

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lutathera 370 MBq/mL solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 370 MBq de lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotréotide à la date et à l'heure de calibration.

La quantité de radioactivité totale par flacon unidose est de 7 400 MBq à la date et à l'heure de la perfusion. Étant donné que l'activité volumique a été fixée à 370 MBq/mL à la date et à l'heure de calibration, le volume de solution dans le flacon est compris entre 20,5 et 25 mL afin d'obtenir la quantité de radioactivité requise à la date et à l'heure de perfusion.

### Caractéristiques physiques

La demi-vie du lutécium-177 est de 6,647 jours. Le lutécium-177 se désintègre par émission  $\beta^-$  en hafnium-177 stable avec l'émission  $\beta^-$  la plus abondante (79,3 %) présentant une énergie maximum de 0,498 MeV. L'énergie bêta moyenne est d'environ 0,13 MeV. Une faible énergie gamma est émise également, principalement de 113 keV (6,2 %) et 208 keV (11 %).

### Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution contient jusqu'à 0,14 mmol (3,2 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution transparente, incolore à jaunâtre.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Lutathera est indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Instructions de sécurité importantes

Lutathera ne doit être administré que par des personnes autorisées à manipuler des produits radiopharmaceutiques dans un environnement clinique agréé (voir la rubrique 6.6) et après une évaluation du patient par un médecin qualifié.

## Identification du patient

Avant de débiter le traitement par Lutathera, une imagerie des récepteurs de la somatostatine (scintigraphie ou tomographie par émission de positons [TEP]) doit confirmer la surexpression de ces récepteurs dans les tissus tumoraux avec une fixation tumorale au moins aussi élevée que la fixation hépatique normale.

## Posologie

### Adultes

La posologie de Lutathera recommandée chez l'adulte est de 4 perfusions de 7 400 MBq chacune. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 8 semaines ( $\pm$  1 semaine).

Des informations sur les modifications de posologie pour prendre en charge les effets indésirables sévères ou intolérables au médicament sont fournies dans la section correspondante ci-dessous.

### *Solution d'acides aminés*

Afin de protéger la fonction rénale, une solution d'acides aminés contenant de la L-lysine et de la L-arginine doit être administrée par voie intraveineuse pendant 4 heures (voir la composition dans les tableaux 1 et 2). La perfusion de la solution d'acides aminés doit être initiée 30 minutes avant de commencer la perfusion de Lutathera. La perfusion de la solution d'acides aminés et de Lutathera par un accès veineux séparé dans chacun des bras du patient est la méthode préférée. Cependant, si deux lignes d'accès intraveineux ne sont pas possibles à cause du faible capital veineux ou d'une préférence clinique/institutionnelle, la solution d'acides aminés et Lutathera peuvent être perfusés par la même ligne en utilisant un perfuseur à robinet 3 voies, en tenant compte du débit et du maintien de l'accès veineux. La dose de la solution d'acides aminés ne doit pas être diminuée même si une dose réduite de Lutathera est administrée.

Une solution d'acides aminés contenant uniquement de la L-lysine et de la L-arginine dans les quantités spécifiées dans le tableau 1 est considérée comme le produit de choix du fait du volume plus faible à perfuser et de sa plus faible osmolalité.

La solution d'acides aminés peut être préparée selon la composition spécifiée dans le tableau 1 en conformité avec les bonnes pratiques de préparation des produits stériles à l'hôpital.

**Tableau 1 Composition de la solution d'acides aminés préparée**

<b>Composition</b>	<b>Quantité</b>
L-lysine HCl	25 g*
L-arginine HCl	25 g**
Chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour injection, ou eau pour préparations injectables	1 L
*équivalent à 20,0 g de L-lysine	
**équivalent à 20,7 g de L-arginine	

Alternativement, des solutions commerciales d'acides aminés peuvent être utilisées si elles respectent les spécifications indiquées dans le tableau 2.

**Tableau 2 Spécification des solutions commerciales d'acides aminés**

Propriété	Spécification
L-lysine HCl	Entre 18 et 25 g*
L-arginine HCl	Entre 18 et 25 g**
Volume	1 à 2 L
Osmolalité	< 1 200 mOsmol/kg
*équivalent à 14,4-20 g de L-lysine	
**équivalent à 14,9-20,7 g de L-arginine	

#### *Suivi du traitement*

Avant chaque administration et pendant le traitement avec Lutathera, des analyses de laboratoire sont requises pour évaluer l'état du patient et adapter le protocole thérapeutique si nécessaire (activité, intervalle entre les perfusions, nombre de perfusions) (voir tableau 3).

Les analyses de laboratoire minimales à réaliser avant chaque perfusion sont :

- hématologie (hémoglobine [Hb], numération différentielle des globules blancs, numération plaquettaire)
- fonction rénale (créatinine sérique et clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault)
- fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], albumine sérique, international normalised ratio [INR] et bilirubine)

Ces analyses de laboratoire doivent être effectuées au moins une fois 2 à 4 semaines avant l'administration, et une fois juste avant administration. Il est aussi recommandé d'effectuer ces analyses toutes les 4 semaines pendant au moins 3 mois après la dernière perfusion de Lutathera et tous les 6 mois par la suite afin de pouvoir détecter des effets indésirables tardifs potentiels (voir rubrique 4.8). La posologie peut être modifiée si nécessaire selon les résultats de l'analyse (voir tableau 3).

### Modification de la dose

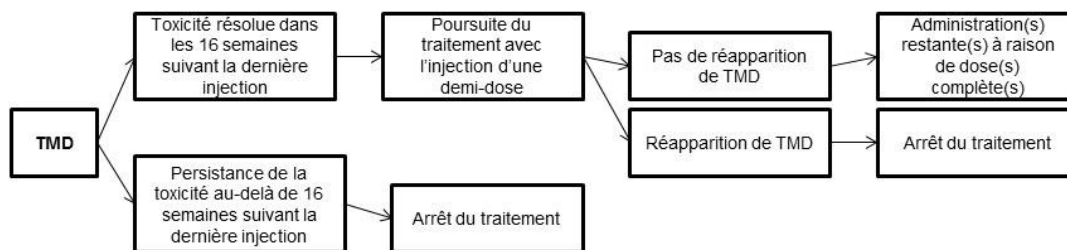
La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables au médicament peut nécessiter une interruption temporaire de la dose (un allongement de l'intervalle entre les doses de 8 semaines à 16 semaines), une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement par Lutathera (voir le tableau 3 et la figure 1).

**Tableau 3 Modifications posologiques recommandées de Lutathera pour les effets indésirables du médicament**

Effet indésirable du médicament	Sévérité de l'effet indésirable du médicament	Modification de dose
Thrombocytopénie	Premier événement de : Grade 2 (plaquettes < 75-50 x 10 <sup>9</sup> /L)  Grade 3 (plaquettes < 50-25 x 10 <sup>9</sup> /L)  Grade 4 (plaquettes < 25 x 10 <sup>9</sup> /L)	Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0 à 1).  Reprendre Lutathera à 3 700 MBq (100 mCi) chez les patients avec une résolution complète ou partielle. Si une dose réduite n'entraîne pas de thrombocytopénie de Grade 2, 3 ou 4, administrer Lutathera à 7 400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante.  Arrêter définitivement Lutathera en cas de thrombocytopénie de Grade 2 ou supérieur nécessitant un intervalle d'administration supérieur à 16 semaines.
	Récidive de Grade 2, 3 ou 4	Arrêter définitivement Lutathera.
Anémie et neutropénie	Premier événement d'anémie : Grade 3 (Hb < 8.0 g/dL); transfusion indiquée  Grade 4 (conséquences potentiellement mortelles)	Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0, 1 ou 2).  Reprendre Lutathera à 3 700 MBq (100 mCi) chez les patients avec une résolution complète ou partielle. Si une dose réduite n'entraîne pas une anémie ou une neutropénie de Grade 3 ou 4, administrer Lutathera à 7 400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante.
	Premier événement de neutropénie : Grade 3 (nombre absolu de neutrophiles [NAN] < 1.0-0.5 x 10 <sup>9</sup> /L)  Grade 4 (NAN < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L)	Arrêter définitivement Lutathera pour une anémie ou une neutropénie de Grade 3 ou supérieur nécessitant un intervalle d'administration supérieur à 16 semaines.
	Récidive de Grade 3 ou 4	Arrêtez définitivement Lutathera.
Toxicité rénale	Premier événement de : • Clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min; calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault sur la base du poids corporel réel, ou  • augmentation de 40 % de la valeur initiale de la créatinine sérique, ou  • diminution de 40 % de la valeur initiale de la clairance de la créatinine; calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault sur la base du poids corporel réel.	Suspendre la dose jusqu'à résolution ou un retour à la valeur initiale.  Reprendre Lutathera à 3 700 MBq (100 mCi) chez les patients avec une résolution ou un retour à la valeur initiale. Si une dose réduite n'entraîne pas de toxicité rénale, administrer Lutathera à 7 400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante.  Arrêter définitivement Lutathera pour une toxicité rénale nécessitant un intervalle d'administration supérieur à 16 semaines.
	Récidive de toxicité rénale	Arrêter définitivement Lutathera.

Hépatotoxicité	Premier événement de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubinémie supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (Grade 3 ou 4), ou</li> <li>• Albuminémie inférieure à 30 g/L avec INR &gt; 1,5</li> </ul>	Suspendre la dose jusqu'à résolution ou un retour à la valeur initiale.  Reprendre Lutathera à 3 700 MBq (100 mCi) chez les patients avec une résolution ou un retour à la valeur initiale. Si une dose réduite de Lutathera n'entraîne pas d'hépatotoxicité, administrer Lutathera à 7 400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante.  Arrêter définitivement Lutathera pour hépatotoxicité nécessitant un intervalle d'administration supérieur à 16 semaines.
	Récidive d'hépatotoxicité	Arrêter définitivement Lutathera.
Toute autre CTCAE* de Grade 3 ou Grade 4 effet indésirable médicamenteux <sup>1</sup>	Premier événement de Grade 3 ou 4	Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0 à 2).  Reprendre Lutathera à 3 700 MBq (100 mCi) chez les patients avec une résolution complète ou partielle. Si une dose réduite n'entraîne pas de toxicité de Grade 3 ou 4, administrer Lutathera à 7 400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante.  Arrêter définitivement Lutathera pour un effet indésirable médicamenteux de Grade 3 ou supérieur nécessitant un intervalle d'administration supérieur à 16 semaines.
	Récidive de Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement Lutathera.
<sup>1</sup> Aucune modification de dose n'est requise pour les toxicités hématologiques de Grade 3 ou de Grade 4 uniquement dues à une lymphopénie. * CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute		

**Figure 1 Aperçu des instructions pour les modifications de doses**



TMD : Toxicité modifiant la dose

D'autres raisons d'envisager une interruption temporaire de Lutathera comprennent la survenue d'une maladie intercurrente (p.ex. une infection des voies urinaires) que le médecin considère comme pouvant augmenter les risques associés à l'administration de Lutathera et qui doit être résolue ou stabilisée pour la reprise du traitement ; ou une chirurgie majeure, auquel cas le traitement doit être suspendu pendant 12 semaines après la date de la chirurgie.

### Populations spécifiques

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus car l'expérience clinique n'a pas mis en évidence de différences dans les réponses entre les patients plus jeunes et plus âgés. Cependant, comme une augmentation du risque d'hématotoxicité a été décrite chez les personnes âgées ( $\geq 70$  ans), un suivi rapproché permettant une adaptation rapide de la dose (TMD) est recommandé dans cette population.

#### *Insuffisance rénale*

Une attention particulière concernant l'activité à administrer aux patients présentant une insuffisance rénale est requise, car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients. Le profil pharmacocinétique et la sécurité du lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotréotide chez les patients présentant une insuffisance rénale initiale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min par la formule de Cockcroft-Gault) ou une insuffisance rénale terminale n'ont pas été étudiés. Le traitement par Lutathera est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min (voir la rubrique 4.3). Le traitement par Lutathera chez les patients avec une clairance de la créatinine initiale  $< 40$  mL/min (utilisant la formule de Cockcroft-Gault) n'est pas recommandé. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux avec une clairance de la créatinine initiale  $\geq 40$  mL/min. Cependant, comme ce médicament est connu pour être principalement excrété par les reins, la fonction rénale doit être contrôlée plus fréquemment pendant le traitement car ces patients peuvent présenter un risque plus élevé de toxicité. Pour des informations complémentaires sur le traitement des patients présentant une toxicité rénale, voir les rubriques 4.2 (tableau 3) et 4.4.

#### *Insuffisance hépatique*

Une attention particulière concernant l'activité à administrer aux patients présentant une insuffisance hépatique est requise car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients. Le profil pharmacocinétique et la sécurité du lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotréotide chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère initiale (bilirubine totale  $> 3$  fois la limite supérieure de la normale, indépendamment du taux d'ASAT) n'ont pas été étudiés. Les patients présentant une insuffisance hépatique initiale avec soit une bilirubine totale  $> 3$  fois la limite supérieure de la normale, soit une albuminémie  $< 30$  g/L et un INR  $> 1,5$  ne doivent être traités par Lutathera qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique initiale légère ou modérée.

Pour des informations complémentaires sur le traitement des patients présentant une hépatotoxicité, voir les rubriques 4.2 (tableau 3) et 4.4.

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Lutathera dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement des TNE-GEP (à l'exception du neuroblastome, du neuroganglioblastome et du phéochromocytome).

### Mode d'administration

Lutathera est destiné à être administré par voie intraveineuse. C'est un produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi, à usage unique seulement.

#### Instructions d'administration

La méthode par gravité, la méthode par pompe à perfusion ou la méthode par pousse-seringue peuvent être utilisées pour l'administration de la dose recommandée. Les professionnels de santé traitants peuvent utiliser d'autres méthodes jugées appropriées et sûres, en particulier lorsqu'une réduction de dose est nécessaire.

En utilisant la méthode par gravité ou celle par pompe à perfusion, Lutathera doit être perfusé directement à partir de son contenant d'origine. Les méthodes par pompe à perfusion et par pousse-seringue doivent être utilisées pour l'administration d'une dose réduite de Lutathera à la suite d'une modification de dose due à un effet indésirable (voir le tableau 3 dans la rubrique 4.2). L'utilisation de la méthode par gravité pour administrer une dose réduite de Lutathera peut entraîner l'administration d'un volume incorrect de Lutathera si la dose n'est pas ajustée avant l'administration. Les précautions en matière de radioprotection doivent être prises en compte quelle que soit la méthode d'administration utilisée (voir rubrique 6.6).

