

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Theralugand 40 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient 40 GBq de chlorure de lutécium (^{177}Lu) à l'heure de calibration pour l'activité (HCA), ce qui correspond au plus à 10 microgrammes de lutécium (^{177}Lu) (sous la forme de chlorure de lutécium).

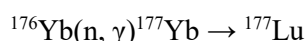
L'HCA est fixée le jour prévu du radiomarquage, qui est défini selon les indications du client et peut avoir lieu jusqu'à 10 jours après le jour de la fabrication.

Chaque flacon de 3 mL contient un volume de 0,1 à 3 mL correspondant à une activité comprise entre 4 et 120 GBq à l'HCA.

Chaque flacon de 10 mL contient un volume de 0,3 à 5 mL correspondant à une activité comprise entre 12 et 200 GBq à l'HCA.

L'activité spécifique de la solution de précurseur radiopharmaceutique à l'HCA est supérieure à 3 000 GBq/mg.

Le radionucléide lutécium (^{177}Lu) sans entraîneur ajouté (« non carrier added ») est produit par irradiation neutronique d'ytterbium (^{176}Yb) hautement enrichi ($\geq 99\%$), ce qui conduit à la réaction nucléaire suivante :



Le lutécium (^{177}Lu) est ensuite chimiquement séparé du produit cible irradié au cours d'un processus chromatographique.

Le lutécium (^{177}Lu) a une demi-vie de 6,647 jours. Il se désintègre en hafnium stable (^{177}Hf) par émission de rayonnements bêta. Outre les particules bêta à énergie moyenne (β^-), des photons gamma à faible énergie visibles à l'imagerie sont également émis. Le tableau 1 présente les principaux rayonnements émis par le lutécium (^{177}Lu) :

Tableau 1 : Données sur les principaux rayonnements émis par le lutécium (^{177}Lu)

Rayonnement	Énergie (keV)*	Abondance (%)
Bêta (β^-)	47,23	11,66
Bêta (β^-)	111,20	8,89
Bêta (β^-)	148,84	79,44
Gamma	112,95	6,23
Gamma	208,37	10,41

* Les énergies moyennes sont mentionnées pour les particules bêta.

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

Theralugand 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

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

Posologie

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

Theralugand ne doit pas être directement administré au patient.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée 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.
- Grossesse avérée ou présumée ou lorsque la grossesse n'a pas été exclue (voir rubrique 4.6).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Justification du rapport bénéfice/risque individuel

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit se justifier par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de radiations possible compatible avec le résultat thérapeutique escompté. Theralugand ne doit pas être directement administré au patient, mais doit être utilisé pour le radiomarquage de molécules vectrices, telles que des anticorps monoclonaux, peptides, vitamines ou autres substrats.

Insuffisance rénale et affections hématologiques

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

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloblastique

Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ont été observés après une thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutécium (^{177}Lu) pour des tumeurs neuroendocrines (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

Une anémie, une thrombopénie, une leucopénie, une lymphopénie et, plus rarement, une 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 sang et de plaquettes peuvent être 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 la NFS doit être 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 signalés après thérapie radionucléide par récepteur de peptide pour des tumeurs neuroendocrines utilisant d'autres radioisotopes. La fonction rénale, y compris le débit de filtration glomérulaire (DFG), doit être évaluée avant le début du traitement et pendant le traitement et une protection rénale doit être envisagée, conformément aux directives cliniques pour les produits radiopharmaceutiques.

