

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Monlutenca 40 GBq/ml solution de précurseur radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 40 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) à l'heure de calibration pour l'activité (HCA), ce qui équivaut à 10 microgrammes de lutétium (^{177}Lu).

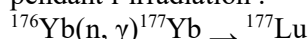
L'activité spécifique minimale est de 3000 GBq/mg de lutétium (^{177}Lu) à l'HCA.

Chaque flacon de 3 ml contient une activité comprise entre 1 et 120 GBq, ce qui équivaut à 0,25 à 30 microgrammes de lutétium (^{177}Lu) à l'HCA. Le volume est de 0,025 à 3 ml.

Chaque flacon de 10 ml contient une activité comprise entre 1 et 200 GBq, ce qui équivaut à 0,25-50 microgrammes de lutétium (^{177}Lu) à l'HCA. Le volume est de 0,025 à 5 ml.

Chaque flacon de 20 ml contient une activité comprise entre 1 et 600 GBq, ce qui équivaut à 0,25-150 microgrammes de lutétium (^{177}Lu) à l'HCA. Le volume est de 0,025 à 15 ml.

Sans entraîneur ajouté (NCA, no carrier added). Le chlorure de lutétium (^{177}Lu) est produit par l'irradiation d'ytterbium (^{176}Yb) hautement enrichi (> 99 %) en sources neutroniques, selon un flux neutronique thermique compris entre 10^{13} et $10^{16} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. La réaction nucléaire suivante se produit pendant l'irradiation :



L'ytterbium produit (^{177}Yb) avec une demi-vie de 1,9 heure se désintègre en lutétium (^{177}Lu). Au cours d'un processus chromatographique, le lutétium accumulé (^{177}Lu) est chimiquement séparé du produit cible d'origine.

Le lutétium (^{177}Lu) produit une émission de particules bêta à énergie moyenne et de photons gamma visibles à l'imagerie, et a une demi-vie de 6,6 jours. Le tableau 1 présente les principaux rayonnements émis par le lutétium (^{177}Lu) :

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

Type de rayonnement	Énergie (keV)*	Abondance (%)
Bêta (β^-)	47,66	11,61
Bêta (β^-)	111,69	9,0
Bêta (β^-)	149,35	79,4
Gamma	112,9498	6,17
Gamma	208,3662	10,36

* les énergies moyennes sont mentionnées pour les particules bêta

Le lutétium (^{177}Lu) se désintègre en hafnium stable (^{177}Hf), en produisant une émission de rayonnements bêta.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution de précurseur radiopharmaceutique.

Solution limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Monlutenca est destiné au radiomarquage *in vitro* de médicaments qui seront ensuite administrés par la voie approuvée.

Monlutenca ne doit pas être directement administré au patient.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Diagnostic ou suspicion de grossesse, ou en l'absence d'exclusion d'une grossesse (voir rubrique 4.6)

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Justification individuelle du rapport bénéfices/risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit se justifier par le bénéfice escompté. Dans tous les cas, l'activité administrée doit être raisonnablement la plus faible possible en vue d'obtenir l'effet thérapeutique requis.

Monlutenca ne doit pas être directement administré au patient, mais il doit être utilisé pour le radiomarquage de molécules vectrices, p. ex. anticorps monoclonaux, peptides, vitamines ou autres substrats.

Insuffisance rénale et troubles hématologiques

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

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloblastique

Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloblastique (AML) ont été observés après traitement par thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutétium (^{177}Lu) pour les tumeurs neuro-endocrines (voir rubrique 4.8). Ceci doit être pris en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice / risque, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque possibles, comme une exposition antérieure à des agents chimiothérapeutiques (tels que des agents alkylants).

Myélosuppression

Anémie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie et plus rarement neutropénie peuvent se produire pendant la radiothérapie avec lutécium (^{177}Lu). La plupart des événements sont d'intensité légère et transitoires mais, dans certains cas, des transfusions de concentrés de globule rouge et de plaquettes ont été nécessaires. Chez certains patients, plusieurs lignées cellulaires peuvent être touchées simultanément et une pancytopenie nécessitant l'arrêt du traitement a été décrite. Une numération de la formule sanguine doit être effectuée avant le début du traitement et surveillée régulièrement pendant le traitement, conformément aux directives cliniques.