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble de la procédure d'administration de Lutathera :

**Tableau 4 Procédure d'administration de la solution d'antiémétique, d'acides aminés et de Lutathera**

Agents administrés	Heure de départ (min)	Débit de perfusion (mL/h)	Durée
Antiémétique	Au moins 30 minutes avant la solution d'acides aminés	Selon les informations de prescription	Selon les informations de prescription
Solution d'acides aminés, soit préparée extemporanément (1 L) soit achetée dans le commerce (1 à 2 L).	0	250 – 500 selon le volume	4 heures
Lutathera avec chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour injection	30	Jusqu'à 400	30 ± 10 minutes

Pour les instructions sur la méthode de préparation et les méthodes d'administration par voie intraveineuse, voir la rubrique 12.

Pour les recommandations en cas d'extravasation, voir la rubrique 4.4.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse établie ou suspectée, ou lorsque la grossesse n'a pas été exclue (voir la rubrique 4.6).
- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 30 mL/min.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Bénéfice individuel-justification des risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de rayonnements possible nécessaire pour l'obtention d'un effet thérapeutique.

Etant donné le mécanisme d'action et le profil de tolérance de Lutathera, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par Lutathera chez des patients négatifs pour les récepteurs de la somatostatine ou chez des patients avec des lésions viscérales mixtes selon les résultats de l'imagerie des récepteurs de la somatostatine.



## Myélosuppression

En raison du risque d'effets indésirables hématologiques, la numération sanguine doit être surveillée à l'initiation et avant chaque dose de Lutathera pendant le traitement et, en cas de toxicité, jusqu'à résolution (voir rubrique 4.2). Les patients ayant une fonction médullaire altérée et les patients ayant reçu antérieurement une chimiothérapie ou une radiothérapie externe (impliquant plus de 25% de la moelle osseuse) peuvent présenter un risque plus élevé de toxicité hématologique pendant le traitement par Lutathera. Le traitement des patients ayant une fonction hématologique sévèrement altérée avant le début du traitement et pendant le traitement (p.ex. Hb < 4,9 mmol/L ou 8 g/dL, plaquettes < 75 x 10<sup>9</sup>/L, ou leucocytes < 2 x 10<sup>9</sup>/L) n'est pas recommandé sauf si cette altération est uniquement due à une lymphopénie.

## Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë

Des syndromes myélodysplasique (SMD) de survenue tardive et des leucémies aiguës (LA) ont été observés après un traitement par Lutathera (voir rubrique 4.8), apparaissant en moyenne 29 mois (9 – 45) pour le SMD et 55 mois (32 - 125) pour la LA après la première perfusion de Lutathera. L'étiologie de ces néoplasies myéloïdes secondaires liées à la thérapie (t-MNs) n'est pas claire. Des facteurs tels qu'un âge > 70 ans, une altération de la fonction rénale, des cytopénies préexistantes, le nombre de traitements antérieurs, une exposition antérieure à des agents de chimiothérapie (en particulier les agents alkylants) et une radiothérapie antérieure constitueraient des risques potentiels et/ou des facteurs prédictifs du SMD/LA.

## Toxicité rénale

Comme le lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotréotide est presque exclusivement éliminé par le système rénal, il est obligatoire d'administrer simultanément une solution d'acides aminés contenant de la L-lysine et de la L-arginine. Cette solution d'acides aminés contribuera à diminuer la réabsorption du lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotréotide à travers les tubules proximaux, ce qui aura pour conséquence une diminution significative des doses absorbées au niveau du rein (voir rubrique 4.2). Si la perfusion de la solution d'acides aminés concomitante recommandée est délivrée pendant une durée de 4 heures, une réduction moyenne d'environ 47 % de l'exposition du rein aux rayonnements est observée.

Les patients doivent être encouragés à rester hydratés et à uriner fréquemment avant, le jour de l'administration et le jour suivant l'administration de Lutathera (p. ex. 1 verre d'eau toutes les heures).

La fonction rénale, mesurée par la créatinine sérique et la clairance de la créatinine calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault, doit être évaluée avant le début du traitement, pendant le traitement et au moins pendant la première année suivant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Les patients ayant une altération de la fonction rénale à l'initiation ou ayant des anomalies des voies rénales ou urinaires peuvent avoir un risque plus élevé de toxicité due à l'augmentation de l'exposition aux rayonnements (voir rubrique 4.2).

Pour les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min, le risque d'hyperkaliémie transitoire due à la solution d'acides aminés est augmenté et doit être pris en considération (voir Mises en garde et précautions concernant la solution d'acides aminés co-administrée pour la protection rénale).

## Hépatotoxicité

Comme de nombreux patients chez qui le traitement par Lutathera est indiqué présentent des métastases hépatiques, il est fréquent d'observer une fonction hépatique initiale altérée. Les patients ayant des métastases hépatiques ou une insuffisance hépatique avancée préexistante peuvent être exposés à un risque accru d'hépatotoxicité en raison de l'exposition aux radiations. C'est pourquoi il est recommandé de surveiller les transaminases hépatiques (ALAT, ASAT), la bilirubine, l'albumine sérique et l'INR pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

## Hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité (incluant des événements d'angioedème isolés) ont été rapportés depuis la commercialisation chez des patients traités par Lutathera (voir rubrique 4.8). En cas de réactions d'hypersensibilité grave, la perfusion de Lutathera en cours doit être immédiatement interrompue. Des médicaments et un équipement approprié pour prendre en charge ces réactions doivent être disponibles pour une utilisation immédiate.

## Nausées et vomissements

Pour prévenir les nausées et vomissements liés au traitement, un bolus intraveineux d'un médicament antiémétique doit être administré au moins 30 minutes avant le début de la perfusion d'acides aminés pour atteindre la pleine efficacité antiémétique (voir rubrique 4.2).

## Utilisation concomitante d'analogues de la somatostatine

La somatostatine et ses analogues se lient compétitivement aux récepteurs de la somatostatine et peuvent interférer avec l'efficacité de Lutathera (voir rubrique 4.5).

## Crises hormonales neuroendocrines

Des crises liées à la libération excessive d'hormones ou de substances bioactives peuvent survenir suite au traitement par Lutathera. C'est pourquoi, dans certains cas (p.ex. patients dont les symptômes sont peu contrôlés pharmacologiquement), une hospitalisation de nuit doit être envisagée pour garder les patients en observation. En cas de survenue de crises hormonales, les traitements recommandés sont : analogues de la somatostatine à haute dose par voie intraveineuse, hydratation par voie intraveineuse, corticoïdes et correction des désordres électrolytiques chez les patients présentant une diarrhée et/ou des vomissements.

## Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté à la suite d'un traitement par des médicaments contenant du lutécium-177. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale et une masse tumorale importante peuvent présenter un risque accru et doivent être traités avec prudence. La fonction rénale et l'équilibre électrolytique doivent être évalués avant et pendant le traitement.

## Règles de radioprotection

Les patients sous traitement par Lutathera doivent être maintenus à l'écart de leur entourage pendant l'administration et ce, jusqu'à ce que les limites d'émission de rayonnement stipulées dans la législation en vigueur soient atteintes, ce qui demande habituellement 4 - 5 heures après l'administration du médicament. Le professionnel de santé déterminera le moment où le patient peut quitter la zone contrôlée ou l'hôpital, c.-à-d. quand l'exposition de tiers aux rayonnements n'excède pas les seuils réglementaires.

Les patients doivent être encouragés à rester hydratés et à uriner fréquemment avant, le jour de l'administration et le jour suivant l'administration de Lutathera (p.ex. 1 verre d'eau chaque heure) pour faciliter l'élimination. Ils doivent également être encouragés à déféquer chaque jour en utilisant un laxatif si nécessaire. Les urines et les selles doivent être éliminées conformément aux réglementations nationales.

Tant que la peau du patient n'est pas contaminée, comme en cas de fuite du système de perfusion ou en raison d'une incontinence urinaire, la peau et les vomissures ne devraient pas être contaminées par la radioactivité. Cependant, lors des soins standard ou de la conduite d'examen avec des dispositifs médicaux ou autres instruments qui entrent en contact avec la peau (p.ex. électrocardiogramme [ECG]), il est recommandé d'observer des mesures de protection telles que le port de gants, l'installation du matériel/de l'électrode avant le début de la perfusion du produit radiopharmaceutique, le changement du matériel/de l'électrode après la mesure et, finalement, la surveillance de la radioactivité de l'équipement après utilisation.

Avant sa sortie, le patient doit être informé des règles de radioprotection nécessaires pour interagir avec les autres membres du même foyer et la population générale, ainsi que les précautions générales que le patient devra respecter pendant les activités quotidiennes après le traitement (voir le paragraphe suivant et la notice d'information du patient) afin de minimiser l'exposition des autres aux radiations.

Après chaque administration, les recommandations générales suivantes peuvent être envisagées en plus des procédures et réglementations nationales, locales et institutionnelles :

- Le contact rapproché (moins de 1 mètre) avec d'autres personnes doit être limité pendant 7 jours.
- Pour les enfants et/ou les femmes enceintes, le contact rapproché (moins de 1 mètre) doit être limité à moins de 15 minutes par jour pendant 7 jours.
- Les patients doivent dormir dans une chambre séparée pendant 7 jours.
- Les patients doivent dormir dans une chambre séparée des enfants et/ou des femmes enceintes, pendant 15 jours.

#### Mesures recommandées en cas d'extravasation

Porter des gants étanches jetables. La perfusion du médicament doit être immédiatement interrompue et le dispositif d'administration (cathéter, etc.) doit être enlevé. Le médecin spécialiste en médecine nucléaire et le radio-pharmacien doivent être informés.

Conserver tous les matériaux du dispositif d'administration afin de pouvoir mesurer la radioactivité résiduelle et l'activité effectivement administrée, et la dose absorbée doit être déterminée. La zone d'extravasation doit être délimitée à l'aide d'un stylo indélébile et une photo doit être prise, si possible. Il est également recommandé d'enregistrer le temps de l'extravasation ainsi qu'une estimation du volume extravasé.

Pour continuer la perfusion de Lutathera, il est obligatoire d'utiliser un nouveau cathéter et de le placer si possible dans un accès veineux controlatéral.

Aucun médicament supplémentaire ne peut être administré du même côté que celui où l'extravasation est survenue.

Afin d'accélérer la dispersion du produit et pour prévenir sa stagnation dans les tissus, il est recommandé d'augmenter le débit sanguin en élevant le bras affecté. Selon le cas, une aspiration du liquide extravasé, une injection de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou l'application de compresses chaudes ou de coussins chauffants sur le site de perfusion pour accélérer la vasodilatation peuvent être envisagées.

Les symptômes, particulièrement l'inflammation et/ou la douleur, doivent être traités. Selon la situation, le médecin spécialiste en médecine nucléaire doit informer le patient des risques liés aux lésions par extravasation et donner des conseils sur les traitements potentiels et les exigences de suivi nécessaires. La zone d'extravasation doit être surveillée jusqu'à la sortie du patient de l'hôpital. En fonction de sa sévérité, cet événement doit être déclaré comme un effet indésirable.

### Patients incontinents urinaires

Pendant les 2 premiers jours qui suivent l'administration de ce médicament, il convient de prendre des précautions particulières chez les patients incontinents urinaires pour éviter la propagation de contamination radioactive. Ceci comprend en particulier la manipulation de tout matériel potentiellement contaminé par l'urine.

### Patients présentant des métastases cérébrales

Aucune donnée relative à l'efficacité chez les patients présentant des métastases cérébrales n'est disponible. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque doit être réalisé de manière individuelle pour ces patients.

### Néoplasmes malins secondaires

L'exposition aux rayonnements ionisants peut entraîner le développement de cancers et d'anomalies héréditaires. La dose de rayonnement engendrée par l'exposition thérapeutique peut conduire à une incidence plus élevée de cancers et de mutations. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques liés aux rayonnements sont moindres par rapport à ceux résultant de la maladie elle-même.

### Autres patients ayant des facteurs de risque

Les patients ayant l'une des affections ci-dessous sont plus susceptibles de développer des effets indésirables. Par conséquent, il est recommandé de surveiller ces patients plus fréquemment pendant le traitement. Veuillez consulter le tableau 3 de modification de dose en cas de toxicité.

- Métastase osseuse ;
- Radiothérapies métaboliques oncologiques antérieures avec des composés  $^{131}\text{I}$  ou toute autre thérapie utilisant des sources radioactives non blindées ;
- Antécédent d'autres tumeurs malignes sauf si le patient est considéré comme ayant été en rémission depuis au moins 5 ans.

### Contraception chez les hommes et les femmes

Il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 7 mois après la dernière dose de Lutathera (voir rubrique 4.6).

Il doit être conseillé aux patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 mois après la dernière dose de Lutathera (voir rubrique 4.6).

### Mises en garde particulières et précautions concernant la solution d'acides aminés co-administrée pour la protection rénale.

#### Hyperkaliémie

Une augmentation transitoire des taux de potassium sérique peut se produire chez les patients recevant de l'arginine et de la lysine, ces taux reviennent généralement à la normale dans les 24 heures suivant le début de la perfusion de la solution d'acides aminés. Les patients dont la clairance de la créatinine est réduite peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie transitoire (voir « Toxicité rénale » dans la rubrique 4.4).

Les taux de potassium sérique doivent être mesurés avant chaque administration de solution d'acides aminés. En cas d'hyperkaliémie, les antécédents d'hyperkaliémie du patient ainsi que les traitements concomitants doivent être vérifiés. L'hyperkaliémie doit être corrigée en conséquence avant de commencer la perfusion.

En cas d'hyperkaliémie préexistante cliniquement significative, un deuxième contrôle avant la perfusion de la solution d'acides aminés doit confirmer que l'hyperkaliémie a été corrigée avec succès. Le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter les signes et les symptômes d'hyperkaliémie, p.ex. dyspnée, faiblesse, engourdissement, douleur thoracique et manifestations cardiaques (anomalies de la conduction et arythmies cardiaques). Un électrocardiogramme (ECG) doit être effectué avant la sortie du patient.

Les signes vitaux doivent être surveillés pendant la perfusion quel que soit le taux de potassium sérique initial. Les patients doivent être encouragés à rester hydratés et à uriner fréquemment avant, le jour de l'administration et le jour suivant l'administration de Lutathera (p.ex. 1 verre d'eau toutes les heures) pour faciliter l'élimination de l'excès de potassium sérique.

Dans le cas où des symptômes d'hyperkaliémie se développent pendant la perfusion de la solution d'acides aminés, des mesures correctives appropriées doivent être prises. En cas d'hyperkaliémie symptomatique sévère, l'arrêt de la perfusion de la solution d'acides aminés doit être envisagé, en tenant compte du rapport bénéfice/risque de la protection rénale par rapport à l'hyperkaliémie aiguë.

#### Insuffisance cardiaque

En raison des complications cliniques potentielles liées à la surcharge volumique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave de classe III ou classe IV selon la classification NYHA (New York Heart Association), des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de l'arginine et de la lysine. Les patients ayant une insuffisance cardiaque grave de classe III ou IV selon la classification NYHA doivent uniquement être traités après une évaluation rigoureuse des bénéfices/risques, en tenant compte du volume et de l'osmolalité de la solution d'acides aminés.

