

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

PLUVICTO^{MD}

lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan injectable

Solution stérile pour injection intraveineuse/perfusion

1000 MBq/mL au calibrage

Produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique

Code ATC : V10XX05

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1

Date d'approbation initiale :
2022, AU, 25

Date de révision :
2025, MR, 19

Numéro de contrôle de la présentation : 291523

PLUVICTO est une marque déposée.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	8
4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation.....	10
4.8 Dosimétrie des rayonnements.....	10
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	12
6.1 Caractéristiques physiques	13
6.2 Irradiation externe	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16

8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	20
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	21
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
10.1	Mode d'action	23
10.2	Pharmacodynamie	23
10.3	Pharmacocinétique	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	25
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	26
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	26
14	ESSAIS CLINIQUES.....	27
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	27
14.2	Résultats de l'étude	28
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PLUVICTO^{MD} (lutécium [¹⁷⁷Lu] vipivotide tétraxétan injectable) est indiqué pour :

- le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) exprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des androgènes et une chimiothérapie à base de taxanes.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence cliniquement pertinente sur le plan de l'efficacité n'a été observée entre les patients de ≥ 65 ans et ceux de moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

PLUVICTO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait à l'utilisation de substances réglementées radioactives chez l'humain.
- Une myélosuppression peut survenir pendant l'emploi de PLUVICTO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des cas de myélosuppression grave menaçant la vie ont été rapportés.
- Des effets toxiques rénaux peuvent survenir pendant l'emploi de PLUVICTO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des cas de lésion rénale grave ont été rapportés.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

PLUVICTO est un produit radiopharmaceutique qui doit être manipulé en respectant les mesures de sécurité appropriées afin de limiter le plus possible l'exposition aux rayonnements (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Il faut utiliser des gants imperméables et un écran de radioprotection efficace lors de la manipulation de PLUVICTO.

Les produits radiopharmaceutiques, y compris PLUVICTO, doivent être utilisés sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié ayant suivi une formation spécialisée et possédant l'expérience

appropriée en matière d'utilisation et de manipulations 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. Avant d'amorcer le traitement par PLUVICTO, il faut vérifier que la tumeur exprime le PSMA. Le recrutement des participants aux essais cliniques a été fondé sur l'expression du PSMA confirmée par tomographie par émission de positons faisant appel au PSMA-11 radiomarqué au gallium 68 (⁶⁸Ga-PSMA-11; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de PLUVICTO est de 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) administrés par voie intraveineuse toutes les 6 semaines, jusqu'à concurrence de 6 fois, ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Mesures de surveillance recommandées

Les analyses de laboratoire suivantes doivent être effectuées avant et pendant le traitement par PLUVICTO :

- Paramètres hématologiques (hémoglobine, nombre de globules blancs, nombre absolu de neutrophiles, nombre de plaquettes)
- Paramètres de la fonction rénale (créatinine sérique, clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] calculée)
- Paramètres de la fonction hépatique (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, albumine sérique, bilirubine totale dans le sang)

Modifications posologiques en raison d'effets indésirables

Les modifications posologiques de PLUVICTO recommandées en cas d'effets indésirables sont indiquées au Tableau 1. La prise en charge des effets indésirables graves ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire de l'administration, une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement par PLUVICTO. Si le traitement est suspendu plus de 4 semaines en raison d'un effet indésirable persistant, on peut envisager d'abandonner PLUVICTO. La dose de PLUVICTO peut être réduite de 20 % à 5,9GBq (160 mCi) une seule fois; elle ne doit pas être augmentée par la suite. Si de nouveaux effets indésirables exigeant une réduction supplémentaire de la dose surviennent, il faut abandonner PLUVICTO.

Tableau 1 – Modifications posologiques de PLUVICTO recommandées en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Gravité ^a	Modification posologique
Sécheresse buccale	Grade 3	Réduire la dose de PLUVICTO de 20 %, en la ramenant à 5,9 GBq (160 mCi).
Effets toxiques gastro-intestinaux	Grade ≥ 3 (ne se prêtant pas à une intervention médicale)	Suspendre le traitement par PLUVICTO jusqu'à ce que l'effet rétrocede au grade 2 ou au grade initial. Réduire la dose de PLUVICTO de 20 % en la ramenant à 5,9 GBq (160 mCi).

