MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

LUTATHERA[MD]

lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide

Solution stérile pour perfusion intraveineuse

370 MBq/mL au calibrage

Produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique

Advanced Accelerator Applications

57 E Willow Street
Millburn, NJ 07041, USA

Date d'approbation initiale :
9 janvier 2019

Date de révision :
4 février 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 217184

LUTATHERA[MD] est une marque déposée de Advanced Accelerator Applications International S.A.

TABLE DE MATIÈRES

TABLE DE MATIÈRES 2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4
1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4
2 CONTRE-INDICATIONS 4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5
4.1 Consignes de sécurité importantes 5
4.2 Considérations posologiques 5
4.3 Posologie 5
Modifications posologiques 6
4.4 Administration 8
Prémédication et médicaments concomitants 8
4.5 Directives pour le contrôle de la qualité 13
5 DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS 13
6 SURDOSAGE 14
7 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT 15
8 DESCRIPTION 15
9 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 16
9.1 Risque d'exposition aux radiations 16
9.2 Hématologie 16
9.3 Carcinogenèse et mutagenèse 16
9.4 Toxicité rénale 17
9.5 Fonction hépatique/biliaire/pancréatique 17
9.6 Système endocrinien/métabolisme 18
9.7 Toxicité embryofoetale 18
9.8 Risque d'infertilité 18
10 Populations particulières 18
10.1 Femmes enceintes 18
10.2 Allaitement 19
10.3 Femmes et hommes en âge de procréer 19
10.4 Enfants (<18 ans) 19
10.5 Personnes âgées 20
10.6 Insuffisance rénale 20
10.7 Insuffisance hépatique 20

11 EFFETS INDÉSIRABLES 20
11.1 Aperçu des effets indésirables 20
11.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques 21
Effets indésirables présentant un intérêt particulier 28
11.3 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants) 29
12 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 29
12.1 Aperçu 29
13 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 30
13.1 Mode d'action 30
13.2 Pharmacodynamique 30
13.3 Pharmacocinétique 30
14 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 31
15 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 33
16 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 33
17 ESSAIS CLINIQUES 33
17.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude 33
17.2 Résultats de l'étude 34
18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 38
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT 42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LUTATHERA^{MD} (lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide) est indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) non résécables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes présentant une maladie évolutive.

Il est important de lire toutes les sections de dosage et l'administration avant l'utilisation de LUTATHERA. Les renseignements posologiques de LUTATHERA incluent l'utilisation de médicaments concomitants pour la protection rénale et l'atténuation des nausées et des vomissements. Des mesures à prendre pour la surveillance du patient et des modifications de dose sont également fournies. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4)**.

Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans l'utilisation de produits radiopharmaceutiques thérapeutiques.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Sur les 1 325 patients traités par LUTATHERA^{MD} dans les essais cliniques, 438 patients (33 %) avaient 65 ans et plus [voir **Personnes âgées** (**10.5**)].

2 CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min)
- Grossesse confirmée ou suspectée (lorsque la grossesse n'a pas été exclue)
- Hypersensibilité à l'ingrédient médicinal ou à l'un des excipients non médicinaux inscrits sur l'étiquette [voir **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT** (**7**)]

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait à l'utilisation de substances réglementées radioactives chez l'humain.

Une toxicité rénale aiguë ou chronique peut survenir chez les patients traités avec LUTATHERA[MD] [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.4**)]. Des cas d'atteinte rénale grave ou potentiellement mortelle ont été rapportés. Ne pas administrer ce produit à des patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) [voir **CONTRE-INDICATIONS (2)**].

Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aiguë (LA): Des cas de SMD et de LA à apparition tardive ont été rapportés à la suite du traitement par LUTATHERA [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.3)**].

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Consignes de sécurité importantes

LUTATHERA[MD] est un produit radiopharmaceutique à manipuler avec des mesures de sécurité appropriées pour minimiser l'exposition aux radiations [voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.1)**]. Utilisez des gants imperméables et un écran antiradiation efficace lors de la manipulation de LUTATHERA[MD]. Les produits radiopharmaceutiques, y compris LUTATHERA[MD], devraient être utilisés par, ou sous la supervision de médecins qualifiés ayant suivi une formation spécialisée et possédant l'expérience appropriée en matière d'utilisation et de manipulation sécuritaires des produits radiopharmaceutiques, et dont l'expérience et la formation ont été approuvées par l'organisme gouvernemental habilité à autoriser l'utilisation de produits radiopharmaceutiques.

Vérifier l'état de grossesse des femmes en âge de procréer avant d'initier LUTATHERA[MD] [voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** (**9.7**) et **POPULATIONS PARTICULIÈRES** (**10.1**)].

4.2 Considérations posologiques

Les renseignements posologiques concernant LUTATHERA[MD] incluent des dispositions concernant :

- l'utilisation concomitante de médicaments pour la protection rénale et l'atténuation des nausées et des vomissements;
- les modifications posologiques à effectuer en raison de toxicité.

4.3 Posologie

La posologie recommandée de LUTATHERA[MD] chez l'adulte est de 7,4 GBq (200 mCi) par perfusion intraveineuse de 30 minutes, toutes les 8 semaines, pour un total de 4 doses.

Modifications posologiques

Les modifications posologiques de LUTATHERA recommandées en cas d'effets indésirables sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Modifications posologiques de LUTATHERA[MD] recommandées en raison d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité de l'effet indésirable[1]	Modification posologique
Thrombocytopénie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.2)**)	Grade 2, 3 ou 4	Suspendre l'administration du traitement jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0 à 1). Reprendre LUTATHERA à 3,7 GBq (100 mCi) chez les patients ayant obtenu une résolution complète ou partielle. Si la dose réduite n'entraîne pas de thrombocytopénie de grade 2, 3 ou 4, administrer la prochaine dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) lors du traitement suivant. Cesser définitivement LUTATHERA en présence de thrombocytopénie de grade 2 ou plus nécessitant une pause de traitement de 16 semaines ou plus.
	Récidive de grade 2, 3 ou 4	Cesser définitivement LUTATHERA
Anémie et neutropénie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.2)**)	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à résolution complète ou partielle (grade 0, 1 ou 2). Reprendre LUTATHERA à 3,7 GBq (100 mCi) chez les patients ayant obtenu une résolution complète ou partielle. Si la dose réduite n'entraîne pas d'anémie ou de neutropénie de grade 3 ou 4, administrer la prochaine dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) lors du traitement suivant. Cesser définitivement LUTATHERA en présence d'anémie ou de neutropénie de grade 3 ou plus nécessitant une pause de traitement de 16 semaines ou plus.
	Récidive de grade 3 ou 4	Cesser définitivement LUTATHERA
Toxicité rénale (voir **MISES EN GARDE ET**	Définie comme : • une clairance de la	Suspendre le traitement jusqu'à résolution complète.

PRÉCAUTIONS (9.4))	créatinine inférieure à 40 mL/min; calculée d'après la formule de Cockcroft Gault en utilisant le poids corporel actuel; ou • une augmentation de 40 % de la concentration sérique de créatinine par rapport à la valeur initiale; ou • une diminution de 40 % de la clairance de la créatinine par rapport à la valeur initiale; calculée d'après la formule de Cockcroft Gault en utilisant le poids corporel actuel.	Reprendre LUTATHERA à 3,7 GBq (100 mCi) chez les patients ayant obtenu une résolution complète. Si la dose réduite n'entraîne pas de toxicité rénale, administrer la prochaine dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) lors du traitement suivant. Cesser définitivement LUTATHERA en présence d'une toxicité rénale nécessitant une pause de traitement de 16 semaines ou plus.
	Récidive de toxicité rénale	Cesser définitivement LUTATHERA
Hépatotoxicité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.5)**)	Définie comme : • une bilirubinémie de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale; ou • une hypoalbuminémie de moins de 30 g/L avec une diminution du taux de prothrombine sous les 70 %.	Suspendre le traitement jusqu'à résolution complète. Reprendre LUTATHERA à 3,7 GBq (100 mCi) chez les patients ayant obtenu une résolution complète. Si la dose réduite n'entraîne pas d'hépatotoxicité, administrer la prochaine dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) lors du traitement suivant. Cesser définitivement LUTATHERA en présence d'hépatotoxicité nécessitant une pause de traitement de 16 semaines ou plus.
	Récidive d'hépatotoxicité	Cesser définitivement LUTATHERA
Toute autre toxicité non hématologique	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à résolution complète ou partielle (grade 0, 1 ou 2). Reprendre LUTATHERA à 3,7 GBq (100 mCi) chez les patients ayant obtenu une résolution complète ou partielle. Si la dose réduite n'entraîne pas d'anémie ou de neutropénie de grade 3 ou 4, administrer la prochaine dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200

		mCi) lors du traitement suivant. Cesser définitivement LUTATHERA en présence d'une toxicité de grade 3 ou plus nécessitant une pause de traitement de 16 semaines ou plus.
	Récidive d'une toxicité de grade 3 ou 4	Cesser définitivement LUTATHERA

1 National Cancer Institute, *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*, version 4.03.

4.4 Administration

Administrer un antiémétique et la solution d'acides aminés recommandée avant LUTATHERA[MD] [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.4)**, *Prémédication et médicaments concomitants*). Ne pas administrer LUTATHERA en bolus intraveineux.

Prémédication et médicaments concomitants

1) *Analogues froids de la somatostatine*
   - Avant l'initiation de LUTATHERA : interrompre l'administration d'analogues de la somatostatine à action prolongée (p. ex. : octréotide à action prolongée) pendant au moins 4 semaines avant d'amorcer LUTATHERA. Administrer l'octréotide à courte durée d'action au besoin; cesser au moins 24 heures avant d'initier LUTATHERA [voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (12.1)**].
   - Pendant le traitement par LUTATHERA : administrer 30 mg d'octréotide à action prolongée par voie intramusculaire dans l'intervalle de 4 et 24 heures après chaque administration de LUTATHERA. N'administrez pas d'octréotide à action prolongée dans les 4 semaines avant les traitements subséquents de LUTATHERA. Un octréotide à courte durée d'action peut être administré pour une prise en charge symptomatique au cours du traitement par LUTATHERA, mais son administration doit être suspendue pendant au moins 24 heures avant chaque dose de LUTATHERA.
   - Après la fin du traitement par LUTATHERA : poursuivre l'administration de 30 mg d'octréotide à action prolongée par voie intramusculaire toutes les 4 semaines après la conclusion du traitement par LUTATHERA, et ce, jusqu'à la constatation de l'évolution de la maladie ou jusqu'à 18 mois après le début du traitement.

2) *Pré-traitement antiémétique*
   - Administrer des antiémétiques 30 minutes avant la solution recommandée d'acides aminés.

3) *Solution d'acides aminés*
   - Pour la protection rénale, amorcer l'administration d'une solution intraveineuse d'acides aminés contenant de la L-lysine et de la L-arginine (Tableau 2, Tableau 3) 30 minutes avant d'administrer LUTATHERA. La solution d'acides aminés <u>ne doit pas</u> être administrée dans le même bras que LUTATHERA. Continuer la perfusion durant l'administration de LUTATHERA et pendant au moins 3 heures après la fin de la perfusion. Ne pas diminuer la dose de la solution d'acides aminés si la dose de LUTATHERA est réduite [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** (**9.4**)].

La solution d'acides aminés peut être préparée sous forme de produit mélangé, conformément aux bonnes pratiques de préparation des médicaments stériles de l'hôpital et selon la

composition indiquée dans le Tableau 2.

Tableau 2. Composition de la solution standard d'acides aminés

Composant	Quantité
Lysine HCl	25 g
Arginine HCl	25 g
Solution de chlorure de sodium pour injection à 2,25 mg/mL (0,225 %)	1 L

Comme alternative, certaines solutions d'acides aminés disponibles dans le commerce peuvent être utilisées si elles sont conformes aux spécifications du Tableau 3.

Tableau 3. Spécifications des solutions d'acides aminés disponibles dans le commerce

Item	Spécification
Teneur en L-Lysine	Entre 18 et 24 g
Teneur en L-Arginine	Entre 18 et 24 g
Volume	1,5 L à 2,2 L
Osmolarité	< 1 050 mOsmol/L

Compte tenu de la quantité élevée d'acides aminés et du volume important que des solutions disponibles dans le commerce peuvent nécessiter pour respecter les spécifications ci-dessus, la solution préparée en milieu hospitalier est considérée comme le médicament de choix, en raison de son volume à perfuser inférieur et de sa faible osmolarité.

Directives d'administration

LUTATHERA est destiné à une utilisation par voie intraveineuse. C'est un médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi à usage unique.

LUTATHERA doit être administré par perfusion intraveineuse lente sur environ 30 minutes, en même temps qu'une solution d'acides aminés administrée par perfusion intraveineuse controlatérale. Ce médicament ne doit pas être injecté en bolus.

La prémédication avec des antiémétiques doit être administrée 30 minutes avant le début de la perfusion avec la solution d'acides aminés.

La méthode de perfusion recommandée pour l'administration de LUTATHERA est par gravité. Pendant l'administration, des mesures de précaution doivent être prises telles que recommandées [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** (**4.4**), *Prémédication et médicaments concomitants*].

LUTATHERA doit être perfusé directement de son contenant d'origine. Le flacon ne doit pas être ouvert, et la solution ne doit pas être transférée dans un autre contenant. Pendant l'administration, seules des fournitures jetables doivent être utilisées.

Ce médicament doit être perfusé au moyen d'un cathéter intraveineux inséré dans la veine dédiée exclusivement à cette perfusion.

Exigences

Entreposage du flacon

- Soit dans un contenant en polyméthacrylate de méthyle (PMMA), un contenant de radioprotection transparent permettant un contrôle visuel direct du flacon;
- soit dans le contenant en plomb dans lequel LUTATHERA est fourni.

Préparation de la salle et du matériel

- Salle d'administration
  - Le plancher et les meubles doivent être recouverts de papier mince pour éviter toute contamination accidentelle.

