Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

LUTATHERA[MD]

lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide injectable

Solution stérile pour perfusion intraveineuse

370 MBq/mL au calibrage

Produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique

Novartis Pharma Canada inc.

700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1
www.novartis.ca

Date d'approbation :
2026-10-23

Numéro de contrôle : 502581

LUTATHERA est une marque déposée.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2024-12
1 Indications, 1.1 Pédiatrie	2024-12
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2024-12
4 Posologie et administration, 4.8 Dosimétrie des rayonnements	2024-12
7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale	2024-12
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants et adolescents	2024-12

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1 Indications 5

1.1 Pédiatrie 5

1.2 Gériatrie 5

2 Contre-indications 5

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 5

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.4 Administration 9

4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation de produits radiopharmaceutiques 14

4.8 Dosimétrie des rayonnements 15

5 Surdose 19

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 19

6.1 Caractéristiques physiques 20

6.2 Irradiation externe 20

7 Mises en garde et précautions 20

Généralités 21

Cancérogenèse et génotoxicité 22

Contamination 22
Système endocrinien et métabolisme 22
Système sanguin et lymphatique 22
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 23
Exposition aux radiations 23
Fonction rénale 23
Santé reproductive 24
Sensibilité et résistance 25
7.1 Populations particulières 25
7.1.1 Grossesse 25
7.1.2 Allaitement 26
7.1.3 Enfants et adolescents 26
7.1.4 Personnes âgées 26
8 Effets indésirables 26
8.1 Aperçu des effets indésirables 26
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 27
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 34
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 34
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 36
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 36
9 Interactions médicamenteuses 37
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 37
9.4 Interactions médicament-médicament 37
9.5 Interactions médicament-aliment 37
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 37
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 37
10 Pharmacologie clinique 37
10.1 Mode d'action 37
10.2 Pharmacodynamie 38
10.3 Pharmacocinétique 38
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 39
12 Instructions particulières de manipulation du produit 40

Partie 2 : Renseignements scientifiques 41

13 Renseignements pharmaceutiques 41

14 Études cliniques 41

14.1 Études cliniques par indication 41

15 Microbiologie 47

16 Toxicologie non clinique 47

Renseignements destinés aux patient·e·s 50

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

LUTATHERA^{MD} (lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide injectable) est indiqué pour :

- le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) non résécables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus présentant une maladie évolutive.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LUTATHERA n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Sur les 1325 patients traités par LUTATHERA dans les essais cliniques, 438 patients (33 %) avaient 65 ans et plus (voir 7.1.4 Personnes âgées).

2 Contre-indications

- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min);
- Grossesse confirmée ou suspectée (lorsque la grossesse n'a pas été exclue); et/ou
- Hypersensibilité à l'ingrédient médicinal ou à l'un des excipients inscrits sur l'étiquette (voir 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement).

3 Encadré sur les 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 au recours à des substances réglementées radioactives chez l'humain.
- Une toxicité rénale aiguë ou chronique peut survenir chez les patients traités avec LUTATHERA (voir 7 Mises en garde et précautions). Des cas d'atteinte rénale grave ou potentiellement mortelle ont été rapportés. Ne pas administrer ce produit à des patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir 2 Contre-indications).
- Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aiguë (LA) : Des cas de SMD et de LA à apparition tardive ont été rapportés à la suite du traitement par LUTATHERA (voir 7 Mises en garde et précautions).

4 Posologie et administration

LUTATHERA est un produit radiopharmaceutique à manipuler avec des mesures de sécurité appropriées pour minimiser l'exposition aux radiations (voir la section 7 Mises en garde et précautions). Utilisez des gants imperméables et un écran antiradiation efficace lors de la manipulation de LUTATHERA. Seuls des professionnels de la santé qualifiés ayant suivi une formation spécialisée et possédant l'expérience appropriée en matière d'utilisation et de manipulation sécuritaires des produits

radiopharmaceutiques, et dont l'expérience et la formation ont été approuvées par l'organisme gouvernemental habilité à autoriser l'utilisation de produits radiopharmaceutiques, doivent utiliser LUTATHERA ou superviser son utilisation.

Vérifier l'état de grossesse des femmes en âge de procréer avant d'initier LUTATHERA (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 7.1 Populations particulières).

Avant d'instaurer le traitement par LUTATHERA, la présence de tumeurs exprimant des récepteurs de somatostatine doit être confirmée, de préférence par imagerie du récepteur de somatostatine.

4.1 Considérations posologiques

Les renseignements posologiques concernant LUTATHERA incluent des dispositions concernant :

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de LUTATHERA chez l'adulte et chez l'adolescent (12 ans ou plus) est :

- 7,4 GBq (200 mCi) par perfusion intraveineuse d'environ 30 minutes, toutes les 8 semaines, pour un total de 4 doses.

Recommandations de surveillance

Avant chaque administration et pendant le traitement par LUTATHERA, l'hémogramme (nombre de plaquettes, nombre de globules blancs et hémoglobine [Hb]), un test de la fonction rénale (créatinine sérique) et un test de la fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALT], aspartate aminotransférase [AST], albumine et bilirubine sériques) doivent être réalisés pour évaluer l'état du patient.

Ces tests de laboratoire doivent être effectués peu de temps avant chaque administration et 4 semaines après l'administration de chaque dose de LUTATHERA. Il est également recommandé de réaliser ces tests toutes les 4 semaines pendant au moins 3 mois après la dernière perfusion de LUTATHERA, puis tous les 6 mois par la suite, afin de détecter d'éventuels effets indésirables tardifs au médicament.

Au cours de l'étude NETTER-P, il a été recommandé de réduire la dose de moitié chez 2 des 9 patients adolescents (22 %) après l'administration de la première dose, car l'absorption cumulative estimée dépassait le seuil de 29 Gy dans les reins et/ou de 2 Gy dans la moelle osseuse (date limite de collecte des données : 21 août 2023). Chez les adolescents, il est recommandé de procéder à la surveillance dosimétrique des reins et de la moelle osseuse après l'administration de la première dose de LUTATHERA. Le professionnel de la santé doit envisager de réduire la dose après l'administration de la première dose de LUTATHERA si l'absorption cumulative estimée dépasse le seuil de 29 Gy dans les reins et/ou de 2 Gy dans la moelle osseuse.

Modifications posologiques en raison d'effets indésirables

La gestion des effets indésirables graves ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire de l'administration, un allongement de l'intervalle entre les doses de 8 semaines jusqu'à 16 semaines, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par LUTATHERA. Les modifications posologiques de

LUTATHERA recommandées en cas d'effets indésirables sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Modifications posologiques de LUTATHERA recommandées en raison d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité de l'effet indésirable[1]	Modification posologique
Thrombocytopénie (voir 7 Mises en garde et précautions)	Grade 2 (plaquettes < 75 à 50 x 10^9/L)[1] Grade 3 (plaquettes < 50 à 25 x 10^9/L) Grade 4 (plaquettes < 25 x 10^9/L)	Suspendre l'administration du traitement jusqu'à résolution complète ou partielle (Grade 0 à 1). Reprendre LUTATHERA à 3,7 GBq (100 mCi) chez les patients ayant obtenu une résolution complète ou partielle. Si la dose réduite n'entraîne pas de thrombocytopénie de grade 2, 3 ou 4, administrer la prochaine dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) lors du traitement suivant. Cesser définitivement LUTATHERA en présence de thrombocytopénie de grade 2 ou plus nécessitant une pause de traitement de 16 semaines ou plus.
	Récidive de toxicité de grade 2, 3 ou 4	Cesser définitivement LUTATHERA
Anémie et neutropénie (voir 7 Mises en garde et précautions)	Grade 3 (Hb < 8,0 g/dL)[1], transfusion indiquée Grade 4 (conséquences potentiellement fatales) Grade 3 (nombre absolu de neutrophiles (NAN) <1,0 à 0,5 x 10^9/L) Grade 4 (NAN < 0,5 x 10^9/L)	Suspendre le traitement jusqu'à résolution complète ou partielle (grade 0, 1 ou 2). Reprendre LUTATHERA à 3,7 GBq (100 mCi) chez les patients ayant obtenu une résolution complète ou partielle. Si la dose réduite n'entraîne pas d'anémie ou de neutropénie de grade 3 ou 4, administrer la prochaine dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) lors du traitement suivant. Cesser définitivement LUTATHERA en présence d'anémie ou de neutropénie de grade 3 ou plus nécessitant une pause de traitement de 16 semaines ou plus.

Effet indésirable	Sévérité de l'effet indésirable[1]	Modification posologique
	Récidive de toxicité de grade 3 ou 4	Cesser définitivement LUTATHERA
Toxicité rénale (voir 7 Mises en garde et précautions)	Définie comme : • une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min[1]; calculée d'après la formule de Cockcroft Gault en utilisant le poids corporel actuel; ou • une augmentation de 40 % de la concentration sérique de créatinine par rapport à la valeur initiale; ou • une diminution de 40 % de la clairance de la créatinine par rapport à la valeur initiale; calculée d'après la formule de Cockcroft Gault en utilisant le poids corporel actuel.	Suspendre le traitement jusqu'à résolution complète ou le retour aux valeurs initiales. Reprendre LUTATHERA à 3,7 GBq (100 mCi) chez les patients ayant obtenu une résolution complète ou le retour aux valeurs initiales. Si la dose réduite n'entraîne pas de toxicité rénale, administrer la prochaine dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) lors du traitement suivant. Cesser définitivement LUTATHERA en présence d'une toxicité rénale nécessitant une pause de traitement de 16 semaines ou plus.
	Récidive de toxicité rénale	Cesser définitivement LUTATHERA
Hépatotoxicité (voir 7 Mises en garde et précautions)	Définie comme : • une bilirubinémie > 3 fois la limite supérieure de la normale (Grade 3 ou 4)[2]; ou • une albuminémie de moins de 30 g/L avec un rapport international normalisé (RIN) > 1,5[2].	Suspendre le traitement jusqu'à résolution complète ou le retour aux valeurs initiales. Reprendre LUTATHERA à 3,7 GBq (100 mCi) chez les patients ayant obtenu une résolution complète ou le retour aux valeurs initiales. Si la dose réduite n'entraîne pas d'hépatotoxicité, administrer la prochaine dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) lors du traitement suivant. Cesser définitivement LUTATHERA en présence d'hépatotoxicité nécessitant une pause de traitement de 16 semaines ou plus.
	Récidive d'hépatotoxicité	Cesser définitivement LUTATHERA

Effet indésirable	Sévérité de l'effet indésirable[1]	Modification posologique
Toute autre toxicité non hématologique	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à résolution complète ou partielle (grade 0, 1 ou 2). Reprendre LUTATHERA à 3,7 GBq (100 mCi) chez les patients ayant obtenu une résolution complète ou partielle. Si la dose réduite n'entraîne pas d'anémie ou de neutropénie de grade 3 ou 4, administrer la prochaine dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) lors du traitement suivant. Cesser définitivement LUTATHERA en présence d'une toxicité de grade 3 ou plus nécessitant une pause de traitement de 16 semaines ou plus.
	Récidive de toxicité de grade 3 ou 4	Cesser définitivement LUTATHERA

[1] Les mêmes seuils sont également applicables aux valeurs initiales lors de l'amorce du traitement (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

[2] Si les mêmes seuils sont observés au départ, l'initiation du traitement doit être envisagée après une évaluation du rapport risque/bienfait (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

4.4 Administration

Administrer un antiémétique et la solution d'acides aminés recommandée avant LUTATHERA. Ne pas administrer LUTATHERA en bolus intraveineux.

Prémédication et médicaments concomitants

1) Analogues froids de la somatostatine

- Avant l'initiation de LUTATHERA : interrompre l'administration d'analogues de la somatostatine à action prolongée (p. ex. : octréotide à action prolongée [LAR]) pendant au moins 4 semaines avant d'amorcer LUTATHERA. Administrer l'octréotide à courte durée d'action au besoin; cesser au moins 24 heures avant d'initier LUTATHERA (voir 9 Interactions médicamenteuses).
- Pendant le traitement par LUTATHERA : administrer 30 mg d'octréotide LAR par voie intramusculaire dans l'intervalle de 4 et 24 heures après chaque administration de LUTATHERA. N'administrez pas d'octréotide LAR dans les 4 semaines avant les traitements subséquents de LUTATHERA. Un octréotide à courte durée d'action peut être administré pour une prise en charge symptomatique au cours du traitement par LUTATHERA, mais son administration doit être suspendue pendant au moins 24 heures avant chaque dose de LUTATHERA.
- Après la fin du traitement par LUTATHERA : poursuivre l'administration de 30 mg d'octréotide LAR par voie intramusculaire toutes les 4 semaines après la conclusion du traitement par

LUTATHERA et ce, jusqu'à la constatation de l'évolution de la maladie ou jusqu'à 18 mois après le début du traitement.