Effet indésirable	Gravité ^a	Modification posologique
Myélosuppression (anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie)	Grade 2	Suspendre le traitement par PLUVICTO jusqu'à ce que l'effet rétrocede au grade 1 ou au grade initial. Traiter de la manière appropriée. Il est possible de recourir à des facteurs de croissance, mais ces derniers doivent être arrêtés dès que l'effet rétrocede au grade 1 ou au grade initial. Il est conseillé de vérifier les concentrations des facteurs antianémiques (fer, vitamine B ₁₂ et folate) et de prescrire des suppléments au besoin. Une transfusion peut être administrée si le tableau clinique le justifie.
	Grade ≥ 3	Suspendre le traitement par PLUVICTO jusqu'à ce que l'effet rétrocede au grade 1 ou au grade initial. Réduire la dose de PLUVICTO de 20 % en la ramenant à 5,9 GBq (160 mCi).
Effets toxiques rénaux	Définis comme : <ul style="list-style-type: none"> • Hausse de la créatinine sérique confirmée (grade ≥ 2) • Cl_{Cr} < 30 mL/min confirmée, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault et le poids corporel réel du patient 	Suspendre le traitement par PLUVICTO jusqu'à ce que les effets toxiques s'atténuent.
	Définis comme : <ul style="list-style-type: none"> • Hausse confirmée de ≥ 40 % de la créatinine sérique par rapport à la valeur initiale <u>et</u> <ul style="list-style-type: none"> • Baisse confirmée de > 40 % de la Cl_{Cr} par rapport à la valeur initiale, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault et le poids corporel réel du patient 	Suspendre le traitement par PLUVICTO jusqu'à ce que l'effet toxique s'atténue ou rétrocede à sa valeur initiale. Réduire la dose de PLUVICTO de 20 % en la ramenant à 5,9 GBq (160 mCi).
	Effet toxique rénal récurrent (grade ≥ 3)	Cesser définitivement le traitement par PLUVICTO.

Effet indésirable	Gravité ^a	Modification posologique
Compression de la moelle épinière	Toute	Suspendre le traitement par PLUVICTO jusqu'à ce que la compression ait été traitée adéquatement et que toutes les séquelles neurologiques et l'indice fonctionnel ECOG se soient stabilisés.
Fracture d'un os porteur	Toute	Suspendre le traitement par PLUVICTO jusqu'à ce que la fracture ait été traitée et se soit stabilisée adéquatement et que l'indice fonctionnel ECOG se soit stabilisé.
Hausse des taux d'AST ou d'ALT	Taux d'AST ou d'ALT > 5 fois la LSN en l'absence de métastases hépatiques	Cesser définitivement le traitement par PLUVICTO.

Abréviations : ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; Cl_{Cr} = clairance de la créatinine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LSN = limite supérieure de la normale.

Grades selon la dernière version des CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

^a Les mêmes seuils s'appliquent aux valeurs initiales au moment de la mise en route du traitement par PLUVICTO.

Populations particulières

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement de la dose de PLUVICTO n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance rénale : L'exposition au lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan injectable devrait augmenter avec la gravité de l'insuffisance rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Aucun ajustement posologique particulier n'est recommandé en cas d'insuffisance rénale légère (Cl_{Cr} initiale de 60 à 89 mL/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), et on manque de données pour faire une recommandation en cas d'insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} de 30 à 59 mL/min); cependant, le risque de manifestation de toxicité peut être plus grand en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La surveillance régulière de la fonction rénale et des effets indésirables s'impose en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Le profil pharmacocinétique et l'innocuité de PLUVICTO n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{Cr} de 15 à 29 mL/min) ou de néphropathie terminale.

Insuffisance hépatique : On manque de données pour faire une recommandation en cas d'insuffisance hépatique légère. L'emploi de PLUVICTO n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

4.4 Administration

L'administration de la dose recommandée de PLUVICTO par voie intraveineuse peut se faire par injection à l'aide d'une seringue, par perfusion par gravité ou par perfusion au moyen d'une pompe à perfusion péristaltique.

Si l'administration se fait par gravité ou au moyen d'une pompe péristaltique, perfuser PLUVICTO directement à partir du flacon d'origine.

Si la dose de PLUVICTO a été modifiée en raison d'un effet indésirable, l'administration doit se faire à l'aide d'une seringue ou d'une pompe péristaltique. Si la perfusion d'une dose réduite se fait par gravité, ajuster la dose de PLUVICTO avant la perfusion pour éviter l'administration d'un volume inexact de PLUVICTO.