Hépatotoxicité

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

Syndromes de libération d'hormones

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

Syndrome de lyse tumorale

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

Extravasation

Des cas d'extravasation de ligands marqués au lutécium (^{177}Lu) ont été rapportés après la commercialisation du produit. En cas d'extravasation, la perfusion du médicament marqué au lutécium (^{177}Lu) 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'approximation du point source montre que l'administration d'une dose de 7,4 GBq d'un médicament marqué au lutécium (^{177}Lu) (radioactivité résiduelle de 1,5 GBq) conduit à un débit de dose de rayonnement moyen de 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ pour une personne située à une distance de 1 mètre du centre du corps d'un patient ayant un rayon abdominal de 15 cm après 20 heures. Le fait de doubler la distance par rapport au patient (soit une distance de 2 mètres) diminue d'un facteur 4 le débit de dose, qui se réduit à 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Pour un patient présentant un rayon abdominal de 25 cm, l'administration de la même dose induit un débit de dose de 2,6 $\mu\text{Sv/h}$ à une distance de 1 mètre. Le seuil généralement accepté pour autoriser la sortie de l'hôpital du patient traité est de 20 $\mu\text{Sv/h}$. Dans la plupart des pays, la limite d'exposition pour le personnel hospitalier est fixée à la même valeur que pour le grand public, à savoir 1 mSv/an. En se basant sur le débit de dose de rayonnement moyen de 3,5 $\mu\text{Sv/h}$, cela signifie que le personnel hospitalier pourrait travailler environ 300 heures/an à proximité étroite de patients traités par des médicaments marqués au lutécium (^{177}Lu) 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 (^{177}Lu), se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament à radiomarquer.

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

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

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

Pour des informations sur les interactions associées à l'utilisation des médicaments marqués au lutécium (^{177}Lu), se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament à radiomarquer.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des médicaments radioactifs 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 très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (le cas échéant) doivent être envisagées. Avant d'utiliser des médicaments marqués au lutécium (^{177}Lu), il convient d'exclure une grossesse à l'aide d'un test approprié ou validé.

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

L'exposition aux rayonnements ionisants peut entraîner le développement de cancer ou 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.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

Tableau 2 : Liste des effets indésirables

Classe de système d'organes MedDRA	Fréquence			
	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	Nausées Vomissements			Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie			

Description de certains effets indésirables sélectionnés

Bouche sèche

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

Alopécie

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport 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 l'organisme après une administration accidentelle de Theralugand 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 Theralugand, la radiotoxicité pour le patient doit être réduite en administrant immédiatement (c.-à-d. dans l'heure) des préparations contenant des agents chélateurs tels que le Ca-DTPA ou le Ca-EDTA en vue d'augmenter l'élimination du radionucléide de l'organisme.

Les préparations suivantes doivent être disponibles dans les institutions médicales qui utilisent Theralugand 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 aident à diminuer 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) de former des complexes hydrosolubles, les complexes et le lutécium (^{177}Lu) lié sont rapidement éliminés par voie rénale.

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

L'efficacité de la chélation est maximale immédiatement ou dans l'heure suivant l'exposition, lorsque le radionucléide est en circulation ou disponible dans les liquides interstitiels et le plasma. Cependant, un délai après exposition supérieur à une heure ne doit pas empêcher l'administration et l'action efficace du chélateur, même si son efficacité est réduite. L'administration intraveineuse ne doit pas se prolonger au-delà de 2 heures.

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Les propriétés pharmacodynamiques des médicaments marqués au lutécium (^{177}Lu), préparés par radiomarquage avec le chlorure de lutécium (^{177}Lu) 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 spécifique à radiomarquer.

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

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Theralugand dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique au 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 aux éventuelles utilisations thérapeutiques 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 lutécium (^{177}Lu), préparés par radiomarquage avec le chlorure de lutécium (^{177}Lu) avant l'administration, dépendront de la nature du médicament à radiomarquer.

Distribution après une administration intraveineuse accidentelle de chlorure de lutécium (^{177}Lu)

Une absorption rapide a été observée après administration intraveineuse de 30 MBq de chlorure de lutécium (^{177}Lu) chez le rat, le pic de concentration du lutécium (^{177}Lu) dans le plasma sanguin ayant été atteint dans les 12 minutes suivant l'injection. Globalement, le niveau d'absorption le plus élevé du lutécium (^{177}Lu) a été détecté dans la rate, le foie et les os. En particulier, 1 heure après l'injection, le lutécium (^{177}Lu) s'est accumulé majoritairement dans la rate et le foie, les valeurs les plus élevées ayant été atteintes dans ces organes le jour 2 chez les rats mâles et le jour 7 chez les femelles. Une accumulation importante dans les os a été constatée 12 heures après l'injection, celle-ci ayant ensuite continué d'augmenter de façon irrégulière jusqu'au jour 35, tout en étant bien entendu partiellement contrée par la décroissance radioactive. La distribution du lutécium (^{177}Lu) dans les organes reproducteurs a été relativement faible lors de toutes les analyses réalisées aux différents moments après l'injection.

