

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev 51,8 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient 51,8 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à l'heure de calibration pour l'activité (HCA), ce qui équivaut à un maximum de 12,6 microgrammes de lutétium (^{177}Lu) (sous la forme de chlorure de lutétium).

L'HCA est défini comme la fin de la production. L'activité spécifique minimale est de 3000 GBq/mg lutétium (^{177}Lu) à l'HCA.

Chaque flacon de 5 mL contient un volume compris entre 0,1 mL et 4 mL correspondant à une activité allant de 5,2 à 207,2 GBq à l'HCA.

Chaque flacon de 10 mL contient un volume compris entre 0,1 mL et 8 mL correspondant à une activité allant de 5,2 à 414,4 GBq à l'HCA.

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

Lutétium (^{177}Lu) a une demi-vie de 6,7 jours. Lutétium (^{177}Lu) sans entraîneur ajouté est produit par l'irradiation neutronique d'ytterbium enrichi (^{176}Yb). Lutétium (^{177}Lu) se désintègre par émission bêta-moins en hafnium (^{177}Hf) stable, les particules bêta-moins les plus abondantes 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

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev est un précurseur radiopharmaceutique, et n'est pas destiné à une utilisation directe chez les patients. À n'utiliser que pour le radiomarquage de molécules vectrices qui ont été spécifiquement développées et autorisées pour le radiomarquage avec le chlorure de lutétium (^{177}Lu).

4.2 Posologie et mode d'administration

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev ne doit être utilisé que par des spécialistes expérimentés dans le radiomarquage *in vitro*.

Posologie

La quantité de Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev 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 référer au Résumé des Caractéristiques du Produit/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 référer au Résumé des Caractéristiques du Produit/à la notice du médicament à radiomarquer.

Mode d'administration

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev est destiné au radiomarquage in vitro de médicaments qui seront ensuite administrés par la voie approuvée.

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev ne doit pas être directement administré au patient.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament 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.
- Diagnostic ou suspicion de grossesse, ou en l'absence d'exclusion d'une grossesse (voir rubrique 4.6).

Pour des informations sur les contre-indications des médicaments spécifiques marqués au lutétium (^{177}Lu) préparés par radiomarquage avec Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit/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 escompté. Dans tous les cas, l'activité administrée doit être raisonnablement la plus faible possible en vue d'obtenir l'effet thérapeutique requis.

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev ne doit pas être directement administré au patient, mais il doit être utilisé pour le radiomarquage de molécules vectrices, p. ex. 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 (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 pancytopenie 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 neuroendocrines utilisant d'autres radioisotopes. La fonction rénale doit être évaluée avant le début du traitement et pendant le traitement et la protection rénale doit être envisagée, conformément aux directives cliniques.

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.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté après thérapie radionucléide par lutétium (^{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.

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..

Radioprotection

L'administration d'une activité de 7,3 GBq d'un radiopharmaceutique marqué par Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev (radioactivité résiduelle de 1,5 GBq), conduit à un débit de dose du rayonnement moyen est 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 µSv/h à une distance de 1 mètre. Le seuil généralement accepté pour autoriser la sortie de l'hôpital du patient traité est de 20 µSv/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 1mSv/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 Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev 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 lutécium (¹⁷⁷Lu), faire référence également au Résumé des Caractéristiques du Produit /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 référer au Résumé des Caractéristiques du Produit/à la notice du médicament à radiomarquer.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'une administration de radiopharmaceutiques est destinée à une femme en âge de procréer, il est important de savoir si elle est enceinte ou pas. 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 potentielle (absence de règles, règles très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (le cas échéant) doivent être présentées à la patiente. Avant l'utilisation de médicaments marqués au ¹⁷⁷Lu, toute grossesse doit être exclue à l'aide d'un test adéquat/validé.