2) *Prétraitement antiémétique*

Administrer des antiémétiques suffisamment tôt avant la solution recommandée d'acides aminés. Veuillez vous reporter aux renseignements à l'usage des prescripteurs des antiémétiques pour les directives d'administration.

3) *Solution d'acides aminés*

Pour la protection rénale, amorcer l'administration d'une solution intraveineuse d'acides aminés contenant de la L-lysine et de la L-arginine (Tableau 2, Tableau 3) 30 minutes avant d'administrer LUTATHERA. La solution d'acides aminés ne doit pas être administrée dans le même bras que LUTATHERA. Continuer la perfusion durant l'administration de LUTATHERA et pendant au moins 3 heures après la fin de la perfusion. Ne pas diminuer la dose de la solution d'acides aminés si la dose de LUTATHERA est réduite (voir 7 Mises en garde et précautions).

La solution d'acides aminés peut être préparée sous forme de produit mélangé, conformément aux bonnes pratiques de préparation des médicaments stériles de l'hôpital et selon la composition indiquée dans le Tableau 2.

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

Composant	Quantité
L-Lysine HCl	25 g*
L-Arginine HCl	25 g**
Solution de chlorure de sodium pour injection à 2,25 mg/mL (0,225 %)	1 L
* Équivalant à 20,0 g de lysine ** Équivalant à 20,7 g d'arginine	

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

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

Item	Spécification
Teneur en L-Lysine HCl	Entre 18 et 25 g*
Teneur en L-Arginine HCl	Entre 18 et 25 g**
Volume	1 L à 2 L
Osmolarité	< 1,050 mOsmol/L
* Équivalant à 14,4 à 20 g de lysine ** Équivalant à 14,9 à 20,7 g d'arginine	

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

Directives d'administration

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

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

La prémédication avec des antiémétiques doit être administrée suffisamment tôt avant le début de la perfusion avec la solution d'acides aminés. Veuillez vous reporter au Tableau 4.

Tableau 4 – Mode d'administration d'une solution d'acides aminés, antiémétique et LUTATHERA

Agents administrés	Temps de début (min)	Débit de perfusion (mL/h)	Durée
Antiémétique	Suffisamment tôt avant le début de la perfusion de la solution d'acides aminés	Selon les renseignements à l'usage des prescripteurs	Selon les renseignements à l'usage des prescripteurs
Solution d'acides aminés, composée de manière extemporanée (1 L) ou commerciale (1 L à 2 L)	0	250 à 500 selon le volume	4 heures
LUTATHERA avec solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %)	30	Jusqu'à 400	Environ 30 minutes

La méthode de perfusion recommandée pour l'administration de LUTATHERA est par gravité. Les professionnels de la santé traitants peuvent toutefois utiliser d'autres méthodes jugées appropriées et sûres, notamment les pompes à perfusion, en particulier lorsqu'une réduction de dose est requise (voir le Tableau 1). Les précautions de radioprotection doivent être prises en compte, quelle que soit la méthode d'administration utilisée (voir 4 Posologie et administration).

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

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

Exigences

Entreposage du flacon

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

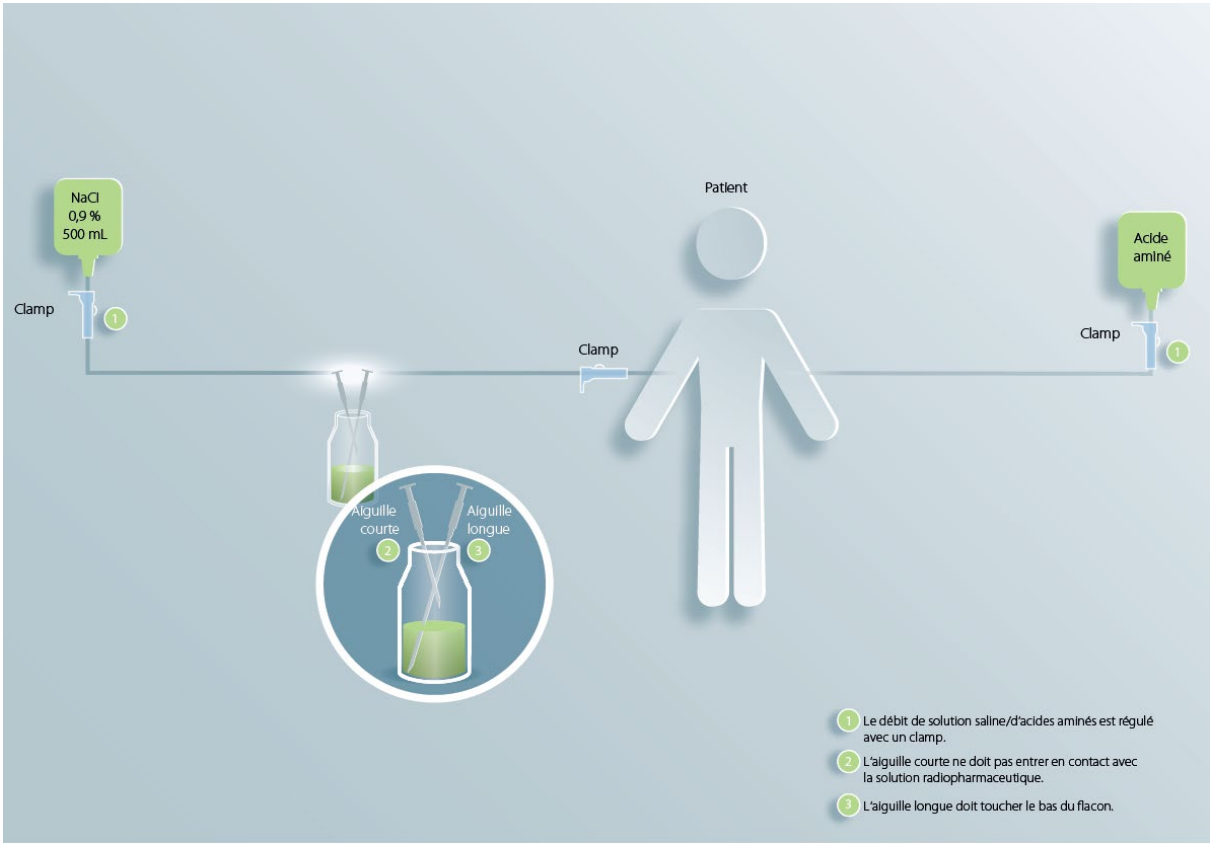
Préparation de la salle et du matériel

- Salle d'administration
  - Le plancher et les meubles doivent être recouverts de papier mince pour éviter toute contamination accidentelle.
- Produits médicinaux à administrer :
  - flacon de LUTATHERA;
  - sac de solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %) (500 mL);
  - sac(s) de solution d'acides aminés; et
  - antiémétiques.
- Fournitures et équipement de soins:
  - deux potences de perfusion;
  - une aiguille longue (recommandation : 9 à 10 cm, calibre 18);
  - une aiguille courte (recommandation : 2,5 cm, calibre 20);
  - deux ensembles pour perfusion intraveineuse par gravité avec clamp pour réguler ou arrêter le débit (une pour LUTATHERA, une pour la solution d'acides aminés);
  - deux cathéters intraveineux périphériques en plastique;
  - une ligne de tubulure stérile avec un clamp pour réguler ou arrêter le débit;
  - une paire de pinces (pour la manipulation du flacon de LUTATHERA); et
  - un système de mesure de la radioactivité calibré et compteur Geiger pour surveiller la radioactivité de LUTATHERA.

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

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

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



Procédure d'administration (méthode de gravité)

Pendant la perfusion, le débit de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) augmente la pression dans le flacon de LUTATHERA, facilitant ainsi la circulation de LUTATHERA dans le cathéter inséré dans la veine périphérique du patient.

Une surveillance attentive des signes vitaux pendant la perfusion est recommandée.

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

6. La perfusion de LUTATHERA doit commencer 30 minutes après le début de la perfusion de la solution d'acides aminés, selon un débit de perfusion d'environ 400 mL/h (ce débit de perfusion est le débit de référence; la perfusion doit commencer selon un débit minimum de < 100 mL/h pendant les 5 à 10 premières minutes et devrait ensuite être augmentée en fonction du statut veineux du patient). LUTATHERA doit être administré sur une période d'environ 30 minutes. Une pression constante doit être maintenue à l'intérieur du flacon pendant toute la durée de la perfusion.
7. L'administration de LUTATHERA doit être initiée en ouvrant d'abord la tubulure connectée à la veine périphérique du patient, puis en ouvrant l'ensemble de perfusion connecté au sac de solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %). La hauteur de la potence doit être ajustée afin de compenser toute augmentation ou diminution de la pression à l'intérieur du flacon. Dans la mesure du possible, évitez de déplacer la position du bras du patient (flexion ou extension extrême pouvant entraîner une compression veineuse).
8. Le débit de LUTATHERA du flacon vers le patient doit être surveillé pendant toute la perfusion. Peu de temps après le début de la perfusion, l'émission de radioactivité sur le thorax du patient doit être mesurée à l'aide du compteur Geiger pour vérifier la présence de LUTATHERA dans le sang. Les contrôles subséquents de l'émission de radioactivité doivent être effectués environ toutes les 5 minutes au niveau du thorax du patient et du flacon. Au cours de la perfusion, l'émission de radioactivité par le thorax du patient devrait augmenter régulièrement, tandis que celle provenant du flacon de LUTATHERA devrait diminuer.
9. Pour assurer une administration complète, le flacon de LUTATHERA doit être maintenu sous une pression égale. Le niveau de solution dans le flacon doit rester constant pendant toute la perfusion. Les contrôles visuels du niveau de la solution doivent être répétés pendant l'administration par contrôle visuel direct (lorsqu'un contenant en PMMA est utilisé) ou en utilisant une paire de pinces pour manipuler le flacon lorsque le contenant d'origine en plomb est utilisé.
10. La perfusion doit être arrêtée une fois que l'émission de radioactivité du flacon devient stable pendant plusieurs minutes (ou au cours de deux mesures consécutives). C'est le seul paramètre permettant de déterminer l'achèvement de la procédure. Le volume de solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %) nécessaire pour compléter la perfusion peut varier.
11. L'activité totale administrée est égale à l'activité dans le flacon avant la perfusion moins l'activité qui reste dans le flacon après la perfusion. Les mesures doivent être effectuées à l'aide d'un système calibré.

4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation de produits radiopharmaceutiques

Directives pour le contrôle de la qualité

a) L'emballage doit être inspecté à la recherche de dommages, et un appareil de mesure devrait être utilisé pour détecter toute présence de contamination radioactive. N'utilisez pas le produit si l'intégrité du flacon est compromise.
b) Inspectez visuellement le produit sous un écran blindé à la recherche de particules et de décoloration. N'utilisez pas le produit si des particules ou une décoloration sont présentes.
c) Testez la dose dans le flacon avec un calibrateur de dose approprié.
d) Utilisez une technique aseptique et une protection contre les radiations pour retirer la solution de LUTATHERA du flacon.
e) Ne mélangez pas LUTATHERA à d'autres solutions intraveineuses.
f) Avant l'administration, mesurez la quantité de radioactivité dans le flacon radiopharmaceutique à l'aide d'un dispositif approprié et calibré afin de confirmer que la quantité réelle de radioactivité à administrer est égale à la quantité prévue au moment de la perfusion. Pour effectuer le calcul,

vérifiez également le volume du flacon dans la documentation reçue avec le produit. Évaluez la dose de rayonnements absorbée suivant l'administration d'une dose intraveineuse de LUTATHERA par activité d'injection pour les organes et les tissus chez l'adulte dans le Tableau 5 (voir 4.8 Dosimétrie des rayonnements).

4.8 Dosimétrie des rayonnements

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

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

Tableau 5 – Estimation de dose absorbée de LUTATHERA chez l'adulte lors de l'étude NETTER-1

Organe	Dose absorbée par unité d'activité (Gy/GBq) (n=20)		Dose absorbée calculée par 4 x 7,4 GBq (activité cumulative de 29,6 GBq) (Gy)	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET
Surrénales	0,037	0,016	1,1	0,5
Cerveau	0,027	0,016	0,8	0,5
Seins	0,027	0,015	0,8	0,4
Paroi vésiculaire	0,042	0,019	1,2	0,6
Paroi du cœur	0,032	0,015	0,9	0,4
Reins	0,654	0,295	19,4	8,7
Foie*	0,299	0,226	8,9	6,7
Paroi du côlon descendant	0,029	0,016	0,9	0,5
Poumons	0,031	0,015	0,9	0,4
Muscle	0,029	0,015	0,8	0,4
Cellules ostéogéniques	0,151	0,268	4,5	7,9
Ovaires**	0,031	0,013	0,9	0,4
Pancréas	0,038	0,016	1,1	0,5
Moelle rouge	0,035	0,029	1,0	0,8
Peau	0,027	0,015	0,8	0,4
Intestin grêle	0,031	0,015	0,9	0,5
Rate	0,846	0,804	25,1	23,8
Paroi de l'estomac	0,032	0,015	0,9	0,5
Testicules***	0,026	0,018	0,8	0,5
Thymus	0,028	0,015	0,8	0,5
Thyroïde	0,027	0,016	0,8	0,5
Organisme entier	0,052	0,027	1,6	0,8
Paroi de la partie supérieure du gros intestin	0,032	0,015	0,9	0,4
Paroi de la vessie	0,437	0,176	12,8	5,3
Utérus	0,032	0,013	1,0	0,4

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

**n = 9 (patients féminins seulement)

***n = 11 (patients masculins seulement)

Chez les patients recevant une dose cumulative de 29,6 GBq (800 mCi), la dose moyenne (± écart-type) absorbée par les tumeurs était estimée à 210 ± 210 Gy (plage de 7 à 984 Gy, n = 19, en excluant un résultat aberrant).

