

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

NETSPOT^{MD}

Trousse de 40 microgrammes pour la préparation d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) pour injection

Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique

Advanced Accelerator Applications
57 E Willow Street
Millburn, NJ 07041, USA

Date d'approbation initiale :
3 juillet 2019

Date de révision :
21 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 234422

NETSPOT^{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 INDICATION	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie	5
4.3 Administration	5
4.4 Acquisition et interprétation d'image.....	5
4.5 Instructions pour la préparation et l'utilisation.....	5
4.6 Directives pour le contrôle de la qualité.....	9
5 DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS	10
6 SURDOSAGE	11
7 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	12
8 DESCRIPTION	12
9 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
9.1 Généralités.....	13
9.2 Risque lié à la radiation.....	14
9.3 Risque de mauvaise interprétation de l'image.....	14
9.4 Système immunitaire	14
10 Populations particulières	14
10.1 Femmes enceintes	14
10.2 Allaitement.....	15
10.3 Enfants	15
10.4 Personnes âgées	15
11 EFFETS INDÉSIRABLES	15
11.1 Aperçu des effets indésirables	15
12 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
12.1 Interactions médicament-médicaments.....	16
12.2 Interactions médicament-aliment	16
12.3 Interactions médicament-plante médicinale.....	16
12.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	17
12.5 Interactions médicament-style de vie.....	17
13 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
13.1 Mode d'action	17
13.2 Pharmacodynamique	17
13.3 Pharmacocinétique.....	17

14	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
15	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		20
16	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
17	ESSAIS CLINIQUES	21
18	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	22
19	RÉfÉrences.....	25
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATION

NETSPOT^{MD}, [trousse pour la préparation d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) pour injection] après radiomarquage au gallium (⁶⁸Ga), est indiqué pour utilisation avec la tomographie par émission de positons (TEP) en complément d'autres tests diagnostiques pour la localisation des tumeurs neuroendocrines (TNE) exprimant le récepteur de la somatostatine.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de NETSPOT^{MD} dans la population pédiatrique n'ont pas encore été démontrées; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication spécifique pour les patients pédiatriques [voir **Populations particulières (10.310)**].

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les essais cliniques sur NETSPOT^{MD} n'incluaient pas un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas démontré de différences entre la réponse des patients âgés et des patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Aucune

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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Préparation du produit

NETSPOT^{MD} nécessite une reconstitution et un radiomarquage avant utilisation. Après la reconstitution et le radiomarquage, manipuler l'injection d'oxodotrétotide radiomarquée au gallium (Ga 68) selon des mesures de sécurité appropriées pour minimiser l'exposition aux rayonnements [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.1)**].

Avant l'utilisation, inspectez visuellement la préparation de NETSPOT^{MD} radiomarqué au gallium (⁶⁸Ga) pour injection, en vous positionnant derrière un écran de verre au plomb à des fins de radioprotection. Utilisez uniquement les solutions claires, sans particules visibles. À l'aide d'une seringue unidose munie d'une aiguille stérile et en utilisant un blindage de protection, retirez de manière aseptique la préparation d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) avant

l'administration.

Préparation du patient

Les patients doivent avoir cessé tous les médicaments susceptibles d'interférer avec l'absorption de NETSPOT^{MD} [voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (12)**].

Demandez aux patients de boire suffisamment d'eau pour assurer une bonne hydratation avant l'administration d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) [voir la **section 9.2 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

4.2 Posologie

Chez les patients adultes et pédiatriques, la quantité de radioactivité à administrer pour l'imagerie TEP est de 2 MBq / kg de poids corporel (0,054 mCi/kg) jusqu'à un total de 200 MBq (5,4 mCi).

4.3 Administration

L'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) doit être administré par injection intraveineuse en bolus.

Avant l'administration, vérifiez la dose destinée à être injectée au patient en mesurant la radioactivité de la fiole contenant l'injection d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) à l'aide d'un système de calibrage. Assurez-vous que la radioactivité injectée soit de ±10 % de la dose recommandée.

4.4 Acquisition et interprétation d'image

Pour l'imagerie TEP avec l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga), l'acquisition doit inclure une acquisition du corps entier, du crâne à la mi-cuisse. Les images peuvent être acquises 40 à 90 minutes après l'administration intraveineuse de l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga). Adaptez le délai d'acquisition d'images et la durée en fonction de l'équipement utilisé et des caractéristiques du patient et de la tumeur, afin d'obtenir la meilleure qualité d'image possible.

L'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) se lie aux récepteurs de la somatostatine. En se basant sur l'intensité des signaux, les images par TEP obtenues avec l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) indiquent la présence et la densité des récepteurs de la somatostatine dans les tissus. Les tumeurs qui ne portent pas de récepteurs de la somatostatine ne seront pas visualisées [voir la **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (9.3)**].

4.5 Instructions pour la préparation et l'utilisation

La trousse NETSPOT^{MD} consiste en 2 fioles [voir **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT (7)**] qui permettent la préparation directe de l'injection d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) avec l'éluat du générateur ci-dessous, qui est autorisé par Santé Canada :

- Générateur Germanium 68 / Gallium 68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) ELiT Galli Eo d'IRE

Le générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga n'est pas fourni avec la trousse NETSPOT^{MD}.

Composants de la trousse :

- **Fiole 1** (fiole de réaction contenant la poudre lyophilisée) qui contient: 40 µg d'oxodotrétotide, 5 µg de 1,10-phénanthroline; 6 µg d'acide gentisique; 20 mg de mannitol.
- **Fiole 2** (fiole tampon) qui contient: 60 mg d'acide formique; 56,5 mg d'hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Préparer l'injection intraveineuse d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) selon la procédure aseptique suivante:

Préparation

- Utiliser un blindage approprié pour réduire l'exposition aux rayonnements [voir **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION (15)**].
- Portez des gants imperméables.
- Testez périodiquement (chaque semaine) la libération de ^{68}Ge de l'éluat de chlorure de ^{68}Ga à l'aide d'une méthode appropriée. Le ^{68}Ge et les autres radionucléides émetteurs de rayonnements gamma devraient être < 0,001 %.
- Réglez la température d'un bain sec blindé à 95 °C (203 °F) et attendez que la température atteigne le réglage et se stabilise.
- Préparez les seringues pour les étapes d'éluat et de reconstitution conformément au Tableau 1 ci-dessous. Avant de percer les septums de la fiole, soulevez le capuchon et tamponnez le dessus de l'ouverture de chaque fiole avec un antiseptique approprié pour désinfecter la surface, et laissez sécher le bouchon.

