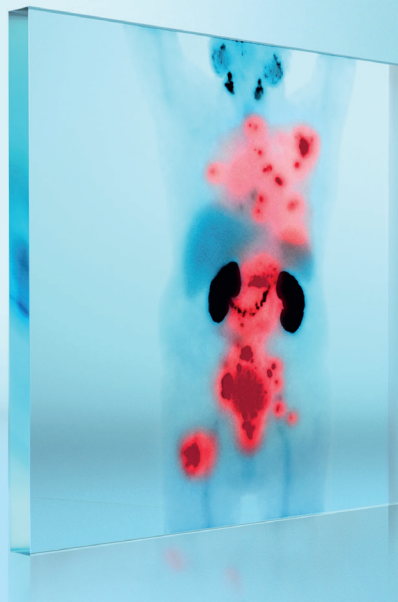




lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan
1 000 MBa/mL SOLUTION INJECTABLE/POUR PERFUSSION



Indication⁽¹⁾ : PLUVICTO[®] en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane.

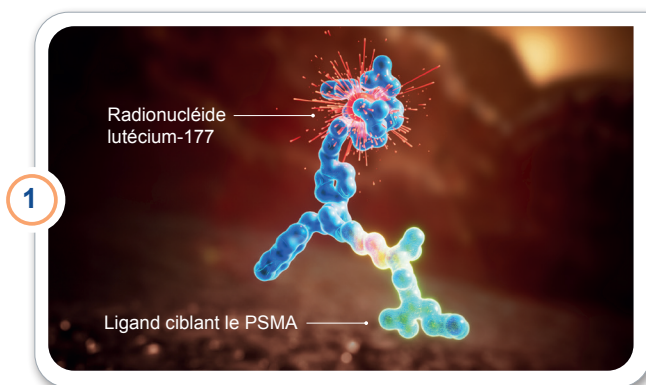
Place dans la stratégie thérapeutique⁽²⁾ : PLUVICTO[®] (lutécium [^{177}Lu] vipivotide tétraxétan) en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes est un traitement de troisième ligne du CPRCm, progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA), c'est à dire après échec d'une hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et d'une chimiothérapie à base de taxane.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

NOVARTIS

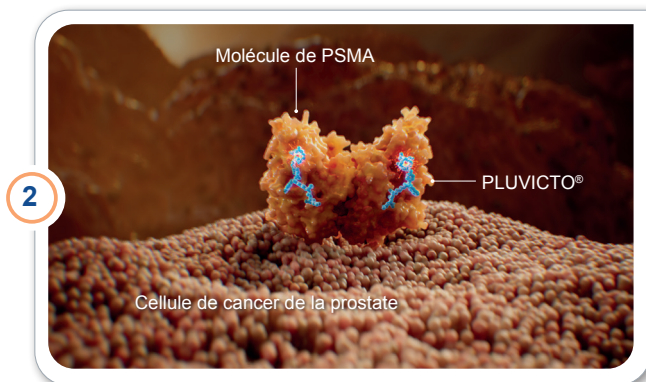
PREMIER ET SEUL traitement par radioligand ciblant le PSMA, approuvé⁽¹⁾

PLUVICTO® cible les cellules de cancer de la prostate PSMA-positives, notamment au niveau des métastases osseuses, ganglionnaires et viscérales.^(1,3,4)

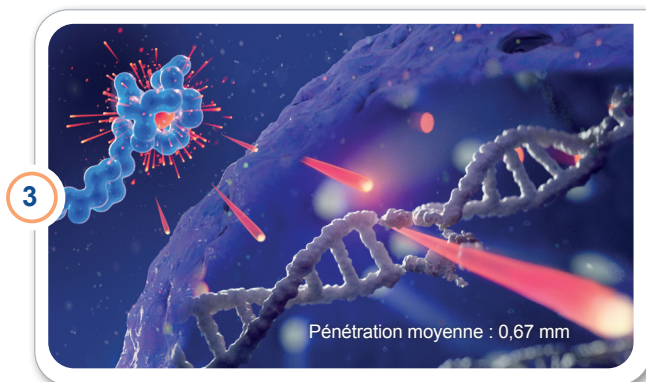


PLUVICTO® est composé de 2 éléments clés :

- le lutécium-177, un radionucléide cytotoxique,
- et le PSMA-617, un ligand ciblant le PSMA.⁽¹⁾



PLUVICTO® cible et se lie avec une forte affinité au PSMA, protéine transmembranaire fortement exprimée dans le cancer de la prostate, dont le CPRCm.⁽¹⁾ Après s'être lié au PSMA, **PLUVICTO®** subit une endocytose et est **internalisé dans la cellule**.^(5,6,7,8)



Le lutécium-177, le radionucléide cytotoxique de PLUVICTO®,

- **émet un rayonnement** dont la pénétration maximale dans les tissus est d'environ 2 mm,⁽¹⁾
- et **induit des cassures d'ADN** dans les cellules cibles ainsi que dans les cellules environnantes, pouvant provoquer la **mort cellulaire**.^(1,9,10)

Découvrez le mécanisme de PLUVICTO® en vidéo en flashant ce QR code :



Initier le traitement⁽¹⁾

Indication

PLUVICTO[®] en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un :

- Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm),
- Progressif,
- Positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA),
- Qui ont été traités par
 - Hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes
 - Et chimiothérapie à base de taxane

Pour en savoir plus, consulter les rubriques "Posologie et mode d'administration" et "Propriétés pharmacodynamiques" du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (acide acétique, acétate de sodium, acide gentisique, ascorbate de sodium, acide pentélique, eau pour préparations injectables).

Identification des patients

Pour recevoir le traitement, les patients doivent être identifiés par une imagerie au PSMA.

Analyses biologiques à effectuer avant la mise en route du traitement



Hématologie

Hémoglobine, numération des globules blancs, nombre absolu de neutrophiles, numération plaquettaire



Fonction rénale

Créatinine sérique, clairance de la créatinine [ClCr] calculée



Fonction hépatique

Alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, albumine sérique, bilirubine sanguine totale

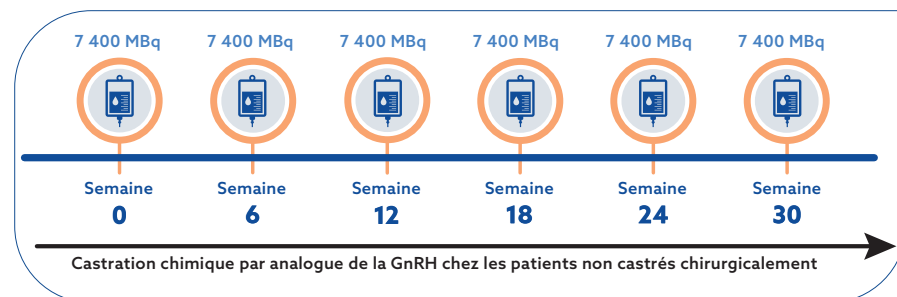
Initier le traitement⁽¹⁾

Posologie

Le schéma thérapeutique recommandé de PLUVICTO[®] est de 7 400 MBq par voie intraveineuse toutes les 6 semaines (± 1 semaine) jusqu'à un maximum de 6 doses, à moins d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable.