La dosimétrie du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide injectable chez les adolescents a été étudiée chez 8 patients porteurs de tumeurs exprimant des récepteurs de somatostatine, dont 4 porteurs de TNE-

GEP ayant entre 13 et 16 ans et participant à l'étude de phase II NETTER-P (date limite de collecte des données : 21 août 2023). Les données de dosimétrie ont été recueillies afin de valider les résultats d'extrapolation des données de dosimétrie chez l'adulte, de définir le profil pharmacocinétique du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide injectable et de calculer la dosimétrie de l'organisme entier et des organes, en portant une attention particulière à la dose radioactive absorbée par les organes critiques (p. ex. les reins et la moelle osseuse).

Les doses de radiations absorbées estimées (moyenne et écart-type) chez les patients adolescents ayant reçu LUTATHERA sont montrées au Tableau 6.

Tableau 6 – Estimation de la dose absorbée de LUTATHERA chez l'adolescent lors de l'étude NETTER-P

Organe	Dose absorbée par unité d'activité (Gy/GBq) (N = 8[a])		Dose absorbée calculée par 4 x 7,4 GBq (activité cumulative de 29,6 GBq) (Gy)	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET
Surrénales	0,045	0,011	1,3	0,3
Cerveau	0,021	0,006	0,6	0,2
Seins[b]	0,018	0,006	0,5	0,2
Œsophage	0,024	0,006	0,7	0,2
Yeux	0,021	0,006	0,6	0,2
Paroi de la vésicule biliaire	0,031	0,011	0,9	0,3
Paroi du cœur	0,024	0,006	0,7	0,2
Reins	0,773	0,288	22,9	8,5
Segment gauche du côlon	0,265	0,081	7,8	2,4
Foie	0,216	0,231	6,4	6,8
Poumons	0,024	0,006	0,7	0,2
Cellules ostéogéniques	0,046	0,019	1,4	0,6
Ovaires[b]	0,026	0,007	0,8	0,2
Pancréas	0,027	0,007	0,8	0,3
Hypophyse[c]	1,053	0,348	31,2	10,3
Prostate[d]	0,026	0,006	0,8	0,2
Rectum	0,272	0,085	8,0	2,5
Moelle rouge (sang)[e]	0,027	0,005	0,8	0,2
Moelle rouge (image)[e]	0,055	0,026	1,6	0,8
Segment droit du côlon	0,152	0,045	4,5	1,3
Glandes salivaires	0,036	0,017	1,1	0,5
Intestin grêle	0,046	0,013	1,3	0,4
Rate	0,733	0,304	21,7	9,0
Paroi de l'estomac	0,027	0,007	0,8	0,2
Testicules[d]	0,021	0,005	0,6	0,2
Thymus	0,022	0,006	0,7	0,2
Thyroïde	0,022	0,006	0,6	0,2
Organisme entier	0,042	0,010	1,2	0,3
Paroi de la vessie	0,573	0,088	17,0	2,6
Utérus[b]	0,031	0,008	0,9	0,2

[a] Données groupées de 8 adolescents porteurs de tumeurs exprimant des récepteurs de somatostatine, dont 4 porteurs de TNE-GEP (date limite de collecte des données : 21 août 2023).

[b] N = 5 (patientes de sexe féminin seulement)

[c] N = 7 (3 porteurs de TNE-GEP, 4 porteurs de tumeurs exprimant des récepteurs de somatostatine). Les estimations de dosimétrie relatives à l'hypophyse n'ont été effectuées que lorsque la captation était manifeste selon les images planaires. Compte tenu de la petite taille de l'hypophyse, de la quantification disponible seulement à partir des images planaires et de l'interférence de l'activité dans la muqueuse nasale, les estimations peuvent être associées à une grande part d'incertitude.

[d] N = 3 (patients de sexe masculin seulement)

[e] Les estimations de dosimétrie relatives à la moelle rouge ont été déterminées soit par mesure de la radioactivité du sang, soit par imagerie et mise à l'échelle d'une région représentative de la colonne lombaire.

5 Surdose

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

En cas d'administration d'une surdose de radiations par LUTATHERA, la dose absorbée par le patient doit si possible être réduite en augmentant l'élimination du radionucléide du corps, soit par miction fréquente, soit par diurèse forcée et vidange fréquente de la vessie au cours des 48 premières heures après la perfusion. Il pourrait être utile d'estimer la dose efficace qui a été administrée.

La surveillance hématologique, y compris des globules blancs, des plaquettes et de l'hémoglobine, et la surveillance des paramètres biochimiques sanguins, y compris la créatinine sérique et la glycémie, doivent être effectuées toutes les semaines pendant 10 semaines.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 7 – Formes posologiques, teneurs et composition

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

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

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

6.1 Caractéristiques physiques

Le lutécium (Lu 177) se désintègre en hafnium stable (Hf 177) avec une demi-vie de 6,647 jours, en émettant un rayonnement bêta avec une énergie maximale de 0,498 MeV et un rayonnement photonique (γ) de 0,208 MeV (11 %) et 0,133 MeV (6,4 %). Les principales émissions de rayonnements sont détaillées dans le Tableau 8.

Tableau 8– Propriétés des radionucléides du ^{177}Lu

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

6.2 Irradiation externe

Le Tableau 9 résume les propriétés de désintégration radioactive du ^{177}Lu.

Tableau 9 – Tableau de désintégration physique – lutécium Lu 177 demi-vie = 6,647 jours

Heures	Fraction restante	Heures	Fraction restante
0	1,000	48 (2 jours)	0,812
1	0,996	72 (3 jours)	0,731
2	0,991	168 (7 jours)	0,482
5	0,979	336 (14 jours)	0,232
10	0,958	720 (30 jours)	0,044
24 (1 jour)	0,901	1080 (45 jours)	0,009

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3, « Encadré sur les mises en garde et précautions importantes ».

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de produits radiopharmaceutiques. La gestion appropriée de la thérapie et des complications n'est possible que lorsque des installations adéquates de diagnostic et de traitement sont facilement accessibles.

Le produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans un environnement clinique autorisé. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux règlements ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, la prudence s'impose afin que le patient ne soit exposé qu'à l'irradiation nécessaire pour évaluer son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine.

Généralités

Risques associés à la solution d'acides aminés

- **Hyperkaliémie**

  Une augmentation transitoire des taux de potassium sérique peut survenir chez les patients recevant de l'arginine et de la lysine, généralement suivie d'un retour à la normale dans les 24 heures suivant le début de la perfusion d'acides aminés.

  Les taux sériques de potassium doivent être testés avant chaque traitement avec des solutions d'acides aminés. En cas d'hyperkaliémie, les antécédents d'hyperkaliémie du patient et les traitements concomitants doivent être vérifiés. L'hyperkaliémie doit être corrigée avant de commencer la perfusion.

  En cas d'hyperkaliémie cliniquement significative préexistante, une seconde surveillance avant la perfusion d'acides aminés doit confirmer que l'hyperkaliémie a été corrigée avec succès. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter les signes et symptômes d'hyperkaliémie, par exemple dyspnée, faiblesse, engourdissement, douleur thoracique et manifestations cardiaques (anomalies de la conduction et arythmies cardiaques). Un électrocardiogramme (ECG) doit être effectué avant de donner congé au patient.

  Les signes vitaux doivent être surveillés pendant la perfusion, indépendamment du taux de potassium sérique initial. Les patients doivent recevoir la directive de boire de grandes quantités d'eau (au moins un verre par heure) le jour de la perfusion afin de rester hydraté et de faciliter l'excrétion de l'excès de potassium sérique.

  Si des symptômes d'hyperkaliémie se développent au cours de la perfusion d'acides aminés, des mesures correctives appropriées doivent être prises. En cas d'hyperkaliémie symptomatique grave, l'arrêt de la perfusion de la solution d'acides aminés doit être envisagé, en tenant compte du rapport risque/bienfait de la protection rénale par rapport à l'hyperkaliémie aiguë.

- **Insuffisance cardiaque**

  En raison du risque de complications cliniques liées à une surcharge volumique, en particulier avec la solution d'acides aminés, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'arginine et de lysine chez les patients présentant une insuffisance cardiaque grave, définie comme appartenant à la classe III ou IV de la classification NYHA (New York Heart Association). Les patients présentant une insuffisance cardiaque grave définie comme appartenant à la classe III ou IV de la classification NYHA ne doivent être traités qu'après une évaluation circonspecte du rapport risque/bienfait, en tenant compte du volume et de l'osmolalité de la solution d'acides aminés.

- **Acidose métabolique**

  Une acidose métabolique a été observée avec des solutions complexes d'acides aminés

administrées dans le cadre de protocoles de nutrition parentérale totale (NPT). Les modifications de l'équilibre acido-basique modifient l'équilibre du potassium extracellulaire-intracellulaire et le développement de l'acidose peut être lié à une augmentation rapide du potassium plasmatique (voir 7 Mises en garde et précautions).

Cancérogenèse et génotoxicité

Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë (LA) à apparition tardive ont été rapportés à la suite du traitement par LUTATHERA (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables présentant un intérêt particulier). Les patients s'exposant à un risque accru de développer un SMD/LA sont ceux qui ont plus de 70 ans, ceux présentant une insuffisance rénale, des cytopénies préexistantes ou qui ont déjà été exposés à une chimiothérapie ou à une radiothérapie.

Contamination

Les radiations peuvent être détectées dans l'urine jusqu'à 30 jours après l'administration de LUTATHERA. Réduire au minimum l'exposition des patients, du personnel médical et des proches pendant et après le traitement par LUTATHERA, conformément aux bonnes pratiques de radioprotection et aux procédures de prise en charge des patients (voir 4 posologie et administration).

Système endocrinien et métabolisme

Des crises hormonales neuroendocrines, dues à la libération excessive d'hormones ou de substance bioactive, peuvent survenir après un traitement par LUTATHERA. Par conséquent, l'hospitalisation des patients pendant la nuit doit être envisagée dans certains cas afin de poursuivre la surveillance (par exemple, pour les patients dont la maîtrise pharmacologique des symptômes est médiocre). Les crises hormonales se sont généralement produites pendant ou dans les 24 heures suivant la dose initiale de LUTATHERA (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables présentant un intérêt particulier).

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

Système sanguin et lymphatique

Une myélosuppression a été observée chez la majorité des patients traités par LUTATHERA (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables présentant un intérêt particulier). La plupart des événements cytopéniques étaient légers ou modérés et transitoires. Les patients présentant une cytopénie de grade 2 ou plus au départ présentent un risque plus élevé de toxicité hématologique pendant le traitement par LUTATHERA.

L'évaluation hématologique des patients doit être effectuée au début du traitement et avant chaque dose de LUTATHERA. Suspendre l'administration ou réduire la dose ou interrompre définitivement le traitement par LUTATHERA en fonction de la gravité de la cytopénie (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique). Les patients présentant une fonction hématologique fortement altérée au début du traitement par LUTATHERA ne doivent pas entreprendre le traitement (par exemple, Hb < 4,9 mmol/L ou 8 g/dL, plaquettes < 75 G/L ou 75 x 10^3/mm^3, ou leucocytes < 2 G/L ou 2000/mm^3).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'hépatotoxicité chez les patients traités par LUTATHERA était généralement bénigne et réversible, sans nécessiter de séjour hospitalier afin de recevoir un traitement, mais de rares événements graves sont survenus, tels qu'encéphalopathie hépatique, cholécystite, cholestase, hémorragie tumorale hépatique et nécrose; ces événements sont possiblement liés à une maladie sous-jacente plutôt qu'au traitement (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables présentant un intérêt particulier).