Avant l'administration, rincer le cathéter intraveineux, qui sera utilisé exclusivement pour PLUVICTO, avec au moins 10 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'en vérifier la perméabilité et de réduire le risque d'extravasation. Traiter les cas d'extravasation selon les lignes directrices de l'établissement.

Instructions pour l'utilisation d'une seringue

- Prélever le volume de solution de PLUVICTO approprié pour administrer la dose de radioactivité nécessaire à l'aide d'une seringue jetable munie d'un protège-seringue et d'une aiguille stérile jetable de 9 cm et de calibre 18 (aiguille longue). Pour faciliter l'extraction de la solution, une aiguille-filtre de 2,5 cm et de calibre 20 (aiguille courte de prise d'air) peut être introduite dans le flacon pressurisé pour réduire la résistance. Veiller à ce que cette aiguille courte n'entre pas en contact avec la solution de PLUVICTO dans le flacon.
- Administration avec pousse-seringue : insérer la seringue dans le pousse-seringue et relier la seringue, au moyen d'un robinet à trois voies, au cathéter intraveineux purgé à l'aide d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % utilisé pour administrer PLUVICTO au patient.
- Administrer PLUVICTO au patient par injection intraveineuse lente (sur une période de 1 à 10 minutes, à l'aide d'une pompe à seringue ou manuellement, sans pompe à seringue) au moyen d'un cathéter intraveineux purgé à l'aide d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % et utilisé exclusivement pour administrer PLUVICTO au patient.
- Lorsque la dose nécessaire de radioactivité fournie par PLUVICTO a été administrée, arrêter le pousse-seringue et changer la position du robinet à trois voies pour rincer la seringue au moyen de 25 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Redémarrer le pousse-seringue.
- Une fois la seringue rincée, rincer le cathéter intraveineux du patient avec au moins 10 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.

Instructions pour la perfusion par gravité

- Introduire une aiguille de 2,5 cm et de calibre 20 (aiguille courte) dans le flacon de PLUVICTO et la connecter par cathéter à une source renfermant 500 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % (qui servira à transporter la solution de PLUVICTO pendant la perfusion). Veiller à ce que cette aiguille courte n'entre pas en contact avec la solution de PLUVICTO dans le flacon; ne jamais connecter l'aiguille courte dans la tubulure qui est directement reliée au patient. La solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ne doit pas commencer à s'écouler dans le flacon de PLUVICTO

avant le début de la perfusion de PLUVICTO, et la solution de PLUVICTO ne doit pas être mélangée directement avec la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.

- Introduire une deuxième aiguille de 9 cm et de calibre 18 (aiguille longue) dans le flacon de PLUVICTO, en veillant à ce que cette aiguille longue touche le fond du flacon de PLUVICTO et y soit bien appuyée jusqu'à la fin de la perfusion. Connecter cette aiguille longue au cathéter intraveineux du patient purgé à l'aide d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % et utilisé exclusivement pour administrer PLUVICTO au patient.
- Utiliser une pince ou une pompe à perfusion pour régler le débit de la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % qui s'écoule dans le flacon de PLUVICTO par l'aiguille courte (la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % introduite dans le flacon par l'aiguille courte transportera la solution de PLUVICTO du flacon vers le patient par l'entremise du cathéter intraveineux connecté à l'aiguille longue en l'espace d'environ 30 minutes).
- Pendant la perfusion, veiller à ce que le niveau de solution dans le flacon de PLUVICTO demeure constant.
- Lorsque la concentration de radioactivité est stable depuis au moins cinq minutes, déconnecter le flacon de la tubulure reliée à l'aiguille longue et pincer la tubulure d'arrivée de la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.
- Après la perfusion, rincer le cathéter intraveineux du patient avec au moins 10 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.

