utilisé :

- si vous êtes allergique au lutétium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte

Avertissements et précautions

Le traitement par un médicament marqué au lutécium (^{177}Lu) peut entraîner les effets indésirables suivants :

- une diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- une diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombopénie), qui sont importantes pour arrêter les saignements
- une diminution du nombre 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 du nombre des 3 types de cellules sanguines (globules rouges, plaquettes et globules blancs), ou pancytopénie, nécessitant l'arrêt du traitement a été décrite chez certains patients. Comme le lutécium (^{177}Lu) peut parfois affecter vos cellules sanguines, votre médecin fera 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 (bleus), des saignements de nez ou un saignement des gencives ou si vous développez de la fièvre, parlez-en à votre médecin.

Durant la thérapie radionucléide par récepteur de peptide pour les tumeurs neuro-endocrines, des analogues radiomarqués de la somatostatine sont excrétés par les reins. Votre médecin effectuera donc une analyse de sang pour mesurer votre fonction rénale avant de commencer le traitement et durant celui-ci.

Le traitement avec lutécium (^{177}Lu) peut causer des troubles de la fonction hépatique. Votre médecin effectuera une analyse de sang pour surveiller votre fonction hépatique durant le traitement.

Les médicaments marqués au lutécium ^{177}Lu peuvent être administrés directement dans votre veine au travers d'un tube appelé canule. Des fuites de liquide dans les tissus avoisinants (extravasation) ont été rapportées. Informez votre médecin si vous présentez un gonflement ou ressentez une douleur au niveau de votre bras.

Lorsque les tumeurs neuroendocrines ont été traitées avec du lutécium (^{177}Lu), les patients peuvent éprouver des symptômes, également appelés « crise carcinoïde », associés à la libération d'hormones par les cellules tumorales. Informez votre médecin si vous êtes pris d'un malaise ou si vous avez des vertiges, si vous avez des bouffées de chaleur ou de la diarrhée après votre traitement.

Le traitement avec lutécium (^{177}Lu) peut causer un syndrome de lyse tumoral, en raison 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 fera réaliser des analyses de sang afin de détecter ce syndrome. Informez votre médecin si vous avez des crampes musculaires, une faiblesse musculaire, une difficulté respiratoire ou si vous êtes confus.

Avant administration de Lumark vous devez :

- Boire beaucoup d'eau avant que le médicament radiomarqué ne vous soit administré pour uriner le plus souvent possible au cours des premières heures suivant l'examen.

Enfants et adolescents

Veillez consulter la notice du médicament qui est radiomarqué avec Lumark.

Autres médicaments et médicaments radiomarqués avec Lumark

Informez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament car il pourrait interférer ce traitement.

On ne sait pas si le chlorure de lutétium (^{177}Lu) peut interagir avec d'autres médicaments, dans la mesure où aucune étude spécifique n'a été menée.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant de vous faire administrer un médicament radiomarqué avec Lumark.

Vous devez informer votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant l'administration de médicament radiomarqué avec Lumark, s'il y a une possibilité 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.

Si vous êtes enceinte

Les médicaments radiomarqués avec Lumark ne doivent pas vous être administrés si vous êtes enceinte.

Si vous allaitez

Il vous sera demandé d'arrêter d'allaiter si vous êtes traitée par un médicament radiomarqué avec Lumark.

Veillez demander à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire à quel moment vous pouvez reprendre l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les médicaments utilisés après marquage avec Lumark pourraient avoir des effets sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines. Veuillez lire attentivement la notice de ce médicament.

3. Comment est utilisé le médicament radiomarqué avec Lumark

Il existe des réglementations strictes concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des substances radioactives. Les médicaments radiomarqués avec Lumark ne seront utilisés que dans des services spécialisés contrôlés. Ce produit ne peut être manipulé et injecté que par un personnel formé et qualifié pour l'utiliser en toute sécurité. Ce personnel vous expliquera tout ce que vous devez faire pour une utilisation sans risque de ce médicament.

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise le traitement décidera de la quantité de médicament radiomarqué avec Lumark à utiliser dans votre cas. Ce sera la quantité minimale nécessaire pour obtenir le résultat approprié, en fonction du médicament co-administré et de l'utilisation à laquelle il est destiné.

Administration du médicament radiomarqué avec Lumark et déroulement de l'examen

Lumark ne doit être utilisé que pour le radiomarquage d'un autre médicament, spécialement développé et autorisé pour être radiomarqué avec Lumark. Il ne sera administré que sous cette forme.

Durée de l'examen

Votre médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle de l'examen après l'administration du médicament radiomarqué avec Lumark.