#### Acidose métabolique

Des acidoses métaboliques ont été observées avec des solutions complexes d'acides aminés administrées dans le cadre de protocoles de nutrition parentérale totale (NPT). Les variations de l'équilibre acido-basique modifient l'équilibre du potassium extracellulaire et intracellulaire et le développement de l'acidose peut être associé à des augmentations rapides du potassium plasmatique.

#### Mises en garde particulières

##### Teneur en sodium

Ce médicament contient jusqu'à 3,5 mmol (81,1 mg) de sodium par flacon, ce qui équivaut à 4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Les précautions liées aux risques environnementaux se trouvent dans la rubrique 6.6.

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

#### Analogues de la somatostatine

La somatostatine et ses analogues se lient de façon compétitive aux récepteurs de la somatostatine et peuvent interférer avec l'efficacité de Lutathera. C'est pourquoi l'administration d'analogues de la somatostatine à longue durée d'action doit être évitée pendant les 30 jours qui précèdent l'administration de ce médicament. Si nécessaire, les patients peuvent être traités avec des analogues de la somatostatine à courte durée d'action jusqu'à 24 heures avant l'administration de Lutathera.

## Glucocorticoïdes

Il existe des preuves que les glucocorticoïdes peuvent induire une régulation négative de l'expression du récepteur de la somatostatine de sous-type 2 (SSTR2). Par conséquent, il convient d'éviter, à titre préventif, l'administration de doses élevées de glucocorticoïdes pendant le traitement par Lutathera. L'expression suffisante du récepteur de la somatostatine chez les patients présentant des antécédents d'utilisation chronique de glucocorticoïdes doit être contrôlée précisément. On ignore si l'utilisation intermittente de glucocorticoïdes pour la prévention des nausées et vomissements pendant l'administration de Lutathera pourrait induire une régulation négative de l'expression des SSTR2. Par mesure de précaution, il convient d'éviter également l'utilisation des glucocorticoïdes en tant que traitement antiémétique préventif. Dans le cas où le traitement administré en prévention des nausées et vomissements avant la perfusion de la solution d'acides aminés s'avère insuffisant, une seule dose de glucocorticoïde peut être utilisée, à condition qu'elle ne soit pas administrée avant l'initiation ou dans l'heure qui suit la fin de la perfusion de Lutathera.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez la femme en âge de procréer, il est important de déterminer si la femme est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas d'incertitude quant à une éventuelle grossesse (absence de règles, règles irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (si elles existent) doivent être envisagées. Il convient d'exclure toute grossesse avant d'utiliser Lutathera en utilisant une méthode de test valide/adéquate.

### Contraception chez les sujets masculins et féminins

Lutathera peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 7 mois après la dernière dose de Lutathera.

Il doit être conseillé aux patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 mois après la dernière dose de Lutathera.

### Grossesse

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été menée avec le lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide.

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également une exposition du fœtus aux rayonnements. L'utilisation de Lutathera est contre-indiquée pendant une grossesse connue ou suspectée ou si une grossesse n'a pas pu être exclue, en raison du risque associé aux rayonnements ionisants (voir rubrique 4.3). Les femmes enceintes doivent être informées du risque pour le fœtus.

### Allaitement

On ignore si le lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité associé à des rayonnements ionisants ne peut être exclu. L'allaitement doit être évité durant le traitement par ce médicament. Si le traitement avec Lutathera est nécessaire pendant l'allaitement, l'enfant doit être sevré.

## Fertilité

Aucune étude chez l'animal n'a été menée pour déterminer les effets du lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide sur la fertilité masculine et féminine. Les rayonnements ionisants du lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide peuvent avoir un effet toxique potentiel sur les gonades femelles et mâles. Une consultation génétique est recommandée si le patient souhaite avoir des enfants après le traitement. La cryopréservation de sperme ou des ovules avant le traitement peut être envisagée en tant qu'option pour les patients.

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

Lutathera n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, l'état général du patient et la possibilité de réactions indésirables au traitement doivent être pris en compte avant d'entamer ces actions.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité général de Lutathera se base sur des données groupées de patients ayant participé à des études cliniques (NETTER-1 phase III et Erasmus phase I/II patients néerlandais) et à des programmes d'usage compassionnel.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients recevant le traitement par Lutathera étaient les nausées et les vomissements qui se produisaient au début de la perfusion respectivement chez 58,9 % et 45,5 % des patients. La relation de causalité entre les nausées/vomissements et Lutathera est difficile à déterminer en raison de l'effet émétisant de la solution d'acides aminés administrée de façon concomitante pour protéger les reins.

Compte tenu de la toxicité de Lutathera sur la moelle osseuse, les effets indésirables les plus probables étaient liés à la toxicité hématologique : thrombopénie (25 %), lymphopénie (22,3 %), anémie (13,4 %), pancytopénie (10,2 %).

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

Lors de l'analyse finale de NETTER-1, après une durée médiane de suivi de 76 mois dans chaque bras de l'étude, le profil de sécurité est resté cohérent avec ce qui avait été rapporté précédemment.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 5 selon leur fréquence et par classement des systèmes organiques de MedDRA. Les fréquences sont classées comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 5 Fréquence des effets indésirables signalés dans les études cliniques et au cours de la surveillance post-commercialisation**

Classification système-organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<b>Infections et infestations</b>			Conjonctivite Infection des voies respiratoires Cystite Pneumonie Zona herpétique Zona herpétique ophtalmique Grippe Infections à staphylocoques Bactériémies à streptocoques	
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>		Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (syndrome myélodysplasique)	Leucémie myéloïde aiguë Leucémie aiguë Leucémie myélomonocytaire chronique	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Thrombocytopénie <sup>2</sup> Lymphopénie <sup>3</sup> Anémie <sup>4</sup> Pancytopenie	Leucopénie <sup>5</sup> Neutropénie <sup>6</sup>	Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée Anémie néphrogénique Insuffisance médullaire Purpura thrombocytopénique	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité	Angioedème
<b>Affections endocriniennes</b>		Hypothyroïdisme secondaire	Hypothyroïdie Diabète sucré Crise carcinoïde Hyperparathyroïdie	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Diminution de l'appétit	Hyperglycémie Déshydratation Hypomagnésémie Hyponatrémie	Hypoglycémie Hypernatrémie Hypophosphatémie Syndrome de lyse tumorale Hypercalcémie Hypocalcémie Hypoalbuminémie Acidose métabolique	
<b>Affections psychiatriques</b>		Troubles du sommeil	Anxiété Hallucinations Désorientation	
<b>Affections du système nerveux</b>		Étourdissements Dysgueusie Céphalée <sup>10</sup> Léthargie Syncope	Fourmillements Encéphalopathie hépatique Paresthésie Parosmie Somnolence Compression médullaire	
<b>Affections oculaires</b>			Troubles oculaires	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Vertiges	
<b>Affections cardiaques</b>		Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	Fibrillation auriculaire Palpitations Infarctus du myocarde Angine de poitrine Choc cardiogénique	
<b>Affections vasculaires</b>		Hypertension <sup>7</sup> Rougisement Bouffées de chaleur Hypotension	Vasodilatation Extrémités froides Pâleur Hypotension orthostatique Phlébite	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée	Douleur oro-pharyngée Épanchement pleural Augmentation des expectorations Sensation d'asphyxie	



<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées Vomissements	Distension abdominale Diarrhée Douleur abdominale Constipation Douleur abdominale haute Dyspepsie Gastrite	Bouche sèche Flatulences Ascite Douleur gastrointestinale Stomatite Hématochézie Inconfort abdominal Obstruction intestinale Colite Pancréatite aiguë Rectorragie Méléna Douleur abdominale basse Hématémèse Ascite hémorragique Iléus	
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Hyperbilirubinémie <sup>9</sup>	Baisse des enzymes pancréatiques Atteinte hépatocellulaire Cholestase Congestion hépatique Insuffisance hépatique	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Alopécie	Éruption cutanée Sécheresse cutanée Gonflement du visage Hyperhidrose Prurit généralisé	
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		Douleur musculosquelettique <sup>8</sup> Spasmes musculaires		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Insuffisance rénale aiguë Hématurie Insuffisance rénale Protéinurie	Leucocyturie Incontinence urinaire Diminution de la filtration glomérulaire Trouble rénal Insuffisance rénale aiguë de cause pré-rénale Atteinte rénale	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue <sup>1</sup>	Réactions au site d'injection <sup>11</sup> Œdème périphérique Douleur au site d'administration Frissons Symptômes grippaux	Masse au site d'injection Inconfort dans la poitrine Douleur dans la poitrine Fièvre Malaise Douleur Décès Sensation anormale	
<b>Investigations</b>		Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de GGT* Augmentation de ALAT** Augmentation de ASAT*** Augmentation de ALP**** sanguine	Baisse du potassium sérique Augmentation de l'urée sanguine Augmentation de l'hémoglobine glycosylée Baisse de l'hématocrite Protéinurie Perte de poids Augmentation des concentrations sériques de créatine-phosphokinase Augmentation des concentrations sériques de lactico-déshydrogénase Augmentation des catécholamines dans le sang Augmentation de la protéine C-réactive	
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>			Fracture de la clavicule	

<b>Actes médicaux et chirurgicaux</b>		Transfusion	Drainage de la cavité abdominale Dialyse Pose d'une sonde gastrique Pose de stent Drainage d'abcès Prélèvement de moelle osseuse Polypectomie	
<b>Caractéristiques socio-environnementales</b>			Handicap physique	

<sup>1</sup> Inclut asthénie et fatigue

<sup>2</sup> Inclut thrombocytopénie et diminution de la numération plaquettaire

<sup>3</sup> Inclut lymphopénie et diminution de la numération lymphocytaire

<sup>4</sup> Inclut anémie et diminution de l'hémoglobine

<sup>5</sup> Inclut leucopénie et diminution du nombre de globules blancs

<sup>6</sup> Inclut neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles

<sup>7</sup> Inclut hypertension et crises hypertensives

<sup>8</sup> Inclut arthralgie, douleur au niveau des extrémités, douleur dorsale, douleurs osseuses, douleur du flanc, douleur thoracique musculosquelettique et douleur de la nuque

<sup>9</sup> Inclut augmentation de la bilirubine sérique et hyperbilirubinémie

<sup>10</sup> Inclut maux de tête et migraine

<sup>11</sup> Inclut réaction au site d'injection, hypersensibilité au site d'injection, induration au site d'injection, gonflement au site d'injection

\*Gamma-glutamyltransférase

\*\*Alanine aminotransférase

\*\*\*Aspartate aminotransférase

\*\*\*\*Phosphatase alcaline

## Description de certains effets indésirables

### Myélosuppression

D'une façon générale, une toxicité médullaire légère/modérée (myélo-/hématotoxicité) s'est manifestée par des diminutions réversibles/transitoires de la numération des cellules sanguines affectant toutes les lignées (cytopénies de toutes combinaisons, c.-à-d. pancytopenies, bicytopénies, monocytopenies isolées – anémies, neutropénies, lymphocytopénies et thrombocytopenies). Bien qu'une diminution significative des cellules B sélectives ait été observée, aucune augmentation du taux de complications infectieuses n'est survenue après une radiothérapie interne vectorisée (RIV). Des cas de pathologies hématologiques irréversibles, telles que des tumeurs sanguines précancéreuses et malignes (c.-à-d. syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës myéloïdes, respectivement) ont été signalées après le traitement par Lutathera.

Dans l'étude NETTER-1, le nadir plaquettaire s'est produit à une médiane de 5,1 mois suivant la première dose. Sur les 59 patients ayant développé une thrombocytopenie, 68 % ont eu un retour de leurs plaquettes à leur valeur initiale ou à des taux normaux. Le délai médian de récupération plaquettaire était de 2 mois. Quinze sur dix-neuf patients chez qui la récupération plaquettaire n'a pas été documentée avaient une numération plaquettaire post-nadir.

### Toxicité rénale

Le lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotréotide est excrété par le rein.

La détérioration progressive de la fonction de filtration glomérulaire démontrée dans les études cliniques confirme que la néphropathie liée à Lutathera est une maladie rénale chronique qui se développe progressivement au cours des mois ou des années suivant l'exposition. Une évaluation individuelle bénéfice/risque est recommandée avant un traitement par Lutathera chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Pour plus d'informations, consultez les rubriques 4.2 (tableau 3 et la sous-rubrique « Insuffisance rénale ») et 4.4. L'utilisation de Lutathera est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir rubrique 4.3).

### Crises hormonales neuroendocrines

Des crises hormonales liées à la libération de substances bioactives (probablement dues à la lyse des cellules tumorales neuroendocriniennes) ont été rarement observées et étaient résolues après un traitement médical adéquat (voir rubrique 4.4).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

Le surdosage est improbable avec Lutathera car ce médicament est fourni sous forme de produit à dose unique et prêt à l'emploi, contenant une quantité déterminée de radioactivité et est administré par des personnes autorisées à manipuler des produits radiopharmaceutiques après l'évaluation du patient par un médecin qualifié. En cas de surdosage, on peut s'attendre à une augmentation de fréquence des effets indésirables liés à la radiotoxicité.

En cas de surexposition aux rayonnements lors de l'administration de Lutathera, la dose absorbée par le patient doit être réduite en favorisant autant que possible la décroissance du radionucléide de l'organisme par des mictions fréquentes ou par une diurèse forcée et par une hydratation renforcée pendant les 48 premières heures qui suivent la perfusion. Il peut être utile d'estimer la dose efficace qui a été appliquée.

Les tests de laboratoire suivants doivent être effectués toutes les semaines, pendant les 10 semaines qui suivent le surdosage :

- surveillance hématologique : numération différentielle des globules blancs, plaquettes et hémoglobine
- surveillance biochimique : créatinine sérique et glycémie.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques thérapeutiques, Autres produits radiopharmaceutiques thérapeutiques, code ATC : V10XX04

#### Mécanisme d'action

Le lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotrétotide a une haute affinité pour les récepteurs de la somatostatine de sous-type 2 (SSTR2). Il se lie aux cellules malignes qui surexpriment SSTR2.

Le lutécium-177 est un radionucléide émetteur  $\beta^-$  avec pénétration maximum dans les tissus de 2,2 mm (moyenne de pénétration de 0,67 mm), entraînant la mort des cellules tumorales ciblées tout en ayant un effet limité sur les cellules voisines saines.

#### Effets pharmacodynamiques

À la concentration utilisée (environ 10  $\mu\text{g/mL}$  au total, à la fois pour les formes libre et radiomarquée), le peptide oxodotrétotide n'exerce pas d'effet pharmacologique significatif.