Instructions pour la perfusion à l'aide d'une pompe péristaltique

- Introduire une aiguille-filtre de 2,5 cm et de calibre 20 (aiguille courte de prise d'air) dans le flacon de PLUVICTO. Veiller à ce que cette aiguille courte n'entre pas en contact avec la solution de PLUVICTO dans le flacon; ne jamais la connecter dans le cathéter qui est directement relié au patient ou à la pompe péristaltique.
- Introduire une deuxième aiguille de 9 cm et de calibre 18 (aiguille longue) dans le flacon de PLUVICTO, en veillant à ce que cette aiguille longue touche le fond du flacon PLUVICTO et y soit bien appuyée jusqu'à la fin de la perfusion. Connecter l'aiguille longue et la source de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % à un robinet à trois voies à l'aide d'une tubulure appropriée.
- Connecter la sortie du robinet à trois voies à la tubulure d'arrivée de la pompe péristaltique conformément aux directives du fabricant de la pompe.
- Purger la tubulure en ouvrant le robinet à trois voies et en pompant la solution de PLUVICTO dans la tubulure jusqu'à ce qu'elle atteigne la sortie du robinet.
- Purger le cathéter intraveineux qui sera relié au patient en ouvrant le robinet à trois voies pour laisser passer la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %, et pomper la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à ce qu'elle remplisse toute la tubulure, jusqu'à son extrémité.
- Connecter le cathéter intraveineux purgé au patient et régler le robinet à trois voies de façon que la solution de PLUVICTO se trouve vis-à-vis de la pompe péristaltique.
- Perfuser un volume approprié de solution de PLUVICTO à un débit d'environ 25 mL/h afin d'administrer la dose de radioactivité nécessaire.
- Lorsque la dose nécessaire de radioactivité fournie par PLUVICTO a été administrée, arrêter la pompe péristaltique et changer la position du robinet à trois voies de façon que la pompe péristaltique se trouve vis-à-vis de la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Redémarrer la pompe péristaltique et rincer le cathéter intraveineux du patient avec au moins 10 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.

4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation

- Utiliser une technique aseptique et une protection contre les rayonnements lors de la manipulation et de l'administration de PLUVICTO, en utilisant des pinces au besoin pour limiter l'exposition à la radioactivité.
- Avant l'administration, inspecter visuellement le produit sous un écran blindé à la recherche de particules et d'un changement de couleur. Jeter le flacon si la solution contient des particules et/ou si elle a changé de couleur.
- PLUVICTO est une solution prête à l'emploi à usage unique. Ne pas injecter la solution de PLUVICTO directement avec une autre solution pour injection intraveineuse.
- La quantité de radioactivité fournie par PLUVICTO administrée au patient doit être confirmée à l'aide d'un calibrateur de dose approprié et étalonné avant et après l'administration de chaque dose de PLUVICTO.
- Jeter toute portion inutilisée du produit médicamenteux et tout déchet conformément à la réglementation nationale.

4.8 Dosimétrie des rayonnements

La dosimétrie du lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable a été étudiée chez 29 patients dans le cadre de la sous-étude VISION, afin de calculer la quantité de rayonnements absorbés par l'organisme entier et par les organes. Les moyennes et les écarts-types (E-T) des doses de rayonnements absorbées estimées par différents organes chez les adultes qui reçoivent PLUVICTO sont présentés au Tableau 2. Les organes absorbant les doses de rayonnements les plus élevées sont les glandes lacrymales, les glandes salivaires, le côlon (ascendant et descendant), le rectum, les reins et la paroi de la vessie.

La profondeur de pénétration maximale du lutécium 177 dans les tissus est d'environ 2 mm et la profondeur de pénétration moyenne, de 0,67 mm.

Tableau 2 – Doses de rayonnements absorbées estimées^a pour PLUVICTO lors de la sous-étude VISION

Organe	Dose absorbée par unité d'activité (Gy/GBq) (N = 29)		Dose absorbée calculée par 7,4 GBq (Gy)		Dose absorbée calculée par 6 x 7,4 GBq (activité cumulative de 44,4 GBq) (Gy)	
	Moyenne	E-T	Moyenne	E-T	Moyenne	E-T
Surrénales	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Cerveau	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Œsophage	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Yeux	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Paroi vésiculaire	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1

	Dose absorbée par unité d'activité (Gy/GBq) (N = 29)		Dose absorbée calculée par 7,4 GBq (Gy)		Dose absorbée calculée par 6 x 7,4 GBq (activité cumulative de 44,4 GBq) (Gy)	
Paroi du cœur	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Reins	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Glandes lacrymales	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Côlon descendant	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Foie	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Poumons	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Cellules ostéogéniques	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Pancréas	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Prostate	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Moelle rouge	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Rectum	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Côlon ascendant	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Glandes salivaires	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Intestin grêle	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Rate	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Paroi de l'estomac	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Testicules	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Thymus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Thyroïde	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Organisme entier	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Paroi de la vessie	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1

	Dose absorbée par unité d'activité (Gy/GBq) (N = 29)	Dose absorbée calculée par 7,4 GBq (Gy)	Dose absorbée calculée par 6 x 7,4 GBq (activité cumulative de 44,4 GBq) (Gy)
--	---	---	--

^a Les doses absorbées ont été estimées au moyen du logiciel OLINDA v2.2. Les valeurs ont été calculées à partir des estimations dosimétriques avant arrondissement, puis arrondies au nombre de décimales pertinent.