L'excrétion du lutécium (^{177}Lu) se fait principalement via les urines, mais une excrétion fécale est également observée dans une certaine mesure.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

La toxicité du chlorure de lutécium non radioactif a été étudiée chez différents mammifères et en utilisant différentes voies d'administration. Chez la souris, la DL_{50} par voie intrapéritonéale a été 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 lutécium (^{177}Lu) contient 2,4 µg de lutécium, 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 DL_{50} par voie intrapéritonéale chez la souris et plus de 5 fois plus faible que la dose sans effet observé chez le chat. La toxicité liée à l'ion métallique lutécium peut donc être exclue pour les médicaments marqués par Theralugand.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique dilué

6.2 Incompatibilités

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

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

En l'absence d'études de compatibilité, cette solution de précurseur radiopharmaceutique ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments que les médicaments à radiomarquer.

6.3 Durée de conservation

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

Durée de conservation après la première ouverture

D'un point de vue microbiologique, la solution de précurseur radiopharmaceutique doit être utilisée immédiatement, sauf si la méthode de prélèvement dans le flacon ou d'insertion dans le flacon permet d'exclure tout risque de contamination microbienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, 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 d'origine afin d'éviter toute exposition inutile aux rayonnements.

La conservation de la solution de précurseur radiopharmaceutique doit être conforme à la réglementation nationale relative aux produits radioactifs.

Cette solution de précurseur radiopharmaceutique ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type I de 3 mL avec un fond en forme de V ou flacon en verre incolore de type I de 10 mL à fond plat, fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle et un opercule serti en aluminium.

Les flacons sont placés dans un récipient protecteur en plomb avec un contenant en acrylique encastré et emballés dans une boîte métallique et un carton d'emballage extérieur.

Présentation : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Mises en garde générales

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

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

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

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

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

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

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

Toute solution de précurseur radiopharmaceutique non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Allemagne

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

Flacon de 3 mL : EU/1/24/1852/001
Flacon de 10 mL : EU/1/24/1852/002

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

Date de première autorisation : 22 novembre 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

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

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

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

Les estimations de dosimétrie sont extrapolées à partir d'une étude de distribution chez le rat. Une dose unique de 30 MBq de Theralugand a été utilisée au cours de l'étude. Les mesures ont été réalisées 5 min, 1 h, 12 h, 2 jours, 7 jours et 35 jours après l'injection. Les doses de rayonnements absorbées dans les organes (mGy/MBq) indiquées ci-dessous pour les modèles humains masculins et féminins d'adulte, de sujets de 15 ans, de 10 ans, de 5 ans, de 1 an et de nouveau-né ont été obtenues sur la base des données de distribution chez le rat à l'aide du logiciel IDAC-Dose 2.1 v1.01 (pour les adultes) et OLINDA/EXM v1.0 (pour les enfants et les adolescents). Les coefficients de dose efficace spécifique au sexe (mSv/MBq) ont été calculé conformément aux dispositions prévues dans la publication 60 de la CIPR (Commission internationale de protection radiologique). Le coefficient de dose efficace pondéré selon le sexe en cas d'injection accidentelle de chlorure de lutécium (^{177}Lu), calculé conformément aux dispositions de la CIPR 103, est fixé à 0,19 mSv/MBq.

En cas d'injection accidentelle directe de chlorure de lutécium (^{177}Lu), les organes dans lesquels les doses absorbées devraient être les plus élevées, d'après les données obtenues chez le rat, sont le foie, la rate, les os et les reins.