## Efficacité et sécurité cliniques

### NETTER-1

L'étude de phase III NETTER-1 était une étude stratifiée, multicentrique, ouverte, randomisée, avec groupe parallèle comparateur, comparant le traitement avec Lutathera (4 doses de 7 400 MBq, une dose toutes les 8 semaines [ $\pm 1$  semaine]) en administration concomitante avec une solution d'acides aminés et meilleurs soins de support (octréotide à libération prolongée [LAR] 30 mg après chaque dose de Lutathera et toutes les 4 semaines après la fin du traitement par Lutathera pour le contrôle des symptômes, remplacé par de l'octréotide à courte durée d'action dans l'intervalle de 4 semaines avant l'administration de Lutathera) à une dose élevée d'octréotide LAR (60 mg toutes les 4 semaines) chez les patients présentant des tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen, inopérables, progressives, positives en imagerie des récepteurs de la somatostatine. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée par les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST v1.1), basée sur une évaluation en aveugle par un comité de relecture indépendant. Les critères d'efficacité secondaires incluaient le taux de réponse objectif (TRO), la survie globale (SG), le temps avant progression tumorale (TPT), la sécurité et la tolérance du médicament et la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

Lors de l'analyse primaire, 229 patients ont été randomisés pour recevoir soit Lutathera (n = 116) soit une dose élevée d'octréotide LAR (n = 113). Les caractéristiques démographiques et initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les bras de traitement avec un âge médian de 64 ans et un taux de 82,1 % de caucasiens par rapport à la population totale.

Lors de l'analyse primaire de la SSP (date limite le 24 juillet 2015), le nombre de progressions confirmées de la maladie ou de décès était de 21 dans le bras Lutathera et de 70 dans le bras octréotide LAR à dose élevée (tableau 6). La SSP différait de manière significative ( $p < 0,0001$ ) entre les bras de traitement. La SSP médiane pour le bras Lutathera n'était pas encore atteinte à la date limite, tandis que la SSP médiane pour le bras octréotide LAR à dose élevée était de 8,5 mois. Le « hazard ratio » (HR) pour le bras Lutathera par rapport au bras octréotide LAR à dose élevée était de 0,18 (IC 95 % : 0,11 ; 0,29), ce qui représente une réduction de 82 % du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur du bras Lutathera.

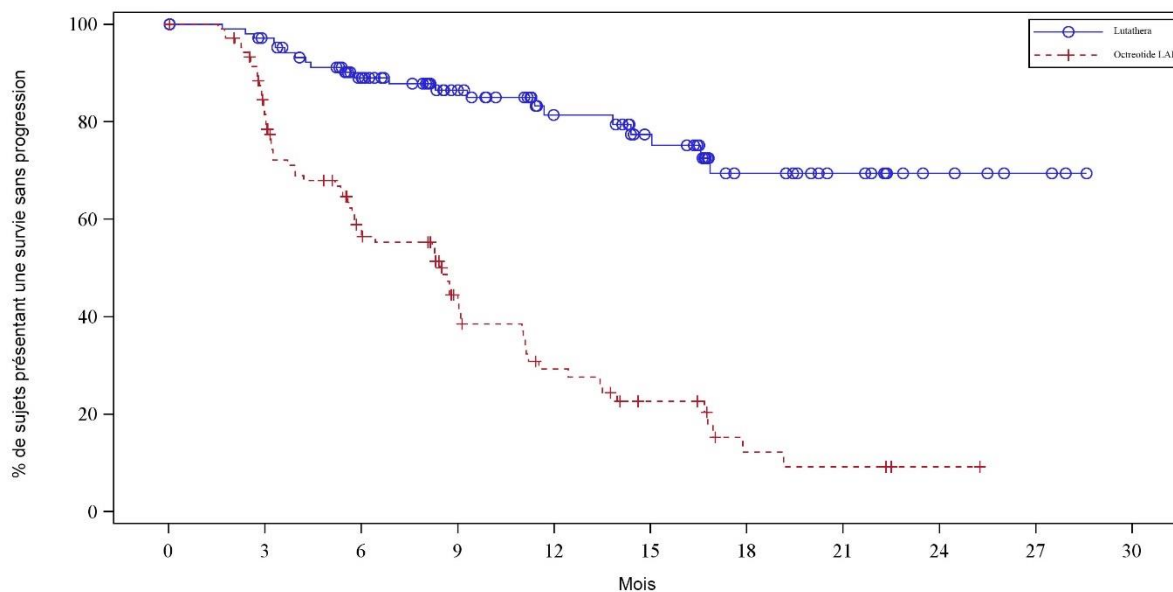
**Tableau 6** SSP observée dans le cadre de l'étude de phase III NETTER-1 chez les patients avec tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite le 24 juillet 2015 (jeu d'analyse complet [JAC], N=229)

	Traitement	
	Lutathera et octréotide LAR	Octréotide LAR à dose élevée
N	116	113
Patients présentant des événements	21	70
Patients exclus	95	43
Médiane en mois (IC 95 %)	Non atteint	8,5 (5,8 ; 9,1)
Valeur p du Log-rank test	< 0,0001	
Hazard ratio (IC 95 %)	0,177 (0,108 ; 0,289)	

N : nombre de patients, IC : indice de confiance.

Le graphique de Kaplan-Meier de SSP pour le jeu d'analyse complet (JAC) à la date limite du 24 juillet 2015 est présenté à la Figure 2.

**Figure 2** Courbes de Kaplan-Meier de la SSP pour les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite le 24 juillet 2015 (étude de phase III NETTER-1 ; JAC, N=229)



À la date limite de l'analyse statistique post-hoc (date limite le 30 juin 2016) comprenant deux patients randomisés supplémentaires (N=231), le nombre de progressions confirmées de la maladie ou de décès était de 30 dans le bras Lutathera et de 78 dans le bras octréotide LAR à dose élevée (tableau 7). La SSP différait de manière significative ( $p < 0,0001$ ) entre les bras de traitement. La SSP médiane pour le bras Lutathera était de 28,4 mois, tandis que la SSP médiane pour le bras octréotide LAR à dose élevée était de 8,5 mois. Le « hazard ratio » pour le bras Lutathera par rapport au bras octréotide LAR à dose élevée était de 0,21 (IC 95 % : 0,14 ; 0,33), ce qui représente une réduction de 79 % du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur du bras Lutathera.

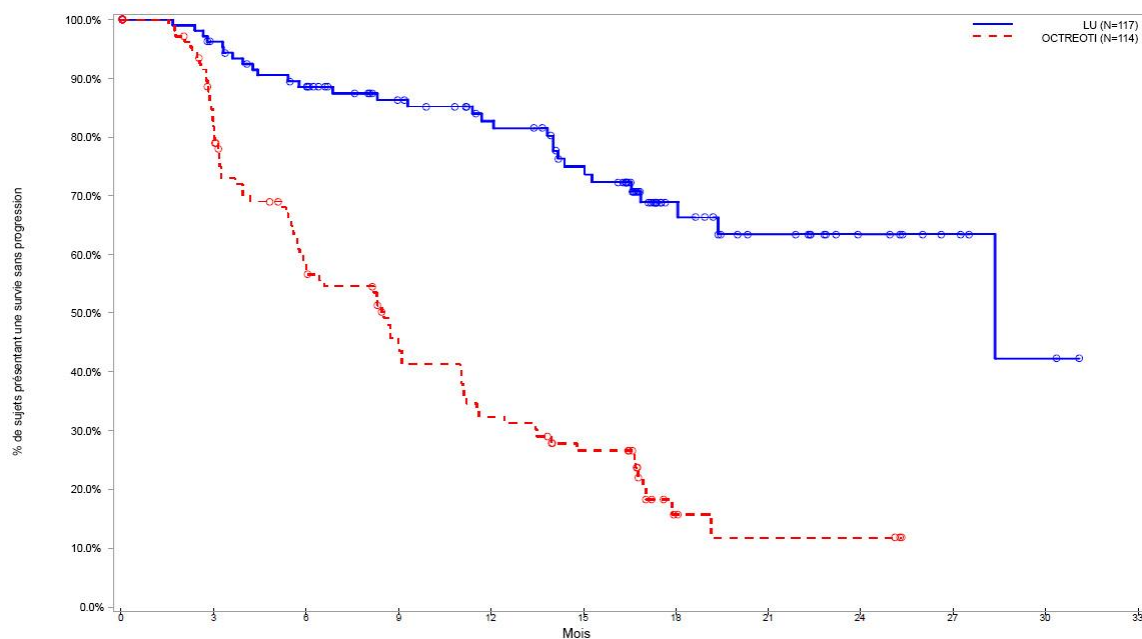
**Tableau 7** SSP observée dans le cadre de l'étude de phase III NETTER-1 chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite du 30 juin 2016 (JAC, N=231)

	Traitement	
	Lutathera et octréotide LAR	Octréotide LAR à dose élevée
N	117	114
Patients présentant des événements	30	78
Patients exclus	87	36
Médiane en mois (IC 95 %)	28,4 (28,4 ; NE)	8,5 (5,8 ; 11,0)
Valeur p du Log-rank test	< 0,0001	
Hazard ratio (IC 95 %)	0,214 (0,139 ; 0,330)	

N : nombre de patients, IC : indice de confiance.

Le graphique de Kaplan-Meier de la SSP pour le JAC à la date limite du 30 juin 2016 est présenté à la Figure 3.

**Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier de la SSP pour les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite du 30 juin 2016 (étude de phase III NETTER-1 ; JAC, N=231)**

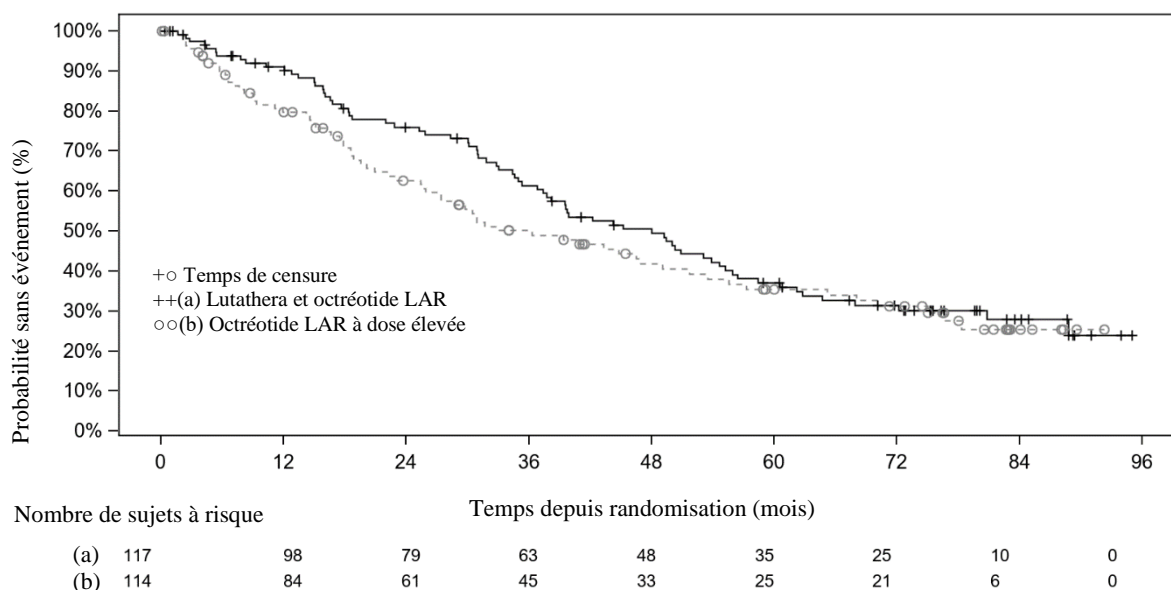


Lors de l'analyse intermédiaire de la SG (date limite le 24 juillet 2015), il y avait 17 décès dans le bras Lutathera et 31 décès dans le bras octréotide LAR à dose élevée, donnant un HR de 0,459 (IC 99,9915 % : 0,140 ; 1,506) en faveur du bras Lutathera. La SG médiane n'était pas encore atteinte dans le bras Lutathera à la date limite, alors qu'elle était de 27,4 mois dans le bras octréotide LAR à dose élevée. Les résultats intermédiaires de SG n'ont pas atteint de signification statistique. Une mise à jour réalisée environ un an plus tard (date limite le 30 juin 2016) comprenant deux patients randomisés supplémentaires (N=231) a montré une tendance similaire, avec 28 décès dans le bras Lutathera et 43 décès dans le bras octréotide LAR à dose élevée, donnant un HR de 0,536 en faveur du bras Lutathera. La SG médiane n'était toujours pas atteinte dans le bras Lutathera à la date limite, alors qu'elle était de 27,4 mois dans le bras octréotide LAR à dose élevée.

Lors de l'analyse finale de la SG, qui s'est produit 5 ans après que le dernier patient ait été randomisé (N=231, date limite le 18 janvier 2021), la durée de suivi médiane était de 76 mois dans chaque bras d'étude. Il y avait 73 décès dans le bras Lutathera (62,4 %) et 69 décès dans le bras octréotide LAR à dose élevée (60,5 %), donnant un HR de 0,84 (IC 95 % : 0,60 ; 1,17 ; test de Log-rank non stratifié  $p=0,3039$ , bilatérale) en faveur du bras Lutathera. La SG médiane était prolongée d'une durée cliniquement pertinente de 11,7 mois chez les patients randomisés dans le bras Lutathera par rapport aux patients randomisés dans le bras octréotide LAR à dose élevée, avec une SG médiane de 48,0 mois (IC 95 % : 37,4 ; 55,2) et 36,3 mois (IC 95 % : 25,9 ; 51,7), respectivement. Les résultats finaux de SG n'ont pas atteint de signification statistique. Dans le bras octréotide LAR à dose élevée, 22,8 % des patients ont reçu une radiothérapie ultérieure (incluant le lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotréotide) dans les 24 mois suivant la randomisation, et 36 % des patients avaient reçu une radiothérapie ultérieure avant la date limite de l'analyse finale de la SG ; ce qui, avec d'autres facteurs, peut avoir influencé la SG dans ce sous-ensemble de patients.

Le graphique de Kaplan-Meier de la SG pour le JAC à la date limite du 18 janvier 2021 est présenté à la Figure 4.

**Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier de la SG pour les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite du 18 janvier 2021 (étude de phase III NETTER-1 ; JAC, N=231)**



En présence de risques non proportionnels, une analyse de sensibilité supplémentaire (Temps de survie moyen restreint) a été réalisée lors de l'analyse finale de la SG pour estimer davantage l'effet du traitement (tableau 8). A 60 mois après randomisation, le bénéfice moyen de SG était plus long de 5,1 mois (IC 95 % : -0,5 ; 10,7) dans le bras Lutathera par rapport au bras octréotide LAR à dose élevée.