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le profil pharmacocinétique et l'innocuité de LUTATHERA chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'ont pas été étudiés. Les patients présentant des métastases hépatiques ou une insuffisance hépatique avancée préexistante ont un risque accru d'hépatotoxicité causée par l'exposition à des radiations. L'administration de LUTATHERA n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique avec soit une bilirubine totale > 3 fois la limite supérieure de la normale, soit une albuminémie < 30 g/L et un rapport international normalisé (RIN) > 1,5.

Surveiller les transaminases, la bilirubine et l'albumine sérique pendant le traitement. Suspendre l'administration de la dose, réduire la dose ou cesser définitivement LUTATHERA en fonction de la gravité de la réaction (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Exposition aux radiations

LUTATHERA contribue à l'exposition à long terme du patient aux rayonnements. L'exposition cumulative à long terme aux rayonnements est associée à un risque accru de cancer. Le risque d'exposition aux rayonnements associé à LUTATHERA pourrait être plus élevé chez les adolescents que chez les adultes en raison d'une plus longue espérance de vie. Il est recommandé d'effectuer un suivi continu afin d'évaluer les effets du traitement à long terme.

Il faut limiter le contact étroit (moins de 1 mètre) avec d'autres personnes pendant 7 jours après l'administration de LUTATHERA. Tout contact étroit (moins de 1 mètre) avec les enfants et/ou les femmes enceintes doit se limiter à moins de 15 minutes par jour pendant 7 jours. Les patients ne doivent pas dormir dans la même chambre que d'autres personnes pendant 7 jours après l'administration de LUTATHERA. Ce délai doit être prolongé à 15 jours dans le cas d'enfants et/ou de femmes enceintes.

Fonction rénale

La dysfonction rénale peut se développer progressivement pendant et après le traitement par LUTATHERA. Chez la plupart des patients, l'insuffisance rénale est légère ou sous le seuil clinique et aiguë. Des cas d'insuffisance rénale chronique ont été rapportés chez des patients plusieurs années après le traitement par LUTATHERA, qui étaient de nature légère et ont été confirmés par des analyses sériques et/ou d'urine (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables présentant un intérêt particulier). Des cas d'insuffisance rénale sont survenus 3 à 36 mois après le traitement par LUTATHERA.

LUTATHERA est presque exclusivement éliminé par les reins. Par conséquent, l'administration concomitante d'une solution d'acides aminés contenant de la L-lysine et de la L-arginine est nécessaire avant, pendant et après l'administration de LUTATHERA (voir 4.4 Administration) pour réduire la réabsorption de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide par les tubules proximaux et pour diminuer la dose de

radiation transmise aux reins. Il ne faut pas diminuer la dose de solution d'acides aminés même si la dose de LUTATHERA est réduite.

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

La fonction rénale telle que déterminée par la créatinine sérique et la clairance de la créatinine calculée doivent être évaluées au début du traitement, pendant le traitement et au moins pendant la première année après le traitement. Suspendre l'administration du traitement ou réduire la dose, ou cesser définitivement le traitement par LUTATHERA en fonction de la gravité de la réaction (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Les patients présentant une insuffisance rénale initiale, une obstruction des voies urinaires ou des facteurs de risque prédisposants, tels que le diabète ou l'hypertension, peuvent présenter un risque de toxicité plus élevé.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, une attention particulière doit être portée à l'activité à administrer en raison d'une possible augmentation de l'exposition aux rayonnements. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale présentant une clairance de la créatinine ≥ 40 mL/min; cependant, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment. L'innocuité de LUTATHERA chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min selon Cockcroft-Gault) ou de maladie rénale terminale n'a pas été étudiée. Les patients présentant une clairance de la créatinine < 40 mL/min ne doivent pas être traités. On doit également tenir compte du fait que les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 mL/min courent un risque accru d'hyperkaliémie transitoire due à la solution d'acides aminés (voir 7 Mises en garde et précautions et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Le profil pharmacocinétique et l'innocuité de LUTATHERA chez les adolescents présentant une insuffisance rénale initiale n'ont pas été étudiés.

Santé reproductive

Test de grossesse

Vérifier l'état de grossesse des femmes en âge de procréer avant d'initier LUTATHERA (voir 2 Contre-indications et 7.1 Populations particulières).

Contraception

Femmes

LUTATHERA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir 2 Contre-indications et 7.1 Populations particulières). Conseillez aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 7 mois suivant l'administration la dernière dose de LUTATHERA.

Hommes

Dû à son mode d'action, conseillez aux partenaires de femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 4 mois suivant l'administration de la dernière dose de LUTATHERA (voir 10 Pharmacologie clinique et 16 Toxicologie non clinique).

- **Fertilité**

  LUTATHERA peut causer l'infertilité chez les hommes et les femmes. Aucune étude animale n'a été

menée pour déterminer les effets du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide injectable sur la fertilité. La dose cumulative recommandée de 29,6 GBq (800 mCi) de LUTATHERA entraîne une dose de rayonnements absorbée dans les testicules et les ovaires se situant dans les valeurs pouvant mener à une infertilité temporaire ou permanente après radiothérapie externe (voir 4.8 Dosimétrie des rayonnements et 7.1 Populations particulières). Une évaluation génétique est recommandée chez les patients qui souhaitent concevoir un enfant après le traitement. Le recours à la cryoconservation de sperme ou d'ovules peut être envisagé avant le traitement.

- **Risque tératogène**

  Par son mécanisme d'action, LUTATHERA peut causer des dommages au fœtus (voir 10 Pharmacologie clinique). Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de LUTATHERA chez la femme enceinte. Aucune étude sur les animaux utilisant le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide injectable n'a été menée pour évaluer son effet sur la reproduction des femelles et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, tous les produits radiopharmaceutiques, y compris LUTATHERA, peuvent être nocifs pour le fœtus.

  Vérifiez l'état de grossesse des femmes en âge de procréer avant d'initier LUTATHERA (voir 4 Posologie et administration).

  Informer les femmes et les hommes en âge de procréer du risque potentiel pour le fœtus. Conseillez aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par LUTATHERA et pendant les 7 mois suivant le dernier traitement. Conseillez aux hommes ayant des partenaires féminins en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 mois suivant le dernier traitement (voir 7.1 Populations particulières).

Sensibilité et résistance

Des cas de réactions d'hypersensibilité (y compris des cas isolés d'œdème de Quincke sévères ou menaçant le pronostic vital) ont été signalés après la commercialisation de LUTATHERA chez des patients traités par ce médicament (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Les signes cliniques comprenaient l'enflure du visage et de la gorge ainsi que des difficultés à respirer. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, il faut cesser immédiatement le traitement par LUTATHERA. Les médicaments et le matériel nécessaires pour prendre en charge ces réactions doivent être immédiatement accessibles. Avant d'administrer des doses subséquentes, il convient de donner une prémédication aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à LUTATHERA.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

LUTATHERA est contre-indiqué chez les patientes avec une grossesse confirmée ou suspectée, ou lorsque la possibilité d'une grossesse n'a pas été exclue (voir 2 Contre-indications). Par son mécanisme d'action, LUTATHERA peut causer des dommages au fœtus (voir 10 Pharmacologie clinique). Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de LUTATHERA chez la femme enceinte. Aucune étude sur les animaux utilisant le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide injectable n'a été menée pour évaluer son effet sur la reproduction des femelles et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, tous les produits radiopharmaceutiques, y compris LUTATHERA, peuvent être nocifs pour le fœtus. Informez les femmes enceintes des risques pour le fœtus.

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 12 ans) :
L'innocuité et l'efficacité de LUTATHERA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Adolescents (de 12 à < 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de LUTATHERA chez les adolescents ont été établies chez des patients de 12 à < 18 ans porteurs de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) non résécables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des récepteurs de somatostatine présentant une atteinte évolutive. L'utilisation de LUTATHERA dans cette indication s'appuie sur les données probantes issues d'une étude ayant évalué LUTATHERA chez l'adulte, ainsi que sur des données additionnelles d'innocuité, de pharmacocinétique et de dosimétrie recueillies chez des adolescents de 12 ans et plus porteurs de tumeurs exprimant des récepteurs de somatostatine, dont 4 porteurs de TNE-GEP (voir 4.8 Dosimétrie des rayonnements, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents et 10.3 Pharmacocinétique).

L'exposition au lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide ne différait pas de manière cliniquement significative chez les adolescents de 13 à 16 ans et les adultes (voir 10.3 Pharmacocinétique).

7.1.4 Personnes âgées

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

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

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données de cet aperçu reflètent l'exposition à LUTATHERA chez 111 patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen avancées et évolutives (étude NETTER-1). Les données sur l'innocuité présentées dans la section Mises en garde et précautions ont également été obtenues chez 22 autres patients adultes participant à une sous-étude pharmacocinétique non randomisée de l'étude NETTER-1 ainsi que chez un sous-groupe de patients adultes (811 sur 1 214) atteints de tumeurs

avancées positives pour la présence du récepteur de la somatostatine et inscrits à l'étude ERASMUS (voir 7 Mises en garde et précautions).

Les effets indésirables au médicament les plus graves observés lors de l'utilisation de LUTATHERA étaient la myélosuppression, le syndrome myélodysplasique secondaire et la leucémie, la toxicité rénale, l'hépatotoxicité et la crise neuroendocrine hormonale (voir 7 Mises en garde et précautions et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables présentant un intérêt particulier).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

NETTER-1

Les données d'innocuité décrites ci-dessous proviennent de l'essai randomisé (1 :1) NETTER-1. Des patients atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen, exprimant des récepteurs de la somatostatine et dont la maladie est évolutive ont reçu soit 7,4 GBq (200 mCi) de LUTATHERA toutes les 8 à 16 semaines, en concomitance avec une solution commerciale d'acides aminés et l'octréotide à action prolongée (30 mg par injection intramusculaire dans les 24 heures suivant chaque administration de LUTATHERA) (n = 111) ou l'octréotide à dose élevée (défini comme une injection de 60 mg d'octréotide à action prolongée par injection intramusculaire toutes les 4 semaines) (n = 112) (voir 14 Études cliniques). Parmi les patients recevant LUTATHERA en association avec l'octréotide, 79 % ont reçu une dose cumulative > 22,2 GBq (> 600 mCi) et 76 % des patients ont reçu les quatre doses prévues. Dix patients (8,9 %) du volet LUTATHERA ont présenté 12 événements indésirables ayant entraîné une modification de la posologie, 14 patients (12,5 %) ont signalé 26 événements indésirables conduisant à une interruption définitive du traitement par LUTATHERA et 3 patients (2,7 %) ont subi 4 événements indésirables entraînant un report de traitement. Cinq patients ont cessé LUTATHERA en raison d'événements liés à la fonction rénale et 4 ont abandonné en raison de toxicités hématologiques. Au moment de l'analyse finale des résultats de l'étude NETTER-1, après une durée médiane de suivi de 76 mois dans chacun des groupes de traitement, le profil d'innocuité correspondait toujours à celui qui avait été rapporté précédemment.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés (≥ 10 %) chez les patients recevant LUTATHERA en association avec l'octréotide par rapport aux patients recevant l'octréotide à dose élevée étaient les suivants : nausées (65 % vs 12 %); vomissements (53 % vs 10 %); fatigue (38 % vs 26 %); et diminution de l'appétit (21 % vs 11 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 qui se produisant plus fréquemment chez les patients traités par LUTATHERA en association avec l'octréotide que chez les patients recevant l'octréotide à dose élevée sont : lymphopénie (44 %); augmentation de GGT (20 %); vomissements (7 %); nausées et élévation de l'AST (5 % chacun); et élévation de l'ALT, hyperglycémie et hypokaliémie (4 % chacun).

Le Tableau 10 et le Tableau 11 résument l'incidence des effets indésirables et des anomalies des résultats de laboratoire, respectivement.