Tableau 1 Solutions pour l'éluat du générateur et la réaction de radiomarquage

Solutions à utiliser avec le générateur Galli Eo d'IRE		
Seringue stérile 5 mL	3,9 mL d'eau pour injection stérile	Pour la dilution préliminaire de la Fiole 1
N/A	1,1 mL de $^{68}\text{GaCl}_3$ dans l'éluat de HCl (0,1M) provenant du générateur	Ajouter l'éluat directement dans la Fiole 1
Seringue stérile 1 mL	Fiole 2 tampon Calculer le volume (en mL) en multipliant le volume en mL de l'éluat de HCl du générateur par sa molarité : Volume en mL du tampon de réaction = volume en mL de HCl x molarité du HCl (1,1 mL x 0,1 N = 0,11 mL de tampon de réaction)	Pour la réaction de radiomarquage Tampon à ajouter à la Fiole 1

- Percer le septum de la **Fiole 1** avec une aiguille stérile reliée à un filtre ventilé stérile de 0,22 micron (non fourni) pour maintenir la pression atmosphérique dans la fiole pendant le processus de reconstitution.
- Suivez les procédures de reconstitution listées ci-dessous spécifiques au générateur utilisé. Puis continuez avec l'étape d'incubation h).**

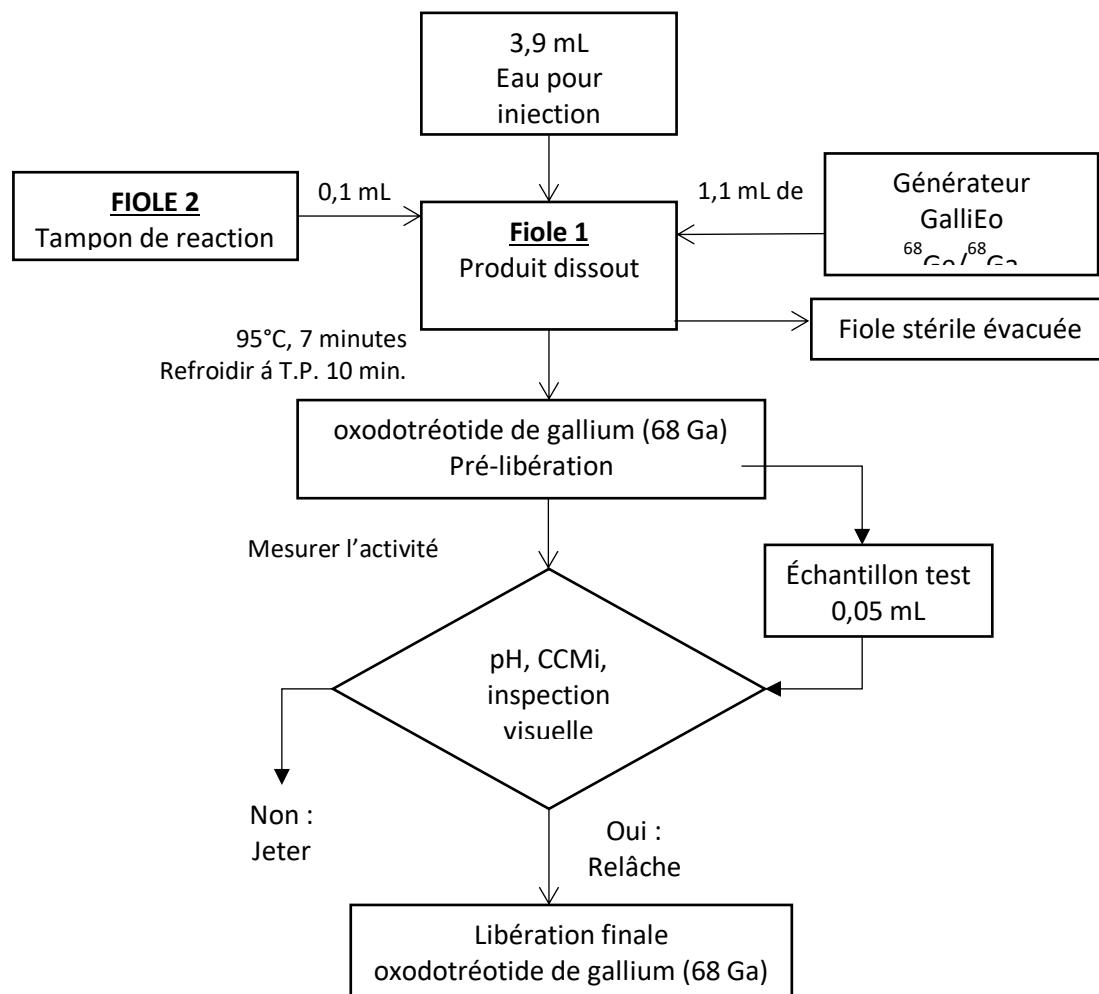
Reconstitution

- Préparez le générateur pour l'élution selon les instructions du fabricant. Connectez une aiguille stérile au tube de sortie du générateur, tournez le bouton de 90° en position de chargement puis attendez 10 secondes avant de remettre le bouton en position initiale.
- Reconstituez la **Fiole 1** avec les 3,9 mL d'eau stérile pour injection selon le **Error! Reference source not found.**
- Ajoutez 0,1 mL de tampon de réaction préparé selon le **Error! Reference source not found.** à la **Fiole 1**.
- Connectez la **Fiole 1** à la ligne de sortie du générateur en poussant l'aiguille à travers le septum en caoutchouc.
- Connectez l'une des deux extrémités « Luer » mâle de la ligne d'extension stérile au filtre d'évent stérile de 0,2 µm inséré dans la **Fiole 1**.
- Assemblez une aiguille stérile sur la deuxième extrémité « Luer » mâle de la ligne d'extension stérile et connectez-la à une fiole sous vide stérile (volume minimum de 17 mL) en poussant l'aiguille à travers le septum en caoutchouc. L'élution du générateur commencera.
- Attendez que l'élution soit terminée (minimum 3 minutes, selon les instructions du fabricant du générateur).
- À la fin de l'élution, retirez d'abord l'aiguille de la fiole vidée afin de rétablir la pression atmosphérique dans la **Fiole 1**, puis déconnectez la **Fiole 1** du générateur en retirant l'aiguille du septum en caoutchouc et retirez le filtre stérile de 0.2 µm de la **Fiole 1**.

Incubation

- h) À l'aide d'une pince, déplacez la **Fiole 1** dans le trou chauffant du bain sec et laissez la fiole à 95 °C (sans dépasser 98 °C) pendant au moins 7 minutes (ne pas dépasser 10 minutes de chauffage) sans agiter ni mélanger.
- i) Après 7 minutes, retirez la fiole du bain sec, placez-la dans un blindage en plomb approprié et laissez-la refroidir à température ambiante pendant environ 10 minutes.
- j) Mesurez la concentration totale de radioactivité de la fiole entière contenant l'injection d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) à l'aide d'un calibrateur de dose et notez le résultat.
- k) Effectuez les contrôles de qualité selon les méthodes recommandées afin de vérifier la conformité aux spécifications [voir **4.6 Directives pour le contrôle de la qualité**].
- l) Avant utilisation, inspectez visuellement la solution en vous positionnant derrière un écran blindé à des fins de radioprotection. N'utilisez que des solutions claires sans particules visibles.
- m) Gardez la fiole contenant l'injection d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) à une température inférieure à 25 °C (77 °F) dans un contenant de protection radio-opaque jusqu'à utilisation.
- n) Utilisez l'injection d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) dans les 4 heures suivant l'addition du chlorure de Ga 68 dans la fiole de réaction.