**Tableau 8 SG par temps de survie moyen restreint (TSMR) observé dans l'étude de phase III NETTER-1 chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen (JAC, N=231)**

		<b>Lutathera et octréotide LAR N=117</b>	<b>Octréotide LAR à dose élevée N=114</b>
24 mois	Décès, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	TSMR (IC 95 %)	21,2 (20,2 ; 22,3)	19,3 (18,0 ; 20,7)
	Différence (IC 95 %)	1,9 (0,1 ; 3,6)	
36 mois	Décès, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	TSMR (IC 95 %)	29,7 (27,7 ; 31,6)	26,0 (23,7 ; 28,3)
	Différence (IC 95%)	3,7 (0,7 ; 6,7)	
48 mois	Décès, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	TSMR (IC 95 %)	36,2 (33,4 ; 39,0)	31,5 (28,3 ; 34,8)
	Différence (IC 95%)	4,6 (0,3 ; 8,9)	
60 mois	Décès, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	TSMR (IC 95 %)	41,2 (37,6 ; 44,9)	36,1 (31,9 ; 40,4)
	Différence (IC 95 %)	5,1 (-0,5 ; 10,7)	

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) a été évaluée à l'aide du questionnaire de la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30) (instrument générique) et de son module tumeur neuroendocrine (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Les résultats indiquent une amélioration de la qualité de vie globale liée à la santé dans le monde jusqu'à la semaine 84, pour les patients dans le bras de traitement par Lutathera par rapport aux patients dans le bras octréotide LAR à dose élevée.

### ERASMUS

L'étude Erasmus de phase I/II était une étude ouverte monocentrique à bras unique pour évaluer l'efficacité de Lutathera (4 doses de 7 400 MBq chacune, une dose toutes les 8 semaines) en administration concomitante avec une solution d'acide aminés chez des patients présentant des tumeurs positives en imagerie des récepteurs de la somatostatine. L'âge médian des patients recrutés dans l'étude était 59 ans. La majorité des patients étaient néerlandais (811), les autres (403) résidents de différents pays européens et non européens. La principale analyse portait sur 811 patients néerlandais avec différents types de tumeurs neuroendocrines (TNE) positives en imagerie des récepteurs de la somatostatine. Le taux de réponse objective TRO (comprenant les réponses complètes [RC] et les réponses partielles [RP] selon les critères RECIST) et la durée de réponse (DR) pour le jeu d'analyse complet JAC de la population néerlandaise avec TNE gastroentéropancréatiques (GEP) et TNE bronchiques (360 patients) ainsi que par type de tumeur sont présentés au tableau 9.

**Tableau 9 Meilleure réponse, TRO et DR observés dans l'étude Erasmus de phase I/II chez des patients néerlandais souffrant de TNE-GEP et bronchiques, (JAC, N=360)**

Type de tumeurs	N	RC		RP		MS		TRO			DdR (mois)			
		n	%	n	%	N	%	n	%	IC 95 %	Médiane	IC 95 %		
Toutes TNE*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	16,3	12,2	17,8
Bronchique	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Pancréatique	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Intestin antérieur**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Intestin moyen	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Intestin postérieur	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ; TRO = Taux de réponse objectif (RC+RP) ; DdR = Durée de réponse  
\*Inclut les parties antérieure, moyenne et postérieure du tube digestif ; \*\*TNE du tube digestif antérieur autres que bronchiques et pancréatiques

La SSP et la SG pour le JAC de la population néerlandaise souffrant de TNE-GEP et bronchiques ainsi que par type de tumeur sont présentées au tableau 10.

**Tableau 10 SSP et SG observées dans l'étude Erasmus de phase I/II chez des patients néerlandais souffrant de TNE-GEP et bronchiques, (JAC, N=360)**

	N	SSP Temps (mois)			SG Temps (mois)		
		Médiane	IC 95 %		Médiane	IC 95 %	
Toutes TNE*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronchique	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancréatique	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Intestin antérieur**	12	43,9	10,9	ND	NA	21,3	ND
Intestin moyen	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Intestin postérieur	13	29,4	18,9	35,0	NA	ND	ND

SSP = survie sans progression ; SG = survie globale ; ND = non détectée ; NA = non atteinte  
\*Inclut les parties antérieure, moyenne et postérieure du tube digestif ; \*\*TNE du tube digestif antérieur autres que bronchiques et pancréatiques



Dans l'étude Erasmus de phase I/II, 188 patients (52 %) ont reçu et 172 (48 %) n'ont pas reçu l'administration concomitante d'octréotide LAR pendant leur traitement par Lutathera. Aucune différence significative en termes de SSP n'a été observée entre le sous-groupe de patients qui n'a pas reçu l'octréotide LAR (25,4 mois [IC 95 %, 22,8 ; 30,6]) et le sous-groupe de patients qui a reçu le traitement concomitant par l'octréotide LAR (30,9 mois [IC 95 %, 25,6 ; 34,8]) (p=0,747).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lutathera dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le traitement de TNE-GEP (excluant neuroblastome, neuroganglioblastome et phéochromocytome) (voir la rubrique 4.2 pour des informations concernant l'utilisation pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

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

### Distribution

Afin de déterminer l'étendue de la fixation aux protéines plasmatiques du composé non radioactif (lutécium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide), une analyse a été effectuée sur du plasma humain et a mis en évidence qu'environ 50 % du composé est lié aux protéines plasmatiques.

La transchélation du lutécium-177 à partir du lutécium ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide dans les protéines sériques n'a pas été observée.

### Fixation aux organes

Quatre heures après l'administration, la distribution du lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide montre une fixation rapide dans les reins, les lésions tumorales, le foie et la rate ; et, chez certains patients, dans la glande pituitaire et la thyroïde. L'administration concomitante d'une solution d'acides aminés diminue la fixation rénale, ce qui augmente l'élimination de la radioactivité (voir rubrique 4.4). Les études de biodistribution montrent que le lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide est rapidement éliminé du sang.

### Biotransformation

D'après l'analyse d'échantillons d'urine de 20 patients de la sous-étude de dosimétrie, pharmacocinétique et ECG de l'étude de phase III NETTER-1, il est démontré que le lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide est faiblement métabolisé et est excrété principalement sous forme de composé intact par voie rénale.

Les analyses de chromatographie liquide haute performance (HPLC) effectuées sur les échantillons d'urine recueillis jusqu'à 48 heures après la perfusion ont montré un lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide inchangé proche de 100 % dans la plupart des échantillons analysés (avec la valeur la plus faible étant supérieure à 92 %), indiquant que le composé est éliminé dans l'urine principalement sous forme de composé intact.

Ces résultats confirment ceux observés précédemment dans l'étude de phase I/II Erasmus, au cours de laquelle l'analyse HPLC d'échantillons d'urine recueillis 1 heure après l'administration de lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide chez un patient recevant 1,85 MBq de lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide a mis en évidence que celui-ci était excrété en majeure partie (91 %) sous forme inchangée.

Ces résultats sont corroborés par des données de métabolisme *in vitro* dans les hépatocytes de l'Homme, du chien et du rat, à l'intérieur desquels aucune dégradation métabolique de lutécium (<sup>175</sup>Lu) oxodotrétotide n'a été observée.

### Élimination

Sur la base des données recueillies pendant les études Erasmus de phase I/II et NETTER-1 de phase III, le lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotrétotide est éliminé principalement par excrétion rénale : environ 60 % du médicament est éliminé dans les urines en 24 heures et environ 65 % dans les 48 heures qui suivent l'administration.

### Personnes âgées

Le profil pharmacocinétique chez les patients âgés (≥ 75 ans) n'a pas été établi. Aucune donnée n'est disponible.

### Evaluation *in vitro* du potentiel d'interaction

#### Interaction basée sur le métabolisme et le transporteur

L'absence d'inhibition ou d'induction significative des enzymes CYP450 humaines et l'absence d'interaction spécifique avec la glycoprotéine P (transporteur d'efflux) ou les transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 et BCRP dans les études précliniques suggèrent que Lutathera présente une faible probabilité d'induire des interactions significatives métaboliques ou médiées par des transporteurs.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études toxicologiques réalisées chez le rat ont démontré qu'une seule injection intraveineuse atteignant 4 550 MBq/kg était bien tolérée, aucun décès n'a été observé. Lors du test du composé froid (lutécium non radioactif (<sup>175</sup>Lu) oxodotrétotide) en une seule injection intraveineuse sur des rats et des chiens à des doses atteignant 20 000 µg/kg (rats) et 3 200 µg/kg (chiens), le composé froid (lutécium (<sup>175</sup>Lu) oxodotrétotide non radioactif) a été bien toléré chez les deux espèces, aucun décès n'a été observé. Aucune toxicité avec 4 administrations répétées, une fois toutes les 2 semaines, de 1 250 µg/kg de composé froid chez le rat et 80 µg/kg chez le chien n'a été observée. Ce médicament n'est pas conçu pour une administration régulière ou continue.

Les études de mutagénicité et de carcinogénicité à long terme n'ont pas été réalisées. Des données non cliniques sur le composé froid (lutécium non radioactif (<sup>175</sup>Lu) oxodotrétotide) issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie après administrations répétées et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide acétique  
Acétate sodique  
Acide gentisique  
Acide ascorbique  
Acide diéthylène triamine penta acétique (DTPA)  
Chlorure de sodium  
Hydroxyde de sodium  
Eau pour injection

## **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

## **6.3 Durée de conservation**

72 heures à partir de la date et de l'heure de calibration.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger des radiations ionisantes (blindage de plomb).

La conservation des médicaments radiopharmaceutiques doit s'effectuer conformément aux réglementations nationales relatives aux substances radioactives.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon incolore, transparent en verre de type I, fermé avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyle et un scellement en aluminium.

Chaque flacon contient un volume compris entre 20,5 à 25,0 mL de solution, correspondant à une activité de 7 400 MBq à la date et à l'heure de perfusion.

Le flacon est enfermé dans un récipient en plomb assurant le blindage.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

À usage unique seulement.

### Mises en garde générales

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

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

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

Si, à un moment quelconque lors de la préparation du médicament, l'intégrité du récipient ou du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'exposition des opérateurs aux rayonnements. Un blindage adéquat est obligatoire.

Il est nécessaire de porter des gants étanches et de respecter les techniques aseptiques adaptées lorsque vous utilisez le médicament.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les fuites urinaires, les vomissements, etc. Des mesures de protection contre les rayonnements doivent donc être prises, conformément aux réglementations nationales.

Il est probable que cette préparation induise une dose de rayonnement relativement élevée chez la plupart des patients. L'administration de 7 400 MBq peut induire un risque environnemental significatif.

Ceci pourrait concerner les autres personnes vivant dans le même foyer que les individus subissant le traitement ou la population générale selon le niveau d'activité administré. Par conséquent, les règles de radioprotection doivent être respectées (voir rubrique 4.4). Afin d'éviter toute contamination, des précautions adaptées concernant l'activité éliminée par les patients doivent être prises en conformité avec les réglementations nationales.

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

Le lutécium-177 pour Lutathera peut être préparé en utilisant deux sources différentes de nucléides stables (soit le lutécium-176 ou l'ytterbium-176), ce qui entraîne une gestion différente des déchets. L'utilisateur doit consulter la documentation qui a été fournie avant d'utiliser Lutathera, pour garantir une gestion appropriée des déchets.

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

Advanced Accelerator Applications  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
France

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

EU/1/17/1226/001

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

Date de première autorisation : 26 septembre 2017  
Date du dernier renouvellement : 08 juillet 2022

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## **11. DOSIMÉTRIE**

Les conclusions suivantes concernant le traitement par Lutathera ont été déterminées à partir des évaluations du rayonnement par dosimétrie effectuées dans les études cliniques :

- L'organe critique est la moelle osseuse. Cependant, en utilisant la dose cumulative de Lutathera recommandée de 29 600 MBq (4 administrations de 7 400 MBq), aucune corrélation entre la toxicité hématologique et la radioactivité totale administrée ou la dose absorbée par la moelle osseuse n'a été observée ni dans l'étude Erasmus de phase I/II, ni dans l'étude NETTER-1 de phase III.
- Le rein n'est pas un organe critique si une perfusion simultanée d'une solution appropriée d'acides aminés est effectuée (voir rubrique 4.2).

Globalement les résultats des analyses dosimétriques réalisées au cours de la sous-étude de dosimétrie de phase III de NETTER-1 et au cours de l'étude Erasmus de phase I/II concordent et mettent en évidence que le schéma posologique de Lutathera (4 administrations de 7 400 MBq) est sûr.

**Tableau 11 Estimation de dose absorbée de lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétotide issue de l'étude de phase III Netter-1 (Olinda)**

Organe	Dose absorbée par l'organe par unité d'activité (mGy/MBq) (n = 20)	
	Moyenne	MS
Surrénales	0,037	0,016
Cerveau	0,027	0,016
Seins	0,027	0,015
Paroi de la vésicule biliaire	0,042	0,019
Paroi du gros intestin inférieur	0,029	0,016
Intestin grêle	0,031	0,015
Paroi de l'estomac	0,032	0,015
Paroi du gros intestin supérieur	0,032	0,015
Paroi du cœur	0,032	0,015
Reins	0,654	0,295
Foie*	0,299	0,226
Poumons	0,031	0,015
Muscle	0,029	0,015
Ovaires***	0,031	0,013
Pancréas	0,038	0,016
Moelle rouge osseuse	0,035	0,029
Cellules ostéogéniques	0,151	0,268
Peau	0,027	0,015
Rate	0,846	0,804
Testicules**	0,026	0,018
Thymus	0,028	0,015
Thyroïde	0,027	0,016
Paroi de la vessie	0,437	0,176
Utérus***	0,032	0,013
Organisme entier	0,052	0,027

\*n=18 (deux patients exclus car la dose absorbée par le foie était biaisée par l'absorption des métastases du foie)

\*\*n=11 (patients de sexe masculin uniquement)

\*\*\*n=9 (patients de sexe féminin uniquement)

La dose de rayonnement reçue par des organes spécifiques, lesquels ne sont pas nécessairement des organes ciblés par la thérapie, peut être influencée significativement par des modifications physiopathologiques induites par le processus pathologique. Ceci doit être pris en compte lors de l'utilisation des informations suivantes.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

L'utilisateur doit consulter la documentation qui a été fournie avant d'utiliser Lutathera, pour garantir une gestion appropriée des déchets (voir rubrique 6.6).

### Instructions de préparation

- Utiliser une technique aseptique et une protection contre les rayonnements lors de l'administration de la solution Lutathera. Utilisez des pinces lors de la manipulation du flacon pour minimiser l'exposition aux rayonnements.
- Inspecter visuellement le produit derrière un écran blindé pour vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. Jeter le flacon s'il contient des particules et/ou si la solution a changé de couleur.
- Inspecter l'emballage pour détecter d'éventuels dommages et utiliser un système calibré de mesure de la radioactivité pour déterminer s'il y a une contamination radioactive. Ne pas utiliser le produit si l'intégrité du flacon ou du contenant en plomb est compromise.
- Ne pas injecter la solution Lutathera directement dans une autre solution intraveineuse.
- Confirmer la quantité de radioactivité de Lutathera délivrée au patient à l'aide d'un système calibré de mesure de la radioactivité avant et après chaque administration de Lutathera pour confirmer que la quantité réelle de radioactivité administrée est égale à la quantité prévue.
- Ne pas administrer Lutathera en bolus intraveineux.
- Peu de temps après le début de la perfusion, surveiller l'émission de radioactivité du patient à l'aide d'un système calibré de mesure de la radioactivité pour s'assurer que la dose est administrée. Pendant la perfusion, l'émission de radioactivité du patient doit augmenter régulièrement, tandis que celle du flacon de Lutathera doit diminuer.
- Une surveillance attentive des signes vitaux du patient pendant la perfusion est recommandée.