Tableau 3 : Estimation des doses de rayonnements absorbées dans les organes et des doses efficaces après une administration intraveineuse accidentelle de $^{177}\text{LuCl}_3$ chez les femmes, sur la base des données collectées chez le rat (n = 18)

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)					
	Adulte ¹ (60 kg)	15 ans ² (50 kg)	10 ans ² (30 kg)	5 ans ² (17 kg)	1 an ² (10 kg)	Nouveau-né ² (5 kg)
Tissu adipeux/résiduel	0,029	0,274	0,464	0,771	1,55	4,14
Surrénales	0,199	0,184	0,266	0,365	0,565	0,549
Moelle osseuse (rouge)	0,479	0,229	0,394	0,799	1,97	6,73
Surface osseuse (endoste)	0,264	ND	ND	ND	ND	ND
Cerveau	0,034	0,020	0,024	0,034	0,045	0,098
Paroi du côlon	0,043	0,062	0,110	0,185	0,359	0,865
Paroi du cœur	0,064	0,043	0,066	0,102	0,187	0,408
Reins	0,276	0,356	0,511	0,76	1,39	3,72
Foie	2,28	2,93	4,6	6,95	13,8	33,2
Poumons	0,112	0,177	0,253	0,392	0,782	2,14
Muscle	0,036	0,029	0,051	0,131	0,255	0,386
Cellules ostéogéniques	6,66 ²	6,53	10,7	18,1	43,6	142,0
Ovaires	0,094	0,102	0,316	0,566	1,35	2,94
Pancréas	0,071	0,076	0,136	0,189	0,372	1,08
Glandes salivaires	0,068	ND	ND	ND	ND	ND
Peau	0,032	0,018	0,028	0,045	0,089	0,214
Paroi de l'intestin grêle	0,064	0,075	0,132	0,220	0,43	1,08
Rate	2,61	3,98	6,31	10,1	19,1	53,2
Paroi de l'estomac	0,115	0,058	0,091	0,152	0,3	0,851
Thymus	0,048	0,026	0,03	0,039	0,061	0,132
Thyroïde	0,118	0,166	0,257	0,579	1,110	1,560
Paroi de la vessie	0,047	0,02	0,034	0,055	0,109	0,256
Utérus/col de l'utérus	0,048	0,046	0,668	1,03	1,920	0,822
Dose efficace CIPR 60 ³ (mSv/MBq)	0,304	0,325	0,55	0,91	1,97	5,27
Dose efficace CIPR 103 ⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

ND = non déterminée car l'organe/le tissu/les données ne sont pas disponibles dans le logiciel OLINDA/EXM v1.0.

¹ Calculs réalisés dans le logiciel IDAC-Dose 2.1 v1.01.

² Calculs réalisés dans le logiciel OLINDA/EXM v1.0.

³ Doses spécifiques au sexe déduites conformément à la publication 60 de la CIPR.

⁴ Dose pondérée selon le sexe déduite conformément à la publication 103 de la CIPR.

Tableau 4 : Estimation des doses de rayonnements absorbées dans les organes et des doses efficaces après une administration intraveineuse accidentelle de $^{177}\text{LuCl}_3$ chez les hommes, sur la base des données collectées chez le rat (n = 18)