La castration chimique avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients non castrés chirurgicalement.

Schéma thérapeutique



Populations particulières

Sujets âgés



Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance rénale



Légère à modérée (ClCr* ≥ 50 mL/min)** : aucun ajustement de dose n'est recommandé.

Modérée à sévère (ClCr* < 50 mL/min)** : PLUVICTO[®] n'est pas recommandé.

* à l'état initial ; ** selon la formule de Cockcroft-Gault

Insuffisance hépatique



Aucun ajustement de dose n'est recommandé. PLUVICTO[®] n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Population pédiatrique



Il n'existe pas d'utilisation justifiée de PLUVICTO[®] dans cette indication.

Initier le traitement⁽¹⁾

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bénéfice individuel/ justification des risques	Pour chaque patient, l'exposition au rayonnement doit être plus faible dose de rayonnement pour l'obtention de l'effet	justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit dans tous les cas être la thérapeutique recherchée.
Risque lié à l'exposition aux rayonnements	PLUVICTO [®] entraîne une exposition cumulée et à long terme du patient aux rayonnements ce qui est associé à un risque accru de cancer.	Minimiser l'exposition aux rayonnements des patients, du personnel médical et des personnes du foyer pendant et après le traitement par PLUVICTO [®] .
Myélosuppression	Dans l'étude VISION, une myélosuppression, y compris des cas fatals, est survenue plus fréquemment chez les patients recevant PLUVICTO [®] + BSoC que chez les patients recevant le BSoC seul.	Réaliser des analyses hématologiques (hémoglobine, numération des globules blancs, nombre absolu de neutrophiles et numération plaquettaire) avant et pendant le traitement. En fonction de la sévérité de la myélosuppression, <ul style="list-style-type: none"> • Suspender le traitement par PLUVICTO[®], réduire la dose ou arrêter définitivement le traitement ; • Faire bénéficier les patients d'une prise en charge clinique selon ce qui est jugé approprié.
Toxicité rénale	Dans l'étude VISION, une toxicité rénale est survenue plus fréquemment chez les patients recevant PLUVICTO [®] + BSoC que chez les patients recevant le BSoC seul.	Avant et après administration de PLUVICTO [®] : <ul style="list-style-type: none"> • Encourager les patients à consommer plus de liquides par voie orale • Inciter les patients à uriner aussi souvent que possible • Suspender le traitement par PLUVICTO[®], réduire la dose ou arrêter définitivement le traitement, selon la sévérité de la toxicité rénale. Réaliser des analyses de la fonction rénale, incluant créatinine sérique et CICr calculée, avant et pendant le traitement par PLUVICTO [®] .
Insuffisance rénale/ hépatique	Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque chez ces patients est requise, en raison d'une possible augmentation de l'exposition aux rayonnements. Les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée pourraient être exposés à un plus grand risque de toxicité.	<ul style="list-style-type: none"> • Patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée : surveiller fréquemment la fonction rénale et les effets indésirables. • Patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère avec une CICr à l'état initial < 50 mL/min ou d'insuffisance rénale terminale : traitement par PLUVICTO[®] non recommandé.
Fertilité	Les rayonnements du lutécium (¹⁷⁷ Lu) vipivotide tétraxétan peuvent avoir potentiellement des effets toxiques sur les gonades mâles et la spermatogenèse. PLUVICTO [®] peut provoquer une infertilité.	<ul style="list-style-type: none"> • Consultation génétique recommandée en cas de désir d'enfants après le traitement. • Cryoconservation du sperme à envisager éventuellement pour les hommes avant le traitement.
Contraception chez les hommes	Il est conseillé aux patients de sexe masculin de ne pas concevoir d'enfant.	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliser un préservatif lors des rapports sexuels pendant le traitement par PLUVICTO[®] et pendant 14 semaines après la dernière dose.
Teneur en sodium	Ce médicament contient jusqu'à 3,9 mmol (88,75 mg) de par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.	sodium par flacon, soit 4,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé

Administer le traitement⁽¹⁾

Sécurité

- PLUVICTO[®] ne doit être administré que par des personnes autorisées à manipuler des produits radiopharmaceutiques dans un environnement clinique agréé et après évaluation du patient par un médecin qualifié.
- Les produits radiopharmaceutiques, dont PLUVICTO[®], doivent être utilisés par ou sous la supervision de professionnels de santé qualifiés (formation spécifique et expériences d'utilisation et de manipulation validées par l'autorité compétente appropriée).

Mode d'administration

PLUVICTO[®] est une solution injectable/pour perfusion prête à l'emploi, à usage unique exclusivement.

Instructions pour l'administration

La **dose recommandée de PLUVICTO[®]** peut être administrée par voie intraveineuse :

- sous forme d'injection avec une seringue jetable équipée d'un protège-seringue (avec ou sans pousse-seringue),
- en perfusion en utilisant la méthode par gravité (avec ou sans pompe à perfusion),
- ou en perfusion en utilisant le flacon (avec une pompe à perfusion péristaltique).

Une **dose réduite de PLUVICTO[®]** doit être administrée :

- en utilisant la méthode avec la seringue (avec ou sans pousse-seringue),
- ou le flacon (avec une pompe à perfusion péristaltique).



Il n'est pas recommandé d'utiliser la méthode par gravité pour administrer une dose réduite de PLUVICTO[®], car cela pourrait entraîner l'administration d'un volume incorrect de PLUVICTO[®] si la dose n'est pas ajustée avant administration.

Avant administration, rincer le cathéter intraveineux utilisé exclusivement pour l'administration de PLUVICTO[®] avec une solution ≥ 10 mL injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour **vérifier sa perméabilité et minimiser le risque d'extravasation**. Les cas d'extravasation doivent être pris en charge conformément aux directives de l'établissement.

Préparation du patient pour réduire l'exposition de la vessie aux rayonnements



- Encourager les patients à consommer plus de liquides par voie orale.



- Inciter les patients à uriner aussi souvent que possible.

Conseils au patient après la procédure

Avant la sortie du patient



- Le médecin spécialiste en médecine nucléaire ou le professionnel de santé doit expliquer au patient les précautions nécessaires de radioprotection à suivre pour minimiser l'exposition d'autres personnes aux rayonnements.

Recommandations générales pour les patients après chaque administration de PLUVICTO^{®*}



Limiter les contacts proches (à moins d'1 mètre) :

- avec les autres personnes du foyer pendant 2 jours,
- ou avec les enfants et les femmes enceintes pendant 7 jours.



