

LUTATHERA®

(lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide)

370 MBq/mL - Solution pour perfusion

VOUS NON PLUS, VOUS N'EN
CROIREZ PAS VOS YEUX.

LUTATHERA® (lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide) 370 MBq/mL 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.¹

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE^{2,3}

TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes :

Traitement de 2^e intention, après progression de la maladie avec octréotide dans les TNE intestinales métastatiques, progressives, bien différenciées (G1, G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine.

Pour les patients présentant des tumeurs d'emblée progressives ou avec une masse tumorale hépatique importante (> 50 %), l'utilisation de LUTATHERA®, sans avoir reçu de l'octréotide au préalable, pourra être discuté lors des réunions de concertations pluridisciplinaires du réseau RENATEN.

TNE non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes :

La Riv avec LUTATHERA® n'a pas de place en l'état actuel des données dans la stratégie thérapeutique (absence de donnée versus les comparateurs cliniquement pertinents).

TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes :

Traitement de 2^e ligne. Faute de données comparatives, la place de la Riv n'est pas connue par rapport au sunitinib ou à l'évérolimus. Le risque hématoxique est à surveiller surtout chez les patients ayant préalablement été exposés aux protocoles de chimiothérapies à base d'alkylants.

MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LUTATHERA® 370 MBq/mL solution pour perfusion

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 370 MBq de lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide 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 β^- en hafnium-177 stable avec l'émission β^- 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 la rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion. Solution transparente, incolore à jaunâtre.

INFORMATIONS CLINIQUES

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.

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 « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ») 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

Composition	Quantité
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 [ALT], aspartate aminotransférase [AST], 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 « Effets indésirables »). 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	<p>Premier événement de :</p> <p>Grade 2 (plaquettes < 75-50 x 10⁹/L)</p> <p>Grade 3 (plaquettes < 50-25 x 10⁹/L)</p> <p>Grade 4 (plaquettes < 25 x 10⁹/L)</p>	<p>Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0 à 1).</p> <p>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.</p> <p>Arrêter définitivement LUTATHERA® en cas de thrombocytopénie de Grade 2 ou supérieur nécessitant un intervalle d'administration supérieur à 16 semaines.</p>
	<p>Récidive de</p> <p>Grade 2, 3 ou 4</p>	<p>Arrêter définitivement LUTATHERA®.</p>

Effet indésirable du médicament	Sévérité de l'effet indésirable du médicament	Modification de dose
Anémie et neutropénie	<p>Premier événement d'anémie :</p> <p>Grade 3 (Hb < 8.0 g/dL); transfusion indiquée</p> <p>Grade 4 (conséquences potentiellement mortelles)</p>	<p>Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0, 1 ou 2).</p> <p>Reprendre LUTATHERA® à 3700 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.</p> <p>Arrêter définitivement LUTATHERA® pour une anémie ou une neutropénie de Grade 3 ou supérieur nécessitant un intervalle d'administration supérieur à 16 semaines.</p>
	<p>Premier événement de neutropénie :</p> <p>Grade 3 (nombre absolu de neutrophiles [NAN] < 1.0 - 0.5 x 10⁹/L)</p> <p>Grade 4 (NAN < 0.5 x 10⁹/L)</p>	
	<p>Récidive de Grade 3 ou 4</p>	<p>Arrêter définitivement LUTATHERA®.</p>

Effet indésirable du médicament	Sévérité de l'effet indésirable du médicament	Modification de dose
Toxicité rénale	<p>Premier événement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> augmentation de 40 % de la valeur initiale de la créatinine sérique, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	<p>Suspendre la dose jusqu'à résolution ou un retour à la valeur initiale.</p> <p>Reprendre LUTATHERA® à 3700 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.</p> <p>Arrêter définitivement LUTATHERA® pour une toxicité rénale nécessitant un intervalle d'administration supérieur à 16 semaines.</p>
	<p>Récidive de toxicité rénale</p>	<p>Arrêter définitivement LUTATHERA®.</p>