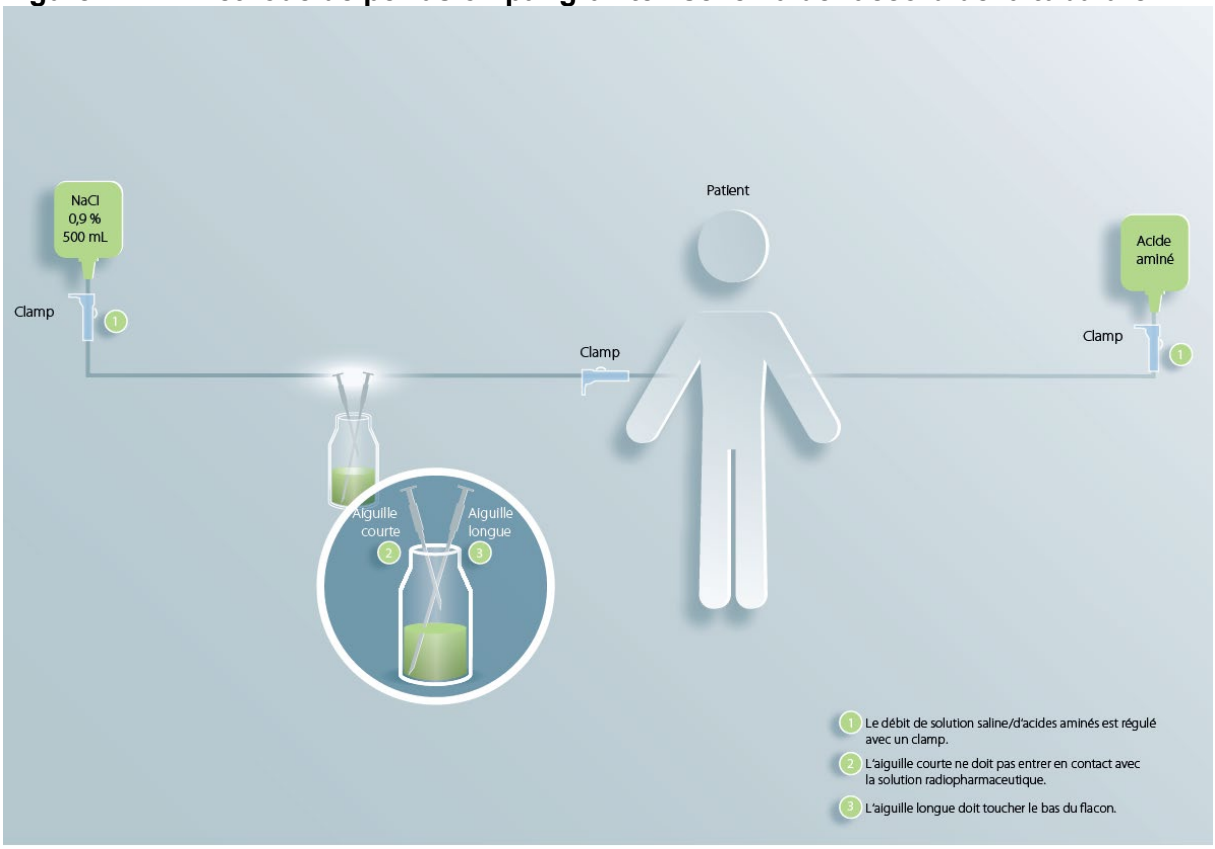
- Médicaments à administrer :
  - flacon de LUTATHERA
  - sac de solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %) (500 mL)
  - sac(s) de solution d'acides aminés;
  - antiémétiques.

- Fournitures et équipement de soins:
  - deux (2) potences de perfusion;
  - une (1) aiguille longue (90 à 100 mm);
  - une (1) aiguille courte;
  - deux (2) ensembles pour perfusion intraveineuse par gravité avec pince pour réguler ou arrêter le débit (une pour LUTATHERA, une pour la solution d'acides aminés);
  - deux (2) cathéters intraveineux périphériques en plastique;
  - une (1) ligne de tubulure stérile avec une pince pour réguler ou arrêter le débit;
  - une paire de pinces (pour la manipulation du flacon de LUTATHERA).
  - système de mesure de la radioactivité calibré et compteur Geiger pour surveiller la radioactivité de LUTATHERA

Procédure pour la connexion des tubes au flacon de LUTATHERA (voir Figure 1) :

- La ligne de tubulure doit être préremplie avec une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %), puis connectée à un cathéter veineux préalablement inséré dans le bras du patient.
- L'ensemble de perfusion doit être connecté au sac de solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %) et prérempli en ouvrant la pince.
- L'aiguille courte doit être insérée dans le flacon de LUTATHERA afin qu'elle ne touche pas la solution radiopharmaceutique. Cela équilibrera la pression et réduira ainsi tout risque de fuite.
- L'aiguille courte doit alors être connectée à l'ensemble de perfusion prérempli.
- L'aiguille longue doit être connectée à la ligne de tubulure préremplie, puis insérée dans le flacon de LUTATHERA, de sorte qu'elle touche le fond du flacon. Cela permettra l'extraction complète de la solution radiopharmaceutique.
- Le débit de la solution radiopharmaceutique doit être régulé avec les pinces.

Figure 1 : Méthode de perfusion par gravité - schéma de raccord de la tubulure



Procédure d'administration (méthode de gravité)
Pendant la perfusion, le débit de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) augmente la pression dans le flacon de LUTATHERA, facilitant ainsi la circulation de LUTATHERA dans le cathéter inséré dans la veine périphérique du patient.
Une surveillance attentive des signes vitaux pendant la perfusion est recommandée.

1. Deux cathéters intraveineux en plastique doivent être insérés dans les veines périphériques du patient, un sur chaque bras.
2. Les cathéters doivent être connectés aux dispositifs de perfusion (un pour LUTATHERA, un pour la solution d'acides aminés).
3. La prémédication antiémétique doit être administrée 30 minutes avant le début de la perfusion de la solution d'acides aminés.
4. L'administration de la solution d'acides aminés doit être initiée 30 minutes avant la perfusion de LUTATHERA, selon un débit de perfusion entre 250 et 550 mL/h (selon le type de solution). La solution d'acides aminés doit être administrée sur une période de 4 heures. Un débit inférieur à 320 mL/h n'est pas recommandé pour les solutions commerciales. En cas de nausées ou de vomissements graves au cours de la perfusion de la solution d'acides aminés, un antiémétique d'une classe pharmacologique différente peut être administré.
5. La radioactivité dans le flacon de LUTATHERA doit être mesurée immédiatement avant la perfusion à l'aide d'un système de mesure de la radioactivité calibré.

6. La perfusion de LUTATHERA doit commencer 30 minutes après le début de la perfusion de la solution d'acides aminés, selon un débit de perfusion d'environ 400 mL/h (ce débit de perfusion est le débit de référence et peut être adapté en fonction du statut veineux du patient). LUTATHERA doit être administré sur une période de 20 à 30 minutes. Une pression constante doit être maintenue à l'intérieur du flacon pendant toute la durée de la perfusion.
7. L'administration de LUTATHERA doit être initiée en ouvrant d'abord la tubulure connectée à la veine périphérique du patient, puis en ouvrant l'ensemble de perfusion connecté au sac de solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9%). La hauteur de la potence doit être ajustée afin de compenser toute augmentation ou diminution de la pression à l'intérieur du flacon. Dans la mesure du possible, évitez de déplacer la position du bras du patient (flexion ou extension extrême pouvant entraîner une compression veineuse).
8. Le débit de LUTATHERA du flacon vers le patient doit être surveillé pendant toute la perfusion. Peu de temps après le début de la perfusion, l'émission de radioactivité sur le thorax du patient doit être mesurée à l'aide du compteur Geiger pour vérifier la présence de LUTATHERA dans le sang. Les contrôles subséquents de l'émission de radioactivité doivent être effectués environ toutes les 5 minutes au niveau du thorax du patient et du flacon. Au cours de la perfusion, l'émission de radioactivité par le thorax du patient devrait augmenter régulièrement, tandis que celle provenant du flacon de LUTATHERA devrait diminuer.
9. Pour assurer une administration complète, le flacon de LUTATHERA doit être maintenu sous une pression égale. Le niveau de solution dans le flacon doit rester constant pendant toute la perfusion.
10. Les contrôles visuels du niveau de la solution doivent être répétés pendant l'administration par contrôle visuel direct (lorsqu'un contenant en PMMA est utilisé) ou en utilisant une paire de pinces pour manipuler le flacon lorsque le contenant d'origine en plomb est utilisé.
11. La perfusion doit être arrêtée une fois que l'émission de radioactivité du flacon devient stable pendant plusieurs minutes (ou au cours de deux mesures consécutives). C'est le seul paramètre permettant de déterminer l'achèvement de la procédure. Le volume de solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %) nécessaire pour compléter la perfusion peut varier.
12. L'activité totale administrée est égale à l'activité dans le flacon avant la perfusion moins l'activité qui reste dans le flacon après la perfusion. Les mesures doivent être effectuées à l'aide d'un système calibré.

Le tableau qui suit résume les procédures requises durant du traitement avec LUTATHERA par la méthode de gravité :

Tableau 4. : Mode d'administration d'une solution d'acides aminés, antiémétique et LUTATHERA^{MD}

Agents administrés	Temps de début (min)	Débit de perfusion (mL/h)	Durée
Antiémétique	0	-	Bolus
Solution d'acides aminés, composée de manière extemporanée (1L) ou commerciale (1,5 L à 2,2 L)	30	250 à 550 (au moins 320 mL/h pour les solutions commerciales)	4 heures

LUTATHERA avec solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %)	60	400	20 à 30 minutes

4.5 Directives pour le contrôle de la qualité

a) L'emballage doit être inspecté à la recherche de dommages, et un appareil de mesure devrait être utilisé pour détecter toute présence de contamination radioactive. N'utilisez pas le produit si l'intégrité du flacon est compromise.
b) Inspectez visuellement le produit sous un écran blindé à la recherche de particules et de décoloration. N'utilisez pas le produit si des particules ou une décoloration sont présentes.
c) Testez la dose dans le flacon avec un calibrateur de dose approprié.
d) Utilisez une technique aseptique et une protection contre les radiations pour retirer la solution de LUTATHERA du flacon.
e) Ne mélangez pas LUTATHERA à d'autres solutions intraveineuses.
f) Avant l'administration, mesurez la quantité de radioactivité dans le flacon radiopharmaceutique à l'aide d'un dispositif approprié et calibré afin de confirmer que la quantité réelle de radioactivité à administrer est égale à la quantité prévue au moment de la perfusion. Pour effectuer le calcul, vérifiez également le volume du flacon dans la documentation reçue avec le produit. Évaluez la dose de rayonnements absorbée suivant l'administration d'une dose intraveineuse de LUTATHERA par activité d'injection pour les organes et les tissus chez l'adulte dans le Tableau 5 [voir **DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS (5)**].

5 DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

La dosimétrie et la pharmacocinétique du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide ont été étudiées chez un sous-groupe de 20 patients inclus dans la sous-étude de phase III NETTER-1, afin de définir le profil pharmacocinétique du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide et de calculer la dosimétrie de l'organisme entier et des organes, avec une attention particulière à la dose radioactive absorbée par les organes critiques (par ex., les reins et la moelle osseuse). Les doses absorbées par les organes selon les images planaires de l'organisme entier après la première (n = 9) et la deuxième/troisième (n = 11) administration de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide ont été estimées à l'aide d'OLINDA/EXM (version 1.1, 2005). La dose absorbée par chaque organe peut être influencée par la charge tumorale. En conséquence, la dosimétrie est probablement influencée par le processus de la maladie.

Les doses de radiations absorbées estimées chez les patients adultes ayant reçu LUTATHERA sont montrées ci-dessous.

Tableau 5. Estimation de dose absorbée de LUTATHERA^{MD} lors de l'étude NETTER-1

	Dose absorbée par unité d'activité (Gy/GBq) (n = 20)		**Dose absorbée calculée pour 4 x 7,4 GBq (activité cumulative de 29,6 GBq) (Gy)**	
Organe	**Moyenne**	**ET**	**Moyenne**	**ET**
Surrénales	0,037	0,016	1,1	0,5
Cerveau	0,027	0,016	0,8	0,5
Seins	0,027	0,015	0,8	0,4
Paroi vésiculaire	0,042	0,019	1,2	0,6
Paroi du cœur	0,032	0,015	0,9	0,4

	Dose absorbée par unité d'activité (Gy/GBq) (n = 20)		Dose absorbée calculée pour 4 x 7,4 GBq (activité cumulative de 29,6 GBq) (Gy)	
Reins	0,654	0,295	19,4	8,7
Foie*	0,299	0,226	8,9	6,7
Paroi du côlon descendant	0,029	0,016	0,9	0,5
Poumons	0,031	0,015	0,9	0,4
Muscle	0,029	0,015	0,8	0,4
Cellules ostéogéniques	0,151	0,268	4,5	7,9
Ovaires**	0,031	0,013	0,9	0,4
Pancréas	0,038	0,016	1,1	0,5
Moelle rouge	0,035	0,029	1,0	0,8
Peau	0,027	0,015	0,8	0,4
Intestin grêle	0,031	0,015	0,9	0,5
Rate	0,846	0,804	25,1	23,8
Paroi de l'estomac	0,032	0,015	0,9	0,5
Testicules***	0,026	0,018	0,8	0,5
Thymus	0,028	0,015	0,8	0,5
Thyroïde	0,027	0,016	0,8	0,5
Organisme entier	0,052	0,027	1,6	0,8
Paroi de la partie supérieure du gros intestin	0,032	0,015	0,9	0,4
Paroi de la vessie	0,437	0,176	12,8	5,3
Utérus	0,032	0,013	1,0	0,4

*n = 18 (deux patients exclus parce que la dose absorbée par le foie était biaisée par l'absorption par les métastases hépatiques)
**n = 9 (patients féminins seulement)
***n = 11 (patients masculins seulement)

Chez les patients recevant une dose cumulative de 29,6 GBq, la dose moyenne (± écart type) absorbée par les tumeurs était estimée à 210 ± 210 Gy (plage de 7 à 984 Gy, n = 19, en excluant un résultat aberrant).

6 SURDOSAGE

Un surdosage est peu probable avec LUTATHERA^{MD} car ce médicament est fourni sous forme de « dose unique » et de produit « prêt à l'emploi » contenant une quantité prédéfinie de radioactivité. En cas de surdosage, une augmentation de la fréquence des effets indésirables liés à la radiotoxicité est attendue.