Figure 1 : Procédure de reconstitution pour le générateur Galli Eo d'IRE



4.6 Directives pour le contrôle de la qualité

Effectuez les contrôles de qualité du Tableau en vous positionnant derrière un écran en verre au plomb pour radioprotection.

Tableau 2 Spécifications du produit d'imagerie radiomarqué oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)

Test	Critères d'acceptation	Méthode
Apparence	Incolore et sans particules	Inspection visuelle
pH	3,2 à 3,8	Bandelettes indicatrices de pH
Efficacité de marquage	Oxodotrétotide de gallium (⁶⁸ Ga) ≥ 95% Autres espèces de Ga 68 ≤ 5%	Chromatographie sur couche mince instantanée (CCMi, voir détails ci-dessous)

Déterminez l'efficacité du marquage de l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) en appliquant l'une des méthodes recommandées ci-dessous.

Procurez-vous les fournitures suivantes:

- AS (acide salicylique) pour CCMi AS (acide salicylique) ou GS (gel de silice) pour CCMi
- Acétate d'ammonium 1M : méthanol (1 : 1 V/V)
- Cuve de développement
- Scanneur radiométrique de CCMi

Méthode CCMi 1 : utilisant CCMi AS ou CCMi GS (temps de développement plus long)

Effectuez les opérations suivantes:

- Versez la solution d'acétate d'ammonium 1M : méthanol (1 : 1 V / V) à une hauteur de 3 à 4 mm dans la cuve de développement, couvrez le réservoir, et laissez-le s'équilibrer.
- Appliquez une goutte de l'injection d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) sur une ligne tracée au crayon à 1 cm du bas de la bande de CCMi.
- Placez la bande de CCMi dans la cuve de développement et laissez-la se développer sur une distance de 10 cm du point d'application (c'est-à-dire jusqu'à la ligne supérieure tracée au crayon).
- Numérisez la bande CCMi à l'aide d'un scanneur radiométrique CCMi.
- Calculez la pureté radiochimique (PRC) par intégration des pics sur le chromatogramme. N'utilisez pas le produit reconstitué si la PRC est inférieure à 95%.
- Les spécifications du facteur de rétention (Rf) sont les suivantes pour la CCMi à l'AS ou CCMi au GS:
 - CCMi AS: espèces de ⁶⁸Ga non complexées, Rf = 0 à 0,1;
oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga), Rf = 0,6 à 0,8
 - CCMi GS: espèces de ⁶⁸Ga non complexées, Rf = 0 à 0,1;
oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) , Rf = 0,8 à 1

Méthode CCMi 2 : utilisant CCMi GS (temps de développement plus court)

Effectuez les opérations suivantes :

- Versez la solution d'acétate d'ammonium 1M : méthanol (1 : 1 V/V) à une hauteur de 3 à 4 mm dans la cuve de développement, couvrez le réservoir, et laissez-le s'équilibrer.
- Appliquez une goutte de l'injection d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) sur une ligne tracée au crayon à 1 cm du bas d'une bande de CCMi GS.

- c. Placez la bande de CCMi GS dans la cuve de développement et laissez-la se développer sur une distance de 6 cm du point d'application (c'est-à-dire à 7 cm de l'extrémité inférieure de la bande).
- d. Numérisez la bande de CCMi GS avec un scanner radiométrique CCMi.
- e. Calculez la pureté radiochimique (PRC) par intégration des pics sur le chromatogramme. N'utilisez pas le produit reconstitué si la PRC est inférieure à 95 %.
- f. Les spécifications du facteur de rétention (Rf) sont les suivantes :
 - Espèces de ^{68}Ga non complexées, Rf = 0 à 0,1;
 - Oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga), Rf = 0,8 à 1

5 DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

La dose de rayonnement estimée par activité injectée pour les organes et tissus de patients adultes après un bolus intraveineux d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) est présentée dans le **Tableau** . Les estimations proviennent de différentes sources (Sandstrom 2013, Josefsson 2018). Les doses absorbées pour les tissus présentant une dose absorbée plus élevée par unité d'activité (glandes surrénales, reins, foie, paroi de la vésicule biliaire, paroi de la vessie, hypophyse) sont celles rapportées par Josefsson (2018), obtenues à l'aide de formalismes plus modernes, basés sur les fantômes voxels de référence CIPR 110. Pour les autres tissus, les doses absorbées estimées sont celles rapportées par Sandstrom (2013), qui ont été obtenues à l'aide d'un fantôme de dosimétrie standard (Stabin 1996 et Stabin 2005). Les doses efficaces de rayonnement estimées par activité injectée pour les patients adultes et pédiatriques après un bolus intraveineux d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) sont présentées dans le **Tableau 4** (Soares Machado 2016). Ces estimations de dose efficace ont été calculées à partir des données biocinétiques sur l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) disponibles chez l'adulte (Sandstrom 2013), à l'aide de fantômes de Cristy-Eckerman liés à l'âge fournis par le logiciel OLINDA / EXM.

Le gallium (^{68}Ga) se désintègre avec une demi-vie de 68 minutes en zinc (^{68}Zn) stable :

- 89 % par l'émission de positons avec une énergie moyenne de 836 keV, suivie de radiations d'annihilation photonique de 511 keV (178 %),
- 10 % grâce à la capture orbitale d'électrons (émissions de rayons X ou d'Auger), et
- 3 % par transitions gamma à partir de 5 niveaux excités.

La dose de rayonnement efficace résultant de l'administration de 150 MBq (4,05 mCi) [dans la plage de la posologie recommandée d'injection d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga)] à un adulte de 75 kg est d'environ 3,45 mSv. Pour une activité administrée de 150 MBq (4,05 mCi), la dose de rayonnement typique pour les organes critiques, qui sont la paroi de la vessie, la rate, les reins et glandes surrénales est d'environ 6; 37,5; 21 et 16,5 mGy, respectivement. Parce que la rate a l'une des absorptions physiologiques les plus élevées, chez les patients splénectomisés, d'autres organes ou tissus pathologiques peuvent subir une absorption et une dose de rayonnement plus élevées.

Tableau 3 Estimation de la dose de rayonnement absorbée par unité d'activité et activité totale injectée dans certains organes et tissus d'adultes après une dose d'injection d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) chez les adultes

Dose absorbée par activité injectée dans certains organes et tissus d'adultes	mGy/MBq		mGy/150 MBq
	Moyenne	Écart-type	
Surrénales*	0,11	0,037	16,50
Cerveau	0,010	0,002	1,50

Seins	0,010	0,002	1,50
Paroi vésiculaire*	0,043	0,008	6,45
Paroi du côlon descendant	0,015	0,002	2,25
Intestin grêle	0,025	0,004	3,75
Paroi de l'estomac	0,013	0,002	1,95
Paroi de la partie supérieure du gros intestin	0,021	0,003	3,15
Paroi du cœur	0,018	0,003	2,70
Reins*	0,14	0,048	21,00
Foie*	0,084	0,019	12,60
Poumons	0,006	0,001	0,90
Muscles	0,012	0,002	1,80
Ovaires	0,016	0,001	2,40
Pancréas	0,015	0,002	2,25
Moelle rouge	0,015	0,003	2,25
Cellules osseuses	0,021	0,005	3,15
Peau	0,010	0,002	1,50
Rate	0,25	0,097	37,50
Testicules	0,010	0,001	1,50
Thymus	0,012	0,002	1,80
Thyroïde	0,011	0,002	1,65
Hypophyse*	0,15	0,062	22,50
Paroi de la vessie*	0,040	0,011	6,00
Utérus	0,015	0,002	2,25
Organisme entier	0,014	0,002	2,10
Dose effective par activité d'injection	mSv/MBq		mSv/150 MBq
	0,023	0,003	3,45

* Valeurs des doses absorbées tirées de Anders 2018. Les autres sont tirées de Sandstrom 2013.