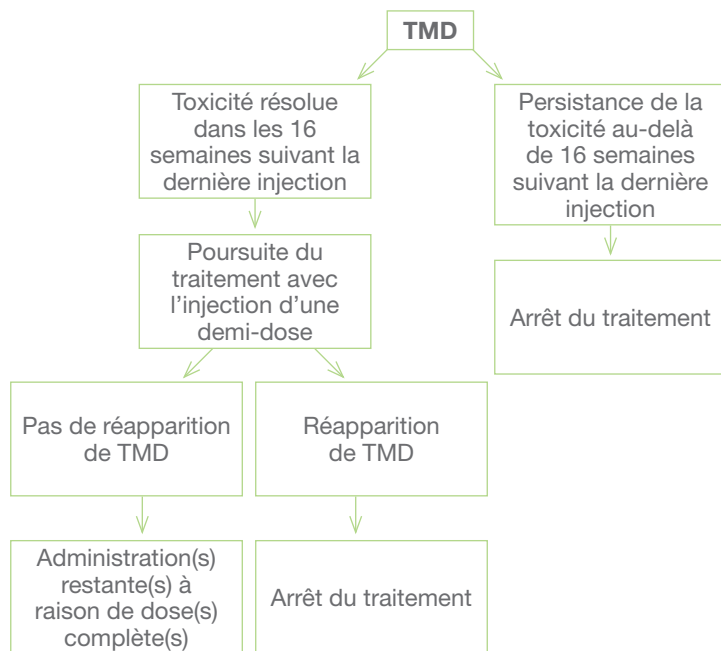
Effet indésirable du médicament	Sévérité de l'effet indésirable du médicament	Modification de dose
Hépatotoxicité	<p>Premier événement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinémie supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (Grade 3 ou 4), <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Albuminémie inférieure à 30 g/L avec INR > 1,5 	<p>Suspendre la dose jusqu'à résolution ou un retour à la valeur initiale.</p> <p>Reprendre LUTATHERA® à 3700 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 7400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante.</p> <p>Arrêter définitivement LUTATHERA® pour hépatotoxicité nécessitant un intervalle d'administration supérieur à 16 semaines.</p>
	Récidive d'hépatotoxicité	Arrêter définitivement LUTATHERA® .

Effet indésirable du médicament	Sévérité de l'effet indésirable du médicament	Modification de dose
Toute autre CTCAE* de Grade 3 ou Grade 4 Effet indésirable médicamenteux ¹	Premier événement de Grade 3 ou 4	<p>Suspendre la dose jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0 à 2).</p> <p>Reprendre LUTATHERA® à 3700 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 7400 MBq (200 mCi) pour la dose suivante.</p> <p>Arrêter définitivement LUTATHERA® pour un effet indésirable médicamenteux de Grade 3 ou supérieur nécessitant un intervalle d'administration supérieur à 16 semaines.</p>
	Récidive de Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement LUTATHERA® .

¹ 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 (≥ 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 (¹⁷⁷Lu) 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 « Contre-indications »). 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 ≥ 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 « Posologie et mode d'administration » (tableau 3) et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

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 (¹⁷⁷Lu) oxodotréotide chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère initiale (bilirubine totale > 3 fois la limite supérieure de la normale, indépendamment du taux d'AST) 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 ou une albuminémie < 30 g/L et un INR > 1,5 ne doivent être traités par **LUTATHERA**[®] qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfique/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 « Posologie et mode d'administration » (tableau 3) et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

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 « Posologie et mode d'administration »). 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 « Précautions particulières d'élimination et manipulation »).

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 « Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques ». Pour les recommandations en cas d'extravasation, voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Contre-indications

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

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 « Posologie et mode d'administration »). 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 10⁹/L, ou leucocytes < 2 x 10⁹/L) n'est pas recommandé sauf si cette altération est uniquement due à une lymphopénie.