7 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 6. Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution stérile pour perfusion intraveineuse 370 MBq/mL au calibrage	Chlorure de sodium 6,85 mg/mL Acide ascorbique 2,8 mg/mL Acétate de sodium 0,66 mg/mL Hydroxyde de sodium 0,65 mg/mL Acide gentisique 0,63 mg/mL Acide acétique 0,48 mg/mL Acide diéthylènetriamine penta-acétique (DTPA) 0,05 mg/mL

LUTATHERA^{MD}, contenant 370 MBq/mL (10 mCi/mL) de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide, est une solution stérile, sans agent de conservation, translucide, incolore à légèrement jaunâtre, pour perfusion intraveineuse. La solution est fournie dans un flacon de 30 mg à dose unique en verre incolore de Type I, contenant 7,4 GBq (200 mCi) ± 10 % de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide au moment de l'injection. Le volume de solution dans le flacon est ajusté entre 20,5 mL et 25 mL de façon à fournir un total de 7,4 GBq (200 mCi) de radioactivité.

Le flacon contenant le produit est fourni dans un récipient blindé en plomb et inséré dans un récipient en plastique scellé. Le produit est expédié dans un emballage de type A.

8 DESCRIPTION

Caractéristiques physiques
Le lutécium (Lu 177) se désintègre en hafnium stable (Hf 177) avec une demi-vie de 6,647 jours, en émettant un rayonnement bêta avec une énergie maximale de 0,498 MeV et un rayonnement photonique (γ) de 0,208 MeV (11 %) et 0,133 MeV (6,4 %). Les rayonnements principaux sont détaillés dans le Tableau 7.

Tableau 7 Propriétés des radionucléides du ^{177}Lu

Type de radiation	Énergie (keV)	Iβ%	Iγ%
β^-	176,5	12,2	
β^-	248,1	0,05	
β^-	384,9	9,1	
β^-	497,8	78,6	
γ	71,6		0,15
γ	112,9		6,40
γ	136,7		0,05
γ	208,4		11,0
γ	249,7		0,21
γ	321,3		0,22

Irradiation externe

Le Tableau 8 résume les propriétés de désintégration radioactive du ^{177}Lu.

Tableau 8.Tableau de désintégration physique: lutécium Lu 177 demi-vie = 6,647 jours

Heures	Fraction restante	Heures	Fraction restante
0	1,000	48 (2 jours)	0,812
1	0,996	72 (3 jours)	0,731
2	0,991	168 (7 jours)	0,482
5	0,979	336 (14 jours)	0,232
10	0,958	720 (30 jours)	0,044
24 (1 jour)	0,902	1080 (45 jours)	0,009

9 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

9.1 Risque d'exposition aux radiations

LUTATHERA^{MD} contribue à l'exposition à long terme du patient aux rayonnements. L'exposition cumulative à long terme aux rayonnements est associée à un risque accru de cancer.

Les radiations peuvent être détectées dans l'urine jusqu'à 30 jours après l'administration de LUTATHERA. Minimisez l'exposition des patients, du personnel médical et des proches pendant et après le traitement par LUTATHERA, conformément aux bonnes pratiques de radioprotection et aux procédures de prise en charge des patients [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.1)**].

9.2 Hématologie

Une myélosuppression a été observée chez la majorité des patients traités par LUTATHERA^{MD} [voir **EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS LORS DES ESSAIS CLINIQUES (11.2),** *Effets indésirables présentant un intérêt particulier*]. La plupart des événements cytopéniques étaient légers ou modérés et transitoires. Les patients présentant une cytopénie de grade 2 ou plus au départ présentent un risque plus élevé de toxicité hématologique pendant le traitement par LUTATHERA.

L'évaluation hématologique des patients doit être effectuée au début du traitement et avant chaque dose de LUTATHERA. Suspendre l'administration ou réduire la dose ou interrompre définitivement le traitement par LUTATHERA en fonction de la gravité de la cytopénie [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.3),** *Modifications posologiques*]. Les patients présentant fonction hématologique fortement altérée au début du traitement par LUTATHERA ne doivent pas entreprendre le traitement (par exemple, Hb < 4,9 mmol/L ou 8 g/dL, plaquettes < 75 G/L ou 75 x 10^3/mm^3, ou leucocytes < 2 G/L ou 2000/mm^3).

9.3 Carcinogenèse et mutagenèse

Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë (LA) à apparition tardive ont été rapportés à la suite du traitement par LUTATHERA^{MD} [voir **Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (11.2),** *Effets indésirables présentant un intérêt particulier*]. Les patients s'exposant à un risque accru de développer un SMD/LA sont ceux qui

ont plus de 70 ans, ceux présentant une insuffisance rénale, des cytopénies préexistantes ou qui ont déjà été exposés à une chimiothérapie ou à une radiothérapie.

9.4 Toxicité rénale

La dysfonction rénale peut se développer progressivement pendant et après le traitement par LUTATHERA^{MD}. Chez la plupart des patients, l'insuffisance rénale est légère ou sous le seuil clinique et aiguë. Des cas d'insuffisance rénale chronique ont été rapportés chez des patients plusieurs années après le traitement par LUTATHERA, qui étaient de nature légère et ont été confirmés par des analyses sériques et/ou d'urine [voir **Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (11.2)**, *Effets indésirables présentant un intérêt particulier*]. Des cas d'insuffisance rénale sont survenus 3 à 36 mois après le traitement par LUTATHERA.

LUTATHERA est presque exclusivement éliminé par les reins. Par conséquent, l'administration concomitante d'une solution d'acides aminés contenant de la L-lysine et de la L-arginine est nécessaire avant, pendant et après l'administration de LUTATHERA [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.4)**] pour réduire la réabsorption de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide par les tubules proximaux et pour diminuer la dose de radiation transmise aux reins. Il ne faut pas diminuer la dose de solution d'acides aminés même si la dose de LUTATHERA est réduite.

Conseillez aux patients d'uriner fréquemment pendant et après l'administration de LUTATHERA.

La fonction rénale telle que déterminée par la créatinine sérique et la clairance de la créatinine calculée doivent être évaluées au début du traitement, pendant le traitement et au moins pendant la première année après le traitement. Suspendre l'administration du traitement ou réduire la dose, ou cesser définitivement le traitement par LUTATHERA en fonction de la gravité de la réaction [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.3),** *Modifications posologiques*].

Les patients présentant une insuffisance rénale initiale, une obstruction des voies urinaires ou des facteurs de risque prédisposant, tels que le diabète ou l'hypertension peuvent présenter un risque de toxicité plus élevé; effectuer des évaluations plus fréquentes de la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance légère ou modérée. LUTATHERA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Le traitement par LUTATHERA chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 40 mL/min n'est pas recommandé.

9.5 Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

L'hépatotoxicité chez les patients traités par LUTATHERA^{MD} était généralement bénigne et réversible, sans nécessiter de séjour hospitalier afin de recevoir un traitement, mais de rares événements graves sont survenus, tels qu'encéphalopathie hépatique, cholécystite, cholestase, hémorragie tumorale hépatique et nécrose; ces événements sont possiblement liés à une maladie sous-jacente plutôt qu'au traitement [voir **Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (11.2)**, *Effets indésirables présentant un intérêt particulier*]. Les patients présentant des métastases hépatiques ou une insuffisance hépatique avancée préexistante ont un risque accru d'hépatotoxicité causée par l'exposition à des radiations. L'administration de LUTATHERA n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique avec soit une bilirubinémie totale > 3 fois la limite supérieure de la normale ou une albuminémie < 30 g/L, et une diminution du rapport de prothrombine à moins de 70 %.

Surveiller les transaminases, la bilirubine et l'albumine sérique pendant le traitement. Suspendre l'administration de la dose, réduire la dose ou cesser définitivement LUTATHERA en fonction de la gravité de la réaction [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.3)**].

9.6 Système endocrinien/métabolisme

Des crises hormonales neuroendocrines, dues à la libération excessive d'hormones ou de substance bioactive, peuvent survenir après un traitement par LUTATHERA[MD]. Par conséquent, l'hospitalisation des patients pendant la nuit doit être envisagée dans certains cas afin de poursuivre la surveillance. Les crises hormonales se sont généralement produites pendant ou dans les 24 heures suivant la dose initiale de LUTATHERA [voir **Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (11.2),** *Effets indésirables présentant un intérêt particulier*].

Surveillez les patients pour les bouffées de chaleur et rougeurs, la diarrhée, l'hypotension, la bronchoconstriction ou d'autres signes et symptômes de libération hormonale liée une tumeur endocrine. Administrez des analogues de la somatostatine par voie intraveineuse, des liquides, des corticostéroïdes et des électrolytes, au besoin.

9.7 Toxicité embryofoetale

Par son mécanisme d'action, LUTATHERA[MD] peut causer des dommages au fœtus [voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (13.1)**]. Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de LUTATHERA chez la femme enceinte. Aucune étude sur les animaux utilisant le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide n'a été menée pour évaluer son effet sur la reproduction des femelles et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, tous les produits radiopharmaceutiques, y compris LUTATHERA, peuvent être nocifs pour le fœtus.

Vérifiez l'état de grossesse des femmes en âge de procréer avant d'initier LUTATHERA [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.1)**].

Informer les femmes et les hommes en âge de procréer du risque potentiel pour le fœtus. Conseillez aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par LUTATHERA et pendant les 7 mois suivant le dernier traitement. Conseillez aux hommes ayant des partenaires féminins en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 mois suivant le dernier traitement [voir **POPULATIONS PARTICULIÈRES (10.1, 10.3)**].

9.8 Risque d'infertilité

LUTATHERA[MD] peut causer l'infertilité chez les hommes et les femmes. La dose cumulative recommandée de 29,6 GBq de LUTATHERA entraîne une dose de rayonnements absorbée dans les testicules et les ovaires se situant dans les valeurs pouvant mener à une infertilité temporaire ou permanente après radiothérapie externe [voir **DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS (5)** et **POPULATIONS PARTICULIÈRES (10.3)**].

10 POPULATIONS PARTICULIÈRES

10.1 Femmes enceintes

<u>Sommaire des risques</u>

Par son mécanisme d'action, LUTATHERA^{MD} peut causer des dommages au fœtus [voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (13.1)**]. Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de LUTATHERA chez la femme enceinte. Aucune étude sur les animaux utilisant le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide n'a été menée pour évaluer son effet sur la reproduction des femelles et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, tous les produits radiopharmaceutiques, y compris LUTATHERA, peuvent être nocifs pour le fœtus. Informez les femmes enceintes des risques pour le fœtus.

Dans l'ensemble de la population canadienne, on estime à 3,85 % et à 5 %, respectivement, le risque général de malformations congénitales majeures et de fausse couche lors de grossesses cliniquement démontrées.

10.2 Allaitement

Sommaire des risques
Il n'y a pas de données sur la présence du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide dans le lait maternel humain, ni sur ses effets sur la production de lait ou sur le nourrisson allaité. Aucune étude de lactation chez les animaux n'a été menée. En raison du risque potentiel de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités, conseillez aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par LUTATHERA^{MD} et pendant les 2,5 mois suivant l'administration du dernier traitement.

10.3 Femmes et hommes en âge de procréer

Test de grossesse
Vérifier l'état de grossesse des femmes en âge de procréer avant d'initier LUTATHERA^{MD} [voir **POPULATIONS PARTICULIÈRES (10.1)**].

Contraception
Femmes
LUTATHERA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte [voir **POPULATIONS PARTICULIÈRES (10.1)**]. Conseillez aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 7 mois suivant l'administration la dernière dose de LUTATHERA.

Hommes
Dû à son mode d'action, conseillez aux partenaires de femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 4 mois suivant l'administration de la dernière dose de LUTATHERA [voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE (13.1)** et **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE (18)**].

Infertilité
La dose cumulative recommandée de 29,6 GBq de LUTATHERA entraîne une dose de rayonnements absorbée dans les testicules se situant dans les valeurs pouvant mener à une infertilité temporaire ou permanente après radiothérapie externe [voir **DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS (5)**].

10.4 Enfants (<18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de LUTATHERA^{MD} n'ont pas été démontrées chez les enfants.

10.5 Personnes âgées

Des 1 325 patients traités par LUTATHERA[MD] dans le cadre d'essais cliniques, 438 patients avaient 65 ans et plus. La proportion de patients ayant subi un événement indésirable grave était similaire à celle des sujets plus jeunes.

Cependant, puisqu'un risque accru de toxicité a été décrit chez les patients âgés (≥ 70 ans), une surveillance étroite permettant une modification rapide de la dose est recommandée pour cette population.

10.6 Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée pourraient s'exposer à risque accru de toxicité. Une attention particulière doit être portée à l'activité à administrer, car l'exposition aux rayonnements peut être accentuée chez ces patients. Effectuez des évaluations plus fréquentes de la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance légère à modérée. L'innocuité de LUTATHERA[MD] chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min selon Cockcroft-Gault) ou maladie rénale terminale n'a pas été étudiée. Le traitement par LUTATHERA chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 40 mL min n'est pas recommandé [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** (**9.4**) et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.3),** *Modifications posologiques*].

10.7 Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'innocuité de LUTATHERA[MD] chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale > 3 fois la limite supérieure de la normale et toute hausse d'AST) n'a pas été étudiée. Il n'est pas recommandé d'entreprendre un traitement par LUTATHERA chez les patients ayant une insuffisance hépatique avec soit une bilirubinémie totale > 3 fois la limite supérieure de la normale ou une albuminémie < 30 g L, et une diminution du rapport de prothrombine à < 70 % [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.5**)].

11 EFFETS INDÉSIRABLES

11.1 Aperçu des effets indésirables

Les données de cet aperçu reflètent l'exposition à LUTATHERA[MD] chez 111 patients atteints de tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen avancées et évolutives (étude NETTER-1). Les données sur l'innocuité sont présentées dans la section Mises en garde et précautions ont également été obtenues chez 22 autres patients participant à une sous-étude pharmacocinétique non randomisée de l'étude NETTER-1 ainsi que chez un sous-groupe de patients (811 sur 1 214) atteints de tumeurs avancées positives pour la présence du récepteur de la somatostatine et inscrits à l'étude ERASMUS [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9)** et **EFFETS INDÉSIRABLES (11.2),** *Effets indésirables présentant un intérêt particulier*].

Les effets indésirables au médicament les plus graves observés lors de l'utilisation de LUTATHERA étaient la myélosuppression, le syndrome myélodysplasique secondaire et la leucémie, la toxicité rénale, l'hépatotoxicité et la crise neuroendocrine hormonale [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** (**9**) et **EFFETS INDÉSIRABLES** (**11.2),** *Effets indésirables présentant un intérêt particulier*].