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)					
	Adulte ¹ (73 kg)	15 ans ² (50 kg)	10 ans ² (30 kg)	5 ans ² (17 kg)	1 an ² (10 kg)	Nouveau-né ² (5 kg)
Tissu adipeux/résiduel	0,031	0,258	0,436	0,724	1,46	3,89
Surrénales	0,172	0,245	0,355	0,488	0,749	0,625
Moelle osseuse (rouge)	0,293	0,174	0,297	0,594	1,46	5,0
Surface osseuse (endoste)	0,167	ND	ND	ND	ND	ND
Cerveau	0,032	0,024	0,029	0,04	0,053	0,115
Paroi du côlon	0,053	0,08	0,14	0,234	0,462	1,15
Paroi du cœur	0,056	0,068	0,105	0,166	0,301	0,605
Reins	0,289	0,465	0,668	0,994	1,82	4,94
Foie	1,06	1,77	2,77	4,19	8,33	20,0
Poumons	0,08	0,157	0,225	0,348	0,696	1,91
Muscle	0,034	0,045	0,087	0,26	0,515	0,725
Cellules ostéogéniques	5,27 ²	6,89	11,3	19,1	45,9	149,0
Pancréas	0,061	0,088	0,171	0,228	0,483	1,58
Glandes salivaires	0,08	ND	ND	ND	ND	ND
Peau	0,103	0,022	0,036	0,059	0,116	0,288
Paroi de l'intestin grêle	0,068	0,105	0,184	0,307	0,607	1,56
Rate	0,91	1,67	2,65	4,24	8,0	22,3
Paroi de l'estomac	0,113	0,081	0,124	0,212	0,427	1,3
Testicules	0,035	0,077	0,579	0,675	0,919	1,35
Thymus	0,074	0,056	0,057	0,068	0,098	0,206
Thyroïde	0,144	0,252	0,392	0,888	1,710	2,39
Paroi de la vessie	0,071	0,031	0,052	0,083	0,166	0,407
Dose efficace CIPR 60 ³ (mSv/MBq)	0,143	0,255	0,496	0,769	1,55	4,11
Dose efficace CIPR 103 ⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

ND = non déterminée car l'organe/le tissu ne sont pas disponibles dans le logiciel OLINDA/EXM v1.0.

¹ Calculs réalisés dans le logiciel IDAC-Dose 2.1 v1.01.

² Calculs réalisés dans le logiciel OLINDA/EXM v1.0.

³ Doses spécifiques au sexe déduites conformément à la publication 60 de la CIPR.

⁴ Dose pondérée selon le sexe déduite conformément à la publication 103 de la CIPR.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

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

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

Le prélèvement doit être effectué dans des conditions d'asepsie. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant d'avoir désinfecté le bouchon. La solution de précurseur radiopharmaceutique doit être prélevée à travers le bouchon en utilisant une seringue à usage unique munie d'une gaine de protection adéquate et d'une aiguille stérile jetable, ou en utilisant un système d'administration automatisé agréé.

Si l'intégrité du flacon est altérée, la solution de précurseur radiopharmaceutique ne doit pas être utilisée.

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

Le lutécium (^{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 produits radiopharmaceutiques marqués au lutécium (^{177}Lu) afin de former un complexe avec le lutécium (^{177}Lu) libre qui, s'il est présent, fait l'objet d'une clairance rénale rapide.

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

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

ANNEXE II

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

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

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

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**RÉCIPIENT EN PLOMB ET BOÎTE MÉTALLIQUE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Theralugand 40 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique
chlorure de lutécium (^{177}Lu)

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

1 mL de solution contient 40 GBq de chlorure de lutécium (^{177}Lu) à l'heure de calibration pour l'activité (HCA).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide chlorhydrique dilué (0,04 mol/L)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution de précurseur radiopharmaceutique

1 flacon

Activité : {Y} GBq/flacon

Volume : {Z} mL

HCA : {JJ/MM/AAAA (XX h CET / XX h CEST)}

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Destiné au radiomarquage *in vitro*.

Ne doit pas être administré directement aux patients.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Radioactif



8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA (XX h CET / XX h CEST)}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

La conservation de la solution de précurseur radiopharmaceutique doit être conforme à la réglementation nationale 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

Toute solution de précurseur radiopharmaceutique 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

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Allemagne

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

Flacon de 3 mL : EU/1/24/1852/001
Flacon de 10 mL : EU/1/24/1852/002

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 LE PETIT EMBALLAGE EXTÉRIEUR
CONTENANT EN ACRYLIQUE ENCASTRÉ DANS LE RÉCIPIENT EN PLOMB**

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

Theralugand 40 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique
chlorure de lutécium (^{177}Lu)

2. MODE D'ADMINISTRATION

Destiné au radiomarquage *in vitro*.
Lire la notice avant utilisation.
Ne doit pas être administré directement aux patients.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA (XX h CET / XX h CEST)}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Vol. : {Z} mL
Act. : {Y} GBq/flacon
HCA : {JJ/MM/AAAA (XX h CET / XX h CEST)}