Tableau 4 Estimation de la dose de rayonnement effective par unité d'activité injectée après une dose d'injection d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)

Âge	Dose effective par unité d'Activité injectée (mSv/MBq)
Adulte	0,023
15 ans	0,025
10 ans	0,040
5 ans	0,064
1 an	0,13
Nouveau-né	0,35

Le **Tableau 4** indique comment la dose efficace par unité d'activité injectée s'échelonne selon la constitution corporelle, selon des modèles informatiques de patients adultes et pédiatriques.

6 SURDOSAGE

En cas de surdosage, la dose absorbée par le patient doit être réduite si possible en augmentant l'élimination du radionucléide du corps, par une hydratation renforcée et une

miction fréquente. L'emploi d'un diurétique pourrait également être envisagé. Si possible, une estimation de la dose radioactive administrée au patient doit être effectuée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

7 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Intraveineux	Trousse pour la préparation d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) Fiole 1: 40 µg d'oxodotrétotide lyophilisé Fiole 2: fiole tampon	Fiole 1 : 5 µg 1,10-phénanthroline; 6 µg acide gentisique, 20 mg D-mannitol Fiole 2 : 60 mg acide formique, 56,5 mg hydroxyde de sodium

NETSPOT^{MD} est disponible sous forme de trousse à dose unique contenant deux fioles pour la préparation de l'injection d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) :

- **Fiole 1** (fiole de réaction avec poudre lyophilisée) : 40 µg d'oxodotrétotide, 5 µg de 1,10-phénanthroline, 6 µg d'acide gentisique et 20 mg de D-mannitol pour injection sous forme de poudre lyophilisée blanche, dans une fiole de verre de 10 mL avec capuchon amovible bleu pâle;
- **Fiole 2** (fiole tampon): solution tampon de réaction limpide et incolore (60 mg d'acide formique, 56,5 mg d'hydroxyde de sodium dans environ 1 mL de volume) dans une fiole de 10 mL en polymère oléfinique avec un capuchon amovible jaune.

Le gallium 68 provient d'un générateur Germanium 68 / Gallium 68 (^{68}Ge / ^{68}Ga) autorisé à la vente par Santé Canada.

Après la reconstitution avec le gallium (^{68}Ga) et l'ajustement du pH avec le tampon de réaction, la fiole 1 contient une solution stérile d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) à une concentration de 79,3 à 201,8 MBq / mL (2,1 à 5,45 mCi / mL).

8 DESCRIPTION

Caractéristiques physiques

NETSPOT^{MD} est fourni sous la forme d'une trousse stérile à dose unique pour la préparation de d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) pour injection.

Après reconstitution et radiomarquage, [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.5)**], l'injection d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) contient également de l'acide chlorhydrique comme excipient dérivé de l'éluat du générateur. L'injection d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) préparée pour l'administration intraveineuse est une solution stérile, apyrogène, limpide, incolore, tamponnée, avec un pH entre 3,2 et 3,8, ayant les propriétés physiques suivantes.

Données physiques

Constante gamma : 0,67 mrem/h par mCi à 1 mètre [1,8E-4 mSv/h par MBq à 1 mètre]

Activité spécifique : Maximum 4,1E7 Ci/g [1,51E18 Bq/g] max

Les Tableau et Tableau présentent les principales données d'émission de rayonnement, l'atténuation des rayonnements par blindage au plomb et la décroissance physique du gallium (⁶⁸Ga).

Tableau 6 Principales propriétés d'émission de rayonnement (> 1 %) du Gallium (⁶⁸Ga)

Rayonnement/Émission	% Désintégration	Énergie moyenne (MeV)
Bêta+	88 %	0,8360
Bêta+	1,1 %	0,3526
Gamma	178 %	0,5110
Gamma	3 %	1,0770
Rayon X	2,8 %	0,0086
Rayon X	1,4 %	0,0086

Irradiation externe

Tableau 7 Tableau de dégradation physique du Gallium (⁶⁸Ga)

Minutes	Fraction restante
0	1,000
15	0,858
30	0,736
60	0,541
90	0,398
120	0,293
180	0,158
360	0,025

9 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

9.1 Généralités

NETSPOT^{MD} doit être uniquement manipulé, préparé et administré par du personnel autorisé dans des milieux cliniques désignés [voir **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION (15)**]

L'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) devrait être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de radiopharmaceutiques. Une gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que si des installations de diagnostic et de traitement adéquates sont facilement disponibles.

Comme dans le cas de l'utilisation de toute autre matière radioactive, il convient de veiller à minimiser l'exposition des patients aux rayonnements, conformément à une gestion appropriée

des patients, et à minimiser l'exposition aux rayonnements du personnel en soins de santé [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.5)**]

9.2 Risque lié à la radiation

L'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) contribue à l'exposition cumulative à long terme aux rayonnements d'un patient. L'exposition cumulative à long terme aux rayonnements est associée à un risque accru de cancer. Pour réduire l'exposition aux rayonnements, assurez-vous que les patients soient bien hydratés avant l'administration de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) et avisez les patients de boire et d'uriner fréquemment pendant les premières heures suivant l'administration.

9.3 Risque de mauvaise interprétation de l'image

L'absorption de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) reflète le niveau de densité des récepteurs de la somatostatine dans les TNE. Cependant, l'absorption peut également être observée dans d'autres types de tumeurs. Une absorption accrue peut également être observée dans d'autres conditions pathologiques (par exemple, une maladie thyroïdienne ou une inflammation subaiguë) ou elle peut se produire en tant que variante physiologique normale (par exemple, processus unciné du pancréas). L'absorption pourrait devoir être confirmée par histopathologie ou par d'autres évaluations [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.4)**].

9.4 Système immunitaire

Des symptômes associés à l'hypersensibilité (érythème, prurit, éruption cutanée et urticaire) ont rarement été rapportés après l'administration de NETSPOT^{MD}. Avant l'administration, le patient doit être questionné sur ses antécédents de réactions à NETSPOT^{MD} ou à d'autres analogues de la somatostatine.

10 POPULATIONS PARTICULIÈRES

10.1 Femmes enceintes

Résumé des risques

Il n'y a pas eu d'étude avec l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) chez les femmes enceintes pour déterminer des risques associés à ce médicament; cependant, tous les produits radiopharmaceutiques, y compris l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga), peuvent causer des dommages au fœtus. Aucune étude de reproduction animale n'a été menée avec l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga).