Tableau 10 – Effets indésirables se produisant chez ≥ 5 % (tous grades confondus) des patients recevant LUTATHERA en association avec l'octréotide dans l'étude NETTER-1[1]

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

Effet indésirable[1]	LUTATHERA et octréotide à action prolongée (30 mg) (n = 111)		Octréotide à action prolongée (60 mg) (n = 112)	
	Tous grades confondus %	Grades 3-4 %	Tous grades confondus %	Grades 3-4 %
Douleur musculosquelettique	5	0	5	0
Myalgie	5	0	0	0
Douleur cervicale	5	0	0	0
Douleur musculosquelettique à la poitrine	5	1	3	1
Troubles du système nerveux				
Céphalée	17	0	5	0
Étourdissements	17	0	8	0
Dysgueusie	8	0	2	0
Syncope	6	3	3	2
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	6	0	6	1
Rhinopharyngite	5	0	5	0
Bronchite	5	0	3	0
Troubles psychiatriques				
Anxiété	12	1	5	0
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale *	13	3	4	1
Toxicité urinaire liée aux rayonnements **	8	0	3	0
Hématurie	6	0	2	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	11	1	6	0
Dyspnée	11	0	8	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Alopécie	12	0	2	0
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur et rougeurs	14	1	9	0
Hypertension	12	2	7	2
Hypotension	5	0	2	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	5	0	1	0

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

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

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

Tableau 11 – Anomalies des résultats de laboratoire survenant chez ≥ 5 % (tous grades confondus) des patients recevant LUTATHERA en association avec l'octréotide dans l'étude NETTER-1[*1]

Résultat hors normes[1]	LUTATHERA et octréotide à action prolongée (30 mg) (n = 111)		Octréotide à action prolongée (60 mg) (n = 112)	
	Tous grades confondus %	Grades 3-4 %	Tous grades confondus %	Grades 3-4 %
Hématologie				
Lymphopénie	90	44	39	5
Anémie	81	0	55	1
Leucopénie	55	2	20	0
Thrombocytopénie	53	1	17	0
Neutropénie	26	3	11	0
Rénal / Métabolique				
Créatinine élevée	85	1	73	0
Hyperglycémie	82	4	67	2
Hypoalbuminémie	29	0	29	0
Hyperuricémie	34	6	30	6
Hypocalcémie	32	0	14	0
Hypokaliémie	26	4	21	2
Hyperkaliémie	19	0	11	0
Hyponatrémie	19	2	18	4
Hypernatrémie	17	0	7	0
Hypoglycémie	15	0	8	0
Hypercalcémie	12	0	9	0
Hépatique				
GGT élevée	66	20	67	16
Alcaline phosphatase élevée	65	5	55	9
AST élevée	50	5	35	0
ALT élevée	43	4	34	0
Bilirubine sanguine élevée	30	2	28	0

* Les valeurs sont le grade le plus élevé observé après la randomisation.

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

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

Étude ERASMUS

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

Tableau 12 – Effets indésirables graves touchant ≥ 1 % des patients traités par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide dans le cadre de l'étude ERASMUS[1, 2]

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

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

[1] L'étude ERASMUS a collecté uniquement les effets indésirables graves.

[2] L'étude ERASMUS a impliqué l'administration de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide sous une formulation expérimentale similaire à celle de LUTATHERA.

[3] Les données du Tableau 12 proviennent de 811 patients néerlandais participant à ERASMUS.

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

Effets indésirables présentant un intérêt particulier

Myélosuppression (Anémie, Thrombocytopénie et Neutropénie) (voir 7 Mises en garde et précautions)

Dans le cadre de l'étude NETTER-1, la myélosuppression est survenue plus fréquemment chez les patients recevant LUTATHERA en association avec l'octréotide à action prolongée par rapport à ceux recevant une dose élevée d'octréotide à action prolongée (tous grades confondus) : anémie (81 % vs

54 %); thrombocytopénie (53 % vs 17 %); et neutropénie (26 % vs 11 %). La plupart des événements cytopéniques étaient légers ou modérés et réversibles. Pour ceux qui n'ont pas connu une récupération complète, une amélioration du grade a été notée. Dans le cadre de l'étude ERASMUS, des événements hématologiques indésirables graves ont été rapportés: pancytopénie (10,5 %); anémie (5,3 %); et thrombocytopénie (3,3 %).

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

Syndrome myélodysplasique secondaire et leucémie (voir 7 Mises en garde et précautions)

Le traitement par LUTATHERA est associé à un risque accru de cancer du sang. Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë (LA) à apparition tardive ont été observés après le traitement par LUTATHERA. Dans le cadre de l'étude de phase III NETTER-1, dont la durée médiane de suivi était de 76 mois dans le volet principal, un SMD a été rapporté chez 3 patients (2 patients du volet principal de l'étude et 1 patient de la sous-étude de dosimétrie) (2,3 %) ayant reçu LUTATHERA en association avec l'octréotide à action prolongée (LAR), contre aucun patient dans le groupe ayant reçu une dose élevée d'octréotide LAR. Dans l'étude ERASMUS, 16 patients (2 %) ont développé un SMD et 4 patients (0,5 %) ont développé une leucémie aiguë. Le temps médian écoulé avant l'apparition de ces affections était de 29 mois (9 à 45 mois) pour le SMD et de 55 mois (32 à 125 mois) pour la leucémie aiguë.

Toxicité rénale (voir 7 Mises en garde et précautions)

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

Hépatotoxicité (voir 7 Mises en garde et précautions)

Dans le cadre de l'étude NETTER-1, des effets indésirables graves liés au traitement, tels qu'encéphalopathie hépatique, lésion hépatocellulaire, cholécystite et cholestase, ont été signalés chez 4 patients (3,6 %). Dans le cadre de l'étude ERASMUS, 2 patients (< 0,25 %) ont développé une hémorragie tumorale hépatique, un œdème ou une nécrose, incluant un patient présentant une congestion intrahépatique et une cholestase.

Crise hormonale neuroendocrine (voir 7 Mises en garde et précautions)

Une crise hormonale s'est produite chez 1 % des participants à l'étude ERASMUS et s'est généralement produite pendant ou dans les 24 heures suivant l'administration de la dose initiale de LUTATHERA. Une hypercalcémie a été rapportée chez deux patients (0,25 %).

Effets indésirables liés à la coperfusion d'acides aminés

La perfusion d'acides aminés contribue à certains des effets indésirables du profil d'innocuité de LUTATHERA. Les effets indésirables possiblement liés à la perfusion concomitante d'acides aminés au cours du traitement par LUTATHERA incluent nausées, vomissements et augmentation transitoire de la fréquence cardiaque (voir 7 Mises en garde et précautions).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

L'innocuité de LUTATHERA chez les adolescents a été évaluée lors de l'étude multicentrique de phase II NETTER-P, menée en mode ouvert auprès d'un seul groupe de patients formé d'adolescents de 12 à < 18 ans. Des données d'innocuité ont été recueillies auprès de 9 patients porteurs de tumeurs exprimant des récepteurs de somatostatine, dont 4 porteurs de TNE-GEP, traités au moyen de 4 doses de LUTATHERA de 7,4 GBq (200 mCi) administrées à raison de 1 dose toutes les 8 semaines (± 1 semaine), en concomitance avec une solution d'acides aminés contenant de l'arginine (2,5 %) et de la lysine (2,5 %; date limite de collecte des données : 21 août 2023). Les adolescents porteurs de TNE-GEP ont reçu un nombre médian de 3 doses (plage : de 2 à 4 doses) de LUTATHERA et ont fait l'objet d'un suivi de l'innocuité d'une durée médiane de 6,21 mois (plage : de 2,1 à 10,6 mois). Les effets indésirables observés chez les adolescents se sont révélés similaires à ceux relevés chez les adultes traités par LUTATHERA. L'exposition au lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide ne différait pas de manière cliniquement significative chez les adolescents de 13 à 16 ans et les adultes (voir 10.3 Pharmacocinétique). On n'a pas établi l'innocuité à long terme de LUTATHERA chez les adolescents.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

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

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

Investigations : QT prolongé à l'électrocardiogramme, présence de protéines dans les urines.

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

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

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

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

Affections vasculaires : bouffée de chaleur.

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

Affections hématologiques et du système lymphatique : pancytopénie.

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

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

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

Affections cardiaques : angine de poitrine.

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

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

Affections hépatobiliaires : cholestase.

Affections oculaires : diplopie.

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.

Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité.

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

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

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

Affections endocrines : crise carcinoïde, syndrome carcinoïde.

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

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

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

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

Affections du système immunitaire : hypersensibilité.

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

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

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

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

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

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

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

Affections psychiatriques : délire, désorientation.

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

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

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

Affections congénitales, familiales et génétiques : exomphale.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Les effets indésirables observés chez les adolescents étaient semblables à ceux observés chez les patients adultes traités par LUTATHERA (voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Effets indésirables ayant fait l'objet de déclarations spontanées (fréquence inconnue)
Les effets indésirables suivants ont fait l'objet de déclarations spontanées dans le cadre de l'expérience post-commercialisation acquise avec LUTATHERA. Étant donné qu'il s'agit de déclarations volontaires provenant d'une population de taille indéterminée, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable, et c'est pourquoi on qualifie leur fréquence « d'inconnue ». Les effets indésirables sont énumérés par système et organe selon la classification MedDRA. Pour chaque système et organe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Troubles du système immunitaire : Œdème de Quincke

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La somatostatine et ses analogues se lient de manière compétitive aux récepteurs de la somatostatine et peuvent interférer avec l'efficacité de LUTATHERA. Il existe certaines preuves que les corticostéroïdes peuvent induire une régulation négative des récepteurs SST2. Les recommandations suivantes doivent donc être prises en considération.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Analogues de la somatostatine

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

Corticostéroïdes

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

somatostatine et dans les cellules voisines.

10.2 Pharmacodynamie

Les relations exposition-réponse au lutécium Lu 177 et l'évolution dans le temps de la réponse pharmacodynamique sont inconnues. À la concentration utilisée (environ 10 microgrammes/mL au total, tant pour la forme libre que pour la forme radiomarquée), le peptide oxodotréotide n'exerce aucun effet pharmacodynamique cliniquement pertinent.

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

Électrophysiologie cardiaque

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

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

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide injectable a été caractérisée chez 20 patients atteints de tumeurs neuroendocrines progressives positives pour le récepteur de la somatostatine. Les paramètres de PK sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de LUTATHERA chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines exprimant des récepteurs de la somatostatine*

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

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

Distribution :

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

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

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

humaines.

Élimination :

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

Métabolisme :

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

Selon l'analyse d'échantillons d'urine de 20 patients inclus dans la sous-étude de dosimétrie, pharmacocinétique et ECG de l'étude de phase III NETTER-1, le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide est faiblement métabolisé et est excrété principalement sous forme de composé intact par la voie rénale.

Excrétion :

Le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide est principalement éliminé par voie rénale avec une excrétion cumulative de 44 % dans les 5 heures, de 58 % dans les 24 heures et de 65 % dans les 48 heures suivant l'administration de LUTATHERA. L'élimination prolongée du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide dans l'urine est attendue; toutefois, selon la demi-vie du lutécium 177 et la demi-vie terminale du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide, plus de 99 % seront éliminés dans les 14 jours suivant l'administration de LUTATHERA (voir 7 Mises en garde et précautions).

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants et adolescents : adolescents (de 12 à < 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide chez les adolescents ont été établies à partir d'une extrapolation des données chez l'adulte et de modélisations additionnelles de pharmacocinétique de population et de dosimétrie ayant démontré que l'âge et le poids corporel n'exercent aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique et la dosimétrie du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide. Par conséquent, on peut s'attendre que l'exposition au lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide chez les adolescents soit similaire à celle observée chez les adultes (voir 4 Posologie et administration).

Des données pharmacocinétiques ont été recueillies auprès de 9 patients adolescents porteurs de tumeurs exprimant des récepteurs de somatostatine, dont 4 porteurs de TNE-GEP ayant reçu la dose recommandée chez l'adulte dans le cadre de l'étude NETTER-P (date limite de collecte des données : 21 août 2023). Chez les adolescents, les paramètres pharmacocinétiques, estimés par modélisation de pharmacocinétique populationnelle, s'établissaient comme suit : ASC_{inf} moyenne de 35,2 ng.h/mL (CV 12,0 %), CL moyenne de 6,2 L/h (CV 10,4 %) et C_{max} moyenne de 10,4 ng/mL (CV 4,4 %), atteinte à la fin de la perfusion de LUTATHERA (voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents). Les valeurs pharmacocinétiques estimées chez les adolescents se situaient dans la plage des valeurs relevées chez les adultes.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conservez à une température entre 2 et 27 °C dans l'emballage d'origine en plomb.

La durée de conservation est de 72 heures. Disposez de manière appropriée au bout de 72 heures.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

Les produits radiopharmaceutiques doivent être reçus, utilisés, administrés et éliminés uniquement par des personnes autorisées dans un environnement clinique autorisé. Leur réception, entreposage, utilisation, transport et élimination sont soumis aux règlements et/ou aux autorisations appropriées de l'organisme officiel compétent.

Le lutécium 177 que renferme LUTATHERA peut être préparé à partir de deux sources de nucléides stables (soit du lutécium 176, soit de l'ytterbium 176), ce qui implique deux méthodes de gestion des déchets différentes. Avant d'utiliser LUTATHERA, il faut consulter la documentation fournie afin de s'assurer que les déchets seront pris en charge correctement.

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

Mesures de protection recommandées :

- Utilisez des gants jetables en plastique, en latex ou en caoutchouc.
- Portez une blouse de laboratoire, qui doit être contrôlée avant de quitter le laboratoire.
- Portez des lunettes de sécurité.
- Minimisez le temps de manipulation.
- Utilisez des pinces pour manipuler des sources non blindées et des récipients potentiellement contaminés.
- Utilisez des doublures absorbantes jetables sur les plateaux.
- Utilisez une salle de traitement isolée.