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (≥ 10 %) dans le cadre de l'étude NETTER-1 chez les patients traités par LUTATHERA par rapport aux témoins étaient les suivants: nausée (65 % vs 12 %), vomissements (53 % vs 10 %), fatigue (38 % vs 26 %) et diminution de l'appétit (21 % vs 11 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus courants survenant plus fréquemment chez les patients recevant LUTATHERA en association avec l'octréotide que chez les patients recevant l'octréotide à dose élevée incluent: lymphopénie (44 %), augmentation de GGT (20 %), vomissements (7 %), nausée et élévation de l'AST (5 % chacune) ainsi qu'une hausse de l'ALT, hyperglycémie et hypokaliémie (4 % chacune).

11.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières et variables, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique et ne doivent pas être directement comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament.

NETTER-1

Les données d'innocuité décrites ci-dessous proviennent de l'essai randomisé (1 :1) NETTER-1. Des patients atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen, positives au récepteur de la somatostatine et dont la maladie est évolutive ont reçu soit 7,4 GBq (200 mCi) de LUTATHERA[MD] toutes les 8 à 16 semaines, en concomitance avec une solution commerciale d'acides aminés et l'octréotide à action prolongée (30 mg par injection intramusculaire dans les 24 heures suivant chaque administration de LUTATHERA) (n = 111) ou l'octréotide à dose élevée (défini comme une injection de 60 mg d'octréotide à action prolongée par injection intramusculaire toutes les 4 semaines) (n = 112) [voir **ESSAIS CLINIQUES (17)**]. Parmi les patients recevant LUTATHERA en association avec l'octréotide, 79 % ont reçu une dose cumulative > 22,2 GBq (> 600 mCi) et 76 % des patients ont reçu les quatre doses prévues. Dix patients (8,9 %) du volet LUTATHERA ont présenté 12 événements indésirables ayant entraîné une modification de la posologie, 14 patients (12,5 %) ont signalé 26 événements indésirables conduisant à une interruption définitive du traitement par LUTATHERA et 3 patients (2,7 %) ont subi 4 événements indésirables entrainant un report de traitement. Cinq patients ont cessé LUTATHERA en raison d'événements liés à la fonction rénale et 4 ont abandonné en raison de toxicités hématologiques. La durée médiane du suivi était de 24 mois chez les patients recevant LUTATHERA en association avec l'octréotide et de 20 mois chez les patients recevant l'octréotide à dose élevée.

Le Tableau 9 et le Tableau 10 résument l'incidence des effets indésirables et des anomalies des résultats de laboratoire, respectivement. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 se produisant plus fréquemment chez les patients traités par LUTATHERA en association avec l'octréotide que chez les patients recevant l'octréotide à dose élevée sont: lymphopénie (44 %), augmentation de GGT (20 %), vomissements (7 %), nausées et élévation de l'AST (5 % chacun) et élévation de l'ALT, hyperglycémie et hypokaliémie (4 % chacun).

Tableau 9 Effets indésirables se produisant chez ≥ 5 % (tous grades confondus) des patients recevant LUTATHERA[MD] en association avec l'octréotide dans l'étude NETTER-1[1]

Effet indésirable[1]	LUTATHERA et octréotide à action prolongée (30 mg) (n = 111)		Octréotide à action prolongée (60 mg) (n = 112)	
	Tous grades confondus %	Grades 3-4 %	Tous grades confondus %	Grades 3-4 %
Troubles cardiaques				
Fibrillation auriculaire	5	1	0	0
Palpitations	5	0	5	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	65	5	12	2
Vomissements	53	7	10	0
Douleur abdominale	26	3	19	3
Diarrhée	26	3	18	1
Distension abdominale	16	0	13	0
Constipation	10	0	5	0
Dyspepsie	6	0	6	0
Flatulence	5	0	5	0
Douleur abdominale supérieure	5	0	2	0
Gastrite	5	1	1	0
Troubles généraux				
Fatigue	38	1	26	2
Œdème périphérique	16	0	9	1
Pyrexie	8	0	3	0
Asthénie	7	1	7	0
Syndrome grippal	5	0	4	0
Douleur à la poitrine	5	0	2	0
Investigations				
Perte de poids	8	1	7	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	21	0	11	3
Déshydratation	5	2	3	2
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	13	2	10	0
Arthralgie	11	0	10	0
Douleur aux extrémités	11	0	5	0
Spasmes musculaires	6	0	2	0
Douleur musculosquelettique	5	0	5	0
Myalgie	5	0	0	0
Douleur cervicale	5	0	0	0
Douleur musculosquelettique à la poitrine	5	1	3	1
Troubles du système nerveux				
Céphalée	17	0	5	0
Étourdissements	17	0	8	0
Dysgueusie	8	0	2	0
Syncope	6	3	3	2
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	6	0	6	1
Rhinopharyngite	5	0	5	0

Bronchite	5	0	3	0
Troubles psychiatriques				
Anxiété	12	1	5	0
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale *	13	3	4	1
Toxicité urinaire liée aux rayonnements **	8	0	3	0
Hématurie	6	0	2	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	11	1	6	0
Dyspnée	11	0	8	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Alopécie	12	0	2	0
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur et rougeurs	14	1	9	0
Hypertension	12	2	7	2
Hypotension	5	0	2	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	5	0	1	0

[1] National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events (*CTCAE) Version 4.03.

* Comprend les termes suivants: taux de filtration glomérulaire diminué, lésion rénale aiguë, insuffisance pré-rénale aiguë, azotémie, trouble rénal, insuffisance rénale, atteinte rénale

** Comprend les termes suivants: dysurie, miction urgente, nycturie, pollakiurie, colique néphrétique, douleur rénale, douleur urinaire et incontinence urinaire

Les autres effets indésirables liés au traitement avec LUTATHERA ayant un impact clinique, avec une incidence < 5 % et touchant au moins 2 patients, incluent:

Affections gastro-intestinales : ascite, sécheresse de la bouche, inconfort abdominal, stomatite, dysphagie, hémorragie rectale, obstruction de l'intestin grêle

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, douleur thoracique non cardiaque, douleur au point d'administration, frissons, inconfort thoracique, détérioration de la santé physique générale, enflure

Investigations : électrocardiogramme QT prolongé, présence de protéines dans les urines

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypomagnésémie, carence en vitamine D

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur osseuse, douleur au flanc

Affections du système nerveux : léthargie, parosmie, somnolence, tremblements, paresthésie

Infections et infestations : infection des voies respiratoires, diverticulite, infection à Clostridium difficile

Affections vasculaires : bouffée de chaleur

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épanchement pleural, respiration sifflante, dysphonie

Affections hématologiques et du système lymphatique : pancytopénie

Affections psychiatriques : insomnie, dépression, état confusionnel, trouble du sommeil, agitation, délire, attaque de panique

Affections du rein et des voies urinaires : protéinurie, incontinence urinaire, dysurie, néphrolithiase, calcul urétéral

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, prurit, érythème, peau sèche

Affections cardiaques : angine de poitrine

Lésions, intoxications et complications d'interventions : chute, contusion, entorse ligamentaire, fracture du fémur

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) : progression de tumeur maligne

Affections hépatobiliaires : cholestase

Affections oculaires : diplopie

Affections endocriniennes : hypothyroïdie, diabète de type 2, hypothyroïdie secondaire

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes

Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Tableau 10. Anomalies des résultats de laboratoire survenant chez ≥ 5 % (tous grades confondus) des patients recevant LUTATHERA[MD] en association avec l'octréotide dans l'étude NETTER-1[*1]

Résultat hors normes[1]	LUTATHERA et octréotide à action prolongée (30 mg) (n = 111)		Octréotide à action prolongée (60 mg) (n = 112)	
	Tous grades confondus %	Grade 3-4 %	Tous grades confondus %	Grade 3-4 %
Hématologie				
Lymphopénie	90	44	39	5
Anémie	81	0	55	1
Leucopénie	55	2	20	0
Thrombocytopénie	53	1	17	0
Neutropénie	26	3	11	0
Rénal / Métabolique				
Créatinine élevée	85	1	73	0
Hyperglycémie	82	4	67	2
Hypoalbuminémie	29	0	29	0
Hyperuricémie	34	6	30	6
Hypocalcémie	32	0	14	0
Hypokaliémie	26	4	21	2
Hyperkaliémie	19	0	11	0
Hyponatrémie	19	2	18	4

Hypernatrémie	17	0	7	0
Hypoglycémie	15	0	8	0
Hypercalcémie	12	0	9	0
Hépatique				
GGT élevée	66	20	67	16
Alcaline phosphatase élevée	65	5	55	9
AST élevée	50	5	35	0
ALT élevée	43	4	34	0
Bilirubine sanguine élevée	30	2	28	0

* Les valeurs sont le grade le plus élevé observé après la randomisation.
[1] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03.

La lymphocytose était la seule autre anomalie des résultats de laboratoire cliniquement significative observée avec LUTATHERA en considérant une incidence < 5 % et affectant au moins 2 patients.

ERASMUS
Des données d'innocuité sont disponibles pour 1 214 patients de l'étude ERASMUS, un essai international réalisé dans un seul établissement, à volet unique et mené en mode ouvert, portant sur des patients atteints de tumeurs positives pour le récepteur de la somatostatine (neuroendocrine et autres formes primaires). Les patients ont reçu 7,4 GBq (200 mCi) de LUTATHERA[MD], administré toutes les 6 à 13 semaines avec ou sans octréotide. Une revue rétrospective des dossiers médicaux a été réalisée à partir des données d'un sous-groupe de 811 patients afin de documenter les effets indésirables graves. Quatre-vingt-un (81 %) pour cent des patients de ce sous-groupe ont reçu une dose cumulative ≥ 22,2 GBq (≥ 600 mCi). Les taux d'effets indésirables graves rapportés dans cette section étaient basés sur une période de suivi médian de plus de 4 ans.

Tableau 11. Effets indésirables graves touchant ≥ 1% des patients traités par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide dans le cadre de l'étude ERASMUS[1, 2]

Effet indésirable grave[1]	**Lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide (n = 811)[3]**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Pancytopénie	10,1 %
Anémie	5,3 %
Thrombocytopénie	3,3 %
Actes médicaux et chirurgicaux	
Cholécystectomie	2,2 %
Drainage de la cavité abdominale	2,1 %
Transfusion	1,7 %
Insertion d'endoprothèse	1,2 %
Ablation à haute fréquence	1,1 %
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	6,4 %
Douleur abdominale	5,8 %
Vomissements	4,1 %
Nausées	3,6 %
Constipation	3,0 %
Ascite	2,1 %
Iléus	1,5 %
Douleur abdominale supérieure	1,4 %
Obstruction intestinale	1,0 %

Effet indésirable grave[1]	Lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide (n = 811)[3]
Méléna	1,0 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Déshydratation	3,5 %
Hypercalcémie	1,6 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée	3,0 %
Infections et infestations	
Pneumonie	3,0 %
Infection des voies urinaires	1,2 %
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	
Syndrome myélodysplasique	1,8 %
Métastases au système nerveux central	1,0 %
Affections vasculaires	
Hypotension	1,2 %
Affections cardiaques	
Insuffisance cardiaque	1,5 %
Infarctus du myocarde	1,1 %
Investigations	
Perte de poids	1,5 %
Affections du rein et des voies urinaires	
Insuffisance rénale	1,0 %
Dysfonction rénale	1,2 %
Affections hépatobiliaires	
Cholélithiase	1,2 %
Ictère	1,1 %
Lésions et intoxications	
Chute	1,2 %
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	
Mort	5,1 %
Pyrexie	4,3 %
Malaise	3,3 %
Douleur	2,3 %

1 L'étude ERASMUS a collecté uniquement les effets indésirables graves.
2 L'étude ERASMUS a impliqué l'administration de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide sous une formulation expérimentale similaire à celle de LUTATHERA.
3 Les données du tableau 11 proviennent de 811 patients néerlandais participant à ERASMUS.

Les événements indésirables graves rapportés avec une incidence ≥ 5 % étaient la pancytopénie (10,1 %), l'anémie (5,3 %), la diarrhée (6,4 %) et les douleurs abdominales (5,8 %).

Les autres effets indésirables liés au traitement par LUTATHERA ayant une incidence < 1 % et affectant plus d'un patient incluent :

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, insuffisance médullaire, neutropénie fébrile

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire, incompétence valvulaire tricuspide, angine de poitrine, arythmie, bradycardie, cardiomyopathie, tachycardie sinusale

Affections endocrines : crise carcinoïde, syndrome carcinoïde

Affections gastro-intestinales : hématémèse, gêne abdominale, obstruction de l'intestin grêle, subiléus, hémorragie gastro-intestinale, douleurs abdominales basses, hémorragie gastrique, perforation gastrique, iléus paralytique, hernie inguinale, syndrome de Mallory-Weiss, pancréatite

Actes médicaux et chirurgicaux : entérostomie, chirurgie cytoréductrice, insertion de sonde gastro-intestinale, pancréatoduodénectomie, embolisation thérapeutique, remplacement valvulaire tricuspide, excision tumorale, drainage abcès, arthroplastie du genou, mastectomie, radiothérapie, splénectomie, insertion d'endoprothèse biliaire, chirurgie de la vésicule biliaire, chirurgie gastro-intestinale, hépatectomie, embolisation hépatique, pancréatectomie, insertion d'endoprothèse veineuse, résection de tumeur cérébrale, cardioversion, pose de cathéter, colectomie, angioplastie coronaire, insertion d'endoprothèse coronarienne, sphinctérotomie duodénale, arthroplastie de la hanche, hospitalisation, anastomose intestinale, chirurgie intestinale, lymphadénectomie, néphrostomie, polypectomie, remplacement valvulaire pulmonaire, élimination des calculs rénaux, salpingo-ovariectomie, retrait d'endoprothèse, drainage de la cavité thoracique

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : œdème périphérique, œdème, asthénie, douleur thoracique, fatigue, occlusion du dispositif d'administration, frissons, troubles de la marche, détérioration de la santé physique générale, enflure localisée

Affections hépatobiliaires : cholangite, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique, anomalie de la fonction hépatique, hyperbilirubinémie, cholécystite aiguë, sténose des voies biliaires, douleurs hépatiques