Ne pas avoir d'activité sexuelle pendant 7 jours.



Dormir dans une chambre séparée :

- de celle des autres personnes du foyer pendant 3 jours,
- des enfants pendant 7 jours,
- ou des femmes enceintes pendant 15 jours.

* En accord avec les procédures et réglementations nationales, locales et institutionnelles.

Administer le traitement⁽¹⁾

Préparation du traitement

Avant utilisation

L'utilisateur doit consulter le certificat de libération du lot de produit qui a été fourni, pour garantir une gestion appropriée des déchets (voir rubrique "Précautions particulières d'élimination et manipulation" du résumé des caractéristiques du produit).

Asepsie

- Les prélèvements doivent avoir lieu dans des conditions d'asepsie.
- Ne pas ouvrir les flacons avant désinfection du bouchon.
- Prélever la solution via le bouchon avec une seringue unidose équipée d'un protège-seringue plombé et d'une aiguille stérile jetable, ou en utilisant un système de prélèvement automatisé autorisé.

Instructions pour la préparation

- Utiliser une technique aseptique et un blindage contre les rayonnements lors de la manipulation ou de l'administration de PLUVICTO[®], et utiliser des pinces si nécessaire pour minimiser l'exposition aux rayonnements.
- Inspecter visuellement le flacon derrière un écran blindé pour vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. Jeter le flacon s'il contient des particules et/ou si la solution a changé de couleur.
- Ne pas injecter la solution de PLUVICTO[®] directement dans une autre solution intraveineuse.
- Confirmer la quantité de radioactivité administrée au patient à l'aide d'un dosimètre étalonné de façon appropriée immédiatement avant et après administration de PLUVICTO[®].

Méthodes d'administration par voie intraveineuse

Instructions pour la méthode avec une seringue (avec ou sans pousse-seringue)

1

Après désinfection du bouchon du flacon, prélever un volume approprié de solution de PLUVICTO[®] pour administrer la radioactivité souhaitée en utilisant une seringue jetable équipée d'un protège-seringue et d'une aiguille jetable stérile.

2

Administrer PLUVICTO[®] au patient en injection intraveineuse lente pendant environ 1 à 10 minutes (soit avec un pousse-seringue ou manuellement sans pousse-seringue) via un cathéter intraveineux préalablement rempli d'une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), et utilisé exclusivement pour l'administration de PLUVICTO[®] au patient.

3

Une fois la radioactivité de PLUVICTO[®] souhaitée administrée, rincer le cathéter intraveineux du patient avec une solution ≥ 10 mL injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Administer le traitement⁽¹⁾

Méthodes d'administration par voie intraveineuse (suite)

Instructions pour la méthode par gravité (avec ou sans pompe à perfusion)

1

Insérer une aiguille de 2,5 cm, 20 gauge (aiguille courte) dans le flacon de PLUVICTO[®] et le relier via un cathéter à 500 mL de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (utilisée pour transporter la solution de PLUVICTO[®] pendant la perfusion).

Vérifier que l'aiguille courte ne touche pas la solution de PLUVICTO[®] dans le flacon et ne pas connecter l'aiguille courte directement au patient.

Ne pas laisser la solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) s'écouler dans le flacon de PLUVICTO[®] avant le début de la perfusion de PLUVICTO[®], et ne pas injecter la solution de PLUVICTO[®] directement dans la solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

2

Insérer une seconde aiguille de 9 cm, 18 gauge (aiguille longue) dans le flacon de PLUVICTO[®] en s'assurant que l'aiguille longue touche et reste en contact avec le fond du flacon de PLUVICTO[®] pendant toute la durée de la perfusion.

Connecter l'aiguille longue au patient via un cathéter intraveineux préalablement rempli de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), et utilisé exclusivement pour la perfusion de PLUVICTO[®] au patient.

3

Utiliser un clamp ou une pompe à perfusion pour réguler le flux de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) via l'aiguille courte dans le flacon de PLUVICTO[®] (la solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) entrant dans le flacon via l'aiguille courte entrainera la solution de PLUVICTO[®] du flacon au patient via le cathéter intraveineux connecté à l'aiguille longue pendant environ 30 minutes).

4

Pendant la perfusion, vérifier que le niveau de solution dans le flacon de PLUVICTO[®] reste constant.

5

Déconnecter le flacon de la tubulure de l'aiguille longue et clamber la tubulure de chlorure de sodium lorsque le niveau de radioactivité est stable pendant au moins cinq minutes.

6

Après la perfusion, rincer le cathéter intraveineux avec une solution ≥ 10 mL injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Administer le traitement⁽¹⁾

Méthodes d'administration par voie intraveineuse (suite)

Instructions pour la méthode avec le flacon (avec une pompe à perfusion péristaltique)

1

Insérer une aiguille de 2,5 cm, 20 gauge (aiguille d'aération courte) dans le flacon de PLUVICTO[®]. Vérifier que l'aiguille courte ne touche pas la solution PLUVICTO[®] dans le flacon et ne pas connecter l'aiguille courte directement au patient ou à la pompe à perfusion péristaltique.

2

Insérer une seconde aiguille de 9 cm, 18 gauge (aiguille longue) dans le flacon de PLUVICTO[®] en vérifiant que l'aiguille longue touche et reste en contact avec le fond du flacon de PLUVICTO[®] pendant toute la durée de la perfusion.

Connecter l'aiguille longue et une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à une valve à trois voies via une tubulure appropriée.

3

Connecter la sortie de la valve à 3 voies à la tubulure installée sur le côté d'entrée de la pompe à perfusion péristaltique en suivant les instructions du fabricant de la pompe.

4

Préremplir la tubulure en ouvrant la valve à 3 voies et en pompant la solution de PLUVICTO[®] dans la tubulure jusqu'à ce qu'elle atteigne la sortie de la valve.

5

Préremplir le cathéter intraveineux qui sera connecté au patient en ouvrant la valve à 3 voies à la solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et en pompant la solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) jusqu'à ce qu'elle sorte de l'extrémité de la tubulure du cathéter.

6

Connecter le cathéter intraveineux prérempli au patient et régler la valve à 3 voies de telle sorte que la solution de PLUVICTO[®] soit connectée avec la pompe à perfusion péristaltique.

7

Perfuser un volume approprié de la solution de PLUVICTO[®] à un débit d'environ 25 mL/h pour administrer la radioactivité souhaitée.