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë

Des syndromes myélodysplasiques (SMD) de survenue tardive et des leucémies aiguës (LA) ont été observés après un traitement par **LUTATHERA®** (voir rubrique « Effets indésirables »), 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 (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide 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 (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide à travers les tubules proximaux, ce qui aura pour conséquence une diminution significative des doses absorbées au niveau du rein (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). 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 « Posologie et mode d'administration »). 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 « Posologie et mode d'administration »). 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 (ALT, AST), la bilirubine, l'albumine sérique et l'INR pendant le traitement (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité (incluant des événements d'angioœdème isolés) ont été rapportés depuis la commercialisation chez des patients traités par **LUTATHERA®** (voir rubrique « Effets indésirables »). 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 « Posologie et mode d'administration »).

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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

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 selon les 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'exams 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.

Dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché européenne, une mesure additionnelle de réduction du risque spécifique pour **LUTATHERA**[®] a été mise en place en accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) comprenant un carnet à destination du patient expliquant le traitement.

Le respect des recommandations qui y sont contenues est important pour la sécurité des patients.

Ce carnet doit être remis obligatoirement au patient pour toute instauration du traitement.

Ces exemplaires patients peuvent être directement demandés à la société Advanced Accelerator Applications par les centres.

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.

Tous les patients/soignants qui doivent recevoir le traitement par **LUTATHERA**[®] ont accès à/reçoivent un matériel pédagogique pour les patients contenant :

- une notice ;
- un guide du patient.

Le guide du patient contient les éléments clés suivants :

- une 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.

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 ¹³¹I 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 « Fertilité, grossesse et allaitement »).

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 « Fertilité, grossesse et allaitement »)

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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

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 glucocorticostéroïdes 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**[®].

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 (¹⁷⁷Lu) 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 la rubrique « Contre-indications »). Les femmes enceintes doivent être informées du risque pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si le lutécium (¹⁷⁷Lu) 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 (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide sur la fertilité masculine et féminine. Les rayonnements ionisants du lutécium (¹⁷⁷Lu) 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.

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.

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 émettant 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 $< 1/100$) 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
Infections et infestations			Conjonctivite Infection des voies respiratoires Cystite Pneumonie Zona herpétique Zona herpétique ophthalmique Grippe Infections à staphylocoques Bactériémies à streptocoques	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (syndrome myélodysplasique)	Leucémie myéloïde aiguë Leucémie aiguë Leucémie myélomonocytaire chronique	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie ² Lymphopénie ³ Anémie ⁴ Pancytopénie	Leucopénie ⁵ Neutropénie ⁶	Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée Anémie néphrogénique Insuffisance médullaire Purpura thrombocytopénique	

Classification système-organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Angioœdème
Affections endocriniennes		Hypothyroïdisme secondaire	Hypothyroïdie Diabète sucré Crise carcinoïde Hyperparathyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Hyperglycémie Déshydratation Hypomagnésémie Hyponatrémie	Hypoglycémie Hypernatrémie Hypophosphatémie Syndrome de lyse tumorale Hypercalcémie Hypocalcémie Hypoalbuminémie Acidose métabolique	
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Anxiété Hallucinations Désorientation	
Affections du système nerveux		Étourdissements Dysgueusie Céphalée ¹⁰ Léthargie Syncope	Fourmillements Encéphalopathie hépatique Paresthésie Parosmie Somnolence Compression médullaire	

Classification système-organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections oculaires			Troubles oculaires	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections cardiaques		Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	Fibrillation auriculaire Palpitations Infarctus du myocarde Angine de poitrine Choc cardiogénique	
Affections vasculaires		Hypertension ⁷ Rougisement Bouffées de chaleur Hypotension	Vasodilatation Extrémités froides Pâleur Hypotension orthostatique Phlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Douleur oro-pharyngée Épanchement pleural Augmentation des expectorations Sensation d'asphyxie	

Classification système-organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections gastro intestinales	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	
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie ⁹	Baisse des enzymes pancréatiques Atteinte hépatocellulaire Cholestase Congestion hépatique Insuffisance hépatique	

Classification système-organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie	Éruption cutanée Sécheresse cutanée Gonflement du visage Hyperhidrose Prurit généralisé	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleur musculo-squelettique ⁸ Spasmes musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale aiguë Hématurie Insuffisance rénale Protéinurie	Leucocyturie Incontinence urinaire Diminution de la filtration glomérulaire Trouble rénal Insuffisance rénale aiguë de cause prénale Atteinte rénale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹	Réactions au site d'injection ¹¹ 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	