Après que l'administration du médicament radiomarqué avec Lumark aura été effectuée

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire vous indiquera si vous devez prendre des précautions spéciales après avoir reçu le médicament radiomarqué avec Lumark. Veuillez contacter votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous avez des questions à poser.

Si vous avez reçu plus de médicament radiomarqué avec Lumark que vous n'auriez dû

Le médicament radiomarqué avec Lumark étant sous le contrôle d'un médecin spécialiste en médecine nucléaire dans des conditions strictement contrôlées, il n'y a qu'une très faible probabilité d'un éventuel surdosage. Cependant, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

L'effet indésirable bouche sèche a été rapportée chez des patients atteints de cancer de la prostate recevant un traitement à base de lutécium (^{177}Lu) et a été transitoire.

Très fréquent (affectant plus d'1 personne sur 10)

- Réduction du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges ou blancs)
- Nausées
- Vomissement
- Chute de cheveux légère et temporaire

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Cancer de la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique)
- Une diminution du nombre de globules blancs (neutropénie)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Cancer de la moelle osseuse (leucémie aiguë myéloblastique)

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

- Crise carcinoïde
- Syndrome de lyse tumorale (destruction rapide des cellules tumorales)
- Une diminution du nombre de globules rouges, plaquettes et globules blancs (pancytopénie)
- Bouche sèche

Un cancer de la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloblastique) a été rapporté chez des patients plusieurs années après un traitement radionucléide par récepteur de peptide marqué au Lutétium (^{177}Lu) pour des tumeurs neuroendocrines.

Après son administration, le médicament radiomarqué avec Lumark libérera certaines quantités de rayonnements ionisants (radioactivité), qui présentent un faible risque de cancer et de développement de défauts héréditaires. Dans tous les cas, le risque des rayonnements est inférieur au bénéfice potentiel associé au traitement par ce médicament radiomarqué.

Pour plus d'informations, veuillez vous reporter à la notice du médicament particulier à radiomarquer.

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 spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous

pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment est conservé Lumark

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Lumark est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. Les produits radiopharmaceutiques seront conservés conformément à la réglementation nationale relative aux matières radioactives.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement au spécialiste.

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

Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date et l'heure de péremption mentionnées sur l'étiquette après EXP.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri des rayonnements.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lumark

- Le principe actif est le chlorure de lutétium (^{177}Lu). Chaque mL de solution contient 80 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à la date et à l'heure de calibration, ce qui correspond à un maximum de 160 microgrammes de lutétium. La date et l'heure de calibration sont définies à la fin de la production. (GBq : giga Becquerel; le Becquerel est l'unité de mesure de la radioactivité).
- Les autres composants sont l'acide chlorhydrique et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Lumark et contenu de l'emballage extérieur

Lumark se présente en flacons de verre incolore de type I de 10 mL, munis de bouchons en caoutchouc bromobutyle et scellés par une capsule en aluminium.

Chaque flacon contient un volume compris entre 0,1 et 5 mL correspondant à une activité allant de 8 à 400 GBq (à la date et à l'heure de calibration). Ce volume dépend de la quantité de médicament associé avec Lumark que le médecin spécialiste en médecine nucléaire doit administrer.

Chaque emballage contient 1 flacon de verre dans une boîte en plomb placée dans un pot en plastique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

I.D.B Holland B.V.

Weverstraat 17

5111 PV Baarle-Nassau

Pays-Bas

Tél : +31(0)13 5079 558

Fax : +31(0)13 5079 912

Email : quality@idb-radiopharmacy.com

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 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) complet de Lumark figure sous la forme d'un document séparé dans l'emballage du médicament, afin de fournir aux professionnels de la santé des informations scientifiques complémentaires et d'ordre pratique sur l'utilisation de ce produit.

Veillez vous reporter au RCP.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le chlorure de lutécium (^{177}Lu), les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Compte tenu :

- des données disponibles dans la littérature sur l'extravasation et de l'avertissement existant sur l'extravasation dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ;
 - du risque de néphropathie par rayonnement et des méthodes appropriées de détection des maladies rénales provenant de la littérature et des rapports spontanés,
- le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du chlorure de lutécium (^{177}Lu) devraient être modifiées en conséquence.

En outre, compte tenu :

- des données disponibles dans la littérature sur la pancytopénie et la neutropénie, des études et des rapports spontanés comprenant dans certains cas une relation temporelle étroite et un mécanisme d'action plausible ;
 - et des données disponibles issues d'études sur la bouche sèche et d'un mécanisme d'action plausible,
- le PRAC considère qu'un lien de causalité avec le chlorure de lutécium (^{177}Lu) est établi et a conclu que les informations sur les produits contenant du chlorure de lutécium (^{177}Lu) devraient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au chlorure de lutécium (^{177}Lu), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le chlorure de lutécium (^{177}Lu) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.