Grossesse

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

Allaitement

Avant d'administrer ce type de produit thérapeutique à une mère qui allaite, il faut envisager de retarder l'administration du radionucléide jusqu'à la fin de l'allaitement ou de veiller à opter pour le radiopharmaceutique le plus adéquat, compte tenu du passage 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 (¹⁷⁷Lu) sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été étudiés

chez l'animal. De faibles expositions ont pu être démontrées pour les organes sexuels masculins et féminins. Il ne peut être exclu que les médicaments marqués au ^{177}Lu induisent une toxicité sur les fonctions de reproduction, notamment anomalie de la spermatogenèse dans les testicules des mâles ou atteinte génétique dans les testicules des mâles ou les ovaires des femelles.

Des informations complémentaires sur l'effet des médicaments marqués au lutétium (^{177}Lu) sur la fertilité sont disponibles 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/la notice du médicament à radiomarquer.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables consécutives à l'administration d'un médicament marqué au lutétium (^{177}Lu) préparé par radiomarquage avec Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Bille dépendront du médicament spécifique utilisé. Ces informations sont fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit/la notice du médicament à radiomarquer.

L'exposition aux rayonnements ionisants est associée à l'induction de cancer et à un risque de développement d'anomalies héréditaires. La dose de rayonnement résultant de l'exposition thérapeutique peut induire 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.

Liste des effets indésirables présentée 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).

Tableau 1. Liste des effets indésirables

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl 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 Thrombopénie Leucopénie Lymphopénie	Neutropénie		Pancytopénie

Affections endocriniennes				Crise carcinoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Syndrome de lyse tumorale
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissement			Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie			

Description de réactions indésirables sélectionnées

Bouche sèche

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)-PMSA, a été transitoire.

Alopécie

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 lutécium (^{177}Lu) libre dans le corps après une administration involontaire de Chlorure de lutécium (^{177}Lu) Billev induira une augmentation de la toxicité pour la moelle osseuse et une atteinte des cellules souches hématopoïétiques. En cas d'administration involontaire de Chlorure de lutécium (^{177}Lu) Billev, la radiotoxicité pour le patient doit donc être réduite en administrant immédiatement (c.-à-d. endéans 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 hors du corps.

Les préparations suivantes doivent être disponibles dans les institutions médicales qui utilisent Chlorure de lutécium (^{177}Lu) Billev 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 lutécium (^{177}Lu) par un échange entre l'ion calcium du complexe et l'ion lutécium (^{177}Lu). Grâce à la capacité des agents chélateurs (DTPA, EDTA) à former des complexes hydrosolubles, les complexes et le lutécium (^{177}Lu) lié sont rapidement éliminés par voie rénale.

Administrer un gramme d'agent chélateur 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 juste après ou dans l'heure suivant l'exposition, lorsque le radionucléide est en circulation ou disponible dans les liquides interstitiels et le plasma. Néanmoins, un délai > 1 heure après l'exposition n'empêche pas l'administration et l'action efficace du chélateur,

même si son efficacité est réduite. L'administration intraveineuse ne doit pas durer plus de 2 heures.

Dans tous les cas, surveiller les paramètres hématologiques du patient et prendre immédiatement les mesures adéquates en cas de signes de radiotoxicité.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres radiopharmaceutiques thérapeutiques, code ATC : V10X

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

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

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique sur base du motif que le médicament spécifique n'offre pas un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques. Néanmoins, cette dérogation ne s'étend pas à toute utilisation 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 Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev avant l'administration, dépendront de la nature du médicament à radiomarquer.

Distribution après une administration intraveineuse involontaire de chlorure de lutétium (^{177}Lu)

Les données d'expériences 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 de 10 à 40 jours dans les tissus mous chez la souris et le rat, mais a une très longue demi-vie biologique dans l'os. Cependant, ces valeurs de longue demi-vie dans l'os ne sont pas pertinentes pour le chlorure de lutétium (^{177}Lu) n.c.a., car il se désintègre complètement avec une demi-vie de 6,7 jours après l'administration, empêchant toute accumulation au fil du temps.

Après injection intraveineuse de chlorure de lutetium (^{177}Lu), le lutetium (^{177}Lu) est principalement mais lentement excrété dans l'urine. 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 Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev avant l'administration, dépendront de la nature du médicament à radiomarquer.