8

Lorsque la radioactivité de PLUVICTO[®] souhaitée a été administrée, arrêter la pompe à perfusion péristaltique puis changer la position de la valve à 3 voies de sorte que la pompe à perfusion péristaltique soit connectée avec la solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Relancer la pompe à perfusion péristaltique et rincer le cathéter intraveineux avec une solution ≥ 10 mL injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Contrôle de la qualité

Avant utilisation

- **Derrière un écran blindé** à des fins de radioprotection.
- **Inspecter** visuellement la solution pour vérifier l'absence de dommage ou de contamination.
- **Utiliser exclusivement ces solutions transparentes** et exemptes de particules visibles.
- **Le flacon ne doit pas être ouvert.**

Lors de la préparation du médicament

Si, à tout moment, l'intégrité du pot plombé ou du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Avant l'administration

- **Mesurer la quantité de radioactivité** présente dans le flacon en utilisant un système de calibration de la radioactivité adapté afin de confirmer que la quantité de radioactivité réelle à administrer est égale à la quantité prévue au moment de l'administration.

Surveiller le traitement⁽¹⁾

Analyses biologiques à effectuer pendant le traitement



Hématologie

Hémoglobine, numération des globules blancs, nombre absolu de neutrophiles, numération plaquettaire



Fonction rénale

Créatinine sérique, clairance de la créatinine [ClCr] calculée



Fonction hépatique

Alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, albumine sérique, bilirubine sanguine totale

Adaptation de la dose en cas d'effets indésirables

- Les modifications de dose de PLUVICTO[®] recommandées en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau (page suivante).
- La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables peut nécessiter :
 - une **interruption temporaire de dose** (en prolongeant l'intervalle d'administration de 4 semaines, le faisant passer de 6 semaines jusqu'à 10 semaines),
 - **une diminution de la dose,**
 - ou l'**arrêt définitif du traitement** par PLUVICTO[®].
- Si le traitement est différé pendant plus de 4 semaines et que l'effet indésirable persiste, le traitement par PLUVICTO[®] doit être arrêté.
- La dose de PLUVICTO[®] peut être réduite de 20 % une fois ; la dose ne doit pas être réaugmentée.
- Si un patient présente des effets indésirables qui nécessiteraient une diminution supplémentaire de la dose, le traitement par PLUVICTO[®] doit être arrêté.

Surveiller le traitement⁽¹⁾

Adaptation de la dose en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la dose
Sécheresse buccale	Grade 3	Diminuer la dose de PLUVICTO® de 20 %.
Toxicité gastro-intestinale	Grade ≥ 3 (non gérable par une intervention médicale)	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration à un grade 2 ou retour à l'état initial. Diminuer la dose de PLUVICTO® de 20 %.
Anémie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie, pancytopenie	Grade 2	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration à un grade 1 ou retour à l'état initial. Prendre en charge selon ce qui est jugé approprié. L'utilisation de facteurs de croissance est autorisée mais doit être arrêtée après amélioration à un grade 1 ou retour à l'état initial. Vérification des paramètres hématologiques (fer, B12 et folate) ; une supplémentation est préconisée. Des transfusions peuvent être administrées si cliniquement indiquées.
	Grade ≥ 3	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration à un grade 1 ou retour à l'état initial. Diminuer la dose de PLUVICTO® de 20 %.
Toxicité rénale	Définie comme suit : <ul style="list-style-type: none"> Augmentation confirmée de la créatinine sérique (grade ≥ 2) ClCr confirmée < 50 mL/min ; calculée avec la formule de Cockcroft-Gault et le poids corporel actuel 	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration.
	Définie comme suit : <ul style="list-style-type: none"> Augmentation confirmée ≥ 40 % de la créatinine sérique par rapport à l'état initial et <ul style="list-style-type: none"> Diminution confirmée > 40 % par rapport à la ClCr à l'état initial ; calculée avec la formule de Cockcroft-Gault et le poids corporel actuel 	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration ou retour à l'état initial. Diminuer la dose de PLUVICTO® de 20 %.
	Toxicité rénale récurrente (grade ≥ 3)	Arrêter définitivement PLUVICTO®.

ClCr : clairance de la créatinine
 Grade déterminé conformément aux critères actuels de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE).

^a Les mêmes seuils s'appliquent aussi aux valeurs à l'état initial au moment de l'instauration du traitement par PLUVICTO®.

Pour plus d'informations, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit PLUVICTO®

Surveiller le traitement⁽¹⁾

Adaptation de la dose en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la dose
Compression de la moelle épinière	Tous grades	Suspendre PLUVICTO [®] jusqu'à ce que la compression ait été traitée de manière adéquate, que les éventuelles séquelles neurologiques soient stabilisées et que l'indice de performance ECOG se soit stabilisé.
Fracture du squelette axial	Tous grades	Suspendre PLUVICTO [®] jusqu'à ce que la fracture soit stabilisée/traitée de manière adéquate et que l'indice de performance ECOG se soit stabilisé.
Fatigue	Grade \geq 3	Suspendre PLUVICTO [®] jusqu'à amélioration à un grade 2 ou retour à l'état initial.
Anomalies électrolytiques ou métaboliques	Grade \geq 2	Suspendre PLUVICTO [®] jusqu'à amélioration à un grade 1 ou retour à l'état initial.
Toxicité non-hématologique (cliniquement significatif, sauf indication contraire)	Grade \geq 2	Suspendre PLUVICTO [®] jusqu'à amélioration à un grade 1 ou retour à l'état initial.
Élévation de l'ASAT ou de l'ALAT	ASAT ou ALAT > 5 fois la LSN en l'absence de métastases hépatiques	Arrêter définitivement PLUVICTO [®] .

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; LSN : limite supérieure de la normale.

Grade déterminé conformément aux critères actuels de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE).

^a Les mêmes seuils s'appliquent aussi aux valeurs à l'état initial au moment de l'instauration du traitement par PLUVICTO[®].

Pour plus d'informations, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit PLUVICTO[®].

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

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

Résumé du profil de sécurité

Sauf indication contraire, la fréquence des effets indésirables listés est fondée sur les données de l'étude VISION dans laquelle 529 patients ont reçu au moins une dose de 7 400 MBq (le nombre médian de doses a été de cinq).

Les effets indésirables les plus fréquents incluent :

- fatigue (43,1 %),
- sécheresse buccale (39,3 %),
- nausées (35,3 %),
- anémie (31,8 %),
- diminution de l'appétit (21,2 %),
- constipation (20,2 %).

Les effets indésirables de grade 3 à 4 les plus fréquents incluent :

- anémie (12,9 %),
- thrombopénie (7,9 %),
- lymphopénie (7,8 %),
- fatigue (5,9 %).