Informations sur le blindage contre les radiations :

Données physiques[3]

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

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

Blindage :

Photons*

Plomb [Pb] Couche de demi-atténuation [CDA] : 0,6 mm

Couche d'atténuation au dixième [CA10^{e}] : 2,1 mm

Betas

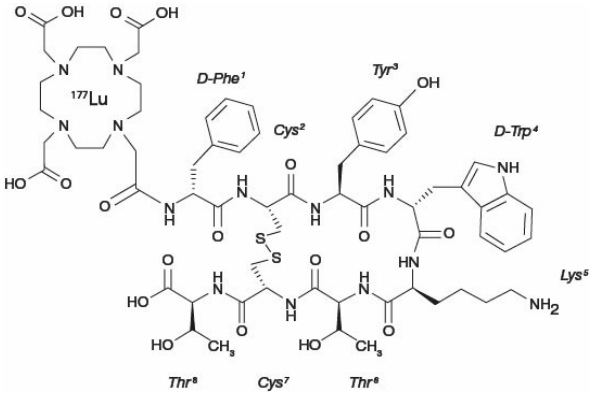
Plexiglas Couche de demi-atténuation [CDA] : 0,135 cm

(*Photons calculés sur la base de l'énergie bêta maximale; supposant que la gamme bêta = 159 mg/cm^2 et la densité de plexiglas = 1,18 g/cm^3)

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide injectable
Nom chimique :	N-[(4,7,10-Tricarboxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododéc-1-yl) acétyl]-D-phénylalanyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-D-tryptophanyl-L-lysyl-L-thréoninyl-L-cystéinyl-L-thréonine-cyclique (2-7) disulfide de lutécium (Lu 177)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{65}H_{87}N_{14}O_{19}S_2{}^{177}Lu$, 1609,6 g/mol
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	Le lutécium (^{177}Lu) se désintègre en hafnium stable (^{177}Hf) avec une demi-vie de 6,647 jours, en émettant un rayonnement β^- ayant une énergie maximale de 0,498 MeV et des radiations photoniques (γ) de 0,208 MeV (11,0 %) et 0,133 MeV (6,4 %).

Caractéristiques du produit :

LUTATHERA, contenant 370 MBq/mL (10 mCi/mL) de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide, est une solution stérile, sans agent de conservation, translucide, incolore à légèrement jaunâtre, pour perfusion intraveineuse. La solution est fournie dans un flacon de 30 mL à dose unique en verre incolore de Type I, contenant 7,4 GBq (200 mCi) ± 10 % de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide au moment de l'injection. Le volume de solution dans le flacon est ajusté de 20,5 mL à 25 mL pour fournir un total de 7,4 GBq (200 mCi) ± 10 % de radioactivité. Le pH final est de 4,5 à 6,0.

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

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) non résécables ou métastatiques,

bien différenciées et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes présentant une maladie évolutive

L'innocuité et l'efficacité de LUTATHERA ont été évaluées lors de deux essais cliniques menés chez l'adulte, décrits dans le Tableau 14.

Tableau 14 – Résumé des données démographiques des essais cliniques avec LUTATHERA chez des adultes porteurs de TNE-GEP

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (hommes/ femmes)
NETTER-1	Essai de phase III randomisé, multicentrique, ouvert, avec témoin actif chez des patients atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen, bien différenciées, localement avancées / inopérables ou métastatiques, exprimant des récepteurs de la somatostatine	**Volet LUTATHERA :** 200 mCi de LUTATHERA i.v. (7,4 GBq), toutes les 8 semaines pour un total de 4 administrations et 30 mg d'octréotide à action prolongée toutes les 4 semaines **Volet témoin :** Octréotide à action prolongée à dose élevée (60 mg) toutes les 4 semaines	LUTATHERA : 116 Témoin : 113	64,0 (28 à 84) 65,0 (34 à 87)	63/53 53/60
ERASMUS	Essai de phase I/II ouvert, sans randomisation, à volet unique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement au lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide chez les patients atteints de TNE-GEP exprimant des récepteurs de somatostatine	**Lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide* :** 200 mCi (7,4 GBq) i.v. toutes les 6 à 13 semaines pour un total de 4 administrations	1 214 360** - 183 intestin moyen - 133 pancréatique - 19 bronchique - 13 intestin postérieur - 12 intestin antérieur (autre que bronchique et pancréatique	64,0 (28 à 84) 65,0 (34 à 87)	658/556 183/177

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

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

Étude NETTER-1

L'efficacité de LUTATHERA chez des patients adultes atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen, progressives, bien différenciées, localement avancées/inopérables ou métastatiques, et exprimant des récepteurs de somatostatine, a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique contrôlé, multicentrique, ouvert et avec témoin actif, soit NETTER-1 (NCT01578239). Les principaux critères d'admissibilité incluaient : indice Ki67 ≤ 20 %, indice fonctionnel de Karnofsky ≥ 60, présence confirmée de récepteurs de la somatostatine sur toutes les lésions (absorption OctreoScan ≥ foie normal), clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min, aucune radiothérapie préalable par peptides radiomarqués et aucune radiothérapie externe à faisceau préalable à plus de 25 % de la moelle osseuse.

Au moment de l'analyse principale, deux cent vingt-neuf (229) patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir une dose de LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) toutes les 8 semaines, pour un maximum de 4 administrations (dose cumulative maximale de 29,6 GBq (800 mCi)) ou l'octréotide à action prolongée à dose élevée (défini comme 60 mg par injection intramusculaire toutes les 4 semaines). Les patients du volet LUTATHERA ont également reçu 30 mg d'octréotide à action prolongée par injection intramusculaire administrée de 4 à 24 heures après chaque administration de LUTATHERA et toutes les 4 semaines après la fin du traitement par LUTATHERA, et ce, jusqu'à l'évolution de la maladie ou jusqu'à la semaine 76 de l'étude. Les patients ont reçu en concomitance une solution commerciale d'acides aminés. L'administration d'octréotide à action prolongée a été suspendue pendant au moins 4 semaines avant chaque dose de LUTATHERA. Les patients dans les deux volets pouvaient recevoir l'octréotide à courte durée d'action pour la gestion des symptômes; cependant, l'administration d'octréotide à courte durée d'action a été suspendue au moins 24 heures avant chaque administration de LUTATHERA. La randomisation a été stratifiée selon le score d'absorption de la tumeur à l'OctreoScan (grade 2, 3 ou 4) et la durée pendant laquelle les patients avaient reçu la dose constante la plus récente d'octréotide avant la randomisation (≤ 6 ou > 6 mois). Le principal paramètre d'évaluation d'efficacité était la survie sans progression (SSP), telle que déterminée à l'aveugle par un comité d'examen indépendant (CEI) en radiologie selon les critères RECIST v1.1. Le taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation du CEI, la durée de la réponse et la survie globale (SG) ont été évalués en tant que mesures d'efficacité supplémentaires.

Les caractéristiques de la maladie et les données démographiques initiales étaient équilibrées entre les volets de traitement. Parmi les 208 patients dont la race/origine ethnique a été enregistrée, 90 % étaient de race blanche, 5 % étaient de race noire et 4 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. L'âge médian était de 64 ans (28 à 87 ans); 51 % étaient des hommes, 74 % présentaient une tumeur primaire iléale et 96 % présentaient une maladie métastatique dans le foie. Le score de fonctionnalité de Karnofsky médian était de 90 (60 à 100), 74 % avaient reçu une dose constante d'octréotide pendant > 6 mois et 12 % avaient reçu un traitement antérieur à l'évérolimus. Soixante-neuf pour cent des patients avaient une expression de Ki67 dans ≤ 2 % des cellules tumorales, 77 % avaient un taux de chromogranine A (CgA) > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN), 65 % avaient un taux d'acide 5-HIAA > 2 fois la LSN et 65 % avaient un taux de phosphatase alcaline ≤ LSN. Les résultats d'efficacité pour NETTER-1 sont présentés dans le Tableau 15, la Figure 2 et la Figure 3.

Au moment de l'analyse principale de la SSP (24 juillet 2015), le nombre de progressions de la maladie

confirmées par le comité d'examen central ou de décès était de 27 événements dans le volet LUTATHERA et de 78 événements dans le volet octréotide LAR à dose élevée. La SSP médiane n'avait pas encore été atteinte à la date de fin de collecte des données dans le volet LUTATHERA, alors qu'elle était de 8,5 mois pour le volet octréotide LAR à dose élevée (rapport des risques instantanés de 0,21 [IC à 95 % : 0,13 à 0,32]), indiquant une réduction de 79 % du risque d'évolution de la maladie ou de décès en faveur de LUTATHERA.

Tableau 15 – Résultats d'efficacité de l'étude NETTER-1 (date limite de collecte des données : 24 juillet 2015)

Paramètre(s) primaire(s)	LUTATHERA et octréotide LAR n = 116	Octréotide LAR à dose élevée n = 113
SSP selon le CEI en radiologie		
Événements (%)	27 (23 %)	78 (69 %)
Progression de la maladie, n (%)	15 (13 %)	61 (54 %)
Décès, n (%)	12 (10 %)	17 (15 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA[c] (18,4 à NÉ)	8,5 (6,0, 9,1)
Rapport des risques instantanés[a] (IC à 95 %)	0,21 (0,13 à 0,32)	
Valeur de *p*[b]	< 0,0001	
Taux de réponse objective (TRO) selon le CEI en radiologie		
TRO, % (IC à 95%)	13 % (7 % à 19 %)	4% (0,1 % à 7 %)
Taux de réponse complète, n (%)	1 (1 %)	0
Taux de réponse partielle, n (%)	14 (12 %)	4 (4 %)
Valeur de *p*[d]	0,0148	
Durée de la réponse, médiane en mois (IC à 95 %)	NA (2,8 à NÉ)	1,9 (1,9 à NÉ)

[a] : Rapport des risques instantanés selon le modèle de Cox non stratifié.

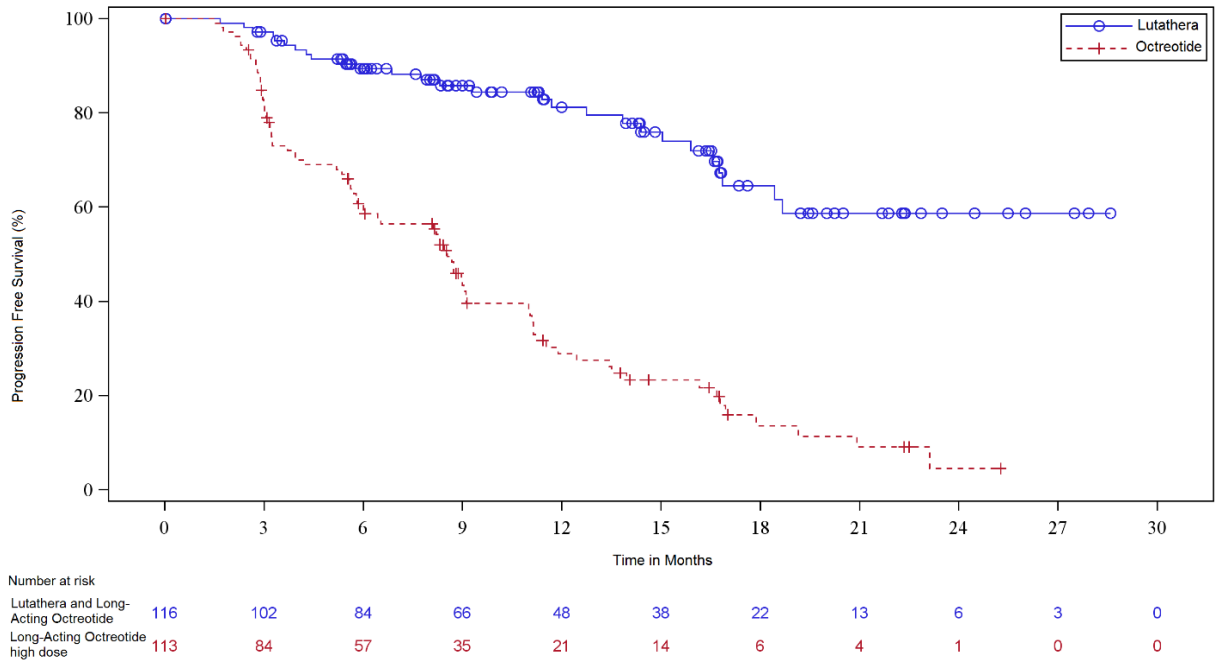
[b] : Test du rang logarithmique non stratifié.

[c] : Suivi médian de 10,5 mois au moment de l'analyse primaire de la SSP (plage : 0 à 29 mois).

[d]: Test exact de Fisher.