Irradiation rénale

Les analogues radiomarqués de la somatostatine sont excrétés par le rein. Des cas de néphropathie radique ont été signalée après thérapie radionucléide par récepteur de peptide pour les tumeurs neuroendocrines utilisant d'autres radioisotopes. La fonction rénale y compris le taux de filtration glomérulaire doit être évaluée avant le début du traitement et pendant le traitement et la protection rénale doit être envisagée, conformément aux directives cliniques des produits radiopharmaceutiques.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance et dans la littérature chez des patients ayant des métastases hépatiques, soumis à un traitement avec la thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutétium (^{177}Lu) pour les tumeurs neuroendocrines. La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance régulière durant le traitement. Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients affectés.

Syndromes de libération d'hormone

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

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté après thérapie radionucléide par lutétium (^{177}Lu). Les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale et une masse tumorale élevée peuvent être plus à

risque et doivent être traités avec une prudence accrue. La fonction rénale ainsi que l'équilibre électrolytique doivent être évalués au début et durant le traitement.

Extravasation

Des cas d'extravasation de ligands marqués au lutétium (^{177}Lu) ont été rapportés après la commercialisation du produit. En cas d'extravasation, la perfusion du médicament doit être immédiatement interrompue et le médecin spécialiste en médecine nucléaire doit être rapidement informés. La prise en charge doit s'appuyer sur les protocoles de soins locaux.

Radioprotection

L'administration d'une activité de 7,3 GBq d'un radiopharmaceutique marqué par Monlutenca (radioactivité résiduelle de 1,5 GBq), conduit à un débit de dose du rayonnement moyen est de 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ pour une personne située à une distance de 1 mètre du centre du corps d'un patient ayant un rayon abdominal de 15 cm après 20 heures. Le fait de doubler la distance par rapport au patient (soit une distance de 2 mètres) diminue d'un facteur 4 le débit de dose, qui se réduit à 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Pour un patient présentant un rayon abdominal de 25 cm, l'administration de la même dose induit un débit de dose de 2,6 $\mu\text{Sv/h}$ à une distance de 1 mètre. Le seuil généralement accepté pour autoriser la sortie de l'hôpital du patient traité est de 20 $\mu\text{Sv/h}$. Dans la plupart des pays, la limite de dose pour le personnel hospitalier est fixée à la même valeur que pour le grand public, à savoir 1 mSv/an. En se basant sur le débit de dose de rayonnement moyen de 3,5 $\mu\text{Sv/h}$, cela signifie que le personnel hospitalier pourrait travailler environ 300 heures/an à proximité étroite de patients traités par des radiopharmaceutiques marqués par Monlutenca sans porter un équipement de radioprotection. On s'attend bien sûr à ce que le personnel de médecine nucléaire porte un équipement standard de radioprotection.

Toute autre personne en contact étroit avec le patient traité doit être informée sur les moyens possibles permettant de réduire son exposition aux rayonnements émis par le patient.

Mises en garde spécifiques

Pour des informations concernant les mises en garde spéciales et les précautions particulières pour l'utilisation de médicaments marqués au lutécium (^{177}Lu), faire référence également au Résumé des Caractéristiques du Produit / Notice du médicament à radiomarquer.

Les précautions supplémentaires à prendre par les membres de la famille, les soignants et le personnel.

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

L'exposition aux rayonnements ionisants est associée à l'induction de cancer et à un risque de développement d'anomalies héréditaires. La dose de rayonnement résultant de l'exposition thérapeutique peut induire une incidence plus élevée de cancer et de mutations. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques liés aux rayonnements sont inférieurs à ceux liés à la maladie elle-même.