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : infection, septicémie, infection urinaire, cystite, infection liée au dispositif, gastro-entérite, abcès abdominal, cholécystite infectieuse, zona, grippe, infection localisée

Investigations : augmentation de la bilirubine dans le sang, augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang, cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique, diminution de l'hémoglobine, taux d'enzyme hépatique anormal, biopsie de la moelle osseuse, coloscopie, procédure de diagnostic, augmentation de l'enzyme hépatique, test de la fonction hépatique anormal

Troubles du métabolisme et de la nutrition : cachexie, diminution de l'appétit, hyponatrémie, hypoglycémie, diabète de type 2, hypocalcémie, hypokaliémie, syndrome de lyse tumorale, hyperglycémie, hypoalbuminémie, hypophagie, malnutrition

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : dorsalgie, douleurs au flanc, douleurs musculosquelettiques, douleurs aux extrémités

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) : leucémie myéloïde aiguë, leucémie aiguë, leucémie myéloïde chronique, leucémie myélomonocytaire chronique, progression du néoplasme malin, métastases au foie, douleur métastatique, douleur tumorale, métastases aux os, progression du néoplasme, cancer de la prostate, compression tumorale

Lésions, intoxications et complications d'interventions : fracture de hanche, déhiscence d'une plaie, fracture de poignet, fracture de cheville, fracture de clavicule, embolie graisseuse, fracture de côte, accident de la route, fracture d'un membre supérieur

Affections du système nerveux : étourdissements, syncope, accident ischémique transitoire, infarctus cérébral, épilepsie, céphalée, somnolence, hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral, trouble vasculaire cérébral, compression de la moelle épinière

Affections psychiatriques : délire, désorientation

Affections du rein et des voies urinaires : hydronéphrose, hématurie, troubles rénaux, rétention urinaire, lésion rénale aiguë, incontinence urinaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épanchement pleural, embolie pulmonaire, toux, épistaxis, hémoptysie, pneumothorax

Affections vasculaires : hémorragie, bouffées vasomotrices, thrombose, embolie, thrombose veineuse profonde

Affections congénitales, familiales et génétiques : exomphale

Effets indésirables présentant un intérêt particulier

Myélosuppression (Anémie, Thrombocytopénie et Neutropénie) [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.2)**]
Dans le cadre de l'étude NETTER, la myélosuppression est survenue plus fréquemment chez les patients recevant LUTATHERA[MD] en association avec l'octréotide à action prolongée par rapport à ceux recevant une dose élevée d'octréotide à action prolongée (tous grades confondus) : anémie (81 % vs 54 %), thrombocytopénie (53 % vs 17 %) et neutropénie (26 % vs 11 %). La plupart des événements cytopéniques étaient légers ou modérés et réversibles. Pour ceux qui n'ont pas connu une récupération complète, une amélioration du grade a été notée. Dans le cadre de l'étude ERASMUS, des événements hématologiques indésirables graves ont été rapportés: pancytopénie (10,5 %), anémie (5,3 %) et thrombocytopénie (3,3 %).

Le nadir est survenu généralement de 4 à 6 semaines après le traitement. La toxicité était légère et est disparue sans traitement de soutien dans les quelques semaines suivant l'administration de la dose de LUTATHERA.

Syndrome myélodysplasique secondaire et leucémie [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.3)**]
Le traitement par LUTATHERA est associé à un risque accru de cancer du sang. Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë (LA) à apparition tardive ont été observés après le traitement par LUTATHERA. Un SMD a été rapporté chez 2,7 % des patients ayant reçu LUTATHERA dans le cadre de l'étude NETTER-1. Dans l'étude ERASMUS, 15 patients (1,8 %) ont développé un SMD et 4 patients (0,5 %) ont développé une leucémie aiguë. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'un SMD était de 28 mois (9 à 41 mois) et de 55 mois (32 à 155 mois) dans le cas d'une leucémie aiguë.

Toxicité rénale [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.4)**]

Une dysfonction rénale peut se développer progressivement pendant et après le traitement par LUTATHERA. Dans le cadre de l'étude ERASMUS, 8 patients (1 %) ont développé une insuffisance rénale de 3 à 36 mois après le traitement par LUTATHERA. Deux de ces patients présentaient une insuffisance rénale sous-jacente ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale (par exemple, diabète ou hypertension) et nécessitaient une dialyse. Dans l'étude NETTER-1, des lésions rénales aiguës ont été rapportées chez 2,7 % des patients traités par LUTATHERA, y compris un cas de grade 5.

Hépatotoxicité [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.5)**]
Dans le cadre de l'étude NETTER-1, des effets indésirables graves liés au traitement, tels qu'encéphalopathie hépatique, lésion hépatocellulaire, cholécystite et cholestase ont été signalées chez 4 patients (3,6 %). Dans le cadre de l'étude ERASMUS, 2 patients (< 1 %) ont développé une hémorragie tumorale hépatique, un œdème ou une nécrose, incluant un patient présentant une congestion intrahépatique et une cholestase.

Crise hormonale neuroendocrine [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.6)**]
Une crise hormonale s'est produite chez 1 % des participants à l'étude ERASMUS et s'est généralement produite pendant ou dans les 24 heures suivant l'administration de la dose initiale de LUTATHERA. Une hypercalcémie a été rapportée chez deux patients (< 1 %).

Effets indésirables liés à la coperfusion d'acides aminés
La perfusion d'acides aminés contribue à certains des effets indésirables du profil d'innocuité de LUTATHERA. Les effets indésirables possiblement liés à la perfusion concomitante d'acides aminés au cours du traitement par LUTATHERA incluent nausées, vomissements et augmentation transitoire de la fréquence cardiaque.

11.3 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

Aucune donnée sur l'utilisation de LUTATHERA^{MD} chez les enfants n'est disponible.

12 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

12.1 Aperçu

La somatostatine et ses analogues se lient de manière compétitive aux récepteurs de la somatostatine et peuvent interférer avec l'efficacité de LUTATHERA^{MD}. Interrompez les analogues de la somatostatine à action prolongée au moins 4 semaines et l'octréotide à courte durée d'action au moins 24 heures avant l'administration de chaque dose de LUTATHERA. Administrez l'octréotide à action courte et prolongée pendant le traitement par LUTATHERA, comme recommandé [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.4)**].

Il existe certaines preuves que les corticostéroïdes peuvent induire une régulation négative des récepteurs SST2. À titre de précaution, il faut éviter l'administration répétée de glucocorticoïdes à fortes doses pendant le traitement par LUTATHERA. Les patients ayant des antécédents d'utilisation chronique de glucocorticoïdes doivent être soigneusement évalués pour une expression suffisante du récepteur SST2. On ignore s'il existe une interaction entre les glucocorticoïdes utilisés par intermittence pour prévenir les nausées / vomissements au cours du traitement par LUTATHERA. Les glucocorticoïdes doivent être évités comme traitement antiémétique préventif.

13 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

13.1 Mode d'action

Le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide se lie aux récepteurs de la somatostatine, et possède une plus grande affinité pour les récepteurs de sous-type 2 (SSRT2). Lors de la liaison aux cellules exprimant le récepteur de la somatostatine, y compris les tumeurs malignes positives aux récepteurs de la somatostatine, l'agent est capturé et internalisé. La radiation bêta de Lu 177 induit des dommages cellulaires par la formation de radicaux libres dans les cellules positives au récepteur de la somatostatine et dans les cellules voisines.

13.2 Pharmacodynamique

Les relations exposition-réponse au lutécium Lu 177 et l'évolution dans le temps de la réponse pharmacodynamique sont inconnues.

Des études in vitro de métabolisme et de liaison aux protéines plasmatiques réalisées sur le lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide ont montré une absence d'effets inhibiteurs ou inducteurs significatifs sur les enzymes CYP450 humaines, aucune interaction potentielle spécifique de la P-gp, l'absence d'effet inhibiteur significatif sur les transporteurs humains. Ces études ont aussi montré que ce lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide n'est pas un composé se liant facilement aux protéines. Par conséquent, LUTATHERA^{MD} présente un faible risque d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes liées aux mécanismes du métabolisme ou des transporteurs de protéines.

Électrophysiologie cardiaque
La capacité de LUTATHERA à prolonger l'intervalle QTc à la dose thérapeutique a été évaluée dans une étude menée en mode ouvert réalisée chez 20 patients atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen positives pour le récepteur de la somatostatine. Aucun changement cliniquement significatif de l'intervalle QTc moyen (c'est-à-dire > 20 ms) n'a été détecté.

Une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque chez les patients traités par LUTATHERA et une solution commerciale d'acides aminés a été observée.

13.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide a été caractérisée chez 20 patients atteints de tumeurs neuroendocrines progressives positives pour le récepteur de la somatostatine. Les paramètres de PK sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de LUTATHERA^{MD} chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines positives au récepteur de la somatostatine*

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	Cl (L/h)	Vd (L)
Dose unique moyenne	10 ± 5	0,48 ± 0,26	71,2 ± 28,1	41,3 ± 14,7	4,5 ± 1,4	460 ± 246

* Les valeurs moyennes ± ET sont affichées. C_{max} = valeur de la concentration sanguine maximale; T_{max} = temps après le début de la perfusion auquel la Cmax est atteinte; Vd = volume de distribution pendant la phase terminale; Cl = clairance; $t_{1/2}$ = demi-vie terminale.

Distribution
Le volume de distribution moyen du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide est 460 L (CV 54 %).

Dans les 4 heures suivant l'administration, le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide se répartit dans les reins, les lésions tumorales, le foie, la rate, et chez certains patients, dans l'hypophyse et la thyroïde. L'administration concomitante d'acides aminés réduit la dose de rayonnements médiane dans les reins de 47 % (34 % à 59 %) et augmente de 36 % la clairance sanguine moyenne du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide en phase bêta.

La forme non radioactive du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide se lie à 43 % aux protéines plasmatiques humaines.

Élimination

La clairance moyenne (Cl) est de 4,5 L / h (CV 31 %) pour le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide. La demi-vie d'élimination sanguine moyenne (± écart-type) est de 3,5 (± 1,4) heures et la demi-vie sanguine terminale moyenne est de 71 (± 28) heures.

Métabolisme
Le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide ne subit pas de métabolisme hépatique.

Excrétion
Le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide est principalement éliminé par voie rénale avec une excrétion cumulative de 44 % dans les 5 heures, de 58 % dans les 24 heures et de 65 % dans les 48 heures suivant l'administration de LUTATHERA^{MD}. L'élimination prolongée du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide dans l'urine est attendue; toutefois, selon la demi-vie du lutécium 177 et la demi-vie terminale du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide, plus de 99 % seront éliminés dans les 14 jours suivant l'administration de LUTATHERA [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.1)**].

14 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservez à une température entre 2 et 27 ºC (35,6 à 80,6 ºF) dans l'emballage d'origine en plomb. La durée de conservation est de 72 heures. Disposez de manière appropriée au bout de 72 heures.

15 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les produits radiopharmaceutiques doivent être reçus, utilisés, administrés et éliminés uniquement par des personnes autorisées dans des milieux cliniques désignés. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis à la réglementation et/ou aux licences appropriées de l'organisme officiel compétent.

Utilisez toujours les principes du temps, de la distance et du blindage (en réduisant la manipulation du flacon et en utilisant le matériel déjà fourni par le fabricant) pour minimiser la dose de rayonnement, en particulier pour la personne qui administre le produit.

Mesures de protection recommandées
- Utilisez des gants jetables en plastique, en latex ou en caoutchouc.
- Portez une blouse de laboratoire, qui doit être contrôlée avant de quitter le laboratoire.
- Portez des lunettes de sécurité.

- Minimisez le temps de manipulation.
- Utilisez des pinces pour manipuler des sources non blindées et des récipients potentiellement contaminés.
- Utilisez des doublures absorbantes jetables sur les plateaux.
- Utilisez une salle de traitement isolée.

Informations sur le blindage contre les radiations

Données physiques[3]

Constante gamma : 0,028 mrem/h par mCi à 1,0 mètre [7,636E-6 mSv/h par MBq à 1,0 mètre]

Activité spécifique : 1,1E5 Ci/g [4,1E15 Bq/g] max

Blindage:

Photons *

Plomb [Pb]	Couche de demi-atténuation [CDA] : 0,6 mm (0,02 pouces)
	Couche d'atténuation au dixième [CA10^{e}] : 2,1 mm (0,08 pouces)

Betas

Plexiglas	Couche de demi-atténuation [CDA] : 0,135 cm

(* Photons calculés sur la base de l'énergie bêta maximale; supposant que la gamme bêta = 159 mg / cm² et la densité de plexiglas = 1,18 g / cm³)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

16 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide

Nom chimique : N-[(4,7,10-Tricarboxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododéc-1-yl) acétyl]-D-phénylalanyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-D-tryptophanyl-L-lysyl-L-thréoninyl-L-cystéinyl-L-thréonine-cyclique (2-7) disulfide de lutécium (Lu 177)

Formule et masse moléculaire : $C_{65}H_{87}N_{14}O_{19}S_2{}^{177}Lu$, 1609,6 g/mol

Formule de structure :

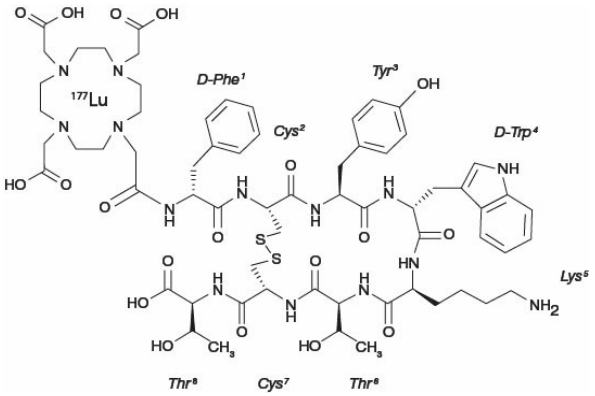


Figure 2. Structure chimique du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide

Propriétés physicochimiques : le lutécium (^{177}Lu) se désintègre en hafnium stable (^{177}Hf) avec une demi-vie de 6,647 jours, en émettant un rayonnement β^- ayant une énergie maximale de 0,498 MeV et des radiations photoniques (γ) de 0,208 MeV (11,0 %) et 0,133 MeV (6,4 %).