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de système-organe MedDRA (SOC) :

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les effets les plus fréquents apparaissant en premier. De plus, la catégorie de fréquence de chaque effet indésirable est fondée sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Effets indésirables survenus avec une incidence plus élevée chez les patients ayant reçu PLUVICTO® en association avec le BSoC que chez les patients ayant reçu le BSoC seul dans l'étude VISION^a

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Tous grades n (%)	Grades 3 à 4 ^b n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Très fréquent	168 (31,8)	68 (12,9)
Thrombopénie	Très fréquent	91 (17,2)	42 (7,9)
Leucopénie ^c	Très fréquent	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymphopénie	Très fréquent	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancytopénie ^d	Fréquent	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Affections du système nerveux			
Étourdissements	Fréquent	44 (8,3)	5 (0,9)
Céphalée	Fréquent	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgueusie ^e	Fréquent	37 (7,0)	0 (0,0)
Affections oculaires			
Sécheresse oculaire	Fréquent	16 (3,0)	0 (0,0)
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Vertiges	Fréquent	11 (2,1)	0 (0,0)
Affections gastro-intestinales			
Sécheresse buccale ^f	Très fréquent	208 (39,3)	0 (0,0)
Nausées	Très fréquent	187 (35,3)	7 (1,3)
Constipation	Très fréquent	107 (20,2)	6 (1,1)
Vomissement ^g	Très fréquent	101 (19,1)	5 (0,9)
Diarrhée	Très fréquent	100 (18,9)	4 (0,8)
Douleur abdominale ^h	Très fréquent	59 (11,2)	6 (1,1)
Affections du rein et des voies urinaires			
Infection des voies urinaires ⁱ	Très fréquent	61 (11,5)	20 (3,8)
Insuffisance rénale aiguë ^j	Fréquent	45 (8,5)	17 (3,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	Très fréquent	228 (43,1)	31 (5,9)
Diminution de l'appétit	Très fréquent	112 (21,2)	10 (1,9)
Perte de poids	Très fréquent	57 (10,8)	2 (0,4)
Œdème périphérique ^k	Fréquent	52 (9,8)	2 (0,4)
Pyrexie	Fréquent	36 (6,8)	2 (0,4)

BSoC : meilleur traitement de référence ; CIOMS : Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) ; MedDRA : Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

- ^a Critères communs de terminologie de l'Institut National contre le Cancer pour les événements indésirables (NCI CTCAE), version 5.0.
- ^b Inclut seulement les effets indésirables de grade 3 à 4, à l'exception de la pancytopénie. Une pancytopénie de grade 5 (fatale) a été rapportée chez 2 patients qui ont reçu PLUVICTO[®] en association avec le BSoC.
- ^c Leucopénie inclut leucopénie et neutropénie.
- ^d Pancytopénie inclut pancytopénie et bicytopenie.
- ^e Dysgueusie inclut dysgueusie et trouble du goût.
- ^f Sécheresse buccale inclut sécheresse buccale, aphtalysme et gorge sèche.
- ^g Vomissement inclut vomissement et haut-le-cœur.
- ^h Douleur abdominale inclut douleur abdominale, douleur abdominale haute, inconfort abdominal, douleur abdominale basse, sensibilité abdominale et douleur gastro-intestinale.
- ⁱ Infection des voies urinaires inclut infection des voies urinaires, cystite et cystite bactérienne.
- ^j Insuffisance rénale aiguë inclut augmentation de la créatinine sanguine, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale et augmentation de l'urée sanguine.
- ^k Œdème périphérique inclut œdème périphérique, rétention de fluide et surcharge volémique.

Description de certains effets indésirables

Myélosuppression

Dans l'étude VISION, une myélosuppression est survenue plus fréquemment chez les patients ayant reçu PLUVICTO[®] en association avec le BSoC que chez les patients ayant reçu le BSoC seul (tous grades/grade ≥ 3) :

- anémie (31,8 %/12,9 %) versus (13,2 %/4,9 %),
- thrombopénie (17,2 %/7,9 %) versus (4,4 %/1,0 %),
- leucopénie (12,5 %/2,5 %) versus (2,0 %/0,5 %),
- lymphopénie (14,2 %/7,8 %) versus (3,9 %/0,5 %),
- neutropénie (8,5 %/3,4 %) versus (1,5 %/0,5 %),
- pancytopénie (1,5 %/1,1 %) versus (0 %/0 %), dont deux événements fatals de pancytopenie chez des patients ayant reçu PLUVICTO[®] en association avec le BSoC, et bicytopenie (0,2 %/0,2 %) versus (0 %/0 %).

Les effets indésirables de myélosuppression ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez $\geq 0,5$ % des patients recevant PLUVICTO[®] en association avec le BSoC incluent :

- anémie (2,8 %),
- leucopénie (1,3 %),
- et pancytopenie (0,6 %).
- thrombopénie (2,8 %),
- neutropénie (0,8 %),

Les effets indésirables de myélosuppression ayant entraîné des interruptions de l'administration/diminutions de dose chez $\geq 0,5$ % des patients recevant PLUVICTO[®] en association avec le BSoC incluent :

- anémie (5,1 %/1,3 %),
- leucopénie (1,5 %/0,6 %),
- thrombopénie (3,6 %/1,9 %),
- et neutropénie (0,8 %/0,6 %).

BSoC : meilleur traitement de référence

Toxicité rénale

Dans l'étude VISION, la toxicité rénale est survenue plus fréquemment chez les patients recevant PLUVICTO[®] en association avec le BSoC que chez les patients recevant le BSoC seul (tous grades/grades 3 à 4) :

- augmentation de la créatinine sanguine (5,3 %/0,2 %) versus (2,4 %/0,5 %),
- insuffisance rénale aiguë (3,6 %/3,0 %) versus (3,9 %/2,4 %),
- insuffisance rénale (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %),
- et augmentation de l'urée sanguine (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %).

Les effets indésirables rénaux qui ont entraîné l'arrêt définitif du traitement chez $\geq 0,2$ % des patients recevant PLUVICTO[®] en association avec le BSoC incluaient :

- augmentation de la créatinine sanguine (0,2 %).

Les effets indésirables rénaux ayant entraîné des interruptions de l'administration/diminutions de dose chez $\geq 0,2$ % des patients recevant PLUVICTO[®] en association avec le BSoC incluaient :

- augmentation de la créatinine sanguine (0,2 %/0,4 %),
- et insuffisance rénale aiguë (0,2 %/0 %).

Seconds cancers primitifs

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée au développement potentiel de cancers et d'anomalies héréditaires. La dose de rayonnement résultant d'une exposition thérapeutique peut entraîner une incidence plus élevée de cancers et de mutations. Dans tous les cas, il convient de s'assurer que les risques liés aux rayonnements sont moindres que ceux de la maladie elle-même. Etant donné que PLUVICTO[®] entraîne une exposition cumulée et à long terme du patient aux rayonnements qui est associée à un risque accru de cancer (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du résumé des caractéristiques du produit), un risque potentiel de second cancer primitif ne peut être exclu pour des produits radiopharmaceutiques tels que PLUVICTO[®]. Au moment de l'analyse primaire de VISION (date de clôture le 27-Jan-2021), des cas de carcinome épidermoïde (4 patients ; 0,8 %) et de carcinome basocellulaire, de mélanome malin et de carcinome épidermoïde de la peau (1 patient chacun ; 0,2 % chacun) ont été rapportés chez les patients ayant reçu PLUVICTO[®] en association avec le BSoC.