5 SURDOSAGE

En cas d'administration d'une surdose de rayonnements par PLUVICTO, 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. Il est utile d'estimer la dose réellement administrée et il faut offrir les soins de soutien appropriés suivant l'état clinique.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution stérile pour injection/perfusion 1000 MBq/mL au calibrage	Acétate de sodium (0,41 mg/mL) Acide acétique (0,30 mg/mL) Acide gentisique (0,39 mg/mL) Acide penta-acétique (0,10 mg/mL) Ascorbate de sodium (50,0 mg/mL) Eau pour injection (q.s. 1 mL)

Un millilitre (mL) de solution de PLUVICTO contient 1000 MBq (27 mCi) de lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan injectable à la date et à l'heure du calibrage.

La quantité totale de radioactivité par flacon unidosé est de 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) ± 10 % à la date et à l'heure de l'administration. Étant donné l'activité volumétrique fixe de 1000 MBq/mL (27 mCi/mL) à la date et à l'heure du calibrage, le volume de solution dans le flacon peut aller de 7,5 mL à 12,5 mL en vue de fournir une dose totale de 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) de radioactivité à la date et à l'heure de l'administration.

La masse du vipivotide tétraxétan peut se situer entre 112,5 et 187,5 mcg. La concentration cible de la solution en vipivotide tétraxétan est de 15 mcg/mL.

6.1 Caractéristiques physiques

Le lutécium 177 se désintègre en hafnium stable (Hf 177) avec une demi-vie de 6,647 jours, en émettant un rayonnement bêta moins avec une énergie maximale de 498 keV (79 %) et un rayonnement photonique (γ) de 208 keV (11 %) et 113 keV (6,4 %).

Les rayonnements principaux du lutécium 177 sont détaillés au Tableau 4.

Tableau 4 – Rayonnements principaux du lutécium 177

Type de rayonnement	Énergie (keV)	I β %	I γ %
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 5 résume les propriétés de désintégration radioactive du lutécium 177.

Tableau 5 – Tableau de désintégration physique : demi-vie du lutécium 177 = 6,647 jours

Heures	Fraction restante
0	1,000
1	0,996
2	0,991
5	0,979
10	0,958
24 (1 jour)	0,901
48 (2 jours)	0,812
72 (3 jours)	0,731
120 (5 jours)	0,594
168 (7 jours)	0,482
336 (14 jours)	0,232
720 (30 jours)	0,044
1080 (45 jours)	0,009

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ « 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 rapidement utilisables.

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 prendre en charge son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine.

Contamination

Les mesures suivantes doivent être appliquées pendant 2 jours après l'administration du produit radiopharmaceutique : le patient doit utiliser la toilette plutôt que l'urinoir; la chasse d'eau doit être tirée plusieurs fois après usage.

Si le produit est administré à un patient incontinent, il faut prendre des précautions particulières afin de réduire le plus possible le risque de contamination radioactive des vêtements, de la literie et de l'environnement du patient, p. ex. en mettant une sonde urinaire en place.

Radioexposition

PLUVICTO contribue à l'exposition cumulative à long terme du patient aux rayonnements. L'exposition cumulative à long terme aux rayonnements est associée à un risque accru de cancer.

L'exposition du patient, du personnel médical et de toute autre personne doit être réduite le plus possible pendant et après le traitement par PLUVICTO, conformément aux bonnes pratiques de radioprotection, aux procédures de prise en charge des patients et aux instructions données aux patients en ce qui concerne les mesures de protection contre les rayonnements à respecter à domicile après le traitement.

Il faut encourager les patients à boire beaucoup et à uriner le plus souvent possible afin de réduire l'exposition de la vessie aux rayonnements.

Avant de donner son congé au patient, le spécialiste en médecine nucléaire ou le professionnel de la santé doit lui expliquer les mesures de radioprotection à prendre afin de réduire le plus possible l'exposition d'autres personnes aux rayonnements.

Après l'administration de chaque dose de PLUVICTO, il convient d'envisager le respect des recommandations générales suivantes en plus des règles et des procédures nationales, locales et propres à l'établissement :

- de limiter le contact étroit (moins de 1 mètre) avec les autres pendant 2 jours, et pendant 7 jours dans le cas des enfants et des femmes enceintes;
- de s'abstenir d'avoir des activités sexuelles pendant 7 jours;

- de ne pas dormir dans la même pièce que d'autres personnes pendant 3 jours, et pendant 7 jours dans le cas des enfants et 15 jours dans le cas des femmes enceintes.