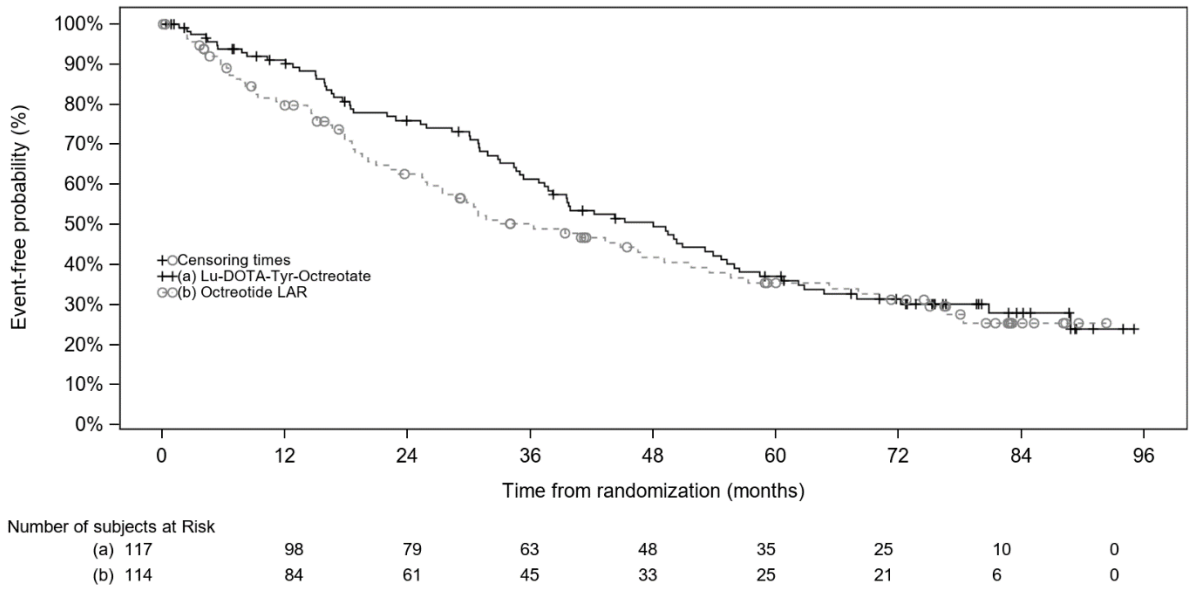
NA : Non atteint; NÉ : non évaluable.

Figure 2 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude NETTER-1 (date limite de collecte des données : 24 juillet 2015)



Au moment de l'analyse finale de la SG, qui a été effectuée 5 ans après la répartition aléatoire du dernier patient (N = 231, 117 patients ayant été affectés au volet LUTATHERA et 114 au volet octréotide à dose élevée, date limite de collecte des données : 18 janvier 2021), la durée médiane de suivi était de 76 mois dans les deux volets de l'étude. On a comptabilisé 73 décès dans le volet LUTATHERA (62,4 %) et 69 dans le volet octréotide LAR à dose élevée (60,5 %). Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre les deux groupes de traitement en matière de SG au moment de l'analyse principale. La Figure 3 présente la courbe de Kaplan-Meyer de la SG pour l'ensemble de la population d'analyse au moment de la date limite de collecte des données, le 18 janvier 2021.

Figure 3 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale des patients atteints de tumeurs carcinoïdes évolutives de l'intestin moyen - date limite de collecte des données : 18 janvier 2021 (étude de phase III NETTER-1; ensemble de la population d'analyse : N = 231)



Étude ERASMUS

L'efficacité de LUTATHERA chez des patients adultes atteints de TNE-GEP de l'intestin antérieur, de l'intestin moyen et de l'intestin postérieur a été évaluée lors de l'étude ERASMUS. LUTATHERA a initialement été fourni dans le cadre d'un protocole général de traitement de radiothérapie par peptides radiomarqués dans un seul établissement de santé aux Pays-Bas. Un protocole subséquent précisément élaboré pour LUTATHERA, rédigé huit ans après le début de l'étude, ne spécifiait aucune taille d'échantillon ni de test statistique des hypothèses, mais permettait la collecte de données rétrospectives. Au total, 1 214 patients ont reçu LUTATHERA dans le cadre de l'étude ERASMUS, dont 360 patients présentant une TNE-GEP pour lesquels des données sont disponibles pour l'évaluation initiale de la tumeur et le suivi à long terme. LUTATHERA à 7,4 GBq (200 mCi) a été administré toutes les 6 à 13 semaines jusqu'à un maximum de 4 doses administrées simultanément avec une solution recommandée d'acides aminés. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur. L'âge médian dans le sous-groupe d'efficacité était de 60 ans (30 à 85 ans), 51 % étaient des hommes, 71 % avaient un indice fonctionnel de Karnofsky ≥ 90, 51 % présentaient une maladie ayant évolué dans les 12 mois suivant le traitement et 7 % avaient déjà reçu une chimiothérapie. Cinquante-deux pour cent (52 %) des patients ont reçu en concomitance un analogue de la somatostatine. La dose médiane de LUTATHERA était de 29,6 GBq (800 mCi).

Le TRO évalué par l'investigateur est le regroupement de la meilleure réponse objective observée dans 5 sous-types de TNE-GEP; par conséquent, il doit être interprété avec prudence. Sur les 360 sujets, 19 avaient des tumeurs bronchiques, 133 des tumeurs du pancréas, 12 des tumeurs de l'intestin antérieur, 183 des tumeurs de l'intestin moyen et 13 des tumeurs de l'intestin postérieur. Les tumeurs des sujets ont été évaluées selon les critères RECIST 1.1 (145 sujets, 40 %) ou selon l'évaluation SWOG convertie rétrospectivement par algorithme en RECIST 1.1 (215 sujets, 60 %). Le TRO global évalué par l'investigateur était de 45 % (IC à 95% : 40 à 50), la durée de réponse médiane était de 22,9 mois (IC à 95 % : 17 à 25). Le TRO observé était le plus élevé chez les patients présentant des TNE pancréatiques

(61 %, IC à 95 % : 52 à 69) et le plus bas chez les patients présentant des TNE de l'intestin moyen (33 %, IC à 95 % : 27 à 41). Dans le sous-groupe de 145 patients évalués selon les critères RECIST, le TRO était de 41 % (IC à 95 % : 33 à 50), la durée de réponse médiane était de 35 mois (IC à 95 % : 17 à 38) et dans le sous-groupe des 215 patients ayant été évalués par les investigateurs en utilisant les critères convertis de SWOG, le TRO était de 47 % (IC à 95 % : 41 à 54) et la durée de réponse médiane était de 18,5 mois (IC à 95 % : 15 à 24).

Tableau 16 – Meilleure réponse, TRO et DR observés lors de l'étude de Phase I/II ERASMUS réalisée chez des patients néerlandais atteints de GEP et de TNE bronchiques – (FAS, n = 360)†

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

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

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

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

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

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

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale :

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

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

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

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

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

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

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

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

  L'agent n'a induit aucun décès ni aucun signe majeur de toxicité à aucune des doses testées. Les signes observés (salivation, vocalisation et selles molles à liquides, associées à la plus forte dose, à une légère augmentation de la température corporelle et à une légère diminution de la consommation alimentaire) étaient légers et réversibles. Chez les rats, le pancréas était l'organe cible principal. Une apoptose des cellules acineuses pancréatiques modérée et réversible est survenue chez quelques animaux à des doses ≥ 0,5 mg/kg.

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

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

Génotoxicité :

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

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

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

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

Cancérogénicité :

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

Toxicité pour la reproduction et le développement :

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

Toxicologie particulière :

Les effets du lutécium (^{175}Lu) oxodotréotide sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la température corporelle et l'électrocardiogramme (durée de PR, PQ, QT et QRS) ont été étudiés chez le chien après une seule administration par voie intraveineuse. 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).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

LUTATHERA[MD]

lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide injectable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **LUTATHERA[MD]**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de LUTATHERA, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- LUTATHERA doit être utilisé par des professionnels de la santé ayant reçu une formation appropriée pour l'utilisation des radiopharmaceutiques.
- Une insuffisance rénale peut survenir chez les patients traités par LUTATHERA. Parlez à votre professionnel de la santé de tout problème de rein avant de recevoir LUTATHERA.
- Dans de rares cas, un cancer du sang secondaire (syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë) peut survenir plusieurs années après la fin du traitement par LUTATHERA.

À quoi sert LUTATHERA :

LUTATHERA est un médicament radiopharmaceutique utilisé pour

- le traitement des adultes et des adolescents (de 12 ans ou plus) porteurs de certaines tumeurs (tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques) qui ont des récepteurs de la somatostatine, qui ne peuvent pas être complètement enlevées de votre corps par la chirurgie, qui se sont propagées dans votre corps (métastases) et qui ne répondent plus à votre traitement actuel.

Comment fonctionne LUTATHERA :

La tumeur a besoin de certaines protéines (récepteurs de la somatostatine) à la surface de ses cellules pour que le médicament fonctionne. LUTATHERA s'attache à ces récepteurs, libérant de la radioactivité directement aux cellules de la tumeur, causant leur mort.

L'utilisation de LUTATHERA implique une exposition à de la radioactivité. Votre professionnel de la santé et le professionnel de la santé spécialisé en médecine nucléaire ont estimé que le bienfait clinique que vous obtiendrez de l'utilisation du produit radiopharmaceutique l'emporte sur les risques causés par les radiations.

Les ingrédients de LUTATHERA sont :

Ingrédient médicinal : lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide.

Ingrédients non médicinaux : acétate de sodium (pour ajuster l'acidité); acide acétique (pour ajuster l'acidité); acide ascorbique (pour la conservation); acide diéthylène triamine pentaacétique (DTPA) (élimine les substances chimiques indésirables de la solution); acide gentisique (pour la conservation); chlorure de sodium (ajuste la concentration des substances dans le produit); eau pour préparations injectables; et hydroxyde de sodium (voir rubrique Autres mises en garde : « LUTATHERA contient du

sodium »).

LUTATHERA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour perfusion intraveineuse, 370 MBq/mL. MBq est une mesure de la radioactivité.

N'utilisez pas LUTATHERA dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament;
- vous êtes enceinte; et/ou
- vos reins sont gravement détériorés.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser LUTATHERA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez moins de 12 ans;
- vous êtes enceinte ou planifiez devenir enceinte. L'exposition aux radiations pendant la grossesse peut nuire au bébé à naître. Les femmes qui pourraient devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace et éviter de devenir enceintes pendant le traitement par LUTATHERA et pendant les 7 mois après la dernière dose de LUTATHERA;
- vous êtes un homme avec une partenaire en âge de procréer. Les patients de sexe masculin doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement;
- vous allaitez ou planifiez allaiter. On ne sait pas si LUTATHERA se retrouve dans le lait maternel. L'allaitement doit être arrêté. Si un traitement par LUTATHERA est nécessaire pendant l'allaitement, l'enfant doit être sevré;
- vous avez une maladie rénale chronique légère ou modérée;
- vous souffrez d'incontinence urinaire (miction incontrôlable);
- vous avez une anomalie rénale ou urinaire, y compris une obstruction des voies urinaires;
- vous avez un nombre de cellules sanguines légèrement hors norme. LUTATHERA peut causer une baisse du nombre de vos globules rouges (responsables du transport de l'oxygène des poumons vers les organes), de vos plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler) et d'autres globules tels que les globules blancs (qui combattent les infections). Avant de commencer le traitement et avant chaque traitement suivant, votre professionnel de la santé fera des analyses de sang. Selon les résultats de ces tests, votre professionnel de la santé décidera si le traitement peut être amorcé, s'il peut se poursuivre ou s'il doit être modifié, reporté ou interrompu définitivement;
- votre fonction hépatique est altérée;
- vous avez des antécédents d'hyperkaliémie;
- vous avez des antécédents de maladie cardiaque;
- vous avez déjà reçu un traitement anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie);
- vous avez déjà reçu un traitement par radionucléides (thérapie avec un médicament radioactif);
- vous avez eu un autre type de cancer dans les 5 dernières années.

Autres mises en garde :

LUTATHERA contient du sodium.

Ce médicament contient 0,14 mmol (3,2 mg) de sodium par mL. Doit être pris en considération chez les

patients qui doivent se soumettre à un régime alimentaire à teneur contrôlée en sodium.

Adolescents (de 12 à < 18 ans)

LUTATHERA peut être utilisé chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans à la même dose que celle administrée chez les adultes. La prudence s'impose lorsqu'on administre LUTATHERA à des patients âgés de 12 à 18 ans qui sont atteints d'une maladie rénale. Le risque d'exposition aux rayonnements associé à LUTATHERA pourrait être plus élevé chez les adolescents que chez les adultes en raison d'une plus longue espérance de vie. Il est recommandé d'effectuer un suivi continu afin d'évaluer les effets du traitement à long terme. L'innocuité à long terme de LUTATHERA n'a pas été établie chez les adolescents.