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

Tableau 2 : Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (syndrome myélodysplasique) (voir rubrique 4.4)	Leucémie aiguë myéloblastique (voir rubrique 4.4)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie Thrombopénie Leucopénie Lymphopénie	Neutropénie		Pancytopénie
Affections endocriniennes				Crise carcinoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Syndrome de lyse tumorale
Affections gastrointestinales	Nausée Vomissement			Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie			

Description de réactions indésirables sélectionnées

L'effet indésirable bouche sèche, rapportée chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration recevant des radioligands marqués au lutécium (^{177}Lu)-PMSA, a été transitoire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

L'alopécie, décrite comme temporaire et légère, a été observée chez les patients recevant la thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutécium (^{177}Lu) pour les tumeurs neuro-endocrines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

La présence de chlorure de lutétium (^{177}Lu) libre dans le corps après une administration involontaire d'Monlutenca induira une augmentation de la toxicité pour la moelle osseuse et une atteinte des cellules souches hématopoïétiques. En cas d'administration involontaire d'Monlutenca, la radiotoxicité pour le patient doit donc être réduite en administrant immédiatement (c.-à-d. endéans l'heure) des préparations contenant des agents chélateurs tels que le Ca-DTPA ou le Ca-EDTA en vue d'augmenter l'élimination du radionucléide hors du corps.

Les préparations suivantes doivent être disponibles dans les institutions médicales qui utilisent Monlutenca pour le marquage de molécules vectrices à des fins thérapeutiques :

- Ca-DTPA (diéthylène-triamine-penta-acétate de calcium trisodique) ou
- Ca-EDTA (éthylène-diamine-tétra-acétate de calcium disodique)

Ces agents chélateurs favorisent l'élimination de la radiotoxicité du lutétium (^{177}Lu) par un échange entre l'ion calcium du complexe et l'ion lutétium (^{177}Lu). Grâce à la capacité des agents chélateurs (DTPA, EDTA) à former des complexes hydrosolubles, les complexes et le lutétium (^{177}Lu) lié sont rapidement éliminés par voie rénale.

Administrer un gramme d'agent chélateur par injection intraveineuse lente d'une durée de 3 à 4 minutes, ou en perfusion (1 g dans 100 à 250 ml de solution injectable de glucose ou de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9 %)).

L'efficacité de la chélation est maximale juste après ou dans l'heure suivant l'exposition, lorsque le radionucléide est en circulation ou disponible dans les liquides interstitiels et le plasma. Néanmoins, un délai > 1 heure après l'exposition n'empêche pas l'administration et l'action efficace du chélateur, même si son efficacité est réduite. L'administration intraveineuse ne doit pas durer plus de 2 heures.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres radiopharmaceutiques thérapeutiques, code ATC : V10X

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

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

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Monlutenca dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique sur base du motif que le médicament spécifique n'offre pas un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques. Néanmoins, cette dérogation ne s'étend pas à toute utilisation thérapeutique du médicament lorsqu'il est lié à une molécule vectrice (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

D'après les études précliniques, le Lu-177 semble être rapidement éliminé du sang et excrété par les reins, et son absorption gastro-intestinale est faible. Dans la plupart des études précliniques, la radioactivité administrée par voie parentérale est largement absorbée par le tissu osseux et y persiste longtemps, avec une demi-vie de plusieurs mois à des années. La distribution au foie et à la rate peut également être importante, mais elle est généralement inférieure à celle à l'os. Ce profil pharmacocinétique ne s'applique cependant pas au Lu-177 chélaté de manière stable ; dans ce cas, la pharmacocinétique est déterminée par la molécule vectrice et habituellement l'excrétion est généralement rénale, et l'implication osseuse et réticulo-endothéliale est minime.

En raison de sa faible solubilité au pH physiologique, le Lu-177 forme des complexes colloïdaux ou hydroxydes qui peuvent interférer avec la clairance.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Des études d'administration unique de chlorure de lutétium non radioactif chez l'animal ont montré des valeurs de DL50 comprises entre 12,5 mg/kg par voie intraveineuse à des chats et 4,4 g/kg par voie orale à des rats. Une dose élevée de 10 GBq de chlorure de lutétium (^{177}Lu) contient 2,4 µg de lutétium. Par conséquent, une toxicité métallique/ionique du lutétium des médicaments marqués avec Monlutenca peut être exclue. Chez la souris, le ^{177}Lu lutétium entraînait une augmentation dose-dépendante de la fréquence des ostéosarcomes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique, dilué

6.2 Incompatibilités

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

Il est important de nettoyer soigneusement toute la verrerie, les aiguilles de seringues etc., qui sont utilisés pour la préparation du médicament radiomarqué, afin d'assurer l'absence de traces d'impuretés

métalliques. N'utiliser que des aiguilles de seringues (par exemple, non métalliques) présentant une résistance établie à l'acide dilué, afin de minimiser les traces d'impuretés métalliques.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments que les médicaments à radiomarquer.