## Méthodes d'administration par voie intraveineuse

### Instructions pour la méthode par gravité (utilisant une pince à clamer ou une pompe à perfusion)

1. Insérer une aiguille de 2,5 cm, gauge 20 (aiguille courte) dans le flacon de Lutathera et la relier via un cathéter à 500 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % (utilisée pour transporter la solution de Lutathera pendant la perfusion). Vérifier que l'aiguille courte ne touche pas la solution de Lutathera contenue dans le flacon et ne pas connecter cette aiguille courte directement au patient. Ne pas laisser la solution de chlorure de sodium s'écouler dans le flacon de Lutathera avant le début de la perfusion de Lutathera et ne pas injecter la solution de Lutathera directement dans la solution de chlorure de sodium.
2. Insérer une seconde aiguille de 9 cm, gauge 18 (aiguille longue) dans le flacon de Lutathera en s'assurant que cette aiguille longue touche et reste en contact avec le fond du flacon de Lutathera pendant toute la durée de la perfusion. Connecter l'aiguille longue au patient via un cathéter intraveineux préalablement rempli de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % et utilisé exclusivement pour la perfusion de Lutathera au patient.
3. Utiliser un clamp ou une pompe à perfusion pour réguler le flux de solution de chlorure de sodium via l'aiguille courte dans le flacon de Lutathera. La solution de chlorure de sodium entrant dans le flacon via l'aiguille courte entrainera la solution de Lutathera du flacon vers le patient via le cathéter intraveineux connecté à l'aiguille longue sur une durée totale de  $30 \pm 10$  minutes, à un débit de perfusion pouvant atteindre 400 mL/h. La perfusion doit commencer à un débit inférieur à  $< 100$  ml/h durant les 5 à 10 premières minutes et doit ensuite être augmentée en fonction du capital veineux du patient. Une pression constante dans le flacon doit être maintenue pendant toute la durée de la perfusion.
4. Pendant la perfusion, vérifier que le niveau de solution dans le flacon de Lutathera reste constant par un contrôle visuel direct répété lorsqu'un conteneur blindé transparent est utilisé, ou en utilisant une paire de pinces pour manipuler le flacon lorsque le conteneur d'expédition en plomb est utilisé.
5. Surveiller le débit de Lutathera du flacon au patient pendant toute la durée de la perfusion.
6. Déconnecter le flacon de la tubulure de l'aiguille longue et clamer la tubulure de la solution de chlorure de sodium lorsque le niveau de radioactivité est stable pendant au moins cinq minutes.
7. Après la perfusion, rincer le cathéter intraveineux avec 25 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

#### Instructions pour la méthode par la pompe à perfusion

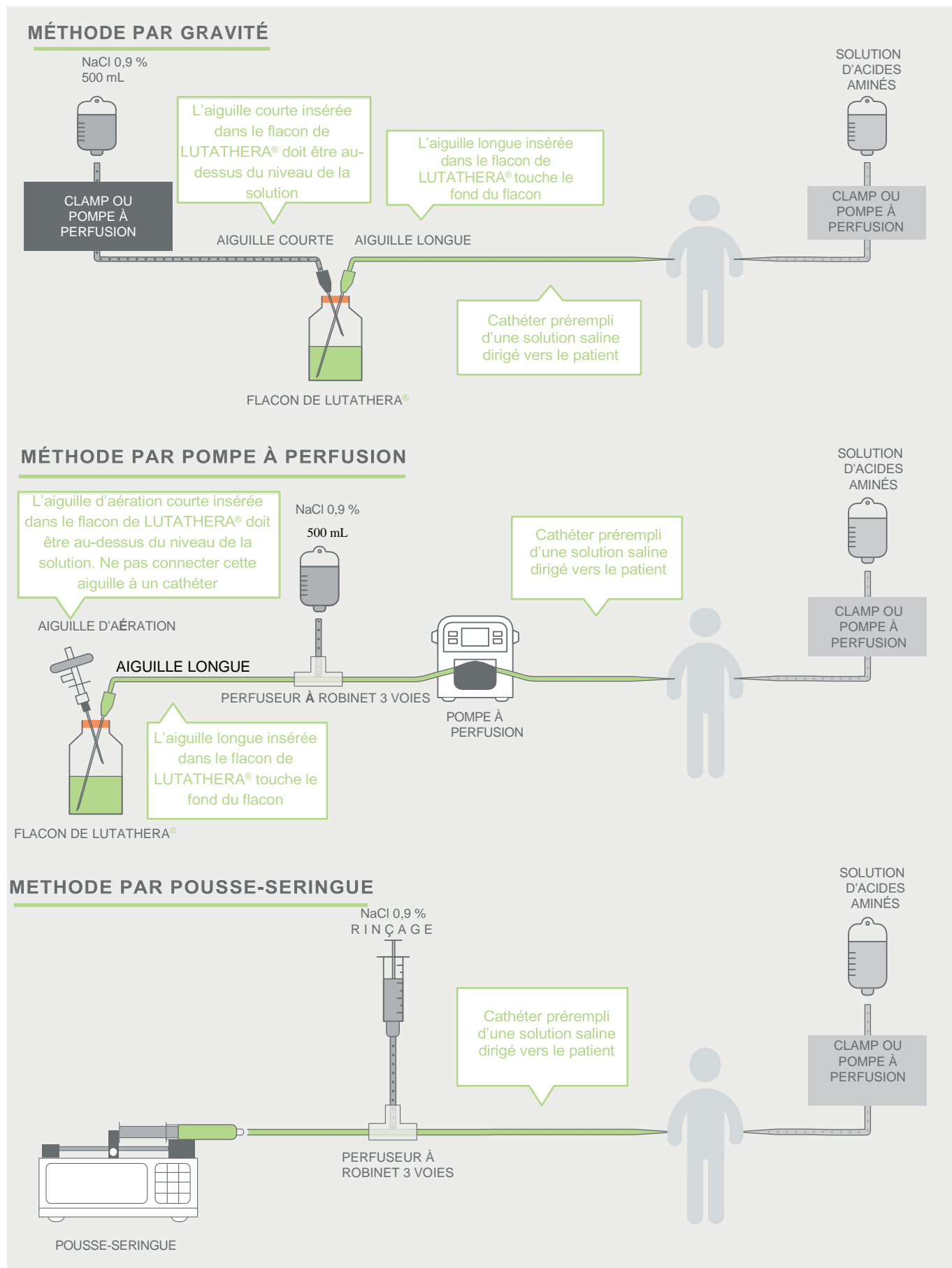
1. Insérer une aiguille de 2,5 cm, gauge 20 (aiguille d'aération courte) dans le flacon de Lutathera. Vérifier que l'aiguille courte ne touche pas la solution de Lutathera dans le flacon et ne pas connecter l'aiguille courte directement au patient ou à la pompe à perfusion.
2. Insérer une seconde aiguille de 9 cm, gauge 18 (aiguille longue) dans le flacon de Lutathera en vérifiant que l'aiguille longue touche et reste en contact avec le fond du flacon de Lutathera pendant toute la durée de la perfusion. Connecter l'aiguille longue et une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % à un perfuseur à robinet 3 voies via une tubulure appropriée.
3. Connecter la sortie du perfuseur à robinet 3 voies à la tubulure installée sur le côté d'entrée de la pompe péristaltique en suivant les instructions du fabricant de la pompe.
4. Préremplir la tubulure en ouvrant une des voies du robinet 3 voies et en pompant la solution de Lutathera dans la tubulure jusqu'à ce qu'elle atteigne la sortie de la valve.
5. Préremplir le cathéter intraveineux qui sera connecté au patient en ouvrant une des voies du robinet 3 voies à la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % et en pompant la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à ce qu'elle sorte de l'extrémité de la tubulure du cathéter.
6. Connecter le cathéter intraveineux prérempli au patient et régler le perfuseur à robinet 3 voies de telle sorte que la solution de Lutathera soit connectée avec la pompe péristaltique.
7. Perfuser un volume approprié de la solution de Lutathera sur une période de  $30 \pm 10$  minutes pour administrer la radioactivité souhaitée.
8. Lorsque la radioactivité de Lutathera souhaitée a été administrée, arrêter la pompe péristaltique puis changer la position du perfuseur à robinet 3 voies de sorte que la pompe péristaltique soit connectée avec la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Relancer la pompe péristaltique et rincer le cathéter intraveineux du patient avec 25 mL d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.

#### Instructions pour la méthode par pousse-seringue

1. Prélever un volume approprié de solution de Lutathera pour administrer la radioactivité souhaitée en utilisant une seringue jetable munie d'un protège-seringue et une aiguille stérile jetable de 9 cm, gauge 18 (aiguille longue). Pour faciliter le prélèvement de la solution, il est possible d'utiliser une aiguille filtre de 2,5 cm, gauge 20 (aiguille d'aération courte) pour réduire la résistance du flacon sous pression. Vérifier que l'aiguille courte ne touche pas la solution de Lutathera dans le flacon.
2. Monter la seringue dans la pompe blindée et inclure un perfuseur à robinet 3 voies entre la seringue et un cathéter intraveineux qui est prérempli avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % et qui est utilisé pour l'administration de Lutathera au patient.
3. Perfuser un volume approprié de la solution de Lutathera sur une période de  $30 \pm 10$  minutes pour administrer la radioactivité souhaitée.
4. Lorsque la radioactivité de Lutathera souhaitée a été administrée, arrêter le pousse-seringue puis changer la position de la valve à 3 voies de sorte à rincer la seringue avec 25 mL d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Relancer le pousse-seringue.
5. Une fois le rinçage de la seringue terminé, effectuer un rinçage du cathéter intraveineux du patient avec 25 mL d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.



**Figure 5 Aperçu des méthodes d'administration**



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

## **ANNEXE II**

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

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.  
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3  
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina  
50100 Zaragoza  
Espagne

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Préalablement au lancement de Lutathera dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit se mettre d'accord sur le contenu et le format du programme d'éducation, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le programme d'éducation vise à sensibiliser les patients à l'égard du risque de radiotoxicité lié à l'exposition professionnelle ou à l'exposition involontaire à la thérapie radionucléide par récepteur de peptide et à fournir des informations concernant les précautions nécessaires à prendre pour limiter l'exposition inutile d'eux-mêmes et des personnes qui les entourent.

Le TAMM doit veiller à ce que, dans chaque État membre où Lutathera est commercialisé, tous les patients/soignants qui doivent recevoir le traitement par Lutathera aient accès à/reçoivent un matériel pédagogique pour les patients contenant :

- Notice ;
- guide du patient.

**Le guide du patient** doit contenir les éléments clés suivants :

- présentation brève du traitement et de la procédure d'administration ;
- les informations sur les précautions que le patient doit prendre avant, pendant et après la procédure d'administration, à l'hôpital et à la maison, pour limiter l'exposition inutile d'eux-mêmes et de leur entourage aux rayonnements ;
- les informations selon lesquelles la radiothérapie vectorisée peut causer des effets secondaires graves pendant ou après le traitement et que tout effet secondaire doit être signalé au médecin.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BLINDAGE

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lutathera 370 MBq/mL solution pour perfusion  
lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétide

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

Un mL contient 370 MBq de lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotrétide au moment de la calibration.  
Activité volumique à la date et à l'heure de calibration : 370 MBq/mL - {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique, acétate de sodium, acide gentisique, acide ascorbique, acide diéthylène triamine penta acétique (DTPA), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparation injectable Voir la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

No. de flacon : {X}

Volume : {Y} mL

Activité au moment de la perfusion : {Z} MBq - {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Flacon monodose

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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





**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler  
À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger des radiations ionisantes (blindage de plomb).

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

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

Advanced Accelerator Applications  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
France

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

EU/1/17/1226/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIREs**

**FLACON**

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

Lutathera 370 MBq/mL solution pour perfusion  
lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotrétotide  
Voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Flacon monodose

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

No. de flacon : {X}  
Volume : {Y} mL  
Activité volumique au moment de la calibration : 370 MBq/mL - {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}  
Activité au moment de la perfusion : {Z} MBq - {JJ/MM/AAAA hh:mm UTC}

**6. AUTRE**



**Fabricant**

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.  
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3  
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina  
50100 Zaragoza  
Espagne

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

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Lutathera 370 MBq/mL solution pour perfusion lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotrétotide

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou un autre professionnel de santé qui supervisera votre procédure.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lutathera et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lutathera
3. Comment utiliser Lutathera
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lutathera
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

##### Qu'est-ce que Lutathera

Lutathera contient du lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotrétotide. Ce médicament est un produit radiopharmaceutique pour radiothérapie interne vectorisée uniquement.

##### Dans quel cas Lutathera est-il utilisé

Lutathera est destiné au traitement des adultes atteints de certaines tumeurs (tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques) qui ne peuvent être éliminées intégralement de votre organisme par chirurgie, se sont diffusées dans votre organisme (métastatiques) et ne répondent plus suffisamment à votre traitement actuel.

##### Comment fonctionne Lutathera

Il est nécessaire que des récepteurs de la somatostatine soient présents à la surface des cellules tumorales pour que le médicament soit efficace. Lutathera se lie avec ces récepteurs et émet de la radioactivité directement dans les cellules tumorales, ce qui cause leur mort.

L'utilisation de Lutathera implique une exposition à une certaine quantité de radioactivité. Votre médecin et le médecin spécialiste en médecine nucléaire ont estimé que le bénéfice clinique issu de cette procédure avec le produit radiopharmaceutique est supérieur au risque lié aux rayonnements.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lutathera

##### N'utilisez jamais Lutathera :

- si vous êtes allergique au lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotrétotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou s'il n'a pas été confirmé que vous n'êtes pas enceinte.
- si vos reins sont sérieusement endommagés.

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Lutathera étant donné qu'il peut causer :

- un cancer du sang secondaire (syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë) qui peut survenir dans de rares cas plusieurs années après la fin du traitement avec Lutathera.