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec LUTATHERA :

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

Comment utiliser LUTATHERA :

- LUTATHERA sera administré par voie intraveineuse (dans une veine de votre bras) sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de produits radiopharmaceutiques.
- Il existe des lois strictes sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination des produits radiopharmaceutiques comme LUTATHERA. Il ne sera utilisé que dans des zones contrôlées spéciales. Votre professionnel de la santé vous informera lorsque vous pourrez quitter la zone contrôlée ou l'hôpital.

Dose habituelle :

Chez les adultes et les adolescents âgés de 12 à 18 ans, la dose recommandée de LUTATHERA est de 7,4 GBq (gigabecquerel, l'unité utilisée pour exprimer la radioactivité), administrée en une seule perfusion dans votre veine, une fois toutes les 8 semaines, pour un total de 4 administrations.

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

Durée de la procédure de perfusion :

Votre professionnel de la santé vous informera de la durée habituelle de la procédure. La perfusion de LUTATHERA prend environ 30 minutes; mais la procédure d'administration complète prendra environ 5 heures.

Surveillance du traitement :

Le traitement par LUTATHERA peut avoir un impact sur les cellules du sang, sur le foie et sur les reins. Votre professionnel de la santé vous demandera d'effectuer régulièrement des analyses de sang afin de

détecter les effets secondaires le plus tôt possible. En fonction des résultats, votre professionnel de la santé peut décider de reporter ou de mettre fin à votre traitement avec ce médicament.

Après l'administration de LUTATHERA :

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

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

Règle générale

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

Utilisation des toilettes

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

Contact avec les enfants et les femmes enceintes

Il est fortement recommandé de limiter le contact étroit (moins de 1 mètre) avec les enfants et/ou les femmes enceintes à moins de 15 minutes par jour pendant 7 jours après avoir reçu chaque dose de LUTATHERA.

Contact avec le conjoint et les personnes dans le cercle familial

Pendant 7 jours après l'administration de LUTATHERA, dormez dans des chambres séparées. Pour les enfants et/ou les femmes enceintes, prolongez ce délai à 15 jours.

Personnes ayant besoin d'assistance supplémentaire

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

Vaisselle et accessoires de salle de bain

Prenez des précautions spéciales pendant 7 jours après le traitement:

- jetez toutes les lingettes et/ou le papier toilette dans les toilettes immédiatement après usage;
- lavez soigneusement vos mains après avoir utilisé les toilettes;
- prenez une douche tous les jours;
- jetez tous les papiers-mouchoirs ou autres objets qui contiennent quelque chose de votre corps, comme du sang, de l'urine et des selles dans les toilettes. Les articles qui ne peuvent pas

être jetés dans les toilettes, comme les serviettes hygiéniques et les pansements, doivent être placés dans des sacs en plastique destinés uniquement à cet usage (conformément aux « Recommandations pour les déchets » ci-dessous); et

- lavez vos sous-vêtements, pyjamas, draps et vêtements qui contiennent de la sueur, du sang ou de l'urine séparément du linge des autres membres de votre famille, en utilisant un cycle de lavage standard. Vous n'avez pas besoin d'utiliser d'eau de Javel et n'avez pas besoin de rinçages supplémentaires.

Recommandations pour les déchets

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

Un membre du personnel de l'hôpital vous dira comment et quand vous débarrasser de ces sacs poubelles.

Hospitalisation et soins d'urgence

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

Voyage

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

Autres précautions

Le professionnel de la santé spécialisé en médecine nucléaire vous informera si vous devez prendre d'autres précautions spéciales après avoir reçu ce médicament. Contactez votre professionnel de la santé spécialisé en médecine nucléaire si vous avez des questions.

Surdose :

Il ne devrait pas y avoir de surdose en raison de la façon dont LUTATHERA est emballé et administré. Cependant, en cas de surdose, vous recevrez le traitement approprié.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LUTATHERA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous pour l'administration de LUTATHERA, contactez votre professionnel de la santé spécialisé en médecine nucléaire dès que possible pour fixer un nouveau rendez-vous.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de LUTATHERA :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LUTATHERA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- Nausées, vomissements (habituellement pendant les 24 premières heures)
- Douleur abdominale, ballonnement abdominal (distension abdominale)
- Diarrhée
- Fatigue (possiblement retardée de plus de 24 heures après le traitement)
- Diminution de l'appétit
- Douleur (incluant au dos, bras, jambes, articulations, poitrine, os, côté, muscles ou cou)
- Mal de tête
- Étourdissements (vertiges)
- Rétention d'eau, enflure (habituellement dans les jambes)
- Rougeur
- Hausse de la pression sanguine (hypertension)
- Anxiété
- Perte de cheveux (alopécie)
- Toux
- Difficulté à respirer (dyspnée)
- Baisse du nombre de cellules sanguines : globules rouges (anémie), globules blancs (leucopénie ou lymphopénie ou neutropénie), plaquettes (thrombocytopénie), pancytopénie (baisse de plusieurs types de cellules sanguines)
- Changements des résultats d'analyses sanguines : hausse de la créatinine, hausse ou baisse du sucre dans le sang, baisse de l'albumine, hausse de l'acide urique, hausse ou baisse du calcium, hausse ou baisse du sodium, hausse ou baisse du potassium, hausse des taux d'enzymes hépatiques, hausse de la bilirubine

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher 1 personne sur 100 et jusqu'à 1 personne sur 10)

- Constipation
- Indigestion (dyspepsie), gaz (flatulences)
- Maux de bouche (stomatite)
- Faiblesse, manque d'énergie (léthargie)
- Fièvre, frissons, syndrome pseudo-grippal
- Douleur au site d'injection, réaction au site d'injection
- Réaction allergique (hypersensibilité)
- Spasmes musculaires, tremblements
- Sensation de picotement (paresthésie)
- Perte de poids
- Déshydratation, bouche sèche
- Altération du goût, changement de l'odorat
- Endormissement (somnolence), troubles du sommeil (insomnie)
- Évanouissement/perte de conscience (syncope), chutes
- Entorses, fractures
- Basse pression artérielle (hypotension)
- Bouffées de chaleur
- Éruption cutanée, démangeaisons et rougeurs de la peau, peau sèche
- Ecchymose (contusion)
- Respiration sifflante ou « sifflement aigu »
- Changement de voix (dysphonie)

- Dépression
- Agitation
- Attaque de panique
- Vision double (diplopie)
- Bourdonnement dans les oreilles (acouphènes)
- Calculs rénaux
- Croissance des seins chez l'homme (gynécomastie)
- Déclin général de la santé physique
- Sentiment général d'inconfort, de maladie, d'anomalie ou de malaise
- Modification du nombre de cellules sanguines : augmentation du nombre de lymphocytes
- Changement dans les résultats des tests sanguins : diminution du magnésium, diminution de la vitamine D
- Difficulté à avaler (dysphagie)
- Mort due à la progression de la maladie ou de comorbidités sous-jacentes

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Perturbation de la démarche
- Confusion (désorientation)
- Délire
- Malnutrition

Fréquence inconnue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Enflure du visage/de la gorge et/ou difficulté à respirer (signes et symptômes de l'œdème de Quincke)

Pendant le traitement avec LUTATHERA, vous pourriez aussi subir des interventions médicales/chirurgicales.

Courantes

- Transfusion sanguine

Peu courantes

- Pour drainer le liquide de la cavité péritonéale, l'espace entre la paroi abdominale et les organes (drainage de la cavité abdominale)
- Pour filtrer votre sang afin d'éliminer de votre corps des déchets nocifs, des sels minéraux excédentaires et de l'eau (dialyse)
- Pour insérer une endoprothèse
- Pour drainer les abcès
- Pour l'insertion d'un tube gastro-intestinal
- Pour recueillir des cellules souches de votre moelle osseuse (récolte de moelle osseuse)
- Pour éliminer les polypes à l'intérieur du côlon, également appelé gros intestin (polypectomie)

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Anémie (baisse du nombre de globules rouges) : faiblesse, pâleur, essoufflement, maux de tête, vertiges, palpitations cardiaques		√	√
Thrombopénie (faible taux de plaquettes dans le sang), **lymphopénie, neutropénie, leucopénie** (faible taux de globules blancs), **pancytopénie** (faible taux de cellules sanguines) : ecchymoses inhabituelles, saignements plus abondants que d'habitude après une blessure, fièvre, infections plus fréquentes		√	√
Problèmes rénaux • insuffisance rénale : modifications du débit urinaire, de la couleur de l'urine et des résultats des tests sanguins		√	√
Modifications du foie : modifications des taux des enzymes hépatiques dans le sang		√	√
Fréquent			
Problèmes cardiaques • fibrillation auriculaire, palpitations (rythme cardiaque irrégulier), essoufflement, douleurs à la poitrine • angine de poitrine : douleur constrictive à la poitrine • infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur à la poitrine, douleurs dans les bras, le cou, la mâchoire, l'épaule, essoufflement, transpiration • insuffisance cardiaque : essoufflement, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, toux et respiration sifflante		√	√
Problèmes gastriques et gastro-intestinaux • gastrite : douleurs abdominales ou ballonnements, vomissements, indigestion • ascite : accumulation de liquide dans l'abdomen • obstruction intestinale : constipation, crampes, vomissements • saignements rectaux • diverticulite (inflammation de l'intestin) : douleurs abdominales, fièvre, nausées		√	√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
• infection par Clostridium difficile : diarrhée aqueuse et fièvre			
Problèmes de foie, de la vésicule biliaire et des voies biliaires • cholestase (diminution du flux biliaire) : yeux ou peau jaunes • cholécystite (inflammation de la vésicule biliaire) : douleur au haut de l'abdomen • calculs biliaires : douleur au haut de l'abdomen • jaunisse : jaunissement des yeux et de la peau		√	√
Problèmes urinaires • infections : mictions fréquentes et/ou urgentes, présence de sang dans l'urine, incontinence		√	√
Problèmes rénaux : enflure des reins		√	√
Problèmes respiratoires • rhinopharyngite : nez bouché, maux de gorge, fièvre, courbatures • bronchite : toux, fièvre, courbatures • pneumonie (infection des voies respiratoires inférieures) : douleur thoracique, fièvre, toux • épanchement pleural : essoufflement, douleur à la poitrine lors d'une respiration profonde		√	√
Problèmes thyroïdiens • hypothyroïdie • hypothyroïdie secondaire (faible activité de la thyroïde) : faiblesse, fatigue, modifications des analyses sanguines pour la thyroïde		√	√
Diabète sucré (augmentation de la glycémie) : soif excessive, débit urinaire élevé, augmentation de l'appétit parallèlement à une perte de poids		√	√
Progression du cancer, ou autres types de cancers • cancer du sang, syndrome myélodysplasique • leucémie aiguë : sensation de fatigue, étourdissements, faiblesse, essoufflement, teint pâle, infections et saignements anormaux		√	√
Crise hormonale neuroendocrine, syndrome carcinoïde : bouffées de chaleur, diarrhée, tension artérielle faible, difficulté à respirer, habituellement		√	√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
dans les 24 heures suivant l'administration de LUTATHERA			
Peu fréquent			
Autres problèmes gastro-intestinaux • déchirures du tube gastro-intestinal : saignements, douleurs dans le bas de l'abdomen • hernie inguinale : renflement douloureux de chaque côté de l'os pelvien • sang dans les selles, vomir ou tousser du sang, iléus (ralentissement des mouvements intestinaux) : crampes, sensation de satiété, constipation • pancréas enflammé : douleur abdominale qui irradie dans le dos, nausées, vomissements et fièvre		√	√
Autres problèmes de foie, y compris • insuffisance hépatique (jaunisse) : jaunissement de la peau et des yeux, douleurs dans le haut de l'abdomen, nausées • ascite hémorragique (accumulation de liquide contenant du sang dans l'abdomen)		√	√
Problèmes de coagulation sanguine • caillots dans une veine : douleur, enflure • caillots dans les poumons : essoufflement, douleur thoracique, toux • AVC (caillots ou saignements dans le cerveau)		√	√
Autres problèmes cardiaques • problèmes de valves cardiaques, problèmes du muscle cardiaque : fatigue, enflure de l'abdomen ou des jambes, essoufflement		√	√
Zona (infection virale) : éruption cutanée douloureuse		√	√
Compression de la moelle épinière : douleur, engourdissement ou faiblesse des bras, des mains, des jambes ou des pieds		√	√
Compression de la tumeur		√	√
Processus de guérison des plaies affaibli		√	
Poumon affaissé : douleur thoracique soudaine et essoufflement		√	√
Affaiblissement du cordon ombilical		√	√
Inconnue			

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Œdème de Quincke : enflure du visage/de la gorge et/ou difficulté à respirer		√	√

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En 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.

Conservation :

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

Pour en savoir plus sur LUTATHERA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant https://www.novartis.ca ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Le présent feuillet a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Date d'approbation : 2026-10-23

LUTATHERA est une marque déposée.