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

Considérations cliniques

Toutes les patientes en âge de procréer doivent être questionnées sur la possibilité d'être enceinte. Un test de grossesse doit être envisagé si cliniquement indiqué. Idéalement, les examens utilisant des radiopharmaceutiques, en particulier ceux de nature élective chez les femmes en âge de procréer, devraient être effectués au cours des dix premiers jours suivant le début des règles.

10.2 Allaitement

Résumé des risques

On ne sait pas si l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) est présent dans le lait maternel, ni ses effets sur le nourrisson allaité ou son effet sur la production de lait. Les avantages de l'allaitement maternel sur le développement et la santé doivent être pris en compte, de même que la nécessité clinique de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) pour la mère, ainsi que tout effet indésirable potentiel sur l'enfant allaité de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) ou de l'état maternel sous-jacent sur l'enfant allaité.

Considérations cliniques

Conseillez à la femme qui allaite d'interrompre l'allaitement maternel, et de tirer et jeter le lait maternel pendant 12 heures après l'administration de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) afin de minimiser l'exposition du nourrisson allaité aux rayonnements. L'utilisation d'une préparation de lait pour nourrisson peut également être envisagée pour remplacer l'allaitement.

10.3 Enfants

Selon les données bibliographiques disponibles, l'innocuité et l'efficacité de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. L'utilisation chez les enfants et les adolescents doit être soigneusement évaluée, en fonction des besoins cliniques et de l'évaluation du rapport bénéfice/risque chez ce groupe de patients. La dose efficace résultant de l'administration d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) peut être plus élevée chez les enfants que chez les adultes [voir **DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS (5)**]

10.4 Personnes âgées

Les essais cliniques avec l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) n'incluaient pas un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas démontré de différences entre la réponse des patients âgés et des patients plus jeunes.

11 EFFETS INDÉSIRABLES

11.1 Aperçu des effets indésirables

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) a été évaluée lors d'une revue de la littérature scientifique. Aucun effet indésirable grave n'a été identifié dans ces études.

Deppen 2016 a rapporté les données d'innocuité d'une étude clinique portant sur 97 patients (41 hommes et 56 femmes) âgés de 54 ans en moyenne. Parmi ces patients, 90 avaient un diagnostic avéré de tumeur neuroendocrine (TNE) [voir **ESSAIS CLINIQUES (17)**]. Les patients ont été traités avec une dose unique d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) (196 MBq, 5,3 mCi), la

quantité de peptide oxodotrétotide administrée étant de 50 microgrammes ou moins. L'innocuité et la toxicité ont été évaluées en comparant les signes vitaux et les valeurs de laboratoire avant et après l'administration d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga). Aucun événement indésirable grave n'a été observé et aucun participant n'a présenté d'événement lié au traitement nécessitant des soins médicaux supplémentaires. Les événements considérés comme cliniquement pertinents étaient les suivants: tachycardie légère chez un patient, hyperglycémie chez deux patients et augmentation de l'aspartate aminotransférase chez un patient. Les autres variations observées dans le sang et les mesures physiologiques étaient transitoires et mineures ou ne variaient pas hors des valeurs normales.

Innocuité post-commercialisation :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de NETSPOT^{MD} après son approbation. Comme ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec le médicament.

Troubles gastro-intestinaux : Nausées et vomissements

Troubles généraux et anomalies du site d'administration : Douleur au site d'injection et sensation de brûlure

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Érythème, prurit, éruption cutanée, urticaire

12 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

12.1 Interactions médicament-médicaments

Analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine non radioactifs se lient de manière compétitive aux mêmes récepteurs de la somatostatine que l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga). Pour prévenir l'interférence dans la visualisation, effectuez l'imagerie TEP des patients avec l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) juste avant d'administrer des analogues de la somatostatine à action prolongée. Les analogues de la somatostatine à courte durée d'action peuvent être utilisés jusqu'à 24 heures avant l'imagerie avec l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga).

Corticostéroïdes

Il existe certaines preuves que les corticostéroïdes peuvent induire une régulation négative des récepteurs SST2. L'administration répétée de glucocorticoïdes à fortes doses avant l'administration d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) peut provoquer une expression insuffisante du récepteur SST2 pour une visualisation adéquate des tumeurs neuroendocrines positives pour le récepteur de la somatostatine.

12.2 Interactions médicament-aliment

Comme l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) est administré par voie intraveineuse, aucune interaction avec les aliments n'est anticipée.

12.3 Interactions médicament-plante médicinale

Comme l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) se désintègre rapidement, aucune interaction avec les produits à base de plantes n'est anticipée.

12.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiées.

12.5 Interactions médicament-style de vie

Comme l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) se désintègre rapidement, aucune interaction avec des aspects du style de vie n'est anticipée.

13 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

13.1 Mode d'action

L'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) se lie aux récepteurs de la somatostatine, avec une plus forte affinité pour les récepteurs du sous-type 2 (SSTR2). Il se lie aux cellules exprimant les récepteurs de la somatostatine, y compris les cellules malignes, qui surexpriment les récepteurs SSTR2. L'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) est un radionucléide émetteur de rayonnements β^+ avec une production d'émissions permettant l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP).

13.2 Pharmacodynamique

La relation entre les concentrations plasmatiques de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) et une imagerie réussie n'a pas été explorée dans les essais cliniques.

13.3 Pharmacocinétique

Absorption : l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) préparé avec NETSPOT^{MD} est administré par voie intraveineuse, il est donc immédiatement et complètement biodisponible.

Distribution : l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) se répartit à différents niveaux dans les organes exprimant SSTR2 tels que l'hypophyse, la thyroïde, la rate, les glandes surrénales, les reins, le pancréas, la prostate, le foie et les glandes salivaires. Il n'y a pas d'absorption significative dans le cortex cérébral ou dans le cœur, et généralement l'absorption par le thymus et les poumons est faible.

Élimination : au total, 12 % de la dose injectée est excrétée dans l'urine dans les quatre heures suivant l'injection.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune étude évaluant la pharmacocinétique de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) dans les populations particulières n'a été menée.

14 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

NETSPOT^{MD} est fourni sous forme de trousse unidose pour la préparation d'une dose unique d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) pour injection. Le radionucléide ne fait pas partie de la trousse. Avant la reconstitution et le radiomarquage avec du gallium (^{68}Ga), le contenu de cette trousse n'est pas radioactif.

La date de péremption est indiquée sur l'emballage extérieur d'origine et sur les fioles. Ce

médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date indiquée sur l'emballage.

Pour un entreposage prolongé, conservez NETSPOT^{MD} dans son emballage d'origine à une température ambiante inférieure à 25 °C (ne pas congeler). Après reconstitution et radiomarquage [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.5)** Instructions pour la préparation et l'utilisation] avec des activités allant jusqu'à 1110 MBq (30 mCi), conservez l'injection d'oxodotrétide de gallium (⁶⁸Ga) en position verticale, avec un écran approprié pour protéger du rayonnement, à une température inférieure à 25°C (ne pas congeler) et pour un maximum de 4 heures.