Si l'une des situations suivantes s'applique à vous avant ou pendant le traitement avec Lutathera, informez votre médecin ou tout autre professionnel de santé :

- si vous avez ou avez eu une faiblesse, une fatigue, un essoufflement, un manque de concentration, des infections, de la fièvre, des saignements ou des ecchymoses (« bleus ») plus facilement que la normale ou des difficultés à arrêter les saignements (signes et symptômes de myélosuppression).
- si vous avez eu tout autre type de cancer au cours des 5 dernières années, des métastases osseuses, ou un précédent traitement anticancéreux (chimiothérapie) ou une radiothérapie.
- si vous avez ou avez eu les pieds et les chevilles enflés, trop d'urine ou pas assez d'urine, des démangeaisons ou des difficultés à reprendre votre souffle (signes et symptômes d'une maladie rénale chronique).
- si vous avez ou avez eu une coloration jaune de la peau avec démangeaisons, un jaunissement du blanc de vos yeux, des nausées ou des vomissements, de la fatigue, une perte d'appétit, des douleurs dans la partie supérieure droite de l'estomac (abdomen), des urines foncées ou brunes, ou des saignements ou des bleus plus facilement que la normale (signes et symptômes d'une maladie du foie).
- si vous souffrez d'essoufflement, de faiblesse, d'engourdissement, de douleurs thoraciques, de palpitations ou d'un rythme cardiaque anormal (signes et symptômes d'une concentration élevée de potassium dans le sang, aussi appelée hyperkaliémie).
- si vous souffrez d'essoufflement, de difficultés à respirer en position couchée ou de pieds ou jambes enflés (signes et symptômes d'insuffisance cardiaque).
- si vos reins ou voies urinaires ne sont pas correctement développés.
- si vous souffrez d'incontinence urinaire.

Informez immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé si vous ressentez l'un des effets suivants après le début du traitement par Lutathera :

- gonflement du visage/de la gorge et/ou difficultés à respirer (signes et symptômes d'angioedème).
- bouffées de chaleur accompagnées de rougeur (bouffées vasomotrices), diarrhée, difficultés à respirer avec respiration sifflante ou toux, vertiges, étourdissements (signes et symptômes d'une crise hormonale neuroendocrinienne), pouvant apparaître dans les premières 24 heures suivant l'administration de Lutathera.
- si vous vous sentez fatigué, avez une perte d'appétit, ressentez des changements dans votre rythme cardiaque, avez des difficultés à penser clairement (signes et symptômes d'acidose métabolique).
- si vous avez des crampes musculaires, une faiblesse musculaire, une confusion ou un essoufflement (signes et symptômes du syndrome de lyse tumorale). Le traitement par Lutathera (lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotréotide) peut provoquer le syndrome de lyse tumorale, en raison de la destruction rapide des cellules tumorales. Cela peut entraîner des résultats anormaux d'analyses sanguines, un rythme cardiaque irrégulier, une insuffisance rénale ou des convulsions dans la semaine suivant le traitement. Votre médecin vous fera faire des analyses de sang pour surveiller ce syndrome.

À moins que votre médecin n'estime que les bénéfices cliniques du traitement soient supérieurs aux risques possibles, vous ne recevrez pas ce médicament :

- si vous avez déjà reçu une radiothérapie externe de plus de 25 % de votre moelle osseuse.
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque sévère.
- si votre numération sanguine est sérieusement affectée.
- si vous souffrez d'une insuffisance hépatique sévère.
- s'il apparaît que votre tumeur ne présente pas suffisamment de récepteurs de la somatostatine.

#### **Avant l'administration de Lutathera, vous devez**

- boire beaucoup d'eau afin d'uriner le plus souvent possible pendant les premières heures après la perfusion.

### **Enfants et adolescents**

La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Si vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans, parlez-en à votre médecin ou votre médecin spécialiste en médecine nucléaire.

### **Autres médicaments et Lutathera**

Informez votre médecin ou votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris ceux obtenus sans prescription, car ils peuvent interférer avec votre traitement. Ceci comprend en particulier les analogues de la somatostatine ou les glucocorticoïdes (appelés aussi corticostéroïdes). Si vous prenez des analogues de la somatostatine, il vous sera peut-être demandé d'arrêter ou d'ajuster votre traitement pour une courte période de temps.

Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous ne savez pas si votre médicament fait partie des médicaments mentionnés ci-dessus.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant de prendre ce médicament.

Lutathera est contre-indiqué chez la femme enceinte car les rayonnements ionisants sont dangereux pour le bébé à naître. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par ce médicament. Si le traitement avec Lutathera est nécessaire pendant l'allaitement, l'enfant doit être sevré.

Informez votre médecin et/ou le médecin spécialiste en médecine nucléaire avant l'administration de Lutathera s'il est possible que vous soyez enceinte, si vous n'avez pas eu vos règles ou si vous allaitez.

En cas de doute, il est important de consulter votre médecin spécialiste en médecine nucléaire ou un autre professionnel de santé qui supervisera l'examen.

Les patients de sexe féminin doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Lutathera et pendant 7 mois après la fin du traitement.

Les patients de sexe masculin doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Lutathera et pendant 4 mois après la fin du traitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin ou un autre professionnel de santé vérifiera si vous êtes enceinte et effectuera un test de grossesse, si nécessaire, avant de commencer le traitement par Lutathera.

Si vous tombez enceinte ou pensez l'être après avoir commencé le traitement par Lutathera, informez-en immédiatement votre médecin et/ou votre médecin spécialiste en médecine nucléaire.

Les radiations provenant du médicament peuvent potentiellement altérer votre fertilité. Une consultation avec un conseiller génétique est recommandée si vous souhaitez avoir des enfants après le traitement. La conservation du sperme ou des ovules peut vous être proposée avant le traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est considéré comme peu probable que Lutathera affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, votre état général et les réactions indésirables possibles suite au traitement doivent être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.



### **Lutathera contient du sodium**

Ce médicament contient jusqu'à 81,1 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) dans chaque flacon. Cela équivaut à 4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

### **3. Comment utiliser Lutathera**

Il existe des réglementations strictes concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des médicaments radiopharmaceutiques. Lutathera sera exclusivement utilisé dans un contexte clinique adapté. Ce médicament ne sera manipulé et ne vous sera administré que par des personnes formées et qualifiées pour l'utiliser en toute sécurité. Ces personnes prendront un soin particulier à l'utiliser en toute sécurité et vous tiendront informé de leurs actions.

#### **Quelle dose de Lutathera est administrée**

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

#### **Administration de Lutathera et déroulement de la procédure**

Lutathera est administré directement dans une veine.

Compte tenu de la radiation émise par ce médicament pendant la procédure d'administration, vous devrez être isolé des autres patients qui ne reçoivent pas le même traitement. Le médecin ou un autre professionnel de santé vous indiquera quand vous pourrez quitter la zone contrôlée de l'hôpital.

En plus de Lutathera, une perfusion d'acides aminés vous sera administrée pour protéger vos reins. Cela pourra provoquer nausées et vomissements et par conséquent vous recevrez également une injection d'antiémétique avant de commencer le traitement, ce qui aidera à réduire ces symptômes.

#### **Durée de la procédure d'administration**

Votre médecin spécialiste en médecine nucléaire ou un autre professionnel de santé vous informera de la durée habituelle de la procédure.

La perfusion de Lutathera dure  $30 \pm 10$  minutes. Cependant, la procédure complète d'administration durera environ 5 heures. Votre médecin surveillera régulièrement votre état pendant l'administration.

#### **Suivi du traitement**

Le traitement avec Lutathera peut avoir un impact sur les cellules sanguines, le foie et les reins (voir rubrique 4). Votre médecin vous demandera donc de réaliser des analyses sanguines régulières pour contrôler s'il est approprié pour vous de recevoir ce traitement et pendant le traitement pour déceler tout effet indésirable le plus tôt possible. Si nécessaire, l'activité électrique de votre cœur sera également vérifiée avant votre sortie de l'hôpital (avec un test appelé électrocardiogramme ou ECG). En fonction des résultats, votre médecin peut décider de reporter, de modifier ou d'arrêter votre traitement avec ce médicament si nécessaire.

#### **Après l'administration de Lutathera**

Il vous sera demandé de boire suffisamment d'eau (p.ex. 1 verre d'eau par heure) pour vous permettre d'uriner aussi souvent que possible le jour de la perfusion et le jour suivant, et d'essayer de déféquer chaque jour afin d'éliminer le médicament de votre organisme.

Étant donné que ce médicament est radioactif, vous devrez suivre les instructions indiquées ci-dessous pour minimiser l'exposition des autres aux radiations sauf indication contraire de votre médecin.

Sur la base des connaissances et de l'expérience dans ce domaine et des propriétés de ce médicament, les risques estimés pour la santé des personnes qui vivent avec vous et de la population générale sont faibles.

### Contact avec les autres membres de votre foyer

Vous devez limiter le contact rapproché (moins de 1 mètre) avec les personnes qui vivent avec vous pendant les 7 jours qui suivent l'administration de Lutathera. Vous devez dormir dans une chambre séparée des autres personnes pendant les 7 jours qui suivent l'administration de Lutathera.

### Contact avec les enfants et/ou les femmes enceintes

Après l'administration de Lutathera, il est vivement recommandé que vous limitiez le contact rapproché (moins de 1 mètre) avec les enfants et/ou les femmes enceintes à moins de 15 minutes par jour pendant 7 jours. Vous devez dormir dans une chambre séparée des enfants et/ou des femmes enceintes pendant les 15 jours qui suivent l'administration de Lutathera.

### Utilisation des toilettes

Il est vivement recommandé de déféquer tous les jours et d'utiliser un laxatif si nécessaire. En outre, buvez fréquemment et essayez d'uriner aussi souvent que possible le jour où vous recevez votre traitement et le jour d'après. Suivez les conseils de votre médecin ou d'un autre professionnel de santé sur la quantité de fluides à boire.

Prenez des précautions spéciales pour éviter toute contamination pendant les 7 jours qui suivent le traitement (celles-ci s'appliquent à tous les patients, peu importe le sexe) :

- Vous devez toujours vous asseoir lorsque vous utilisez les toilettes.
- Il est essentiel que vous utilisiez du papier toilette à chaque fois que vous utilisez les toilettes.
- Lavez-vous toujours bien les mains après être allé aux toilettes.
- Jetez dans les toilettes toutes les lingettes et/ou le papier toilette immédiatement après utilisation.
- Jetez dans les toilettes tous les mouchoirs en papier ou tous les autres éléments contenant des déchets corporels, tels que du sang, de l'urine et des matières fécales. Les éléments qui ne peuvent pas être jetés dans les toilettes, tels que les produits d'hygiène féminine, les compresses et les pansements doivent être placés dans des sacs en plastique séparés dédiés à l'élimination des déchets (selon les « Recommandations d'élimination des déchets » ci-dessous).

### Douche et lessive

Prenez des précautions spéciales pendant les 7 jours qui suivent le traitement :

- prenez une douche chaque jour.
- lavez vos sous-vêtements, pyjamas, draps et tout vêtement contenant de la sueur, du sang ou des urines séparément du linge des autres membres de votre famille en utilisant un cycle de lavage standard. Il est inutile d'utiliser un agent blanchissant et de procéder à des rinçages supplémentaires.

### Personnes à mobilité réduite

Les personnes qui sont alitées ou qui ont une mobilité réduite recevront de préférence l'assistance d'un aide-soignant. Lors de l'assistance à la toilette, il est recommandé que l'aide-soignant porte des gants jetables pendant les 7 jours suivant l'administration. Tout équipement médical spécial qui pourrait être contaminé par vos fluides corporels (p.ex. cathéters, poches de colostomie, bassins de lit, buse d'eau) doit être vidé immédiatement dans les toilettes et ensuite nettoyés. Les soignants qui nettoient les vomissures, le sang, l'urine ou les selles doivent porter des gants en plastique qui doivent être jetés dans un sac-poubelle en plastique séparé (voir « Recommandations d'élimination des déchets » ci-dessous).

### Recommandations d'élimination des déchets

Tous les articles à jeter doivent être dans un sac en plastique séparé qui ne doit être utilisé qu'à cette fin. Gardez les sacs-poubelle en plastique à l'écart des autres déchets ménagers et hors de portée des enfants et des animaux.

Un membre du personnel hospitalier vous dira comment et quand vous débarrasser de ces sacs-poubelle.

### Hospitalisation et soins d'urgence

Si pour quelque raison, vous nécessitez un traitement médical d'urgence ou si vous êtes admis de manière inattendue à l'hôpital pendant les 3 mois après votre traitement, vous devez informer les professionnels de santé à propos de la nature, la date et la dose de votre traitement radioactif. Pour faciliter cela, ayez votre lettre de sortie sur vous à tout moment.

### Voyage

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

### Autres précautions

Le médecin ou un autre professionnel de santé vous informera de toute autre précaution particulière que vous devrez prendre après l'administration de ce médicament. Contactez votre médecin ou votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous avez des questions.

### **Si vous avez reçu plus de Lutathera que vous n'auriez dû**

Un surdosage est improbable puisque vous recevrez une dose unique de Lutathera contrôlée avec précision par le médecin ou tout autre professionnel de santé supervisant la procédure. Toutefois, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Lutathera, demandez plus d'informations au médecin spécialiste en médecine nucléaire ou à un autre professionnel de santé qui pratique l'examen.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

Les effets indésirables de Lutathera sont principalement liés à la radioactivité.

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités avec Lutathera reflètent son impact sur la moelle osseuse. Ceci peut engendrer une baisse des différents types de cellules sanguines, principalement des globules rouges (responsables du transport de l'oxygène des poumons vers les différents organes), des plaquettes (des cellules spécifiques contribuant à la coagulation sanguine) et d'autres cellules sanguines comme les globules blancs (qui contribuent à lutter contre l'infection). Ceci se produit chez de nombreux patients et est souvent temporaire. Cependant, dans de rares cas, la diminution des cellules sanguines peut être persistante et/ou permanente.

Par conséquent, une baisse des différents types de cellules sanguines peut vous exposer à des risques d'hémorragie, de fatigue, d'essoufflement et d'infection. Si vous observez l'un de ces symptômes, consultez votre médecin qui pourra décider de reporter, de modifier ou d'arrêter l'administration du traitement.