Caractéristiques du produit

LUTATHERA^{MD}, contenant 370 MBq/mL (10 mCi/mL) de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide, est une solution stérile, sans agent de conservation, translucide, incolore à légèrement jaunâtre, pour perfusion intraveineuse. La solution est fournie dans un flacon de 30 mL à dose unique en verre incolore de Type I, contenant 7,4 GBq (200 mCi) ± 10% de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide au moment de l'injection. Le volume de solution dans le flacon est ajusté de 20,5 mL à 25 mL pour fournir un total de 7,4 GBq (200 mCi) de radioactivité. Le pH final est de 4,5 à 8,5.

Le flacon de produit est fourni dans un récipient blindé de plomb, inséré dans un récipient en plastique scellé. Le produit est expédié dans un emballage de type A.

17 ESSAIS CLINIQUES

17.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de LUTATHERA^{MD} ont été évaluées lors de deux essais cliniques, comme décrit dans le Tableau 13.

Tableau 13. Résumé des données démographiques des essais cliniques avec LUTATHERA[MD]

Identifiant de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian ans (plage)	Sexe (hommes / femmes)
NETTER-1	Essai de Phase III randomisé, multicentrique, ouvert, avec témoin actif chez des patients atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen, bien différenciées, localement avancées / inopérables ou métastatiques, exprimant des récepteurs de la somatostatine	**Volet LUTATHERA :** 200 mCi de LUTATHERA i.v. (7,4 GBq), toutes les 8 semaines pour un total de 4 administrations + 30 mg d'octréotide à action prolongée toutes les 4 semaines **Volet témoin :** Octréotide à action prolongée à dose élevée (60 mg) toutes les 4 semaines	LUTATHERA : 116 Témoin : 113	64,0 (28 à 84) 65,0 (34 à 87)	63/53 53/60
ERASMUS	Essai de Phase I/II ouvert, sans randomisation, à volet unique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement au lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide chez les patients atteints de TNE-GEP exprimant des récepteurs de somatostatine	**Lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide* :** 200 mCi (7,4 GBq) i.v. toutes les 6 à 13 semaines pour un total de 4 administrations	1 214 360** - 183 intestin moyen - 133 pancréatique - 19 bronchique - 13 intestin postérieur - 12 intestin antérieur (autre que bronchique et pancréatique)	59,0 (16 à 90) 60,0 (30 à 85)	658/556 183/177

* À noter que le produit médicamenteux utilisé pour l'essai ERASMUS utilisait la même substance pharmaceutique active que LUTATHERA, mais la composition était légèrement différente.

** Au total, 360 patients bénéficiant d'un suivi à long terme et d'une évaluation tumorale initiale avaient une tumeur TNE-GEP (intestin moyen 183, pancréatique 133, bronchique 19, intestin postérieur 13, intestin antérieur autre que bronchique et pancréatique 12)

17.2 Résultats de l'étude

Étude NETTER-1

L'efficacité de LUTATHERA[MD] chez des patients atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen, progressives, bien différenciées, localement avancées/inopérables ou métastatiques, et exprimant des récepteurs de somatostatine, a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique contrôlé, multicentrique, ouvert et avec témoin actif, soit NETTER-1 (NCT01578239). Les

principaux critères d'admissibilité incluaient : indice Ki67 ≤ 20 %, indice fonctionnel de Karnofsky ≥ 60, présence confirmée de récepteurs de la somatostatine sur toutes les lésions (absorption OctreoScan ≥ foie normal), clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min, aucune radiothérapie préalable par peptides radiomarqués et aucune radiothérapie externe préalable à plus de 25 % de la moelle osseuse.

Deux cent vingt-neuf (229) patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir une dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) toutes les 8 semaines, pour un maximum de 4 administrations (dose cumulative maximale de 29,6 GBq) ou l'octréotide à action prolongée à dose élevée (défini comme 60 mg par injection intramusculaire toutes les 4 semaines). Les patients du volet LUTATHERA ont également reçu 30 mg d'octréotide à action prolongée par injection intramusculaire administrée de 4 à 24 heures après chaque administration de LUTATHERA et toutes les 4 semaines après la fin du traitement par LUTATHERA, et ce, jusqu'à l'évolution de la maladie ou jusqu'à la semaine 76 de l'étude. Les patients ont reçu en concomitance une solution commerciale d'acides aminés. L'administration d'octréotide à action prolongée a été suspendue pendant au moins 4 semaines avant chaque dose de LUTATHERA. Les patients dans les deux volets pouvaient recevoir l'octréotide à courte durée d'action pour la gestion des symptômes; l'administration d'octréotide à courte durée d'action a été suspendue pendant au moins 24 heures avant chaque administration de LUTATHERA. La randomisation a été stratifiée selon le score d'absorption de la tumeur à l'OctreoScan (grade 2, 3 ou 4) et la durée pendant laquelle les patients avaient reçu la dose constante la plus récente d'octréotide avant la randomisation (≤ 6 ou > 6 mois). Le principal paramètre d'évaluation d'efficacité était la survie sans progression (SSP), telle que déterminée à l'aveugle par un comité d'examen indépendant (CEI) en radiologie selon les critères RECIST v1.1. Le taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation du CEI, la durée de la réponse et la survie globale (SG) ont été évalués en tant que mesures d'efficacité supplémentaires.

Les caractéristiques de la maladie et les données démographiques initiales étaient équilibrées entre les volets de traitement. Parmi les 208 patients dont la race/origine ethnique a été enregistrée, 90 % étaient de race blanche, 5 % étaient de race noire et 4 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. L'âge médian était de 64 ans (28 à 87 ans); 51 % étaient des hommes, 74 % présentaient une tumeur primaire iléale et 96 % présentaient une maladie métastatique dans le foie. Le score de fonctionnalité de Karnofsky médian était de 90 (60 à 100), 74 % avaient reçu une dose constante d'octréotide pendant > 6 mois et 12 % avaient reçu un traitement antérieur à l'évérolimus. Soixante-neuf pour cent des patients avaient une expression de Ki67 dans ≤ 2 % des cellules tumorales, 77 % avaient un taux de chromogranine A (CgA) > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN), 65 % avaient un taux d'acide 5-HIAA > 2 x LSN et 65 % avaient un taux de phosphatase alcaline ≤ LSN. Les résultats d'efficacité pour NETTER-1 sont présentés dans le Tableau 14 et la Figure 3.

Au moment de l'analyse (30 juin 2016), le nombre de progressions de la maladie confirmées par le comité d'examen central ou de décès était de 27 événements dans le volet LUTATHERA et de 78 événements dans le volet octréotide à action prolongée. La SSP médiane n'a pas encore été atteinte dans le volet LUTATHERA, alors qu'elle était de 8,5 mois pour le volet octréotide AP (rapport des risques instantanés de 0,21 [IC à 95 % : 0,13 à 0,32]), indiquant une réduction de 79 % du risque d'évolution de la maladie ou de décès sous LUTATHERA par rapport à l'octréotide à action prolongée.

Lors d'une analyse intermédiaire de la SG prévue à un moment prédéterminé (le 24 juillet 2015), 17 décès dans le volet LUTATHERA et 31 dans le volet octréotide à action prolongée ont été comptabilisés. La portée statistique de ces données n'a pas été démontrée à ce moment.

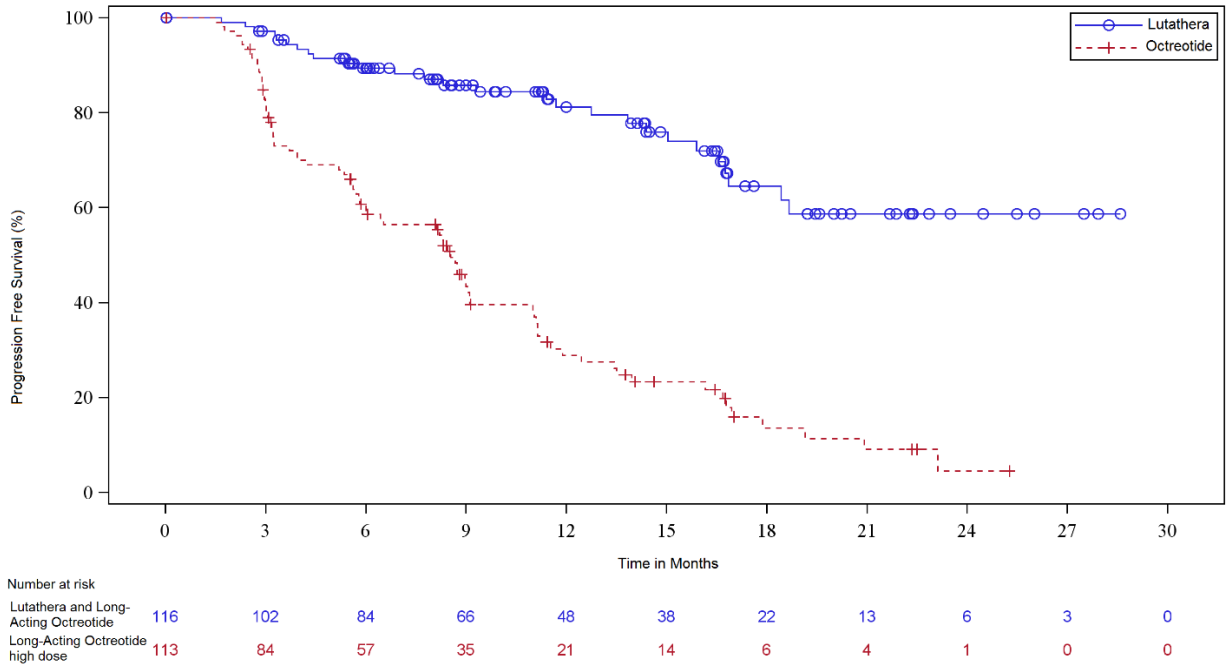
Au moment de la mise à jour de l'analyse, on avait enregistré 27 décès dans le volet LUTATHERA et 43 dans le volet octréotide à action prolongée. La SG médiane n'a pas été atteinte dans le volet LUTATHERA et était de 27,4 mois dans le volet octréotide à action prolongée (rapport des risques instantanés de 0,52). L'analyse finale de la SG sera effectuée après 158 décès ou cinq ans. Le taux de réponse objective, selon un comité d'examen indépendant, était de 13 % pour LUTATHERA (7 % à 19 %), contre 4 % seulement (0,1 % à 7 %) pour l'octréotide à action prolongée ($p < 0,0148$).

Tableau 14 Résultats d'efficacité de l'étude NETTER-1

	LUTATHERA[MD] et octréotide à action prolongée (30 mg) n = 116	**Octréotide à action prolongée (60 mg) n = 113**
SSP selon le CEI en radiologie		
Événements (%)	27 (23 %)	78 (69 %)
Progression de la maladie, n (%)	15 (13 %)	61 (54 %)
Décès, n (%)	12 (10 %)	17 (15 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA[c] (NÉ à NÉ)	8,5 (6,0, 9,1)
Rapport des risques instantanés[a] (IC à 95 %)	0,21 (0,13 à 0,32)	
Valeur de *p*[b]	< 0,0001	
SG (actualisée)		
Décès (%)	27 (23 %)	43 (38 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (31,0 à NÉ)	27,4 (22,2 à NÉ)
Rapport des risques instantanés[a,d]	0,52	
Taux de réponse objective (TRO) selon le CEI en radiologie		
TRO, % (IC à 95%)	13 % (7 % à 19 %)	4% (0,1 % à 7 %)
Taux de réponse complète, n (%)	1 (1 %)	0
Taux de réponse partielle, n (%)	14 (12 %)	4 (4 %)
Valeur de *p*[e]	0,0148	
Durée de la réponse, médiane en mois (IC à 95 %)	NA (2,8 à NÉ)	1,9 (1,9 à NÉ)

a: Rapport des risques instantanés selon le modèle de Cox non stratifié.
b: Test du rang logarithmique non stratifié.
c: Suivi médian de 10,5 mois au moment de l'analyse primaire de la SSP (plage : 0 à 29 mois).
d: L'analyse intermédiaire de la SG n'est pas statistiquement significative sur la base de critères d'importance préétablis.
e: Test exact de Fisher.
NA : Non atteint; NÉ : non évaluable.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude NETTER-1



Étude ERASMUS

L'efficacité de LUTATHERA[MD] chez des patients atteints de TNE-GEP de l'intestin antérieur, de l'intestin moyen et de l'intestin postérieur a été évaluée lors de l'étude ERASMUS. LUTATHERA a initialement été fourni dans le cadre d'un protocole général de traitement de radiothérapie par peptides radiomarqués dans un seul établissement de santé aux Pays-Bas. Un protocole subséquent précisément élaboré pour LUTATHERA, rédigé huit ans après le début de l'étude, ne spécifiait aucune taille d'échantillon ni de test statistique des hypothèses, mais permettait la collecte de données rétrospectives. Au total, 1 214 patients ont reçu LUTATHERA dans le cadre de l'étude ERASMUS, pour 360 de ces patients des données sont disponibles pour le suivi à long terme et l'évaluation initiale de la tumeur et la présence de tumeurs TNE-GEP. LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) a été administré toutes les 6 à 13 semaines jusqu'à un maximum de 4 doses administrées simultanément avec une solution recommandée d'acides aminés. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur. L'âge médian dans le sous-groupe d'efficacité était de 61 ans (25 à 88 ans), 52 % étaient des hommes, 61 % avaient un indice fonctionnel de Karnofsky ≥ 90 (60 à 100), 60 % présentaient une maladie ayant évolué dans les 12 mois suivant le traitement et 15 % avaient déjà reçu une chimiothérapie. Cinquante-cinq pour cent (55%) des patients ont reçu en concomitance un analogue de la somatostatine. La dose médiane de LUTATHERA était de 29,6 GBq (800 mCi).