Classification système-organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Investigations		Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de GGT* Augmentation de ALT** Augmentation de AST*** 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	
Lésions, intoxications et complications d'interventions			Fracture de la clavicule	

Classification système-organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Actes médicaux et chirurgicaux		Transfusion	Drainage de la cavité abdominale Dialyse Pose d'une sonde gastrique Pose de stent Drainage d'abcès Prélèvement de moelle osseuse Polypectomie	
Caractéristiques socio-environnementales			Handicap physique	

¹ Inclut asthénie et fatigue. ² Inclut thrombocytopénie et diminution de la numération plaquettaire. ³ Inclut lymphopénie et diminution de la numération lymphocytaire. ⁴ Inclut anémie et diminution de l'hémoglobine. ⁵ Inclut leucopénie et diminution du nombre de globules blancs. ⁶ Inclut neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles. ⁷ Inclut hypertension et crises hypertensives. ⁸ Inclut arthralgie, douleur au niveau des extrémités, douleur dorsale, douleurs osseuses, douleur du flanc, douleur thoracique musculosquelettique et douleur de la nuque. ⁹ Inclut augmentation de la bilirubine sérique et hyperbilirubinémie. ¹⁰ Inclut maux de tête et migraine. ¹¹ 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, lymphocytopenies 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 (¹⁷⁷Lu) 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 « Posologie et mode d'administration » (tableau 3 et la sous-rubrique « Insuffisance rénale ») et « Mises

en garde spéciales et précautions d'emploi ». L'utilisation de **LUTATHERA**[®] est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave avec une clairance de la créatinine < 30 mL/ (voir rubrique « Contre-indications »).

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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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.

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.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide a une haute affinité pour les récepteurs de la somatostatine de sous-type 2 (SSTR2). Il se lie aux cellules malignes qui surexpriment les récepteurs SSTR2. Le lutécium-177 est un radionucléide émetteur β⁻ 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 µg/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

[±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**[®].

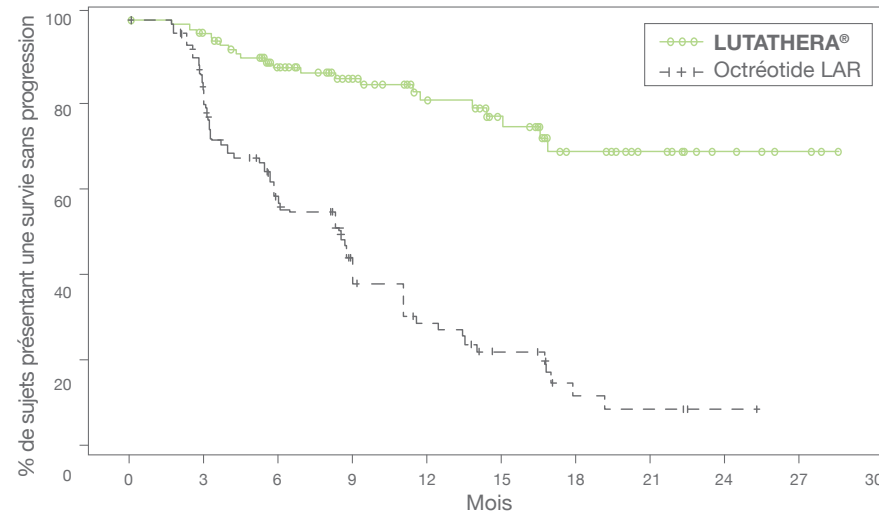
Tableau 6. SSP observée dans le cadre de l'étude de phase III NETTER-1 chez les patients avec tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite le 24 juillet 2015 (jeu d'analyse complet [JAC], N=229)

	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®**.