L'entreposage du produit radiomarqué doit être conforme aux exigences réglementaires pour les matières radioactives.

15 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

NETSPOT^{MD} est fourni sous forme de trousse unidose pour la préparation d'une dose unique d'oxodotrétide de gallium (⁶⁸Ga) pour injection. Le radionucléide ne fait pas partie de la trousse. Avant la reconstitution et le radiomarquage avec du gallium (⁶⁸Ga), le contenu de la trousse n'est pas radioactif.

NETSPOT^{MD} devrait être préparé, administré et éliminé uniquement par des personnes autorisées dans des milieux cliniques désignés. La réception, l'entreposage, l'utilisation, le transfert et l'élimination sont soumis à la réglementation et/ou aux licences appropriées de l'organisme officiel compétent.

Utilisez toujours les principes de temps, de la distance et du blindage pour minimiser l'irradiation, en particulier pour la personne qui administre l'oxodotrétide de gallium (⁶⁸Ga).

Mesures de protection recommandées

- Utilisez des gants jetables en plastique, en latex ou en caoutchouc.
- Portez une blouse de laboratoire, qui doit être contrôlée pour la radioactivité 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.

Informations sur le blindage contre l'irradiation:

1. Blindage
Plomb [Pb] Couche de demi-atténuation [CDA] : 6 mm (0,24 pouce)
 Couche d'atténuation au dixième [CA10^e] : 17 mm (0,67 pouce)

Tableau 8 Atténuation du rayonnement des photons de 511 keV par blindage au plomb (Pb)

Épaisseur du blindage (Pb) mm	Coefficient d'atténuation
6	0,5
12	0,25

17	0,1
34	0,01
51	0,001

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

16 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

L'oxodotrétotide, aussi appelé dotatate ou DOTA-0-Tyr³-octréotide, est un peptide cyclique de 8 acides aminés avec un chélateur métallique lié de manière covalente (DOTA). La séquence d'acides aminés du peptide est : H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH, et contient une liaison disulfure. Le dotatate a une masse moléculaire de 1435,6 daltons et sa structure chimique est représentée à la Figure 2.

Nom propre : Oxodotrétotide

Nom chimique : [(4,7,10-Tricarboxyméthyl-1,4,7,10-tétrazacyclododéc-1-yl) acétyl]-(D)-Phénylalaninyl-(L)Cystéinyl-(L)-Tyrosinyl-(D)-Tryptophanyl-(L)-Lysinyl-(L)-Thréoninyl-(L)-Cystéinyl-(L)-Thréonine-cyclique(2-7)disulfide]

Formule de structure :

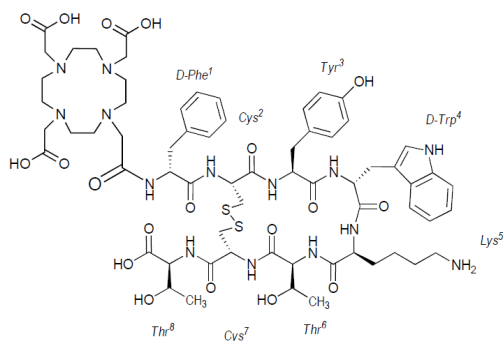


Figure 2 Structure chimique de l'oxodotrétotide

Caractéristiques du produit

NETSPOT^{MD} est une trousse incluant les composants suivants :

- **Fiole 1** (fiole de 10 mL en verre ultra inerte de type I Plus, capuchon amovible bleu pâle) : 40 µg d'oxodotrétotide, 5 µg de 1,10-phénanthroline, 6 µg d'acide gentisique, 20 mg de mannitol, sous forme de poudre lyophilisée;
- **Fiole 2** (fiole de 10 mL en polymère oléfinique cyclique, avec un capuchon amovible jaune) : solution tampon de réaction (volume d'environ 1 mL), 60 mg d'acide formique, 56,5 mg d'hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Après reconstitution et marquage [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.5)**], l'injection d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) contient également de l'acide chlorhydrique en tant qu'excipient dérivé de l'éluat du générateur. La solution préparée d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) pour injection est une solution stérile, apyrogène, limpide, incolore, tamponnée, dont le pH est compris entre 3,2 et 3,8.

17 ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et les avantages cliniques de NETSPOT^{MD} reposent sur une revue systématique de la littérature scientifique sur l'utilisation de l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) comme agent radiodiagnostique dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE). Aucun effet indésirable grave n'a été identifié dans ces publications.

L'efficacité de l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) a été étudiée lors de trois essais cliniques tels que détaillés ci-dessous.

Étude Deppen 2016

Dans le cadre de l'étude Deppen 2016, 97 patients adultes (41 hommes, 56 femmes) atteints de tumeurs neuroendocrines connues ou présumées ont été évalués par TEP avec l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga). L'âge moyen était de 54 ± 11 ans. Les patients ont reçu une seule dose i.v. de 196 MBq d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) et les images TEP/TDM ont été recueillies à partir de 65 minutes (intervalle de 55 à 93 minutes) après l'injection. Les images produites par l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) ont été lues par deux lecteurs indépendants, n'ayant pas accès aux informations cliniques. Les résultats d'imagerie déterminés par les lecteurs ont été comparés à des images obtenues par TDM et/ou IRM et à des images produites à l'aide de pentatrétotide d'indium (¹¹¹In) obtenues avec la tomographie informatisée à émission de photons uniques (SPECT) au cours des 3 années précédentes.

Parmi les 78 patients chez lesquels des images produites par tomodensitométrie et/ou par IRM et par pentatrétotide d'indium (¹¹¹In) étaient disponibles, la TEP à l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) était conforme à l'étalon de référence chez 74 patients. Sur 50 patients atteints de TNE selon l'étalon de référence, l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) était positif chez 48 patients, dont 13 patients chez lesquels le pentatrétotide d'indium (¹¹¹In) était négatif. L'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) était négatif chez 26 des 28 patients pour lesquels l'étalon de référence était négatif.

Étude Haug 2012

L'étude Haug 2012 rapporte les résultats d'une étude portant sur 104 patients (52 hommes et 52 femmes) suspectés de TNE en raison de symptômes cliniques, de taux élevés de marqueurs tumoraux ou de tumeurs indéterminées évoquant une TNE. L'âge moyen \pm é.-t était de $57,6 \pm 16,1$ ans (intervalle de 1 à 83 ans). Les patients ont reçu une dose unique de 200 MBq d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) et des études d'imagerie réalisées par TEP/TDM ont été effectuées 60 minutes plus tard. La performance diagnostique de la TEP à l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) dans la localisation des sites tumoraux a été évaluée rétrospectivement à l'aide d'un étalon de référence : histopathologie (n = 49) ou suivi clinique d'une durée inférieure à 5 mois (n = 55). Les images ont été interprétées par consensus entre deux lecteurs sur place qui avaient accès aux informations cliniques. Les sites de TNE ont été localisés selon l'étalon de référence chez 36 patients (tous par histopathologie). Parmi ceux-ci, l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) était positif, identifiant correctement un site de TNE, chez 29 patients sur 36 et était faussement négatif chez sept patients. Chez 68 patients sans TNE identifiée par un étalon de référence, les images étaient négatives chez 61 et faussement positives chez sept patients.