6.3 Durée de conservation

Maximum 15 jours, à partir de la date de fabrication.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être immédiatement utilisé, sauf si la méthode de prélèvement du flacon ou toute insertion dans le flacon exclut le risque de contamination microbienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans son blindage en plomb d'origine.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage primaire :

- Flacon en verre incolore de 3 ml et 10 ml, fermé par un bouchon en bromobutyle et une capsule en aluminium.
- Flacon en verre incolore de 3 ml, 10 ml, 20 ml, fermé par un bouchon en bromobutyle enduit fluoropolymère et une capsule en aluminium.

Le volume rempli dans les flacons peut varier respectivement entre 0,025 et 3 ml, 0,025 et 5 ml et 0,025 et 15 ml.

Emballage secondaire : Blindage en plomb

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Mise en garde générale

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

Les radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire aux exigences requises en matière de radioprotection et de qualité pharmaceutique.

Les précautions d'asepsie appropriées doivent être prises.

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

Si, à un moment donné de la préparation de ce médicament, l'intégrité de son emballage est altérée, il ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à minimiser le risque de contamination du médicament et l'irradiation des opérateurs. Une protection adéquate est obligatoire.

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

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

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

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

Curium Romania SRL
Pantelimon, Str. Gradinarilor, nr.1
Ilfov
Roumanie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE660909

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

Date de première autorisation : 06 décembre 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2025

11. DOSIMETRIE

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

Des informations relatives à la dosimétrie d'irradiation de chaque médicament différent après l'administration de la préparation radiomarquée, sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit/la notice du médicament spécifique à radiomarquer.

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

Les calculs de dose (doses normalisées absorbées pour les organes cibles [mGy/MBq] et doses normalisées efficaces (mSv/MBq)) ont été effectués avec le calculateur de dose IDAC Dose 2.1 en utilisant la valeur moyenne (moyenne entre les valeurs obtenues à partir de chaque étude animale considérée) pour chaque organe source. Les doses pour les organes sont énumérées cidessous pour une modèle adulte mâle et femelle ainsi que pour 15 ans, 12 ans, 10 ans, 5 ans, 1 an et nouveau-nés modèles masculins et féminins, selon la CIPR 89 (Commission international de protection radiologique).

Les résultats montrent que le foie, les reins, les poumons et la mur de coeur des enfantssont les organes cibles importants de la biodistribution du chlorure de lutetium (^{177}Lu).

Tableau 3 : Estimation des doses absorbées normalisées par les organes [mGy/MBq] et des doses efficaces normalisées (mSv/MBq) dans les modèles masculins calculées avec le calculateur de dose IDAC Dose 2.1 de $^{177}\text{LuCl}_3$ *