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

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la composition du médicament (rubrique "Liste des excipients" du résumé des caractéristiques du produit).

Posologie et mode d'administration

Instructions de sécurité importantes

PLUVICTO[®] ne doit être administré que par des personnes autorisées à manipuler des produits radiopharmaceutiques dans un environnement clinique agréé (voir rubrique "Précautions particulières d'élimination et manipulation" du résumé des caractéristiques du produit) et après évaluation du patient par un médecin qualifié.

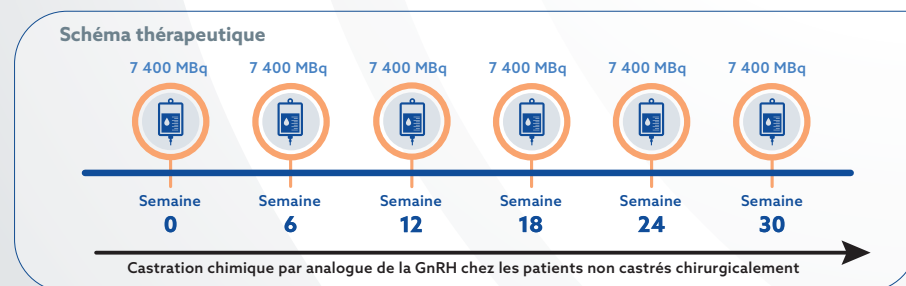
Les produits radiopharmaceutiques, dont PLUVICTO[®], doivent être utilisés par ou sous la supervision de professionnels de santé qualifiés, grâce à une formation spécifique et en raison de leurs expériences d'utilisation et de manipulation en toute sécurité des produits radiopharmaceutiques, et dont l'expérience et la formation ont été validées par l'autorité compétente appropriée autorisée à délivrer une autorisation d'utilisation des produits radiopharmaceutiques.

Vérification de l'éligibilité des patients

Pour recevoir le traitement, les patients doivent être identifiés par une imagerie au PSMA.

Posologie

Le schéma thérapeutique recommandé de PLUVICTO[®] est de 7 400 MBq par voie intraveineuse toutes les 6 semaines (\pm 1 semaine) jusqu'à un maximum de 6 doses, à moins d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. La castration chimique avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients non castrés chirurgicalement.



Surveillance du traitement

Des analyses biologiques doivent être effectuées avant et pendant le traitement par PLUVICTO[®]. Il pourra être nécessaire de modifier la posologie en fonction des résultats d'analyse (tableau en page suivante).

- Hématologie (hémoglobine, numération des globules blancs, nombre absolu de neutrophiles, numération plaquettaire)
- Fonction rénale (créatinine sérique, clairance de la créatinine [ClCr] calculée)
- Fonction hépatique (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, albumine sérique, bilirubine sanguine totale)

Adaptation de la dose en cas d'effets indésirables

Les modifications de dose de PLUVICTO[®] recommandées en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau en page suivante. La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire de dose (en prolongeant l'intervalle d'administration de 4 semaines, le faisant passer de 6 semaines jusqu'à 10 semaines), une diminution de la dose ou l'arrêt définitif du traitement par PLUVICTO[®]. Si le traitement est différé pendant plus de 4 semaines et que l'effet indésirable persiste, le traitement par PLUVICTO[®] doit être arrêté. La dose de PLUVICTO[®] peut être réduite de 20 % une fois ; la dose ne doit pas être réaugmentée. Si un patient présente des effets indésirables qui nécessiteraient une diminution supplémentaire de la dose, le traitement par PLUVICTO[®] doit être arrêté.

Modifications de dose de PLUVICTO® recommandées en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la dose
Sécheresse buccale	Grade 3	Diminuer la dose de PLUVICTO® de 20 %.
Toxicité gastro-intestinale	Grade ≥ 3 (non gérable par une intervention médicale)	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration à un grade 2 ou retour à l'état initial. Diminuer la dose de PLUVICTO® de 20 %.
Anémie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie, pancytopenie	Grade 2	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration à un grade 1 ou retour à l'état initial. Prendre en charge selon ce qui est jugé approprié. L'utilisation de facteurs de croissance est autorisée, mais doit être arrêtée après amélioration à un grade 1 ou retour à l'état initial. Vérification des paramètres hématiniques (fer, B12 et folate) ; une supplémentation est préconisée. Des transfusions peuvent être administrées si cliniquement indiquées.
	Grade ≥ 3	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration à un grade 1 ou retour à l'état initial. Diminuer la dose de PLUVICTO® de 20 %.
Toxicité rénale	Définie comme suit : <ul style="list-style-type: none"> Augmentation confirmée de la créatinine sérique (grade ≥ 2) CICr confirmée < 50 mL/min ; calculée avec la formule de Cockcroft-Gault et le poids corporel actuel 	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration.
	Définie comme suit : <ul style="list-style-type: none"> Augmentation confirmée ≥ 40 % de la créatinine sérique par rapport à l'état initial et Diminution confirmée > 40 % par rapport à la CICr à l'état initial ; calculée avec la formule de Cockcroft-Gault et le poids corporel actuel 	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration ou retour à l'état initial. Diminuer la dose de PLUVICTO® de 20 %.
Toxicité rénale récurrente (grade ≥ 3)		Arrêter définitivement PLUVICTO®.

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la dose
Compression de la moelle épinière	Tous grades	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à ce que la compression ait été traitée de manière adéquate, que les éventuelles séquelles neurologiques soient stabilisées et que l'indice de performance ECOG se soit stabilisé.
Fracture du squelette axial	Tous grades	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à ce que la fracture soit stabilisée/ traitée de manière adéquate et que l'indice de performance ECOG se soit stabilisé.
Fatigue	Grade ≥ 3	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration à un grade 2 ou retour à l'état initial.
Anomalies électrolytiques ou métaboliques	Grade ≥ 2	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration à un grade 1 ou retour à l'état initial.
Toxicité non-hématologique (cliniquement significatif, sauf indication contraire)	Grade ≥ 2	Suspendre PLUVICTO® jusqu'à amélioration à un grade 1 ou retour à l'état initial.
Élévation de l'ASAT ou de l'ALAT	ASAT ou ALAT > 5 fois la LSN en l'absence de métastases hépatiques	Arrêter définitivement PLUVICTO®.

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; CICr : clairance de la créatinine ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; LSN : limite supérieure à la normale.

Grade déterminé conformément aux critères actuels de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE).

^a Les mêmes seuils s'appliquent aussi aux valeurs à l'état initial au moment de l'instauration du traitement par PLUVICTO®.

Populations particulières



Sujets âgés

Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans ou plus.



Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée avec une ClCr à l'état initial ≥ 50 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault. Le traitement par PLUVICTO[®] n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère avec une ClCr à l'état initial < 50 mL/min ou d'insuffisance rénale terminale, car le profil pharmacocinétique et la tolérance de PLUVICTO[®] n'ont pas été étudiés chez ces patients (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du résumé des caractéristiques du produit).



Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. PLUVICTO[®] n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du résumé des caractéristiques du produit).



Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de PLUVICTO[®] dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du cancer de la prostate exprimant le PSMA.

Mode d'administration

PLUVICTO[®] est une solution injectable/pour perfusion prête à l'emploi, à usage unique exclusivement.

Instructions pour l'administration

La dose recommandée de PLUVICTO[®] peut être administrée par voie intraveineuse sous forme d'injection avec une seringue jetable équipée d'un protège-seringue (avec ou sans pousse-seringue), en perfusion en utilisant la méthode par gravité (avec ou sans pompe à perfusion) ou en perfusion en utilisant le flacon (avec une pompe à perfusion péristaltique).

Une dose réduite de PLUVICTO[®] doit être administrée en utilisant la méthode avec la seringue (avec ou sans pousse-seringue) ou le flacon (avec une pompe à perfusion péristaltique). Il n'est pas recommandé d'utiliser la méthode par gravité pour administrer une dose réduite de PLUVICTO[®], car cela pourrait entraîner l'administration d'un volume incorrect de PLUVICTO[®] si la dose n'est pas ajustée avant administration.

Avant administration, rincer le cathéter intraveineux utilisé exclusivement pour l'administration de PLUVICTO[®] avec une solution ≥ 10 mL injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour vérifier sa perméabilité et minimiser le risque d'extravasation. Les cas d'extravasation doivent être pris en charge conformément aux directives de l'établissement. Il conviendra de conseiller aux patients de rester bien hydratés et d'uriner fréquemment avant et après administration de PLUVICTO[®] (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du résumé des caractéristiques du produit).

Pour les instructions concernant la méthode de préparation et les méthodes d'administration par voie intraveineuse, voir la rubrique "Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques" du résumé des caractéristiques du produit.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du résumé des caractéristiques du produit.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bénéfice individuel/justification des risques

Pour chaque patient, l'exposition au rayonnement doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit dans tous les cas être la plus faible dose de rayonnement pour l'obtention de l'effet thérapeutique recherché.

Avant de prescrire PLUVICTO[®], les professionnels de santé sont invités à consulter l'ensemble du matériel mis à leur disposition dans le cadre de mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) et à remettre au patient le document qui leur est destiné.

Risque lié à l'exposition aux rayonnements

PLUVICTO[®] entraîne une exposition cumulée et à long terme du patient aux rayonnements. Une exposition cumulée aux rayonnements à long terme est associée à un risque accru de cancer.

L'exposition aux rayonnements des patients, du personnel médical et des personnes du foyer doit être minimisée pendant et après le traitement par PLUVICTO[®], conformément aux bonnes pratiques de radioprotection de l'établissement, aux procédures de prise en charge des patients et aux instructions de suivi de radioprotection au domicile fournies au patient.

Préparation du patient

Les patients doivent être encouragés à consommer plus de liquides par voie orale et être incités à uriner aussi souvent que possible pour réduire l'exposition de la vessie aux rayonnements, en particulier après des activités élevées, p. ex., thérapie par radionucléide.

Après la procédure

Avant la sortie du patient, le médecin spécialiste en médecine nucléaire ou le professionnel de santé doit expliquer au patient les précautions nécessaires de radioprotection à suivre pour minimiser l'exposition d'autres personnes aux rayonnements.

Après chaque administration de PLUVICTO[®], les recommandations générales suivantes relatives au patient peuvent être envisagées en accord avec les procédures et réglementations nationales, locales et institutionnelles.

- Limiter les contacts proches (à moins d'1 mètre) avec les autres personnes du foyer pendant 2 jours, ou avec les enfants et les femmes enceintes pendant 7 jours.
- Ne pas avoir d'activité sexuelle pendant 7 jours.
- Dormir dans une chambre séparée de celle des autres personnes du foyer pendant 3 jours, des enfants pendant 7 jours ou des femmes enceintes pendant 15 jours.

Myélosuppression

Dans l'étude VISION, une myélosuppression, y compris des cas fatals, est survenue plus fréquemment chez les patients recevant PLUVICTO[®] en association avec le meilleur soin de référence (BSoC) que chez les patients recevant le BSoC seul (voir rubrique "Effets indésirables" du résumé des caractéristiques du produit).

Des analyses hématologiques incluant hémoglobine, numération des globules blancs, nombre absolu de neutrophiles et numération plaquettaire, doivent être réalisées avant et pendant le traitement par PLUVICTO[®]. PLUVICTO[®] doit être suspendu, la dose

réduite ou le traitement définitivement arrêté, et les patients doivent bénéficier d'une prise en charge clinique selon ce qui est jugé approprié en fonction de la sévérité de la myélosuppression (voir rubrique "Posologie et mode d'administration" du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Toxicité rénale

Dans l'étude VISION, une toxicité rénale est survenue plus fréquemment chez les patients recevant PLUVICTO[®] en association avec le BSoC que chez les patients recevant le BSoC seul (voir rubrique "Effets indésirables" du résumé des caractéristiques du produit).

Avant et après administration de PLUVICTO[®], les patients doivent être encouragés à consommer plus de liquides par voie orale et être incités à uriner aussi souvent que possible, en particulier après des activités élevées, p. ex., thérapie par radionucléide. Des analyses de la fonction rénale, incluant créatinine sérique et CICr calculée, doivent être réalisées avant et pendant le traitement par PLUVICTO[®]. Le traitement par PLUVICTO[®] doit être suspendu, la dose réduite ou le traitement définitivement arrêté, selon la sévérité de la toxicité rénale (voir rubrique "Posologie et mode d'administration" du résumé des caractéristiques du produit).

Insuffisance rénale/hépatique

Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque chez ces patients est requise, en raison d'une possible augmentation de l'exposition aux rayonnements.

L'exposition (ASC) au lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan devrait augmenter avec le degré d'insuffisance rénale (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du résumé des caractéristiques du produit). Les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée pourraient être exposés à un plus grand risque de toxicité. La fonction rénale et les effets indésirables doivent être surveillés fréquemment chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique "Posologie et mode d'administration" du résumé des caractéristiques du produit). Le traitement par PLUVICTO[®] n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère avec une CICr à l'état initial < 50 mL/min ou d'insuffisance rénale terminale.

Fertilité

Les rayonnements du lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan peuvent avoir potentiellement des effets toxiques sur les gonades mâles et la spermatogenèse. La dose cumulée recommandée de 44 400 MBq de PLUVICTO[®] donne lieu à une dose de rayonnement absorbée au niveau des testicules comprise dans l'intervalle où PLUVICTO[®] peut provoquer une infertilité. Une consultation génétique est recommandée si le patient souhaite

avoir des enfants après le traitement. La cryoconservation du sperme peut être envisagée pour les hommes avant le traitement (voir rubrique "Fertilité, grossesse et allaitement" du résumé des caractéristiques du produit).