6. AUTRE



Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Allemagne

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON (3 mL, 10 mL)

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

Theralugand 40 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique
chlorure de lutécium (^{177}Lu)

2. MODE D'ADMINISTRATION

Destiné au radiomarquage *in vitro*.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA (XX h CET / XX h CEST)}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Vol. : {Z} mL
Act. : {Y} GBq/flacon
HCA : {JJ/MM/AAAA (XX h CET / XX h CEST)}

6. AUTRE



Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Allemagne

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Theralugand 40 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique chlorure de lutécium (^{177}Lu)

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament combiné avec Theralugand 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 le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise la procédure.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Theralugand et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'utilisation de Theralugand
3. Comment le médicament radiomarqué avec Theralugand est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment Theralugand est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

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

Theralugand n'est pas prévu pour être utilisé seul mais doit être associé à d'autres médicaments (appelés médicaments vecteurs) avant d'être utilisé. Ce processus consistant à attacher un composé radioactif au médicament vecteur est appelé « radiomarquage ».

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

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

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

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

Le médicament radiomarqué avec Theralugand ne doit jamais être utilisé

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

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

Avvertissements et précautions

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

Faites attention avec les médicaments radiomarqués au ^{177}Lu :

- si vous avez des problèmes rénaux ou une maladie hématologique (problèmes au niveau du sang ou des tissus dans lesquels le sang est produit, comme la moelle osseuse). Une exposition plus importante aux rayonnements est possible chez les patients atteints de ces affections, ce qui peut augmenter le risque de survenue de certains effets indésirables (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels). Votre médecin évaluera les bénéfices attendus du médicament en regard des risques potentiels et pourra décider d'interrompre le traitement si certains effets indésirables apparaissent.
- en cas de diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- en cas de diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie), qui sont importantes pour arrêter les saignements
- en cas de 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), appelée pancytopénie, a été décrite chez certains patients.

En cas de pancytopénie, le traitement doit être arrêté.

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 le chlorure de lutécium (^{177}Lu) est utilisé pour radiomarquer des médicaments vecteurs appelés analogues de la somatostatine, utilisés pour traiter des cancers appelés tumeurs neuroendocrines, le médicament vecteur radiomarqué est excrété par les reins. Votre médecin effectuera donc une analyse de sang pour évaluer le fonctionnement de vos reins avant de commencer le traitement et durant celui-ci.

Le traitement par les médicaments radiomarqués au ^{177}Lu pourrait affecter le fonctionnement de votre foie. Dans ce cas, vous pourriez connaître certains des symptômes suivants : coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse), douleurs abdominales (maux de ventre) (en particulier en haut à droite de l'abdomen), nausées (envie de vomir), vomissements, fatigue, perte d'appétit, urines sombres et tendance à saigner ou à avoir des bleus plus facilement que la normale. Votre médecin effectuera une analyse de sang pour contrôler le fonctionnement de votre foie durant le traitement.

Les médicaments vecteurs 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 signalées. Prévenez votre médecin si vous observez un gonflement ou ressentez une douleur au niveau de votre bras.

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

Le traitement par les médicaments radiomarqués au ^{177}Lu peut provoquer un syndrome de lyse tumoral, une affection qui résulte de la destruction rapide des cellules tumorales. Cela peut entraîner des résultats anormaux des analyses de sang, des battements de cœur irréguliers, une insuffisance rénale ou des convulsions dans la semaine qui suit le traitement. Votre médecin fera réaliser des analyses de sang afin de surveiller ce syndrome. Prévenez votre médecin si vous avez des crampes musculaires, une faiblesse musculaire, une confusion ou un essoufflement.

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et médicaments radiomarqués avec Theralugand

Informez votre médecin 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 lutécium (^{177}Lu) 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 en informer votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant de recevoir les médicaments radiomarqués au ^{177}Lu .