Hématologique

PLUVICTO peut causer une myélosuppression grave menaçant la vie, pouvant se manifester par de l'anémie, une thrombocytopénie, une leucopénie et une neutropénie. Au cours de l'étude VISION, la myélosuppression a été plus fréquente chez les patients qui ont reçu PLUVICTO et les meilleurs soins de soutien (MSS) que chez ceux qui ont reçu seulement les MSS (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables d'intérêt particulier](#)).

Des évaluations hématologiques doivent être réalisées avant et pendant le traitement par PLUVICTO. S'il y a lieu, il faut suspendre l'administration de PLUVICTO, réduire la dose ou cesser définitivement le traitement et traiter le patient de la manière appropriée suivant le tableau clinique et la gravité de la myélosuppression (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Rénal

PLUVICTO peut causer de graves effets toxiques rénaux. Au cours de l'étude VISION, des effets toxiques rénaux sont survenus plus fréquemment chez les patients qui ont reçu PLUVICTO et les MSS que chez ceux qui ont reçu les MSS seulement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables d'intérêt particulier](#)).

Il faut conseiller aux patients de boire beaucoup et d'uriner fréquemment avant et après l'administration de PLUVICTO. Des évaluations des paramètres de la fonction rénale, notamment la créatininémie et la Cl_{Cr} calculée, doivent être réalisées avant et pendant le traitement par PLUVICTO. S'il y a lieu, suspendre l'administration du traitement, réduire la dose ou cesser définitivement le traitement par PLUVICTO, en fonction de la gravité des effets toxiques rénaux (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Contraception

Hommes

En raison du mode d'action du produit, il faut conseiller aux hommes dont la partenaire est apte à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par PLUVICTO et pendant 14 semaines après l'administration de la dernière dose de ce produit (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

• **Fertilité**

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets du lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan injectable sur la fertilité. La dose cumulative recommandée de 44,4 GBq (44 400 MBq) de PLUVICTO entraîne une dose de rayonnements absorbée dans les testicules se situant dans les valeurs pouvant mener à une infertilité temporaire ou permanente.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité et l'efficacité de PLUVICTO chez la femme et la femme enceinte n'ont pas été établies, étant donné que l'emploi de PLUVICTO n'est pas indiqué dans cette population. En raison de son mode d'action, PLUVICTO peut causer du tort au fœtus s'il est administré à une femme enceinte (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer les effets du lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable sur la fonction reproductrice de la femme et le développement embryofœtal; on sait cependant que les émissions radioactives, y compris celles que produit PLUVICTO, peuvent porter atteinte au fœtus.

7.1.2 Allaitement

L'innocuité et l'efficacité de PLUVICTO chez la femme n'ont pas été établies, étant donné que l'emploi de PLUVICTO n'est pas indiqué dans cette population. Il n'y a pas de données sur la présence du lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable dans le lait maternel humain, ni sur ses effets sur la production de lait ou sur le nourrisson allaité.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Sur les 529 patients qui ont reçu au moins une dose de PLUVICTO ainsi que les meilleurs soins de soutien (MSS) dans le cadre de l'étude VISION, 387 patients (73 %) avaient 65 ans ou plus et 143 patients (27 %) avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence sur le plan de l'efficacité entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes. Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont touché 53,5 % des patients âgés d'au moins 65 ans et 50,7 % des patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de PLUVICTO a été évaluée dans le cadre de l'étude VISION menée chez des patients atteints d'un CPRCm évolutif exprimant le PSMA qui avaient déjà reçu au moins un inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des androgènes et une chimiothérapie à base de taxane.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) survenus plus souvent chez les patients recevant PLUVICTO et les MSS que chez les patients recevant les MSS seulement comprennent les suivants : fatigue (48,0 % vs 29,3 %), sécheresse buccale (39,3 % vs 1,0 %), nausées (37,5 % vs 16,6 %), anémie (31,9 % vs 13,2 %), diminution de l'appétit (21,4 % vs 14,6 %), constipation (20,2 % vs 11,2 %), vomissements (19,1 % vs 6,3 %), diarrhée (19,1 % vs 2,9 %), thrombocytopénie (17,2 % vs 4,4 %), leucopénie (15,7 % vs 2,0 %), lymphopénie (14,2 % vs 3,9 %), infection des voies urinaires (11,9 % vs 1,0 %) et perte de poids (11,0 % vs 9,8 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 5 %) survenus plus souvent chez les patients recevant PLUVICTO et les MSS que chez les patients