La toxicité du chlorure de lutétium non radioactif a été étudiée chez différentes espèces de 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 le NOEL observé chez le chat. La toxicité liée à l'ion métallique lutétium peut donc être exclue pour les médicaments marqués par Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev (^{177}Lu).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique, dilué

6.2 Incompatibilités

Le radiomarquage avec le chlorure de lutétium (^{177}Lu) de médicaments tels que des anticorps monoclonaux, des peptides, des vitamines ou d'autres substrats, 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 utilisés pour la préparation du médicament radiomarqué, 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 minimiser 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 11 jours, à partir de la date de fabrication.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être immédiatement utilisé, sauf si la méthode de prélèvement du flacon ou toute insertion dans le flacon exclut le risque de contamination microbienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée 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 extérieur d'origine, afin d'éviter toute exposition inutile aux rayonnements.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I de 5 mL ou 10 mL à fond conique ou plat, respectivement, muni

d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle revêtu de téflon et scellé par un opercule en aluminium.

Les flacons sont placés dans un récipient protecteur en plomb et emballés dans une boîte en polystyrène et un emballage extérieur.

Présentations :

Flacon de 5 mL : 1, 2 ou 3 flacons

Flacon de 10 mL : 1, 2 ou 3 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev n'est pas destiné à une utilisation directe chez les patients.

Mise en garde générale

Les 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 adéquates des autorités officielles compétentes.

Les 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 du médicament avant l'administration, voir rubrique 12.

Si, à un moment donné de la préparation de ce médicament, 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 du médicament 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 importantes et doivent avoir lieu en vue d'obtenir une détermination instructive et plus précise de la dose globale d'irradiation 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 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 radiopharmaceutique (flacon/seringue) et avec le patient. Pour minimiser 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 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 à la réglementation en vigueur.

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

Billev Pharma ApS

Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danemark

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

EU/1/22/1680/001
EU/1/22/1680/002
EU/1/22/1680/003
EU/1/22/1680/004
EU/1/22/1680/005
EU/1/22/1680/006

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

Date de première autorisation : 15 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

La dose d'irradiation reçue par les différents organes après l'administration 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 après l'administration de la préparation radiomarquée, sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit/la notice du médicament spécifique à radiomarquer.

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

Les calculs de dose (doses normalisées absorbées pour les organes cibles [mGy/MBq] et doses normalisées efficaces (mSv/MBq]) ont été effectués avec le calculateur de dose Olinda/EXM 2 en utilisant la valeur moyenne (moyenne entre les valeurs obtenues à partir de chaque étude animale considérée) pour chaque organe source après administration de 1000 MBq. Les doses pour les organes sont énumérées cidessous pour une modèle adulte mâle et femelle ainsi que pour 15 ans, 10 ans, 5 ans, 1 an et nouveau-nés modèles masculins et féminins, selon la CIPR 89 (Commission international de protection radiologique).

Les résultats montrent que les cellules ostéogéniques, le foie, les reins, la moelle rouge et la rate sont les organes cibles importants de la biodistribution du chlorure de lutetium (^{177}Lu).

Tableau 2 : Estimation des doses absorbées normalisées par les organes [mGy/MBq] et des doses efficaces normalisées (mSv/MBq) dans les modèles masculins calculées avec le calculateur de dose Olinda/EXM 2 de $^{177}\text{LuCl}_3$

Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	Nouveau-né
Surrénales	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Cerveau	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01

Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	Nouveau-né
Oesophage	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Yeux	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Paroi de la vésicule biliaire	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Paroi du côlon inférieur	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Intestin grêle	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Paroi de l'estomac	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Paroi du côlon supérieur	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Rectum	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Paroi du cœur	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Reins	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Foie	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Poumons	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Pancréas	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Prostate	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Glandes salivaires	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Moelle rouge	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Cellules ostéogéniques	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Rate	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Testicules	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Thymus	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Thyroïde	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Paroi de la vessie	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Corps total	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Dose efficace [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Tableau 3 : Estimation des doses absorbées normalisées par les organes [mGy/MBq] et des doses efficaces normalisées (mSv/MBq) dans les modèles féminins calculées avec le calculateur de dose Olinda/EXM 2 de ¹⁷⁷LuCl3

Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	Nouveau-né
Surrénales	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Cerveau	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Poitrine	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Oesophage	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Yeux	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Paroi de la vésicule biliaire	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Paroi du côlon inférieur	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Intestin grêle	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Paroi de l'estomac	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Paroi du côlon supérieur	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02

Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	Nouveau-né
Rectum	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Paroi du cœur	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Reins	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Foie	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Poumons	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Ovaires	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Pancréas	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Glandes salivaires	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Moelle rouge	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Cellules ostéogéniques	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Rate	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Thymus	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Thyroïde	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Paroi de la vessie	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Utérus	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Corps total	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
Dose efficace [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Avant l'utilisation, vérifier l'emballage et la radioactivité. L'activité peut être mesurée en utilisant une chambre d'ionisation.

Le lutétium (^{177}Lu) est un émetteur de rayons bêta(-)/gamma. Les mesures d'activité 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 s'effectuer dans des conditions d'asepsie. Ne pas ouvrir les flacons sans désinfecter le bouchon. Prélever la solution à travers le bouchon en utilisant une seringue à usage unique munie d'une gaine de protection adéquate et d'une aiguille stérile jetable, ou en utilisant un système d'administration automatisé agréé.

Ne pas utiliser le médicament si l'intégrité de son flacon est altérée.

Ajouter l'agent complexant et les autres réactifs au 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 chélation tel que le DTPA avant l'administration intraveineuse de conjugués marqués au lutétium (^{177}Lu), afin de former un complexe avec le lutétium (^{177}Lu) libre qui, s'il est présent, conduit à une clairance rénale rapide du lutétium (^{177}Lu).

Assurer un contrôle de qualité adéquat de la pureté radiochimique des radiopharmaceutiques prêts à l'emploi et obtenus après le radiomarquage par Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billeev. Fixer les limites pour les impuretés radiochimiques en tenant compte du potentiel radiotoxique du lutétium (^{177}Lu). Par conséquent, la quantité de lutétium (^{177}Lu) libre non lié doit être minimisée.

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(es) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 EK84
Irlande

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Autriche

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera 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 bénéfique/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**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev 51,8 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique
chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu)

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

1 mL de solution contient 51,8 GBq de chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) à l'heure de calibration pour
l'activité (HCA),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide chlorhydrique, dilué

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution de précurseur radiopharmaceutique

1 flacon
2 flacons
3 flacons

Vol. : ... mL	Vol. : ... mL	Vol. : ... mL
Activité au moment de la calibration : ... GBq/flacon	Activité au moment de la calibration : ... GBq/flacon	Activité au moment de la calibration : ... GBq/flacon

CAL : {JJ/MM/AAAA hh:00 CET }
Activité spécifique à l'HCA : ...GBq/mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour radiomarquage *in vitro*.

NON DESTINÉ À L'ADMINISTRATION DIRECTE 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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : {JJ/MM/AAAA, hh: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 à la réglementation locale relative 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.

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

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danemark

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

EU/1/22/1680/001
EU/1/22/1680/002
EU/1/22/1680/003
EU/1/22/1680/004
EU/1/22/1680/005
EU/1/22/1680/006

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

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev 51,8 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique
chlorure de lutétium (^{177}Lu)

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

1 mL de solution contient 51,8 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à l'heure de calibration pour l'activité (HCA).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide chlorhydrique, dilué

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution de précurseur radiopharmaceutique

1 flacon

Vol. : ...mL

Activité au moment de la calibration : ...GBq/flacon

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

Activité spécifique à l'HCA : ...GBq/mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour radiomarquage *in vitro*.

NON DESTINÉ À L'ADMINISTRATION DIRECTE 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



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : {JJ/MM/AAAA, hh:00 CET}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

À conserver conformément à la réglementation locale relative 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.