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

Si vous êtes enceinte

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

Si vous allaitez

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. Comment le médicament radiomarqué avec Theralugand est-il utilisé

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

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise la procédure déterminera la quantité de médicament radiomarqué au ^{177}Lu à utiliser dans votre situation. Il optera pour la plus faible quantité nécessaire permettant d'obtenir le résultat recherché, en fonction du médicament radiomarqué au ^{177}Lu qui vous sera administré et de l'utilisation à laquelle il est destiné.

Administration du médicament radiomarqué avec Theralugand et déroulement de la procédure
Theralugand ne doit être utilisé qu'en association avec un autre médicament (le médicament vecteur), qui a été spécifiquement développé et autorisé pour une utilisation en association avec le chlorure de lutécium (^{177}Lu) (radiomarquage). Le mode d'administration dépendra du type de médicament vecteur. Veuillez lire la notice de ce médicament.

Durée de l'examen

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

Après l'administration du médicament radiomarqué avec Theralugand

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

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

Étant donné que le médicament radiomarqué au ^{177}Lu est manipulé par un médecin 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, selon les besoins.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation du médicament radiomarqué au ^{177}Lu , demandez plus d'informations au médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise la procédure.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Certains effets indésirables peuvent être graves.

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

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

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

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

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

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

- Un cancer qui progresse rapidement et qui est caractérisé par la présence d'un trop grand nombre de myéloblastes (un type de globule blanc immature) dans la moelle osseuse et le sang (leucémie aiguë myéloblastique)

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

- Crise carcinoïde
La crise carcinoïde est un ensemble de symptômes provoqués par la libération de sérotonine et d'autres substances par des tumeurs carcinoïdes. Les symptômes peuvent inclure : bouffées de chaleur (rougeur du visage), angiomes plans (tache sur la peau due à la dilatation de vaisseaux sanguins), diarrhée, difficultés à respirer, pouls rapide et chute soudaine de la tension artérielle entraînant des vertiges et des étourdissements.

- Syndrome de lyse tumorale
Le syndrome de lyse tumorale est une affection qui survient lorsque des cellules tumorales se rompent et libèrent leur contenu dans la circulation sanguine, ce qui peut endommager certains organes tels que le cœur, les reins et le foie. Les symptômes peuvent inclure : nausées, vomissements, faiblesse, fatigue, crampes musculaires, convulsions ou modifications du débit urinaire.
- Diminution du nombre de globules rouges, de plaquettes et de globules blancs (pancytopénie)

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

Autres effets indésirables éventuels

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

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

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

- Bouche sèche (signalée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate ayant reçu un traitement par le lutécium [^{177}Lu] ; cet effet a été temporaire)

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

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

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin 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 Theralugand est-il conservé

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Il sera conservé dans des locaux appropriés, sous la responsabilité du médecin spécialiste. La conservation des médicaments 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.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Theralugand

- La substance active est le chlorure de lutécium (^{177}Lu).
1 mL de solution stérile contient 40 GBq de chlorure de lutécium (^{177}Lu) à l'heure de calibration pour l'activité (HCA), ce qui correspond au plus à 10 microgrammes de lutécium (^{177}Lu) (sous la forme de chlorure de lutécium).
(GBq : le Gigabecquerel est l'unité de mesure de la radioactivité.)
- L'autre composant est l'acide chlorhydrique dilué.

Comment se présente Theralugand et contenu de l'emballage extérieur

Theralugand est une solution de précurseur radiopharmaceutique. Il se présente sous la forme d'une solution limpide et incolore dans un flacon en verre incolore de type I de 3 mL ou 10 mL, présentant respectivement un fond en forme de V et un fond plat, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et scellé par un opercule serti en aluminium.

Chaque emballage contient 1 flacon placé dans un récipient protecteur en plomb avec un contenant en acrylique encastré et emballé dans une boîte métallique et un carton d'emballage extérieur.

Le volume d'un flacon varie de 1 à 5 mL de solution (soit 4 à 200 GBq à l'HCA). Le volume dépend de la quantité de médicament associé à Theralugand qui est requise pour l'administration par le médecin spécialiste en médecine nucléaire.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Allemagne

Fabricant

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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

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

Veuillez consulter le RCP.