recevant les MSS seulement comprennent les suivants : anémie (12,9 % vs 4,9 %), thrombocytopénie (7,9 % vs 1,0 %), lymphopénie (7,8 % vs 0,5 %) et fatigue (6,6 % vs 2,4 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de PLUVICTO a été évaluée dans le cadre de l'étude VISION; 734 des 831 patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire ont reçu au moins une dose du traitement qui leur avait été assigné : 529 patients ont reçu au moins une dose de 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) de PLUVICTO, toutes les 6 semaines, en sus des MSS, et les 205 autres, les MSS seulement. Chez les patients recevant PLUVICTO et les MSS, le nombre médian de doses de PLUVICTO administrées était de 5 (plage : 1 à 6); 67,7 % d'entre eux ont reçu au moins 4 doses de PLUVICTO et 46,5 % des patients en ont reçu 6 en tout. La dose cumulative médiane de PLUVICTO était de 37,5 GBq (plage : 7,0 à 48,3). La durée médiane de l'exposition au traitement attribué aléatoirement était de 7,8 mois (plage : 0,3 à 36,5) chez les patients qui ont reçu PLUVICTO et les MSS et de 2,1 mois (plage : 0,0 à 34,0) chez les patients qui ont reçu les MSS seulement. La durée médiane du suivi a été de 14,8 et 10,6 mois respectivement chez les patients qui ont reçu PLUVICTO et les MSS et ceux qui avaient reçu les MSS seulement.

Des effets indésirables graves ont touché 36,9 % des patients qui recevaient PLUVICTO et les MSS. Les effets indésirables graves survenus chez plus de 1 % des patients qui recevaient PLUVICTO et les MSS incluaient les suivants : anémie (2,8 %), infections des voies urinaires (2,5 %), hématurie (2,1 %), septicémie (1,9 %), lésions rénales aiguës (1,9 %), dorsalgie (1,9 %), pyrexie (1,5 %), pneumonie (1,3 %), douleur osseuse (1,1 %), pancytopenie (1,1 %), embolie pulmonaire (1,1 %) et compression de la moelle épinière (1,1 %).

Des effets indésirables graves mortels ont touché 3,6 % des patients qui recevaient PLUVICTO et les MSS incluaient les suivants : septicémie (0,8 %), pancytopenie (0,4 %), insuffisance hépatique aiguë, insuffisance médullaire, COVID-19, progression de la maladie, septicémie à *Escherichia*, euthanasie, hémorragie intracrânienne, insuffisance hépatique, accident vasculaire cérébral ischémique, métastases au système nerveux central, syndrome de défaillance multiviscérale, pneumonie d'aspiration et hématome sous-dural (0,2 % dans chaque cas).

Des effets indésirables ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par PLUVICTO chez 11,9 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par PLUVICTO chez $\geq 0,5$ % des patients qui recevaient également les MSS incluaient les suivants : anémie (2,8 %), thrombocytopénie (2,8 %), leucopénie (1,3 %), neutropénie (0,8 %) et pancytopenie (0,6 %).

Des effets indésirables ont entraîné la suspension du traitement ou la réduction de la dose de PLUVICTO chez respectivement 16,1 et 5,7 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné la suspension du traitement ou la réduction de la dose de PLUVICTO chez $\geq 0,5$ % des patients qui recevaient également les MSS incluaient les suivants : anémie (respectivement 5,1 % et 1,3 %), thrombocytopénie (3,6 % et 1,9 %), leucopénie (1,5 % et 0,6 %), neutropénie (0,8 % et 0,6 %), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (0,6 % et 0 %), hématurie (0,6 % et 0 %) et sécheresse buccale (0 % et 0,6 %).

La fréquence des effets indésirables observé dans le cadre de l'analyse primaire de l'étude VISION est résumée au Tableau 6.