Organe	Adulte (mGy/MBq)	15 ans (mGy/MBq)	12 ans (mGy/MBq)	10 ans (mGy/MBq)	5 ans (mGy/MBq)	1 ans (mGy/MBq)	Nouveau-né (mGy/MBq)
Tissu adipeux	0.123	0.00608	0.00632	0.00583	0.00675	0.00840	0.00817
Surrénales	0.191	0.0634	0.0691	0.0628	0.0773	0.0976	0.0949
Tissu alvéolaire-interstitiel	0.508	0.442	0.490	0.400	0.340	0.525	0.464
Cerveau	0.0518	0.0869	0.106	0.0650	0.167	0.241	0.264
Seins	0.0119	0.0126	0.0127	0.0119	0.0134	0.0164	0.0160
Bronches (liées)	0.0511	0.0605	0.0641	0.0565	0.0542	0.0724	0.0689
Bronches (séquestrées)	0.0511	0.0605	0.0641	0.0565	0.0542	0.0724	0.0689
Bronchioles	0.0502	0.442	0.490	0.400	0.540	0.525	0.464
Paroi du colon	0.0184	0.0117	0.0121	0.0112	0.0136	0.0171	0.0163
Endosternum (surface)	0.00615	0.00486	0.00506	0.00455	0.00557	0.00707	0.00696
Région ET	0.00607	0.00220	0.00248	0.00189	0.00319	0.00435	0.00462
Cellules basales ET1	0.00468	0.000238	0.00109	0.000852	0.00139	0.00189	0.00198
Cellules basales ET2	0.00607	0.00220	0.00248	0.00190	0.00319	0.00435	0.00462
Lentille oculaire	0.00317	0.000915	0.00107	0.000743	0.00150	0.00211	0.00228
Paroi de la vésicule biliaire	0.102	0.118	0.117	0.108	0.134	0.170	0.159
Mur de coeur	0.0243	3.21	3.17	3.18	3.29	3.49	3.90
Reins	1.37	1.33	1.61	1.43	1.80	2.27	2.33
Paroi du côlon gauche	0.0166	0.0102	0.0107	0.00994	0.0118	0.0147	0.0141
Foie	1.05	1.25	1.24	1.15	1.42	1.82	1.68
Poumons	0.354	0.315	0.348	0.286	0.245	0.374	0.332

Noeuds lymphatiques	0.0178	0.0233	0.0236	0.0225	0.0244	0.0287	0.0293
Noeuds lymphatiques (région ET)	0.00569	0.00254	0.00263	0.00236	0.00272	0.00344	0.00346
Noeuds lymphatiques (région Th)	0.0193	0.0439	0.0444	0.0426	0.0437	0.0503	0.0528
Muscle	0.00566	0.00372	0.00386	0.00354	0.00410	0.00515	0.00497
L'œsophage	0.0217	0.0458	0.0489	0.0443	0.0475	0.0548	0.0568
Muqueuse buccale	0.00296	0.00148	0.00161	0.00130	0.00194	0.00259	0.00270
Ovaires	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pancréas	0.160	0.0385	0.393	0.0363	0.0441	0.0556	0.0528
Glande pituitaire	0.00743	0.00670	0.00814	0.00507	0.0126	0.0181	0.0198
Prostate	0.00609	0.000281	0.000296	0.000271	0.000331	0.000419	0.000402
Paroi du côlon recto-sigmoïde	0.00964	0.000649	0.000690	0.000631	0.000770	0.000971	0.000938
La moelle osseuse	0.0122	0.0106	0.0110	0.0101	0.0117	0.0146	0.0142
Paroi du côlon droite	0.0245	0.0197	0.0193	0.0177	0.0218	0.0277	0.0262
Les glandes salivaires	0.00331	0.00147	0.00159	0.00131	0.00187	0.00249	0.00259
Peau	0.00761	0.00236	0.00243	0.00223	0.00263	0.00331	0.00320
Paroi de l'intestin grêle	0.0173	0.00916	0.00966	0.00887	0.0108	0.0135	0.0130
Rate	0.402	0.407	0.367	0.385	0.467	0.539	0.330
Paroi de l'estomac	0.0289	0.0358	0.0360	0.0340	0.0362	0.0475	0.0464
Testicules	0.00507	0.0000451	0.0000476	0.0000435	0.0000531	0.0000671	0.0000645
Thymus	0.0116	0.0200	0.0204	0.0192	0.0197	0.0234	0.0240
Thyroïde	0.00953	0.00695	0.00715	0.00660	0.00687	0.00846	0.00844
Langue	0.00273	0.00158	0.00170	0.00140	0.00202	0.00268	0.00278
Les amygdales	0.00466	0.00185	0.00216	0.00149	0.00306	0.00430	0.00465
Uréteres	0.0177	0.00961	0.0105	0.00954	0.0117	0.0148	0.0145
Paroi de la vessie	0.00711	0.000574	0.000606	0.000555	0.000678	0.000856	0.000824
Utérus/col de l'utérus	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dose efficace ICRP 60 (mSv/MBq)	0.141	0.192	0.194	0.182	0.195	0.238	0.263
Dose efficace ICRP 103 (mSv/MBq)	0.131	0.168	0.175	0.159	0.175	0.223	0.214