Le TRO évalué par l'investigateur est le regroupement de la meilleure réponse objective observée dans 5 sous-types de TNE-GEP; par conséquent, il doit être interprété avec prudence. Sur les 360 sujets, 19 avaient des tumeurs bronchiques, 133 des tumeurs du pancréas, 12 des tumeurs de l'intestin antérieur, 183 des tumeurs de l'intestin moyen et 13 des tumeurs de l'intestin postérieur. Les tumeurs des sujets ont été évaluées selon les critères RECIST 1.1 (145 sujets, 40 %) ou selon l'évaluation SWOG convertie rétrospectivement par

algorithme en RECIST 1.1 (215 sujets, 60 %). Le TRO global évalué par l'investigateur était de 45 % (IC à 95% : 40 à 50), la durée de réponse médiane était de 22,9 mois (IC à 95% : 17 à 25). Le TRO observé était le plus élevé chez les patients présentant des TNE pancréatiques (61 %, IC à 95 % : 52 à 69) et le plus bas chez les patients présentant des TNE de l'intestin moyen (33 %, IC 95 % : 27 à 41). Dans le sous-groupe de 145 patients évalués selon les critères RECIST, le TRO est de 41 % (IC à 95 % : 33 à 50), la durée de réponse médiane est de 35 mois (IC à 95 % : 17 à 38) et dans le sous-groupe des 215 patients ayant été évalués par les investigateurs en utilisant les critères convertis de SWOG, le TRO est de 47 % (IC à 95 % : 41 à 54) et la durée de réponse médiane est de 18,5 mois (IC à 95 % : 15 à 24).

Tableau 15. Meilleure réponse, TRO et DdR observés lors de l'étude de Phase I/II ERASMUS réalisée chez des patients néerlandais atteints de GEP et de TNE bronchiques – (FAS, n = 360)†

	n	RC		RP		MS		TRO				DdR (mois)		
Type de tumeur		**n**	**%**	**n**	**%**	**N**	**%**	**n**	**%**	**IC à 95 %**		**Médiane**	**IC à 95 %**	
TNE-GEP‡	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	23	17	25
Bronchique	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	27*	2	ND
Pancréatique	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	23	17	33
Intestin antérieur**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	NA*	15	ND
Intestin moyen	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	18	15	24
Intestin postérieur	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	18*	6	ND

RC = réponse complète; RP = réponse partielle; MS = maladie stable; TRO = taux de réponse objective (RC + RP); DdR = durée de la réponse; ND = non détecté; NA = non atteint.

† Les résultats sont basés sur des sujets ayant fait l'objet d'une évaluation en utilisant les critères RECIST ou les critères SWOG convertis.

‡ Comprend l'intestin antérieur, l'intestin moyen et l'intestin postérieur;

* La taille des échantillons pour évaluer la DdR chez les patients présentant des tumeurs bronchiques, de l'intestin antérieur et de l'intestin postérieur est petite et, par conséquent, les résultats sont moins fiables.

** TNE de l'intestin antérieur autre que bronchique et pancréatique.

18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale (essais à dose unique et multiple)

- Une étude de toxicité aiguë a été menée chez des rats femelles en utilisant une forme non radioactive de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide (lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide). L'agent radiopharmaceutique a été administré par voie intraveineuse, en bolus, à trois groupes de trois animaux chacun à des doses croissantes (1,2, 4,8 et 20,5 mg / kg, respectivement) à un volume d'administration de 5 mL/kg. Les doses administrées étaient environ 40, 170 et 700 fois supérieures à la dose recommandée chez l'humain. Les animaux ont été observés pendant 11 à 14 jours après le traitement.

  Les résultats de l'étude ont montré que l'agent était bien toléré après une administration intraveineuse unique, sans induire de signe de toxicité, jusqu'à la dose testée la plus élevée. Par conséquent, la dose maximale tolérée (DMT) chez le rat femelle est supérieure à 20,5 mg/kg.

- Dans l'étude sur la dose maximale tolérée (DMT) menée chez le chien mâle et femelle, la formulation de lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide a été administrée par voie intraveineuse, en bolus, à des doses croissantes allant de 0,4 à 3,2 mg / kg (0,4, 0,8, 1,6 et 3,2 mg / kg, soit environ 50 à 400 fois la dose recommandée chez l'humain) à un groupe de chiens composé d'un (1) mâle et de deux (2) femelles, et en doses uniques de 6,4 mg / kg et 10 mg / kg (environ 800 à 1200 fois la dose humaine prévue) à deux groupes de chiens composés chacun d'un (1) mâle et d'une (1) femelle. Le volume d'administration était de 2,5 mL / kg. Les animaux ont été observés pendant une période de 13 à 15 jours après l'administration.

  Les résultats de cette étude de DMT chez le chien montrent que le bolus intraveineux de lutécium (^{175}LU) oxodotréotide n'a pas provoqué de décès ni de signes évidents de toxicité liée au médicament chez les chiens Beagle mâles et femelles, à l'exception de matières selles de consistance molle à liquide observées les jours suivant le traitement à toutes les doses, ainsi que des zones rouges (à des doses de 0,4 à 3,2 mg/kg) ou rouge foncé (à des doses de 6,4 et 10 mg/kg) sur la muqueuse de la voie gastro-intestinale (jéjunum, duodénum ou rectum). Aucun changement des paramètres hématologiques, de coagulation et de chimie clinique n'a été observé. Selon les résultats de cette étude, les doses choisies pour l'étude de toxicité à doses multiples chez le chien ont été de 0,08; 0,5; et, de 3,2 mg/kg.

- Lors de l'étude de toxicité à doses multiples chez le rat, la formulation de lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide a été administrée par voie intraveineuse à raison de 1,25, 5 ou 20 mg/kg (soit 40, 170 et 700 fois la dose recommandée chez l'humain) à quatre reprises, une fois toutes les deux semaines, pour imiter le schéma appliqué chez l'humain, mais avec un intervalle réduit entre les traitements pour augmenter la possibilité d'apparition de tout effet toxique lié à l'agent non radioactif. Les groupes de traitement étaient composés de 10 rats mâles et de 10 rats femelles. L'étude comprenait des animaux supplémentaires (5 mâles et 5 femelles) administrés avec l'agent et à la dose la plus élevée, afin d'étudier la réversibilité, la persistance ou l'apparition tardive d'effets toxiques dans les 3 mois suivant le traitement.

  L'agent n'a induit aucun décès ni aucun signe majeur de toxicité. Le principal organe cible était le pancréas, un organe à haute expression de SSTR2. L'apoptose des cellules acineuses pancréatiques s'est produite à des doses de lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide intermédiaires et élevées (> 5 mg / kg). Ces résultats étaient cohérents avec l'absorption élevée du peptide dans le pancréas dans des études de biodistribution chez des animaux.

  Par conséquent, la dose sans effet indésirable observé correspond à 1,25 mg/kg, soit environ 40 fois la dose recommandée chez l'humain.

- Une étude de toxicité à doses multiples a également été menée chez le chien. La formulation de lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide a été administrée par voie intraveineuse à quatre reprises, une fois toutes les deux semaines, à raison de trois doses différentes (0,08, 0,5 et 3,2 mg/kg, soit environ 10, 65 et 400 fois la dose recommandée chez l'humain).

  L'agent n'a induit aucun décès ni aucun signe majeur de toxicité à aucune des doses testées. Les signes observés (salivation, vocalisation et selles molles à liquides, associées à la plus forte dose, à une légère augmentation de la température corporelle et à une légère diminution de la consommation alimentaire) étaient légers et réversibles. Chez les rats, le pancréas était l'organe cible principal. Une apoptose des cellules acineuses

pancréatiques modérée et réversible est survenue chez quelques animaux à des doses ≥ 0,5 mg/kg.

Lors de l'euthanasie au moment du rétablissement, il n'y avait pas de traces d'apoptose des cellules acineuses pancréatiques chez les 4 chiens du groupe témoin et chez les chiens du groupe traité avec la dose la plus élevée. Chez les chiennes, il y a eu un seul cas d'apoptose des cellules acineuses pancréatiques dans le groupe recevant la dose la plus élevée ainsi que dans le groupe témoin, les deux à un degré minimal, confirmant le caractère réversible de ce changement.

L'apoptose des cellules acineuses était le seul changement histologique observé dans le groupe recevant la dose élevée. Par conséquent, compte tenu également de la réversibilité de ce changement après la récupération, la dose de 3,2 mg kg a été considérée comme la dose sans effet toxique observé dans l'étude de toxicologie d'administration répétée chez le chien, ce qui équivaut à 400 fois la dose administrée à l'homme.

Carcinogenèse

Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène de LUTATHERA^{MD}. Cependant, les radiations sont cancérigènes et mutagènes.

Mutagenèse

Comme avec les autres produits radiopharmaceutiques à distribution intracellulaire, le risque de dommages chromosomiques causés par les électrons Auger en cas d'absorption nucléaire est accru.

La formulation de lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide a été étudiée pour déterminer sa capacité à induire des mutations géniques dans les souches-test de *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, mesurée par la réversion des souches auxotrophes en prototrophie. Cinq souches-test (TA1535, TA1537, TA98, TA100 et WP2 uvrA) ont été utilisées. Les tests ont été réalisés à la fois en absence et en présence d'activation métabolique, en utilisant la fraction S9 du foie de rat.

La formulation de lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide a également été testée pour son aptitude à induire des mutations (résistance à la 5-trifluorothymidine) dans des cellules de lymphome de souris L5178Y TK +/- après traitement *in vitro*, en l'absence et en présence du système d'activation métabolique S9, par une méthode de fluctuation.

Ces études de génotoxicité ont montré que la formulation de lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide n'induit pas de mutation *in situ* du locus TK des cellules de lymphome de souris L5178Y, ni de mutation inverse chez *Salmonella typhimurium* ou *Escherichia coli* en l'absence ou en présence de l'activation métabolique S9.

Altération de la fertilité

Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été réalisée pour évaluer si LUTATHERA^{MD} affecte la fertilité chez les mâles et les femelles.

Étude d'innocuité cardiaque

Les effets du lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la température corporelle et l'électrocardiogramme (durée de PR, PQ, QT et QRS) après une seule administration par voie intraveineuse ont été étudiés chez le chien. L'agent n'a montré aucun effet sur les temps de conduction cardiaque ou la température corporelle et n'a pas provoqué d'arythmie aux doses testées (de 0,08 à 0,8 mg/kg).

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

LUTATHERA^{MD}
lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LUTATHERA^{MD}** et avant de recevoir chaque dose. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LUTATHERA**.

Mises en garde et précautions importantes

LUTATHERA^{MD} doit être utilisé par des professionnels de la santé ayant reçu une formation appropriée pour l'utilisation des radiopharmaceutiques.

Une insuffisance rénale peut survenir chez les patients traités par LUTATHERA. Parlez à votre médecin de tout problème de rein avant de recevoir LUTATHERA.

Dans de rares cas, un cancer du sang secondaire (syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë) peut survenir plusieurs années après la fin du traitement par LUTATHERA.

Pourquoi LUTATHERA^{MD} est-il utilisé?
LUTATHERA est un médicament radiopharmaceutique utilisé pour le traitement de certaines tumeurs (tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques) qui ont des récepteurs de la somatostatine, qui ne peuvent pas être complètement enlevées de votre corps par la chirurgie, qui se sont propagées dans votre corps (métastases) et qui ne répondent plus à votre traitement actuel.

Comment LUTATHERA^{MD} agit-il?
La tumeur a besoin de certaines protéines (récepteurs de la somatostatine) à la surface de ses cellules pour que le médicament fonctionne. LUTATHERA s'attache à ces récepteurs, libérant de la radioactivité directement aux cellules de la tumeur, causant leur mort.

L'utilisation de LUTATHERA implique une exposition à la radioactivité. Votre médecin et votre spécialiste en médecine nucléaire ont estimé que le bénéfice clinique que vous obtiendrez de LUTATHERA l'emporte sur les risques de toxicité causée par la radiation.

Ne prenez pas LUTATHERA^{MD} si :
- vous êtes allergique au lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament;
- vous êtes enceinte;
- vos reins sont gravement détériorés.

Quels sont les ingrédients de LUTATHERA^{MD}?

- L'ingrédient actif est le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide.
- Les autres ingrédients sont : acide acétique (pour ajuster l'acidité), acétate de sodium (pour ajuster l'acidité), acide gentisique (pour la conservation), acide ascorbique (pour la conservation), acide diéthylène triamine pentaacétique (DTPA) (élimine les substances chimiques indésirables de la solution), chlorure de sodium (ajuste la concentration des substances dans le produit), eau pour préparations injectables (voir rubrique « LUTATHERA contient du sodium »).

LUTATHERA^{MD} est offert sous les formes posologiques suivantes :
Solution pour perfusion intraveineuse, 370 MBq/mL. MBq est une mesure de la radioactivité.

AVANT de recevoir LUTATHERA^{MD}, avisez votre médecin si:
- vous avez moins de 18 ans;
- vous êtes enceinte ou planifiez devenir enceinte. L'exposition aux radiations pendant la grossesse peut nuire au bébé à naître. Les femmes qui pourraient devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace et éviter de devenir enceintes pendant le traitement par LUTATHERA et pendant les 7 mois après la dernière dose de LUTATHERA;
- vous allaitez ou planifiez allaiter. On ne sait pas si LUTATHERA se retrouve dans le lait maternel. L'allaitement doit être arrêté. Si un traitement par LUTATHERA est nécessaire pendant l'allaitement, l'enfant doit être sevré;
- vous avez une maladie rénale chronique légère ou modérée;
- vous souffrez d'incontinence urinaire (miction incontrôlable);
- vous avez une anomalie rénale ou urinaire, y compris une obstruction des voies urinaires;
- vous avez un nombre de cellules sanguines légèrement hors norme. LUTATHERA peut causer une baisse du nombre de vos globules rouges (responsables du transport de l'oxygène des poumons vers les organes), de vos plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler) et d'autres globules tels que les globules blancs (qui combattent les infections). Avant de commencer le traitement et avant chaque traitement suivant, votre médecin fera des analyses de sang. Selon les résultats de ces tests, votre médecin décidera si le traitement peut être amorcé, s'il peut se poursuivre ou s'il doit être modifié, reporté ou interrompu définitivement;
- vous avez déjà reçu un traitement anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie);
- vous avez déjà reçu un traitement par radionucléides (thérapie avec un médicament radioactif).
- vous avez eu un autre type de cancer dans les 5 dernières années.

LUTATHERA^{MD} contient du sodium
Ce médicament contient 0,14 mmol (3,2 mg) de sodium par mL. Doit être pris en considération chez les patients qui doivent se soumettre à un régime alimentaire à teneur contrôlée en sodium.

Autres mises en garde à connaître :
Parlez à votre médecin avant de recevoir LUTATHERA^{MD}, car cela pourrait causer :
- un cancer du sang secondaire (syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë) qui peut survenir dans de rares cas plusieurs années après la fin du traitement par LUTATHERA.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits suivants pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LUTATHERA[MD] :

- analogues de la somatostatine (médicaments similaires à LUTATHERA) - il est possible qu'on vous demande d'arrêter et/ou d'adapter votre traitement pendant une courte période de temps pendant que vous prenez LUTATHERA.