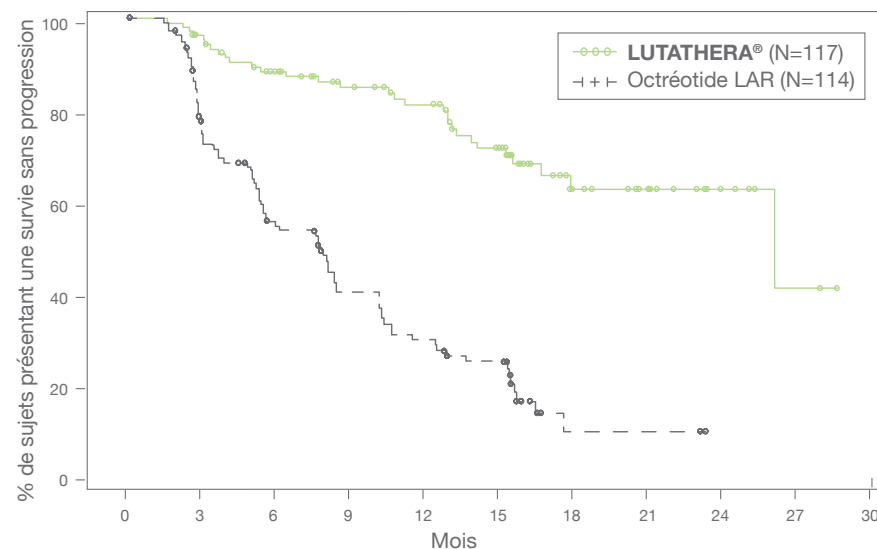
Tableau 7. SSP observée dans le cadre de l'étude de phase III NETTER-1 chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes progressives de l'intestin moyen – date limite du 30 juin 2016 (JAC, N=231)

	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)

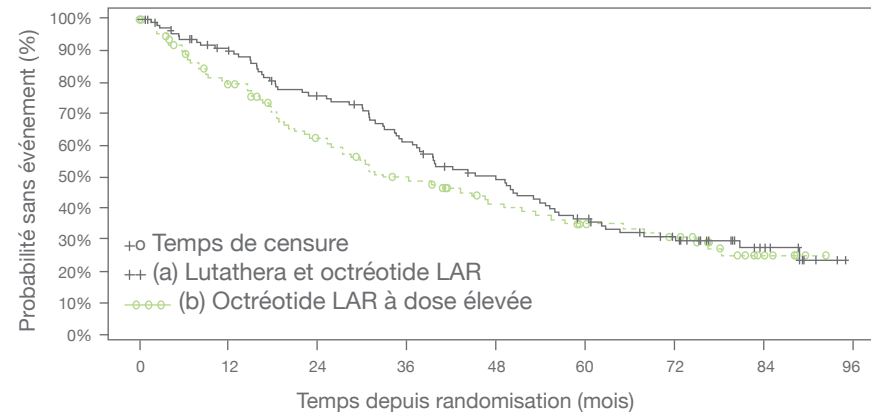


Lors de l'analyse intermédiaire de la SG (date limite le 24 juillet 2015), il y avait 17 décès dans le bras **LUTATHERA®** et 31 décès dans le bras octréotide LAR à dose élevée, donnant un HR de 0,459 (IC 99,9915 % : 0,140 ; 1,506) en faveur du bras **LUTATHERA®**. La SG médiane n'était pas encore atteinte 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 ocréotide 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 ocréotide 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 ocréotide 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 ocréotide 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 ocréotide LAR à dose élevée, 22,8 % des patients ont reçu une radiothérapie ultérieure (incluant le lutécium (¹⁷⁷Lu) 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)



Nombre de sujets à risque									
(a)	117	98	79	63	48	35	25	10	0
(b)	114	84	61	45	33	25	21	6	0

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 ocréotide 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)

		Traitement	
		LUTATHERA® et octréotide LAR N=117	Octréotide LAR à dose élevée N=114
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 « Posologie et mode d'administration ») pour des informations concernant l'utilisation pédiatrique.

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 (¹⁷⁵Lu) 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 (¹⁷⁵Lu) oxodotrétotide dans les protéines sériques n'a pas été observée.

Fixation aux organes

Quatre heures après l'administration, la distribution du lutécium (¹⁷⁷Lu) 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 la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Les études de biodistribution montrent que le lutécium (¹⁷⁷Lu) 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 (¹⁷⁷Lu) 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 (¹⁷⁷Lu) 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 (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide chez un patient recevant 1,85 MBq de lutécium (¹⁷⁷Lu) 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 (¹⁷⁵Lu) 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 (¹⁷⁷Lu) 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.

Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques réalisées chez le rat ont démontré qu'une seule injection intraveineuse atteignant 4550 MBq/kg était bien tolérée, aucun décès n'a été observé. Lors du test du composé froid (lutécium non radioactif (¹⁷⁵Lu) 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 (¹⁷⁵Lu) 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 (¹⁷⁵Lu) 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.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

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.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques ».

Durée de conservation

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

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.

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 de 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.

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 « Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques ».

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 induit 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Advanced Accelerator Applications, 8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville, 92500 Reuil-Malmaison, France.

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

EU/1/17/1226/001

DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 septembre 2017

Date du dernier renouvellement : 8 juillet 2022

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2023

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 « Posologie et mode d'administration »).

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 (¹⁷⁷Lu) oxodotréotide issue de l'étude de phase III NETTER-1 (Olinda)

Organe	Dose absorbée par l'organe par unité d'activité (mGy/MBq)	
	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.

INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

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 clamper 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 ± 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 clamber 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 %.

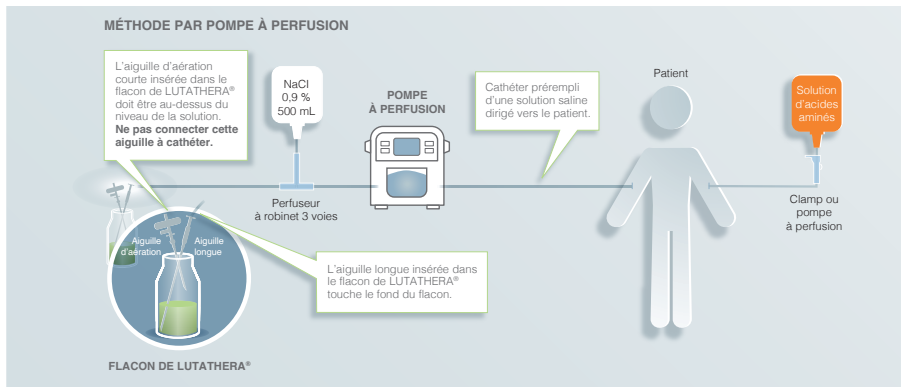
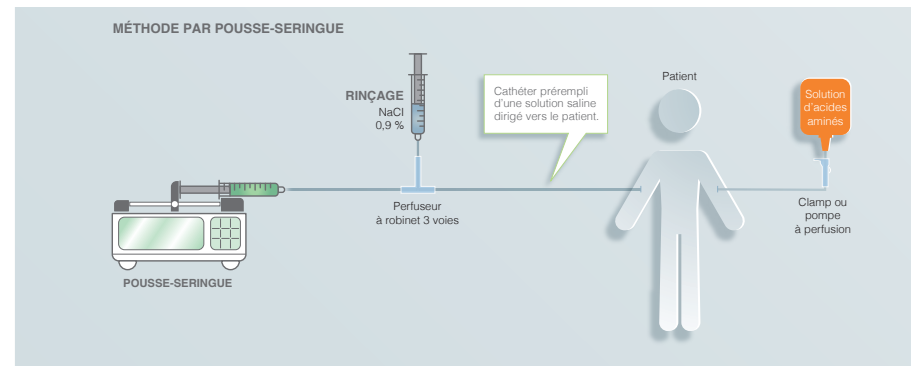
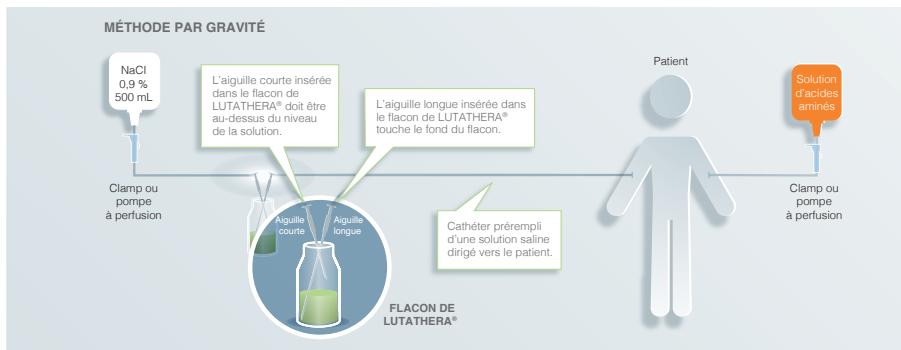
Instructions pour la méthode par la pompe à perfusion

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 ± 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 ± 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 %.