Étude Haug 2014

L'étude Haug 2014 rapporte les résultats d'une étude impliquant 63 patients adultes (34 hommes, 29 femmes) évalués pour la récurrence de TNE par études d'imagerie réalisées par TEP/TDM avec l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga). Les patients ont reçu une dose unique de 200 MBq d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) et des études d'imagerie par TEP/TDM ont été

effectuées 60 minutes plus tard. Les images obtenues à l'aide de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) ont été interprétées à l'aveugle indépendamment par deux lecteurs lors d'une revue centralisée des images, sans avoir accès à l'information clinique.

Le lecteur 1 a correctement localisé les TNE chez 23 des 29 patients ayant un résultat positif avec l'étalon standard; le lecteur 2 en a localisé correctement 22 chez ces patients. Dans le groupe de 34 patients chez qui aucune TNE n'a été identifiée par l'étalon standard, le lecteur 1 a obtenu le même résultat chez 29 patients, et le lecteur 2, chez 32 patients.

18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'innocuité de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) a été évaluée dans le cadre d'un programme préclinique exhaustif comprenant des études pharmacologiques d'innocuité, de toxicologie et de génotoxicité, conduites avec le substitut non radioactif oxodotrétotide de lutécium (^{175}Lu); les résultats ont montré un profil d'innocuité favorable. En raison de la dose de masse réduite du peptide DOTA administrée aux patients recevant de l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga), la marge de sécurité de la molécule non radioactive est même supérieure à celle de LUTATHERA^{MD}.

En ce qui concerne la toxicité potentielle liée à la radioactivité, celle-ci repose sur des évaluations dosimétriques chez l'animal et l'humain, ainsi que sur l'expérience clinique montrant un bon profil d'innocuité de cet agent. Les doses de radiations absorbées dans les différents organes et la dose efficace totale sont connues chez l'homme [voir **DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS (5)**]

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 d'oxodotrétotide de lutécium (^{177}Lu) (oxodotrétotide de lutécium (^{175}Lu)). 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 d'oxodotrétotide de lutécium (^{175}Lu) 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 d'oxodotrétotide de lutécium (^{175}Lu) n'a pas provoqué de mortalité ni de signes évidents de

toxicité liée au médicament chez les chiens Beagle mâles et femelles, à l'exception des matières fécales molles à liquides observées les jours suivant le traitement à toutes les doses, ainsi que des zones rouges (0,4 - 3,2 mg/kg) ou rouge foncé (6,4 et 10 mg/kg) sur la muqueuse du tractus gastro-intestinal (jéjunum, duodénum ou rectum). Aucun changement sur les paramètres d'hématologie, de coagulation et de chimie clinique n'a été observé. Suivant les résultats de cette étude, les doses choisies pour l'étude de toxicité à doses multiples chez le chien étaient de 0,08, 0,5 et 3,2 mg/kg.

- Lors de l'étude de toxicité à doses multiples chez le rat, la formulation de lutécium (^{175}Lu) oxodotrétotide 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) oxodotrétotide 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 (NOEL) correspond à 1,25 mg/kg, soit environ 40 fois la dose administrée chez l'humain.

- Une étude de toxicité à doses multiples a également été menée chez le chien. La formulation d'oxodotrétotide de lutécium (^{175}Lu) 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 \geq 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.

- En plus des études toxicologiques mentionnées ci-dessus, réalisées avec l'oxodotrétotide de lutécium (^{175}Lu), une étude de toxicité à dose unique et de tolérance locale a été réalisée chez le rat en utilisant une formulation d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga) (incluant tous les excipients au pH final de $3,5 \pm 0,3$). Cette étude a montré que la formulation de la trousse était sûre et bien tolérée, à une dose correspondant à environ 450 fois la dose chez l'humain.

Carcinogénèse

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

Mutagenèse

Comme avec les autres produits radiopharmaceutiques, le risque de dommages chromosomiques peut être accru.

Une formulation d'oxodotrétotide de lutécium (^{175}Lu) 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 d'oxodotrétotide de lutécium (^{175}Lu) 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 d'oxodotrétotide de lutécium (^{175}Lu) 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 NETSPOT^{MD} affecte la fertilité chez les mâles et les femelles.

Étude d'innocuité cardiaque

Les effets de l'oxodotrétotide de lutécium (^{175}Lu) 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).

19 RÉFÉRENCES

- Josefsson A., Hobbs R.F., Ranka S., Schwarz B.C., Plyk D., de Amorim de Carvalho J.W., Buchpiguel C.A., Tatit Sapienza M., Bolch W.E. et Sgouros G. (2018). *Comparative Biodistribution and Radiation Dosimetry of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -DOTATATE in Patients with Neuroendocrine Tumors*. J. Nucl. Med., 59 (8), 1281-1288.
- Deppen, S.A., Liu E., Blume, J.D., Clanton, J., Shi, C., Jones-Jackson, L.B., Lakhani, V., Baum, R.P., Berlin, J., Smith, G.T., Graham, M., Sandler, M.P., Delbeke, D., Walker, R.C. (2016). *Safety and Efficacy of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors*. J Nucl Med., 57 (5), 708-714.
- Haug, A.R., Cindea-Drimus, R., Auernhammer, C.J., Reincke, M., Wängler, B., Uebleis, C., Schmidt, G.P., Göke, B., Bartenstein P., Hacker, M. (2012). *The Role of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in Suspected Neuroendocrine Tumors*. J Nucl Med., 53 (11), 1686-1692.
- Haug, A.R., Cindea-Drimus, R., Auernhammer, C.J., Reincke, M., Beuschlein, F., Wängler, B., Uebleis, C., Schmidt, G.P., Spitzweg, C., Bartenstein, P., Hacker, M. (2014). *Neuroendocrine Tumor Recurrence: Diagnosis with ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT*. Radiology, 270 (2): 517-525.
- Soares Machado J.S., Beykan S., Hermann K., Lassmann M. (2016). *Recommended administered activities for ^{68}Ga -labelled peptides in paediatric nuclear medicine*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 43 (11), 2036-9.
- Stabin, M.G. (1996). *MIRDose: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine*. J Nucl Med., 37, 538 –546.
- Stabin, M.G., Sparks R.B., Crowe E. (2005). *OLINDA/EXM: The Second-Generation Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine*. J Nucl Med., 46, 1023-1027.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

NETSPOT^{MD}

**Trousse de préparation de 40 microgrammes d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) pour
injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir **NETSPOT^{MD}**. 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 **NETSPOT^{MD}**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Parce que l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) est un produit radiopharmaceutique (substance radioactive), il ne doit être administré que par des médecins et des professionnels de la santé spécialement formés et expérimentés dans l'utilisation et la manipulation sécuritaires de ces substances.**

Pourquoi NETSPOT^{MD} est-il utilisé?