Comment prendre LUTATHERA[MD]

LUTATHERA sera administré par voie intraveineuse (dans votre bras) sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de produits radiopharmaceutiques.

Il existe des lois strictes sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination des produits radiopharmaceutiques comme LUTATHERA. Il ne sera utilisé que dans des zones contrôlées spéciales. Votre médecin vous informera lorsque vous pourrez quitter la zone contrôlée ou l'hôpital.

Dose habituelle

La dose recommandée à administrer est de 7,4 GBq (gigabecquerel, l'unité utilisée pour exprimer la radioactivité) de LUTATHERA[MD] en une seule perfusion dans votre veine, une fois par 8 semaines pour un total de 4 administrations.

En plus de la perfusion de LUTATHERA, une perfusion d'acides aminés (substances présentes dans de nombreux aliments et dans les muscles) vous sera administrée afin de protéger vos reins. Cela pourrait provoquer des nausées et des vomissements; vous recevrez également une injection avant le début du traitement pour réduire ces symptômes.

Durée de la procédure de perfusion

Votre médecin vous informera de la durée habituelle de la procédure. La perfusion de LUTATHERA[MD] prend de 20 à 30 minutes; mais la procédure d'administration complète prendra environ 5 heures.

Surveillance du traitement

Le traitement par LUTATHERA[MD] peut avoir un impact sur les cellules du sang, sur le foie et sur les reins. Votre médecin vous demandera d'effectuer régulièrement des analyses de sang afin de détecter les effets secondaires le plus tôt possible. En fonction des résultats, votre médecin peut décider de reporter ou de mettre fin à votre traitement avec ce médicament.

Après l'administration de LUTATHERA[MD]

Buvez une quantité suffisante d'eau (1 verre par heure) nécessaire pour uriner toutes les heures le jour de la perfusion et le lendemain. Essayez de déféquer tous les jours, utilisez un laxatif si nécessaire. Ces étapes sont nécessaires pour aider à éliminer le médicament de votre corps.

Parce que ce médicament est radioactif, vous devrez suivre les instructions décrites ci-dessous pour minimiser l'exposition des autres personnes aux radiations.

<u>Règle générale</u>

Vous devez éviter tout contact étroit avec les personnes qui vivent avec vous et vous devriez essayer de garder une distance d'au moins un mètre pendant 7 jours après avoir reçu LUTATHERA. Si vous êtes près d'une personne pour une longue période, gardez une distance de 2 mètres ou plus.

Utilisation des toilettes
Les toilettes doivent être utilisées en position assise, même pour les hommes. Il est absolument nécessaire d'utiliser du papier toilette à chaque fois. Il est également important de se laver les mains pour éviter de contaminer les poignées de porte.

Contact avec les enfants et les femmes enceintes
Il est fortement recommandé de limiter le contact avec les enfants et les femmes enceintes pendant 7 jours après avoir reçu LUTATHERA.

Contact avec le conjoint et les personnes dans le cercle familial
Pendant 7 jours après l'administration de LUTATHERA, dormez dans des lits séparés par une distance d'au moins 2 mètres. Si votre partenaire est enceinte, prolongez ce délai à 15 jours.

Personnes ayant besoin d'assistance supplémentaire
Les personnes à mobilité réduite ou qui sont alitées recevront de préférence de l'aide d'un fournisseur de soins professionnel. Il est recommandé que le fournisseur de soins qui fournit une aide dans la salle de bain pour les soins d'hygiène porte des gants jetables pendant les 7 jours suivant l'administration. Dans le cas de l'utilisation de dispositifs médicaux comme des cathéters, des sacs de colostomie, des bassines, des buses à eau ou tout ce qui pourrait être contaminé par vos liquides corporels, ceux-ci doivent être vidés immédiatement dans les toilettes puis nettoyés. Si quelqu'un vous aide à nettoyer des vomissures, du sang, de l'urine ou des selles, il doit porter des gants en plastique. Les gants doivent ensuite être jetés dans un sac en plastique destiné uniquement à cet usage (conformément aux « Recommandations pour les déchets » ci-dessous).

Vaisselle et accessoires de salle de bain
Prenez des précautions spéciales pendant 7 jours après le traitement:
- jetez toutes les lingettes et/ou le papier toilette dans les toilettes immédiatement après usage;
- lavez soigneusement vos mains après avoir utilisé les toilettes;
- prenez une douche tous les jours;
- jetez tous les papiers-mouchoirs ou autres objets qui contiennent quelque chose de votre corps, comme du sang, de l'urine et des selles dans les toilettes. Les articles qui ne peuvent pas être jetés dans les toilettes, comme les serviettes hygiéniques et les pansements, doivent être placés dans des sacs en plastique destinés uniquement à cet usage (conformément aux « Recommandations pour les déchets » ci-dessous);
- lavez vos sous-vêtements, pyjamas, draps et vêtements qui contiennent de la sueur, du sang ou de l'urine séparément du linge des autres membres de votre famille, en utilisant un cycle de lavage standard. Vous n'avez pas besoin d'utiliser d'eau de Javel et n'avez pas besoin de rinçages supplémentaires.

Recommandations pour les déchets
Gardez les sacs à ordures en plastique utilisés pour jeter les items que vous avez utilisés à l'écart des autres déchets. Gardez les sacs à l'écart des enfants et des animaux.

Un membre du personnel de l'hôpital vous dira comment et quand vous débarrasser de ces sacs poubelles. On pourrait vous demander de rapporter vos sacs à votre centre de traitement ou, après 70 jours, les sacs pourraient être jetés comme les autres déchets ménagers.

Hospitalisation et soins d'urgence
Si, pour une raison quelconque, vous avez besoin d'une assistance médicale d'urgence ou

d'une hospitalisation imprévue au cours des 3 mois suivant votre traitement, vous devez informer les fournisseurs de soins médicaux que vous avez été traité par LUTATHERA. Vous devez toujours porter votre lettre de congé de traitement sur vous afin de pouvoir fournir des informations sur la raison de l'utilisation, la date et la dose de LUTATHERA.

Voyage
Pendant au moins 3 mois après le traitement, apportez votre lettre de congé de traitement avec vous chaque fois que vous voyagez.

Autres précautions
Le spécialiste en médecine nucléaire vous informera si vous devez prendre d'autres précautions spéciales après avoir reçu ce médicament. Contactez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous avez des questions.

Surdosage
Un surdosage est peu probable en raison de la façon dont LUTATHERA^{MD} est emballé et administré. Cependant, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous au médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise la procédure de traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LUTATHERA^{MD}?
Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas chez tout le monde. Les effets secondaires de LUTATHERA sont surtout liés à la radioactivité et à la perfusion d'acides aminés en même temps que votre médicament. Votre médecin fera des analyses sanguines avant le début du traitement et avant chaque cycle de traitement afin de vérifier votre nombre de cellules sanguines et de plaquettes, vos reins et votre foie. Il est important de vous présenter à vos rendez-vous pour les prises de sang nécessaires aux tests.

Effets indésirables très courants (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)
- Nausées (habituellement pendant les 24 premières heures)
- Vomissements (habituellement pendant les 24 premières heures)
- Douleur abdominale
- Diarrhée
- Fatigue (possiblement retardée de plus de 24 heures après le traitement)
- Diminution de l'appétit
- Douleur (incluant au dos, bras, jambes, articulations, poitrine, os, côté ou cou)
- Mal de tête
- Étourdissements (vertiges)
- Rétention d’eau (œdème périphérique)
- Ballonnement abdominal (distension abdominale)
- Rougeur
- Anxiété
- Hausse de la pression sanguine (hypertension)
- Perte de cheveux (alopécie)
- Baisse des globules rouges (anémie)
- Baisse des lymphocytes sanguins (lymphopénie)
- Baisse des plaquettes sanguines (thrombocytopénie)

- Baisse des neutrophiles sanguins (neutropénie)
- Baisse des globules blancs (leucopénie)
- Changements de la fonction des reins (diminution du débit urinaire, augmentation de la créatinine dans le sang, augmentation de la quantité de potassium dans le sang, augmentation de l'urée ou de l'acide urique dans le sang, modification de la couleur de l'urine en raison de la présence de protéines ou de sang dans l'urine, insuffisance rénale)
- Toux
- Difficulté à respirer (dyspnée)
- Hausse du sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Baisse du calcium dans le sang (hypocalcémie)
- Hausse du sodium dans le sang (hypernatrémie)
- Baisse du sucre dans le sang (hypoglycémie)
- Hausse du potassium dans le sang (hyperkaliémie)
- Baisse du potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Hausse des enzymes du foie (phosphatase alcaline, gamma-glutamyltransférase, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase)
- Hausse de la bilirubine dans le sang

Effets indésirables courants (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- Constipation
- Indigestion (dyspepsie)
- Gaz (flatulences)
- Accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite) ou autour des poumons (épanchement pleural)
- Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen
- Douleur abdominale
- Inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite)
- Maux de bouche (stomatite)
- Difficulté à avaler (dysphagie)
- Saignement anal (hémorragie rectale)
- Faiblesse (asthénie)
- Fièvre (pyrexie)
- Syndrome grippal
- Douleur au point d'injection
- Spasmes musculaires
- Réaction au point d'injection
- Frissons
- Malaise à la poitrine
- Gonflement
- Perte de poids
- Changement de la fonction du cœur (augmentation ou diminution de la fréquence cardiaque, incapacité à pomper suffisamment de sang)
- Hausse du nombre de lymphocytes dans le sang (lymphocytose)
- Baisse du sodium dans le sang (hyponatrémie)
- Déshydratation
- Somnolence
- Tremblements
- Baisse du magnésium dans le sang (hypomagnésémie)

- Carence en vitamine D
- Changement du goût (dysgueusie)
- Évanouissement / perte de conscience (syncope)
- Manque d'énergie (léthargie)
- Odorat perturbé (parosmie)
- Sensation de picotement (paresthésie)
- Basse pression sanguine (hypotension)
- Bouffées de chaleur
- Bouche sèche
- Trouble du sommeil (insomnie)
- Incontinence urinaire
- Éruption cutanée
- Démangeaisons de la peau (prurit) et rougeurs (érythème)
- Peau sèche
- Douleur à la poitrine (angine de poitrine)
- Ecchymose (contusion)
- Débit de la bile réduit (cholestase)
- Baisse de la fonction de la thyroïde (hypothyroïdie, hypothyroïdie secondaire)
- Diabète sucré
- Réaction allergique (hypersensibilité)
- Infections (incluant pneumonie, zona, infection des voies respiratoires, grippe, infection des voies urinaires, rhinopharyngite, bronchite, infection par Clostridium difficile)
- Obstruction des intestins (y compris l'intestin grêle)
- Cancers du sang (syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë)
- Déclin général de la santé physique
- Inflammation de petites poches bombées du gros intestin (diverticulite)
- Respiration sifflante ou sifflement aigu
- Changement de voix (dysphonie)
- Dépression
- Agitation
- Pierres aux reins
- Chutes
- Entorses, fractures
- Progression de la tumeur (tumeur maligne)
- Vision double (diplopie)
- Bourdonnement dans les oreilles (acouphènes)
- Croissance mammaire chez l'homme (gynécomastie)
- Inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite)
- Hausse du calcium dans le sang (hypercalcémie)
- Insuffisance cardiaque (y compris infarctus du myocarde)
- Pierres à la vésicule biliaire
- Sentiment général d’inconfort, d’être malade, se sentir anormal ou mal (malaise)
- Mort

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu’à 1 personne sur 100)
- Insuffisance de la moelle osseuse
- Syndrome carcinoïde
- Douleurs gastro-intestinales, saignements

- Déchirure dans la voie gastro-intestinale
- Douleur au bas de l'abdomen
- Hernie inguinale
- Inflammation du pancréas (pancréatite)
- Sang dans les selles (méléna)
- Perturbation de la démarche
- Baisse de l'albumine dans le sang (hypoalbuminémie)
- Baisse du phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- Baisse du potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Insuffisance hépatique
- Vomissement de sang (hématémèse)
- Accumulation de liquide sanguin (ascite hémorragique)
- Caillots sanguins (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)
- Perturbation de la mobilité intestinale (iléus)
- Compression de la moelle épinière
- Confusion (désorientation)
- Délire
- Attaque de panique
- Saignements (y compris saignements de nez)

LUTATHERA contribue à votre exposition cumulative à long terme aux radiations (les quantités de radiations qu'une personne reçoit de différentes sources sur une longue période). L'exposition cumulative aux radiations à long terme peut augmenter votre risque de développer de nouveaux cancers ainsi que le risque de vos enfants à naître d'avoir des anomalies héréditaires (transmises par voie de reproduction par un parent). LUTATHERA a été associé à un risque accru de cancers du sang.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, incluant tout effet indésirable non mentionné dans ce dépliant.

Symptôme ou effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**	
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**
TRÈS COURANTS		
Anémie (faiblesse, pâleur, essoufflement, maux de tête, vertiges, palpitations cardiaques)		X
Thrombopénie, lymphopénie, neutropénie, leucopénie (ecchymoses inhabituelles, saignements plus abondants que d'habitude après une blessure, fièvre, infections plus fréquentes)		X
Lésion aux reins (modifications du débit urinaire et de la biochimie sanguine)		X
Modifications du foie (modifications des taux de protéines hépatiques dans le sang)		X
COURANTS		
Syndrome sanguin chronique (syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë) (sensation de fatigue, étourdissements, faiblesse, essoufflement, teint pâle, infections et saignements anormaux)		X
Crise hormonale neuroendocrine (bouffées de chaleur, diarrhée,		X

hypotension, difficulté à respirer, habituellement dans les 24 heures suivant l'administration de LUTATHERA)		

Il ne s'agit pas de la liste complète des effets secondaires possibles, en prenant LUTATHERA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage
Vous n'aurez pas à entreposer ce médicament. Ce médicament est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. L'entreposage des produits radiopharmaceutiques sera conforme à la réglementation nationale sur les matières radioactives.

Pour en savoir davantage au sujet de LUTATHERA^{MD}, vous pouvez :
- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui contient également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada ou le site Web du fabricant http://www.adacap.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Advanced Accelerator Applications.

Dernière révision 4 février 2019.