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

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danemark

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

EU/1/22/1680/001
EU/1/22/1680/002
EU/1/22/1680/003
EU/1/22/1680/004
EU/1/22/1680/005
EU/1/22/1680/006

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 (5 mL, 10 mL)

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

Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev 51,8 GBq/mL
chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu)

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA, hh:00 CET}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

VOLUME : ...mL
ACTIVITÉ au moment de la calibration : ...GBq/flacon
CAL : {JJ/MM/AAAA hh:00 CET }

6. AUTRE



Cilatus Manufacturing Services Ltd.
Seibersdorf Labor GmbH

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev 51,8 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique chlorure de lutétium (^{177}Lu)

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament combiné avec Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev 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 spécialiste en médecine nucléaire, qui supervise la procédure.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre 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 Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que le médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev soit utilisé
3. Comment est utilisé le médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment est conservé Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev et dans quel cas est-il utilisé

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

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev n'est pas destiné à être utilisé seul. Avant utilisation, il doit être associé aux médicaments (appelés médicaments vecteurs) qui ont été spécialement développés pour être utilisés avec le chlorure de lutetium (^{177}Lu). Ce processus est appelé «radiomarquage».

Ces médicaments vecteurs peuvent être des substances qui ont été conçues pour reconnaître un type particulier de cellules dans l'organisme. Le médicament vecteur est administré au patient conformément aux instructions contenues dans les informations sur le produit de ce médicament. Il transporte ensuite le rayonnement là où il est nécessaire dans le corps, pour traiter la maladie ou pour obtenir des images sur un écran qui sont utilisées pour diagnostiquer la maladie.

L'utilisation d'un médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev implique une exposition à la radioactivité. Votre médecin et le spécialiste en médecine nucléaire ont estimé que les bénéfices cliniques de l'utilisation de Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev sont supérieurs aux risques liés à l'irradiation.

Veillez consulter la notice du médicament à radiomarquer avec Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev soit utilisé

N'utilisez jamais Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev

- 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 des informations supplémentaires, veuillez consulter la notice du médicament à radiomarquer avec Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev.

Avertissements et précautions

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev ne doit pas être administré directement aux patients. Faites attention avec le médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev :

- si vous avez une insuffisance rénale ou une maladie de la moelle osseuse.

Le traitement par thérapie à base de radioligand 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 sanguines (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 temporaire. Une diminution du nombre des 3 types de cellules sanguines (globules rouges, plaquettes et globules blancs), ou pancytopenie, a été décrite chez certains patients. Le traitement doit être arrêté chez les patients atteints de pancytopenie.

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.

Lorsque ce médicament est utilisé pour radiomarquer des médicaments vecteurs appelés analogues de la somatostatine utilisés pour traiter les cancers appelés les tumeurs neuro-endocrines, le médicament vecteur radiomarqué est excrété 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 affecter le fonctionnement de votre foie. 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 une 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 ressentez un gonflement ou une douleur au niveau de votre bras.

Lorsque les tumeurs neuroendocrines ont été traitées avec du lutécium (^{177}Lu), vous pouvez 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, une affection résultant 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.

Pour des informations supplémentaires sur les avertissements et précautions, veuillez consulter la notice du médicament à radiomarquer avec Chlorure de lutécium (^{177}Lu) Billev.

Enfants et adolescents

Parlez-en à votre médecin en médecine nucléaire si vous avez moins de 18 ans.

L'utilisation de Chlorure de lutécium (^{177}Lu) Billev chez les enfants et les adolescents de moins de

18 ans dépend du médicament qui doit être radiomarqué avec Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev. Veuillez-vous référer à la notice de ce médicament.

Autres médicaments et médicaments radiomarqués par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev

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

On ne sait pas si le chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) peut interagir avec d'autres médicaments, car aucune étude spécifique n'a été réalisée.

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 informer votre spécialiste en médecine nucléaire avant l'administration de médicaments radiomarqués par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev.

En cas de doute, il est important de consulter votre spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera la procédure.

Si vous êtes enceinte

Les médicaments radiomarqués par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev ne doivent pas vous être administrés si vous êtes enceinte.

Si vous allaitez

On vous demandera d'arrêter l'allaitement.

Veuillez demander à votre spécialiste en médecine nucléaire de vous indiquer quand vous pouvez reprendre l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les médicaments utilisés en association avec Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev pourraient 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 est utilisé le médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev

Il existe une réglementation stricte concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des produits radiopharmaceutiques. Les médicaments radiomarqués par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev ne seront utilisés que dans des endroits 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 veilleront à assurer une utilisation sûre de ce médicament et elles vous informeront de leurs actions.