NETSPOT^{MD} est une trousse utilisée pour préparer l'injection du produit radiopharmaceutique (radioactif) **oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)**. Il est utilisé pour trouver et diagnostiquer certaines tumeurs cancéreuses appelées tumeurs neuroendocrines positives pour le récepteur de la somatostatine (TNE).

Comment NETSPOT^{MD} agit-il?

L'ingrédient actif de NETSPOT^{MD} est appelé oxodotrétotide. Cet ingrédient se lie aux tumeurs qui ont certaines protéines (récepteurs de la somatostatine) à leur surface. Avant de pouvoir être utilisé, NETSPOT^{MD} doit être mélangé avec une autre solution et du chlorure de gallium (⁶⁸Ga) radioactif pour produire l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga). Ce processus est appelé radiomarquage.

L'injection d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) préparée à l'aide de la trousse NETSPOT^{MD} contient une petite quantité de radioactivité. Après avoir été injecté dans une veine, **l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)** peut aider les médecins à voir les parties du corps contenant des récepteurs de la somatostatine à leur surface, y compris certains types de tumeurs. Votre médecin utilisera une procédure appelée tomographie par émission de positons (TEP) pour développer une image illustrant les endroits où **l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)** s'est regroupé dans votre corps. Cette image aidera votre médecin à localiser les tumeurs et les cellules anormales. Cette image fournit à votre médecin des informations précieuses sur votre maladie.

L'utilisation d'**oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)** implique une exposition à de petites quantités de radioactivité. Avant votre traitement par **oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)**, votre médecin déterminera si les avantages de **l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)** dépassent les risques potentiels liés à l'exposition aux radiations.

Quels sont les ingrédients de NETSPOT^{MD}?

- La substance active est appelée oxodotrétotide, qui est combinée avec la substance radioactive gallium.
- Les autres composants sont : 1,10-phénanthroline, acide gentisique, mannitol, acide formique, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

NETSPOT^{MD} est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Trousse pour la préparation d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) pour injection

Ne prenez pas NETSPOT^{MD} si:

- vous êtes allergique à l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

AVANT de recevoir NETSPOT^{MD}, discutez avec votre professionnel de la santé de tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà souffert de signes de réaction allergique après l'administration d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) préparé avec NETSPOT^{MD} ou d'autres analogues de la somatostatine;
- si vous avez moins de 18 ans;
- si vous avez des signes de déshydratation (avoir très soif) avant ou après l'examen;
- si vous avez d'autres problèmes médicaux, car ils pourraient affecter l'interprétation de l'image;
- si vous prenez d'autres médicaments tels que des médicaments de type somatostatine et des glucocorticoïdes qui peuvent interagir avec NETSPOT^{MD};
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte;
- si vous allaitez.

Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées à ce jour.

Grossesse et allaitement

Si vous allaitez, le médecin spécialiste en médecine nucléaire peut soit reporter le traitement jusqu'à ce que vous n'allaitiez plus, soit vous demander d'arrêter d'allaiter et de tirer puis jeter votre lait jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de radioactivité dans votre corps (habituellement 12 heures après le traitement avec NETSPOT^{MD}). Assurez-vous de demander à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous pouvez reprendre l'allaitement.

NETSPOT^{MD} contient du sodium

Ce médicament contient jusqu'à 32,4 mg de sodium par dose.

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 qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NETSPOT^{MD} :

- Autres médicaments à base de somatostatine - il se peut que l'on vous demande d'arrêter ou de modifier votre traitement pendant une courte période de temps pendant que vous recevez

de l'**oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)**.

- Corticostéroïdes – parlez à votre médecin si vous prenez des corticostéroïdes.

Comment prendre NETSPOT^{MD} :

Il existe des lois strictes sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination des produits radiopharmaceutiques. L'**oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)** préparé avec NETSPOT^{MD} vous sera administré par un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de substances radiopharmaceutiques.

Dose habituelle :

Le médecin ou le spécialiste supervisant le traitement décidera de la dose d'**oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)** préparée avec NETSPOT^{MD} que vous recevrez. La dose sera la plus petite quantité nécessaire pour obtenir l'information désirée. La dose est basée sur votre poids. La dose recommandée pour un adulte est habituellement de 100 MBq à 200 MBq (MBq = mégabecquerel, qui est l'unité utilisée pour exprimer la radioactivité).

Administration de l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) préparé avec NETSPOT^{MD} et déroulement de la procédure :

- L'**oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)** préparé avec NETSPOT^{MD} est administré par perfusion intraveineuse (directement dans une veine).
- Une seule injection est suffisante pour que votre médecin puisse faire le test et poser un diagnostic.
- On vous demandera d'uriner juste avant l'examen. Après la perfusion, on vous offrira à boire et on vous demandera d'uriner aussi souvent que possible.

Après l'administration d'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga), vous devriez :

- Éviter tout contact rapproché avec de jeunes enfants et des femmes enceinte pendant 8 heures après la perfusion.
- Uriner souvent pour éliminer le médicament de votre corps.

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire vous dira si vous devez prendre des précautions particulières après avoir reçu ce médicament. Contactez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous avez des questions.

Durée de la procédure

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

Surdosage

Un surdosage est peu probable, car vous ne recevrez qu'une seule dose dans un environnement clinique contrôlé. Cependant, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié. Boire de l'eau et vider votre vessie fréquemment aidera à éliminer le médicament de votre corps plus rapidement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez au médecin qui supervise la procédure.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à l'oxodotrétotide de gallium (⁶⁸Ga)?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut causer des effets secondaires, mais ils ne

se produisent pas nécessairement chez tout le monde.

Dans un article de littérature d'une étude clinique sur l'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga), aucun événement secondaire grave n'a été rapporté et aucun participant à l'étude n'a eu besoin d'un traitement médical supplémentaire. Cependant, on a rapporté de rares cas de légères modifications de la fréquence cardiaque, d'augmentation de protéines hépatiques (aspartate aminotransférase) et augmentation de la glycémie.

Des réactions à court terme et non sérieuses de nausées, vomissements et réactions au site d'administration (douleur, sensation de brûlure), urticaire, éruption cutanée, rougeur et démangeaisons ont été rapportées suivant l'administration de **d'oxodotrétotide de gallium (^{68}Ga)** préparé avec NETSPOT^{MD}.

Déclaration des effets secondaires

Si vous avez souffert d'un effet indésirable, parlez-en à votre professionnel de la santé, incluant les effets secondaires possibles qui ne sont pas listés dans cette notice.

Symptôme / Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas
Réactions au site d'administration (démangeaisons, enflure, rougeur, sensation de chaleur au site d'injection)		X
Nausées et vomissements		X

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. Il sera entreposé sous la supervision de votre spécialiste de la santé.

Pour en savoir davantage au sujet de NETSPOT^{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 renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](http://hc-sc.gc.ca) (<http://hc-sc.gc.ca>), ou le site Web du fabricant <http://www.adacap.com>.

Le présent dépliant a été rédigé par Advanced Accelerator Applications.

Dernière révision : 21 février 2020