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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I. Médicament radiopharmaceutique. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

- Agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans l'indication : traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.
- Non agréé aux collectivités dans l'indication : traitement des tumeurs neuroendocrines non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.
- Non agréé aux collectivités à la date du 27/07/2023 (demande d'admission à l'étude) : traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.

TITULAIRE / EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

1. Résumé des caractéristiques du produit **LUTATHERA®**.
2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 11 juillet 2018 - **LUTATHERA®**.
3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 septembre 2022 - **LUTATHERA®**.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

La personne ayant une activité promotionnelle effectuant cette visite peut remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP au format papier ou électronique.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Advanced Accelerator Applications s'engage à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et son référentiel de certification en vigueur. Le délégué médical est à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie qui encadrent son métier et répondre à vos questions.

Pour toute demande d'information médicale :

medinfo-fr.aaa@novartis.com

Pour toute question relative à la qualité de nos produits :

quality@adacap.com

Pour toute remarque et suggestion relative à la Qualité de l'Information Promotionnelle :

qualite-promo.aaa@novartis.com

Données générales

- CIP : 34009 550 443 3 8
- Liste I
- Médicament radiopharmaceutique
- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- **Agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans l'indication** : traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.
- **Non agréé aux collectivités dans l'indication** : traitement des tumeurs neuroendocrines non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes.
- **Non agréé aux collectivités à la date du 27/07/2023 (demande d'admission à l'étude)** : traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.
- Tarif de responsabilité HT par UCD : 20 175 €
- **Exploitant** : Advanced Accelerator Applications SA, 8-10 rue Henri Sainte-Claire Deville, 92500 Rueil-Malmaison, France.

Chez Advanced Accelerators Applications, nous veillons à la protection de vos données personnelles. Toutes les informations concernant le traitement de ces données sont disponibles ici : <https://www.adacap.com/fr/privacy-policy>.

En résumé : Advanced Accelerator Applications SA utilise les données collectées afin d'assurer la gestion de sa relation avec les professionnels de santé et répondre à ses obligations de transparence.

Elles seront conservées le temps nécessaire à la gestion de cette relation. En cas de signalement d'un évènement indésirable, nous vous invitons à lire la notice générale d'information sur les données personnelles du Groupe Novartis : www.novartis.fr/notices et à vous conformer à votre obligation légale de fournir au préalable à la personne exposée les informations contenues dans cette notice. Dans le cadre du respect de notre obligation légale, les données seront conservées pour une durée conforme à la réglementation.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification ou de suppression de vos données personnelles, d'en demander le cas échéant la portabilité, d'obtenir la limitation du traitement de vos données personnelles, de vous opposer à ce traitement, et de donner des directives sur le sort de vos données après votre décès. Vous disposez également du droit de retirer votre consentement à tout moment. Toutefois, pour la finalité relative à la transparence, vous ne disposez pas d'un droit d'opposition ou de suppression ; pour la finalité relative à la pharmacovigilance, vous ne disposez ni du droit d'opposition, de suppression, ni de portabilité des données.

Si vous souhaitez nous adresser une question et/ou exercer vos droits, vous pouvez écrire à : dataprivacy.aaa@novartis.com. Vous pouvez également soumettre une réclamation à notre délégué à la protection des données à : dataprivacy.aaa@novartis.com, et auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr/>) en cas de violation de vos droits.

Advanced Accelerator Applications SA, 8-10 rue Henri Sainte-Claire Deville, 92500 Rueil-Malmaison, France.