Le spécialiste en médecine nucléaire qui supervise la procédure déterminera la quantité de médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev à utiliser dans votre situation. Ce sera la quantité minimale nécessaire pour obtenir le résultat adéquat, en fonction du médicament pris avec Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev et de l'utilisation à laquelle il est destiné.

Administration du médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev et déroulement de la procédure

Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev ne doit être utilisé qu'en association avec un autre médicament (médicament vecteur), qui a été spécifiquement développé et autorisé pour le radiomarquage par le chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu). L'administration dépendra du type de médicament vecteur. Veuillez lire la notice de ce médicament.

Durée de la procédure

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

Après l'administration du médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev

Le spécialiste en médecine nucléaire vous indiquera si vous devez prendre des précautions particulières après avoir reçu le médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev. Veuillez contacter votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous avez des questions.

Si vous avez reçu plus du médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev que vous n'auriez dû

Étant donné que le médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev est manipulé par un spécialiste en médecine nucléaire dans des conditions strictement contrôlées, il n'existe qu'un risque très faible de surdosage. Néanmoins, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement adéquat.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation du médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev, demandez plus d'informations à votre spécialiste en médecine nucléaire qui supervise la procédure.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, le médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev 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 (¹⁷⁷Lu) et a été transitoire.

Effets indésirables très fréquents (affectant plus d'1 patient sur 10) :

- Réduction du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges ou blancs)
- Nausées
- Vomissement

Effets indésirables rapportés chez des patients traités pour des tumeurs neuroendocrines :

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

- 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 (libération d'hormones par les cellules tumorales)
- 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 le traitement par médicaments vecteurs marqué au Lutétium (¹⁷⁷Lu).

Après son administration, le médicament radiomarqué par Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev émettra une certaine quantité de rayonnements ionisants (radioactivité), ce qui signifie qu'il existe un risque de cancer et le 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 des informations supplémentaires, veuillez consulter la notice du médicament à radiomarquer avec Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre 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 à l'Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment est conservé Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :
Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date et l'heure de péremption indiquées sur l'étiquette après «EXP».

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev sera 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 Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev

- La substance active est le chlorure de lutétium (^{177}Lu).
1 mL de solution stérile contient 51,8 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à l'heure de calibration pour l'activité (HCA), ce qui équivaut au maximum à 12,6 microgrammes de lutétium (^{177}Lu) (sous la forme de chlorure de lutétium). (GBq : le GigaBecquerel est l'unité de mesure de la radioactivité).
- L'autre composant est : acide chlorhydrique, dilué.

Comment se présente Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev et contenu de l'emballage extérieur

Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev est une solution de précurseur radiopharmaceutique. Il se présente sous la forme d'une solution limpide et incolore dans un flacon en verre transparent de type I de 5 mL ou 10 mL, à fond conique ou plat, respectivement, muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle revêtu de téflon et scellé par un opercule en aluminium.

Les flacons sont placés dans un récipient protecteur en plomb et emballés dans une boîte en polystyrène et un emballage extérieur.

Présentations :

Flacon de 5 mL : 1, 2 ou 3 flacons

Flacon de 10 mL : 1, 2 ou 3 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le volume d'un flacon varie de 0,1 à 8 mL de solution (soit 5,2 à 414,4 GBq à l'heure de calibration pour l'activité). Le volume dépend de la quantité de médicament associé à Chlorure de lutétium (^{177}Lu) Billev qui est requise pour l'administration par le spécialiste en médecine

nucléaire.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danemark

Fabricant

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 EK84
Irlande

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Autriche

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d’informations

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

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

Le RCP complet de Chlorure de lutétium (¹⁷⁷Lu) Billev est fourni sous la forme d’un document séparé dans l’emballage du médicament, en vue de fournir aux professionnels de la santé d’autres informations scientifiques et pratiques supplémentaires concernant l’administration de ce radiopharmaceutique.

Veillez consulter le RCP.