Contraception chez les hommes

Il est conseillé aux patients de sexe masculin de ne pas concevoir d'enfant et d'utiliser un préservatif lors des rapports sexuels pendant le traitement par PLUVICTO[®] et pendant 14 semaines après la dernière dose (voir rubrique "Fertilité, grossesse et allaitement" du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Mises en garde particulières

Teneur en sodium

Ce médicament contient jusqu'à 3,9 mmol (88,75 mg) de sodium par flacon, ce qui équivaut à 4,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Pour les précautions vis-à-vis des risques environnementaux, voir rubrique "Précautions particulières d'élimination et manipulation" du Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes

En raison d'effets potentiels sur la spermatogénèse liés aux rayonnements du lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan, il est conseillé aux patients de sexe masculin de ne pas concevoir d'enfant et d'utiliser un préservatif lors des rapports sexuels pendant le traitement par PLUVICTO[®] et pendant 14 semaines après la dernière dose (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Grossesse

PLUVICTO[®] n'est pas indiqué chez la femme. Aucune étude chez l'animal n'a été menée pour déterminer les effets du lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan sur la fonction reproductrice et le développement embryofœtal. Cependant, tous les produits radiopharmaceutiques, y compris PLUVICTO[®], ont le potentiel d'affecter le fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte.

Allaitement

PLUVICTO[®] n'est pas indiqué chez la femme. Aucune donnée n'est disponible concernant la présence de lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan dans le lait maternel, sur ses effets sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou sur la production de lait.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée pour déterminer les effets du lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan sur la fertilité. Les rayonnements du lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan peuvent avoir potentiellement des effets toxiques sur les gonades mâles et la spermatogénèse. La dose cumulée recommandée de 44 400 MBq de PLUVICTO[®] donne lieu à une dose de rayonnement absorbée au niveau des testicules comprise dans l'intervalle où PLUVICTO[®] peut provoquer une infertilité. Une consultation génétique est recommandée si le patient souhaite avoir des enfants après le traitement. La cryoconservation de sperme peut être envisagée pour les hommes avant le traitement (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du Résumé des Caractéristiques du Produit).

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

PLUVICTO[®] peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Surdosage

En cas d'administration d'un surdosage de rayonnement avec PLUVICTO[®], la dose absorbée par le patient doit être réduite lorsque c'est possible en augmentant l'élimination du radionucléide par l'organisme par des mictions fréquentes ou par diurèse forcée et évacuation fréquente de la vessie. Il peut être utile d'estimer la dose réelle administrée.

Données générales

- CIP : 34009 550 925 1 3
- PLUVICTO 1 000 MBq/mL, solution injectable/ pour perfusion – Flacon (verre) – 7,5 - 12,5 mL – Boite 1 flacon.
- Liste I.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Non agréé aux collectivités (demande d'admission à l'étude) à la date du 26 Janvier 2024 – Pris en charge selon les conditions définies à l'article L162-16-5-1 du CSS au titre de l'accès précoce accordé à partir du 13 Juillet 2023.

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

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

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

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



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

En résumé : Advanced Accelerator Applications SA utilise les données collectées afin d'assurer la gestion de sa relation avec les professionnels de santé et répondre à ses obligations de transparence. Elles seront conservées le temps nécessaire à la gestion de cette relation. En cas de signalement d'un événement indésirable, nous vous invitons à lire la notice générale d'information sur les données personnelles du Groupe Novartis www.novartis.fr/notices et à vous conformer à votre obligation légale de fournir au préalable à la personne exposée les informations contenues dans cette notice. Dans le cadre du respect de notre obligation légale, les données seront conservées pour une durée conforme à la réglementation.

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

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

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

Pour toute demande d'information médicale :

medinfo-fr.aaa@novartis.com

Pour toute question relative à la qualité de nos produits :

quality@adacap.com

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

qualite-promo.aaa@novartis.com

Pour toute question relative à la sécurité de nos produits :

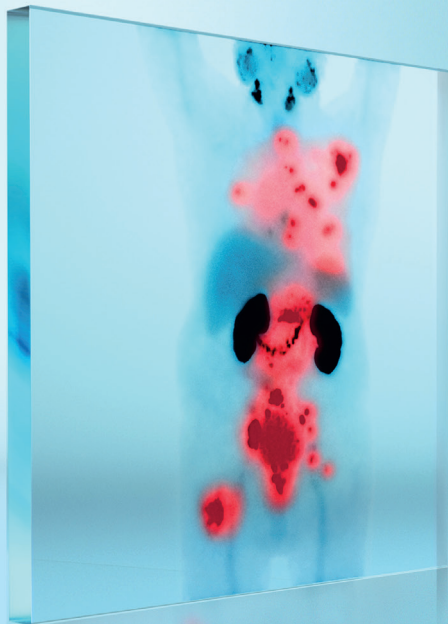
vigilance.france@novartis.com

Références

1. Résumé des caractéristiques du produit PLUVICTO®.
2. HAS. Avis de la commission de la transparence. 19 avril 2023.
3. Rasul S, et al. Clinical Applications of PSMA PET Examination in Patients with Prostate Cancer. *Cancers* 2022, 14, 3768. doi.org/10.3390/cancers14153768.
4. Chen J, et al. Current role of prostate-specific membrane antigen-based imaging and radioligand therapy in castration-resistant prostate cancer. *Front Cell Dev Biol* 10:958180. doi: 10.3389/fcell.2022.958180.
5. Besenova M, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2015; 56:914-920.
6. Gupta M, et al. A Walk with Lu-177 PSMA: How Close we Have Reached from Bench to Bedside? *Cancer Investigation*, 2020; 38: 486-492.
7. Kessel K, et al. Evolving Castration Resistance and Prostate Specific Membrane Antigen Expression: Implications for Patient Management. *Cancers* 2021, 13, 3556. <https://doi.org/10.3390/cancers13143556>.
8. Heesch A, et al. Development of Radiotracers for Breast Cancer—The Tumor Microenvironment as an Emerging Target. *Cells* 2020, 9, 2334; doi:10.3390/cells9102334.
9. Fendler WP, et al. Establishing 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in a Syngeneic Model of Murine Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2017;58(11):1786-1792. doi:10.2967/jnumed.117.193359.
10. Ruigrok EAM, et al. Extensive preclinical evaluation of lutetium-177-labeled PSMA-specific tracers for prostate cancer radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;48(5):1339-1350. doi:10.1007/s00259-020-05057-6.



lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan
1 000 MBq/mL SOLUTION INJECTABLE/POUR PERFUSION



AAA-PSMA-FR-0067 24/01/68234294/PM/001 Janvier 2024