*Pour le calcul des données de dosimétrie, veuillez vous référer à Schmitt A, Bernhardt P, Nilsson O, Ahlman H, Kölby L, Schmitt J, Forssell-Aronsson E. Biodistribution and dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labeled [DOTA0,Tyr3]octreotate in male nude mice with human small cell lung cancer. Cancer Biother Radiopharm. Août 2003 ; 18(4) : 593-599.

Tableau 4 : Estimation des doses absorbées normalisées par les organes [mGy/MBq] et des doses efficaces normalisées (mSv/MBq) dans les modèles féminins calculées avec le calculateur de dose IDAC Dose 2.1 de $^{177}\text{LuCl}_3$ *

Organe	Adulte (mGy/ MBq)	15 ans (mGy/ MBq)	12 ans (mGy/ MBq)	10 ans (mGy/ MBq)	5 ans (mGy/ MBq)	1 ans (mGy/ MBq)	Nouveau- né (mGy/ MBq)
Tissu adipeux	0.100	0.00460	0.00477	0.000439	0.00509	0.00637	0.00616
Surrénales	0.219	0.0803	0.0843	0.0771	0.0948	0.120	0.115
Tissu alvéolaire-interstitiel	0.604	0.563	0.624	0.510	0.434	0.669	0.591
Cerveau	0.0580	0.0976	0.120	0.0730	0.0187	0.270	0.296
Seins	0.00956	0.0158	0.0160	0.0151	0.0164	0.0198	0.0197
Bronches (liées)	0.0555	0.0965	0.100	0.0919	0.0900	0.112	0.112
Bronches (séquestrées)	0.0555	0.0965	0.100	0.0919	0.0900	0.112	0.112
Bronchioles	0.633	0.563	0.642	0.510	0.434	0.669	0.591
Paroi du colon	0.0128	0.00572	0.00615	0.00560	0.00691	0.00876	0.00848
Endosternum (surface)	0.00819	0.00696	0.00723	0.00652	0.00785	0.00996	0.00977
Région ET	0.00665	0.00251	0.00274	0.00221	0.00329	0.00440	0.00462
Cellules basales ET1	0.00820	0.00149	0.00162	0.00131	0.00199	0.00265	0.00278
Cellules basales ET2	0.00664	0.00251	0.00274	0.00221	0.00329	0.00440	0.00462
Lentille oculaire	0.00268	0.00151	0.00168	0.00129	0.00219	0.00297	0.00316
Paroi de la vésicule biliaire	0.125	0.145	0.146	0.134	0.166	0.212	0.00198
Mur de coeur	0.0311	4.24	4.19	4.21	4.35	4.62	5.16
Reins	1.62	1.57	1.91	1.69	2.13	2.69	2.75
Paroi du côlon gauche	0.0108	0.00373	0.00400	0.00366	0.00448	0.00564	0.00546
Foie	1.36	1.63	1.61	1.49	1.85	2.36	2.18
Poumons	0.443	0.408	0.00449	0.371	0.319	0.483	0.432
Noeuds lymphatiques	0.0215	0.0252	0.0260	0.0244	0.0269	0.0322	0.0326
Noeuds lymphatiques (région ET)	0.00505	0.00288	0.00302	0.00267	0.00315	0.00402	0.00409
Noeuds lymphatiques (région Th)	0.0225	0.0505	0.0514	0.00487	0.0493	0.0579	0.0600
Muscle	0.00710	0.00499	0.00518	0.00475	0.00550	0.00691	0.00667
L'œsophage	0.0240	0.0604	0.0604	0.0584	0.00623	0.0715	0.0744
Muqueuse buccale	0.00390	0.00230	0.00245	0.00209	0.00276	0.00359	0.00371
Ovaires	0.00863	0.000564	0.000602	0.000549	0.000674	0.000853	0.000822
Pancréas	0.187	0.0408	0.0427	0.0392	0.0481	0.0609	0.0583
Glande pituitaire	0.00658	0.00733	0.00885	0.00561	0.0135	0.0193	0.0212
Prostate	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Paroi du côlon recto-sigmoïde	0.00919	0.000627	0.000669	0.000611	0.000749	0.000947	0.000914
La moelle osseuse	0.0164	0.0154	0.0159	0.0146	0.0168	0.0211	0.0204
Paroi du côlon droite	0.0165	0.0103	0.0110	0.0100	0.0124	0.0158	0.0153
Les glandes salivaires	0.00402	0.00213	0.00230	0.00190	0.00269	0.00357	0.00372
Peau	0.00890	0.00307	0.00315	0.00289	0.00339	0.00425	0.00411
Paroi de l'intestin grêle	0.0193	0.0125	0.0132	0.0112	0.0149	0.0188	0.0181
Rate	0.490	0.496	0.448	0.470	0.570	0.659	0.405
Paroi de l'estomac	0.0390	0.0444	0.0449	0.0420	0.0499	0.618	0.0585
Testicules	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thymus	0.0140	0.0297	0.0302	0.0286	0.0292	0.0343	0.0355
Thyroïde	0.00900	0.00744	0.00757	0.00705	0.00735	0.00910	0.00909
Langue	0.00346	0.00239	0.00254	0.00216	0.00287	0.00373	0.00386
Les amygdales	0.00488	0.00209	0.00229	0.00182	0.00279	0.00375	0.00393
Uretères	0.0204	0.0147	0.0162	0.0146	0.0181	0.0229	0.0225
Paroi de la vessie	0.00510	0.000549	0.000584	0.000534	0.000654	0.000527	0.000797
Utérus/col de l'utérus	0.00499	0.000554	0.000591	0.000539	0.000662	0.000837	0.000807
Dose efficace ICRP 60**	0.175	0.250	0.253	0.237	0.254	0.310	0.308