### **Certains effets indésirables peuvent être graves**

Si vous ressentez des effets indésirables graves, **informez-en tout de suite votre médecin.**

**Très fréquent :** pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Saignements ou ecchymoses (« bleus ») plus facilement que la normale ou difficultés à arrêter les saignements (pouvant être le signe d'un faible nombre de plaquettes dans le sang) (thrombocytopénie)
- Infections avec des signes tels que fièvre, maux de gorge ou ulcères buccaux (pouvant être le signe d'un faible nombre de globules blancs) (lymphopénie)
- Fatigue, faiblesse, peau pâle ou essoufflement (pouvant être le signe d'un faible nombre de globules rouges) (anémie)
- Fatigue, faiblesse, peau pâle, essoufflement, saignements ou ecchymoses (« bleus ») plus facilement que la normale ou difficultés à arrêter les saignements et infections avec des signes tels que fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcères buccaux (pouvant être le signe d'un faible nombre de cellules sanguines) (pancytopénie)

**Fréquent** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Cancer de la moelle osseuse entraînant des cellules sanguines mal formées ou qui ne fonctionnent pas correctement, avec des signes et des symptômes d'anémie, de lymphopénie, de neutropénie et/ou de thrombocytopénie (syndrome myélodysplasique)
- Infections avec des signes tels que fièvre, maux de gorge ou ulcères buccaux (pouvant être le signe d'un faible nombre de globules blancs) (leucopénie et neutropénie)
- Perte de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid (pouvant être le signe d'une glande thyroïde peu active) (hypothyroïdisme secondaire)
- Soif, faible débit urinaire, perte de poids, sècheresse et rougeur de la peau, irritabilité (pouvant être le signe de déshydratation)
- Perte de conscience brève avec récupération spontanée (syncope)
- Battements cardiaques irréguliers (modification de l'activité électrique du cœur) (allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme)
- Sensations de vertiges, étourdissements (pouvant être le signe d'hypotension artérielle) (hypotension)
- Uriner moins souvent que d'habitude ou uriner des quantités bien plus faibles que d'habitude (pouvant être le signe de troubles rénaux) (insuffisance rénale et insuffisance rénale aiguë)

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

- Mal de gorge, écoulement nasal, respiration difficile ou douloureuse et fièvre (pouvant être le signe d'une infection des voies respiratoires)
- Toux, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante, douleur thoracique lors de la respiration, fièvre (symptômes possibles d'une infection des voies respiratoires inférieures) (pneumonie)
- Éruption cutanée de petites cloques remplies de liquide, apparaissant sur une peau rougie, signes d'infection virale pouvant être potentiellement grave (zona herpétique)
- Infection virale des yeux (zona herpétique ophtalmique)
- Infections staphylococciques
- Présence de bactéries dans le sang (bactériémie streptococcique)
- Fatigue persistante, infections fréquentes ou sévères, saignements faciles, perte de poids (symptômes possibles du cancer de la moelle osseuse) (leucémie myéloïde aiguë, leucémie aiguë et leucémie myélomonocytaire chronique)
- Cancer de la moelle osseuse entraînant des cellules sanguines mal formées ou qui ne fonctionnent pas correctement, avec des signes et des symptômes d'anémie (cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée)
- Anémie causée par des problèmes rénaux (anémie néphrogénique)
- Douleurs ou fractures osseuses, fatigue, augmentation des infections, modification de la fréquence des mictions, confusion, soif, nausées ou vomissements, perte de poids (symptômes possibles d'insuffisance médullaire)
- Saignement et/ou ecchymose (« bleus ») sous la peau (pouvant être le signe d'un faible nombre de plaquettes sanguines) (purpura thrombocytopénique)
- Éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire, essoufflement ou difficulté à respirer, respiration sifflante ou toux, étourdissements, sensations de vertige, altérations de l'état de conscience, hypotension, avec ou sans démangeaisons généralisées légères, rougeur de la peau, gonflement du visage/de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes de réaction allergique sévère) (hypersensibilité)
- Soif excessive, débit urinaire élevé, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue (signes d'une concentration élevée de sucre dans le sang) (diabète sucré)
- Bouffées de chaleur du visage, rougeurs et soudaine montée de chaleur au niveau du visage parfois confondue avec les bouffées de chaleur de la ménopause, diarrhée, rythme cardiaque rapide, respiration sifflante, chute soudaine de la pression artérielle (pouvant être le signe de crise carcinoïde)
- Nausées, transpiration, faiblesse, sensations de vertiges, tremblements, maux de tête (signe d'une faible concentration de sucre dans le sang) (hypoglycémie)

- Respiration rapide et superficielle, confusion, fatigue, maux de tête, somnolence, manque d'appétit, jaunisse, accélération du rythme cardiaque, signes possibles d'acidose métabolique survenant lorsque l'organisme produit des quantités excessives d'acide ou lorsque les reins n'éliminent pas suffisamment d'acide de l'organisme (acidose métabolique)
- Voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Altération du niveau de conscience à la suite d'une insuffisance hépatique (pouvant être le signe d'encéphalopathie hépatique)
- Pression sur les nerfs de la moelle épinière qui peut être causée par une tumeur ou une autre lésion (compression de la moelle épinière)
- Battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire)
- Douleur thoracique soudaine et écrasante, fatigue, rythme cardiaque irrégulier (symptômes possibles de crise cardiaque) (infarctus du myocarde)
- Douleurs thoraciques écrasantes (symptômes possibles d'un problème cardiaque) (angine de poitrine)
- Collapsus causé par un problème cardiaque, au cours duquel vous pouvez être essoufflé, pâle, avoir des sueurs froides et une bouche sèche (choc cardiogénique)
- Sensations de vertiges, évanouissements en se levant, chute de la pression artérielle lors du passage à la position debout, pouvant s'accompagner de vertiges (hypotension orthostatique)
- Gonflement et rougeur d'une veine (signe de phlébite)
- Douleur thoracique, toux, hoquet, respiration rapide (signes d'accumulation de liquide entre les couches de tissu qui tapissent les poumons et la cavité thoracique) (épanchement pleural)
- Gonflement de l'abdomen dû à une accumulation de liquide (ascite)
- Constipation, abdomen gonflé, douleur abdominale (obstruction intestinale)
- Diarrhée, douleurs abdominales, fièvre (pouvant être le signe d'inflammation du côlon) (colites)
- Vomissements, éructations, douleurs abdominales hautes et basses, avec ou sans nausées et vomissements (pouvant être le signe d'inflammation du pancréas) (pancréatite aiguë)
- Vomissements de sang (hématémèse)
- Douleur aiguë et gonflement de l'abdomen dus à une accumulation de liquide (ascite hémorragique)
- Douleurs abdominales, sensation générale de malaise (iléus)
- Diminution des taux sanguins d'enzymes pancréatiques (enzymes pancréatiques diminuées)
- Coloration jaune de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit, urines foncées (signes de troubles hépatiques) (lésion hépatocellulaire)
- Coloration jaune des yeux ou de la peau (signes de troubles hépatiques) (cholestase)
- Congestion du foie (congestion hépatique)
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance pré-rénale aiguë
- Décès
- Fracture de la clavicule

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

- Gonflement du visage/de la gorge et/ou difficultés à respirer (signes et symptômes d'angioedème)

#### **Autres effets indésirables possibles**

D'autres effets indésirables sont énumérés dans la liste ci-dessous. Si ces effets secondaires s'aggravent, prévenez votre médecin ou un autre professionnel de santé.

**Très fréquent** : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Perte d'appétit
- Nausées
- Vomissements
- Fatigue

**Fréquent** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Soif excessive, débit urinaire élevé, augmentation de l'appétit avec perte de poids (signes d'une concentration de sucre élevé dans le sang) (hyperglycémie)
- Troubles du sommeil
- Sensations de vertige
- Perturbation de la perception du goût (dysgueusie)
- Maux de tête
- Sentiment de perte d'énergie, fatigue (léthargie)
- Maux de tête, sensations de vertige (signe d'une pression artérielle élevée) (hypertension)
- Rougissement et bouffées de chaleur
- Essoufflement, respiration difficile (dyspnée)
- Gonflement, sensation de ballonnement dans l'abdomen
- Diarrhée
- Douleurs d'estomac
- Constipation
- Douleurs abdominales supérieures
- Indigestion, douleur ou sensation de malaise dans la partie supérieure de l'estomac (dyspepsie)
- Douleurs d'estomac, nausées (gastrite)
- Coloration jaune de la peau et des yeux, due à un taux anormalement élevé de bilirubine dans le sang (hyperbilirubinémie)
- Chute de cheveux (alopécie)
- Douleurs musculaires osseuses ou articulaires
- Spasme musculaire
- Sang dans l'urine
- Résultats anormaux de l'analyse d'urine (présence de protéines sériques)
- Réaction cutanée telle que rougeur ou gonflement et douleur au point d'injection
- Mains, chevilles ou pieds enflés (œdème périphérique)
- Douleurs au point d'injection
- Frissons
- Fatigue, frissons, mal de gorge, douleurs articulaires ou musculaires (maladie pseudo-grippale)

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

- Ecoulement oculaire avec démangeaisons, rougeurs et gonflements (signes de conjonctivite)
- Mictions douloureuses et fréquentes (symptômes possibles d'une inflammation de la vessie) (cystite)
- Symptômes grippaux tels que fatigue, frissons, maux de gorge, douleurs articulaires ou musculaires (grippe)
- Prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid (signes d'une glande thyroïde peu active) (hypothyroïdie)
- Douleurs osseuses et articulaires, miction excessive, douleurs abdominales, faiblesse, fatigue (signes d'hyperactivité de la glande parathyroïde)
- Nausées, essoufflement, battements de cœur irréguliers, opacification des urines, fatigue et/ou gêne articulaire associée à des résultats d'analyses anormaux - concentrations élevées de potassium, d'acide urique et de phosphore et faibles concentrations de calcium dans le sang (signes de cellules tumorales mourantes) (syndrome de lyse tumorale)
- Détresse émotionnelle excessive, trouble (anxiété)
- Désorientation
- Une sensation d'insectes rampant sur la peau (fourmillements)
- Sensation d'épingles et d'aiguilles (sensation de piquûre, de brûlure, de picotement ou d'engourdissement (paresthésie)
- Sens de l'odorat altéré (parosmie)
- Somnolence
- Troubles oculaires
- Sensations de vertiges, avec sensation de tournis (vertige)

- Rythme cardiaque rapide ou irrégulier (palpitations)
- Rougeurs et/ou bouffées de chaleur au niveau du visage dues à l'élargissement des vaisseaux sanguins (vasodilatation)
- Froideur des mains et des pieds
- Peau pâle (pâleur)
- Mal de gorge (douleur oropharyngée)
- Augmentation des crachats
- Sensation d'asphyxie
- Bouche sèche
- Flatulence
- Douleurs gastro-intestinales
- Plaies buccales avec inflammation des gencives (stomatite)
- Sang rouge vif dans les selles (hématochézie)
- Gêne au niveau du ventre (gêne abdominale)
- Saignement au niveau de l'anus (hémorragie rectale)
- Selles noires (méléna)
- Douleurs abdominales basses
- Eruption cutanée
- Peau sèche
- Visage gonflé
- Transpiration excessive (hyperhidrose)
- Démangeaisons généralisées (prurit généralisé)
- Résultats anormaux de l'analyse d'urine (présence de leucocytes)
- Fuite involontaire d'urine (incontinence urinaire)
- Résultat d'analyse indiquant des troubles rénaux (diminution du taux de filtration glomérulaire)
- Troubles rénaux
- Atteinte de la fonction rénale
- Durcissement anormal, gonflement ou bosse de la peau au point d'injection (amas au site d'injection)
- Fatigue, gêne thoracique, douleurs, palpitations (signes possibles de troubles cardiaques) (gêne thoracique)
- Douleurs thoraciques
- Fièvre (pyrexie)
- Sensation de malaise général (malaise)
- Douleur
- Sensation d'état anormal
- Perte de poids
- Handicap physique

**Pendant le traitement par Lutathera, vous pouvez également avoir des effets indésirables de type résultats anormaux d'analyse sanguine, qui peuvent donner à votre médecin des informations sur le fonctionnement de certaines parties de votre corps**

**Fréquent** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Concentration élevée des enzymes suivantes :
  - Gamma-glutamyltransférase, alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline sanguine
- Concentration élevée de créatinine dans le sang
- Faibles concentrations de magnésium et de sodium dans le sang

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

- Concentration élevée des enzymes suivantes :
  - Créatine phosphokinase dans le sang pouvant indiquer des lésions musculaires, par exemple au niveau du cœur
  - Lactate déshydrogénase dans le sang donnant des informations sur la santé de certains organes
- Faibles concentrations de potassium, de phosphate, de calcium et d'albumine dans le sang
- Concentrations élevées de sodium, de calcium, d'urée, d'hémoglobine glyquée, de catécholamines et de protéine C-réactive dans le sang
- Faible nombre de globules rouges (diminution de l'hématocrite)
- Présence de protéines dans les urines

**Pendant le traitement avec Lutathera, vous pouvez également subir des interventions chirurgicales/médicales**

**Fréquent**

- Transfusion sanguine

**Peu fréquent**

- Drainage du liquide de la cavité péritonéale, espace entre la paroi abdominale et les organes (drainage de la cavité abdominale)
- Filtration de votre sang afin de débarrasser votre corps des déchets nocifs, de l'excès de sel et de l'eau (dialyse)
- Poser un stent
- Drainage d'un abcès
- Insertion d'une sonde gastro-intestinale
- Prélèvement (collecte) des cellules souches de votre moelle osseuse (prélèvement de moelle osseuse)
- Ablation de polypes de l'intérieur du côlon, également appelé le gros intestin (polypectomie)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 conserver Lutathera**

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Ce médicament est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. La conservation des médicaments radiopharmaceutiques s'effectue conformément à la réglementation nationale relative aux substances radioactives.

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

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Lutathera ne doit pas être utilisé après la date et l'heure de péremption indiquées sur l'emballage après EXP.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
- À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger l'environnement des radiations ionisantes (blindage en plomb).



## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Que contient Lutathera

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

### Comment se présente Lutathera et contenu de l'emballage extérieur

Lutathera est une solution pour perfusion transparente, incolore à légèrement jaune, fournie dans un flacon en verre de type I transparent et incolore, fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle et scellé par un joint en aluminium.

Chaque flacon contient un volume allant de 20,5 à 25,0 mL de solution ce qui correspond à une activité de 7 400 MBq à la date et à l'heure de perfusion.

Le flacon est enfermé dans un récipient en plomb pour un blindage protecteur.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Advanced Accelerator Applications  
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 Rueil-Malmaison  
France

### Fabricant

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.  
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3  
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina  
50100 Zaragoza  
Espagne

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SAM Nordic  
Švedija  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Danmark**

SAM Nordic  
Sverige  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SAM Nordic  
Rootsi  
Tel: +46 8 720 58 22

**Ελλάδα**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900  
ή  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Advanced Accelerator Applications Ibérica,  
S.L.U.  
Tel: +34 97 6600 126

**France**

Advanced Accelerator Applications  
Tél: +33 1 55 47 63 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

SAM Nordic  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 720 58 22

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900  
ή  
Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SAM Nordic  
Zviedrija  
Tel: +46 8 720 58 22

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

SAM Nordic  
Sverige  
Tlf: +46 8 720 58 22

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z  
o.o.  
Tel.: +48 22 275 56 47

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

MGP, spol. s r.o.  
Tel: +421 254 654 841

**Suomi/Finland**

SAM Nordic  
Ruotsi/Sverige  
Puh/Tel: +46 8 720 58 22

**Sverige**

SAM Nordic  
Tel: +46 8 720 58 22

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

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

---

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

Le RCP complet de Lutathera est fourni comme document séparé de l'emballage du produit, dans le but de fournir aux professionnels de la santé des informations pratiques et scientifiques supplémentaires concernant l'administration et l'utilisation de ce radiopharmaceutique.

Veillez-vous reporter au RCP.