*Pour le calcul des données de dosimétrie, veuillez vous référer à Schmitt A, Bernhardt P, Nilsson O, Ahlman H, Kölby L, Schmitt J, Forssell-Aronsson E. Biodistribution and dosimetry of ^{177}Lu -labeled [DOTA0,Tyr3]octreotate in male nude mice with human small cell lung cancer. Cancer Biother Radiopharm. Août 2003 ; 18(4) : 593-599.

**IDAC Dose 2.1 calcule uniquement la dose efficace selon la publication ICRP 103 pour les fantômes masculins.

Pour un mâle adulte de 70 kg, la dose efficace résultant d'une activité de 1 GBq injectée de manière involontaire par voie intraveineuse devrait être de 131 mSv.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

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

Le lutétium (^{177}Lu) est un émetteur de rayons bêta(-)/gamma. Les mesures d'activité à l'aide d'une chambre d'ionisation sont très sensibles aux facteurs géométriques et ne doivent donc être réalisées que dans des conditions géométriques ayant fait l'objet d'une validation adéquate.

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

Le prélèvement doit s'effectuer dans des conditions d'asepsie. Ne pas ouvrir les flacons sans désinfecter le bouchon. Prélever la solution à travers le bouchon en utilisant une seringue à usage unique munie d'une gaine de protection adéquate et d'une aiguille stérile jetable, ou en utilisant un système d'administration automatisé agréé.

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

Ajouter l'agent complexant et les autres réactifs au flacon contenant le chlorure de lutétium (^{177}Lu) ou un flacon de réaction séparé peut être utilisé selon la méthode d'étiquetage. Le lutétium (^{177}Lu) libre se fixe et s'accumule dans les os. Cet effet pourrait potentiellement induire des ostéosarcomes. Il est recommandé d'ajouter un agent de chélation tel que le DTPA avant l'administration intraveineuse de conjugués marqués au lutétium (^{177}Lu), afin de former un complexe avec le lutétium (^{177}Lu) libre qui, s'il est présent, conduit à une clairance rénale rapide du lutétium (^{177}Lu).

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

Le pH d'étiquetage optimal doit se situer entre 5 et 6. Il faut envisager d'ajuster le pH pour l'étiquetage.