Tableau 6 – Effets indésirables ($\geq 1\%$) survenus à une fréquence plus élevée chez les patients recevant PLUVICTO et les MSS que chez les patients recevant les MSS seulement d’après l’analyse primaire de l’étude VISION^a

Effet indésirable	PLUVICTO et MSS (N = 529)		MSS (N = 205)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 ^b n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 ^b n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	168 (31,8)	68 (12,9)	27 (13,2)	10 (4,9)
Thrombocytopénie	91 (17,2)	42 (7,9)	9 (4,4)	2 (1,0)
Leucopénie ^c	83 (15,7)	22 (4,2)	4 (2,0)	1 (0,5)
Lymphopénie	75 (14,2)	41 (7,8)	8 (3,9)	1 (0,5)
Pancytopénie ^d	9 (1,7)	7 (1,3) ^b	0	0
Affections du système nerveux				
Étourdissements	44 (8,3)	5 (0,9)	9 (4,4)	0
Céphalées	37 (7,0)	4 (0,8)	4 (2,0)	0
Dysgueusie ^e	37 (7,0)	0	3 (1,5)	0
Affections oculaires				
Sécheresse oculaire	16 (3,0)	0	2 (1,0)	0
Affections de l’oreille et du labyrinthe				
Vertiges	11 (2,1)	0	0	0
Affections gastro-intestinales				
Sécheresse buccale ^f	208 (39,3)	0	1 (0,5)	0
Nausées	187 (35,3)	7 (1,3)	34 (16,6)	1 (0,5)
Constipation	107 (20,2)	6 (1,1)	23 (11,2)	1 (0,5)
Vomissements ^g	101 (19,1)	5 (0,9)	13 (6,3)	1 (0,5)
Diarrhée	100 (18,9)	4 (0,8)	6 (2,9)	1 (0,5)
Douleur abdominale ^h	59 (11,2)	6 (1,1)	13 (6,3)	1 (0,5)
Affections du rein et des voies urinaires				
Infection des voies urinaires ⁱ	61 (11,5)	20 (3,8)	2 (1,0)	1 (0,5)
Lésion rénale aiguë ^j	45 (8,5)	17 (3,2)	12 (5,9)	6 (2,9)
Troubles généraux et anomalies au point d’administration				
Fatigue	228 (43,1)	31 (5,9)	47 (22,9)	3 (1,5)
Diminution de l’appétit	112 (21,2)	10 (1,9)	30 (14,6)	1 (0,5)
Perte de poids	57 (10,8)	2 (0,4)	18 (8,8)	0
Œdème périphérique ^k	52 (9,8)	2 (0,4)	14 (6,8)	(0,5)
Pyrexie	36 (6,8)	2 (0,4)	7 (3,4)	0

Effet indésirable	PLUVICTO et MSS (N = 529)		MSS (N = 205)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 ^b n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 ^b n (%)

Abréviation : MSS = meilleurs soins de soutien.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 5.0.

^b Comprend uniquement des effets indésirables de grade 3 ou 4, à l'exception de la pancytopenie. Un cas de pancytopenie de grade 5 (mortel) a été signalé chez 2 patients recevant PLUVICTO et les MSS.

^c Le terme « leucopénie » comprend les termes suivants : leucopénie et neutropénie.

^d Le terme « pancytopenie » comprend les termes suivants : pancytopenie et bicytopenie.

^e Le terme « dysgueusie » comprend les termes suivants : dysgueusie et trouble du goût.

^f Le terme « sécheresse buccale » comprend les termes suivants : sécheresse buccale, aptyalisme et gorge sèche.

^g Le terme « vomissements » comprend les termes suivants : vomissements et efforts de vomissement.

^h Le terme « douleur abdominale » comprend les termes suivants : douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, douleur abdominale basse, abdomen sensible et douleur gastro-intestinale.

ⁱ Le terme « infection des voies urinaires » comprend les termes suivants : infection des voies urinaires, cystite et cystite bactérienne.

^j Le terme « lésion rénale aiguë » comprend les termes suivants : hausse de la créatininémie, lésion rénale aiguë, insuffisance rénale et hausse de l'urémie.

^k Le terme « œdème périphérique » comprend les termes suivants : œdème périphérique, rétention liquidienne et surcharge liquidienne.

Au moment de l'analyse finale de l'étude VISION, 5 nouveaux effets indésirables (et leurs termes correspondants) ont été relevés comme étant plus fréquents à survenir chez les patients ayant reçu PLUVICTO et les MSS que chez les patients ayant reçu les MSS seulement. Il s'agit notamment de :

- l'infection fongique buccale (2,5 % / 1,0 %) (y compris la candidose orale, l'infection à Candida, l'infection fongique orale, l'oropharyngite fongique et l'infection fongique de la langue);
- le trouble œsophagien (3,4 % / 1,5 %) (y compris le reflux gastro-œsophagien pathologique, la dysphagie et l'œsophagite);
- la sécheresse cutanée (1,5 % / 1,0 %) (y compris la peau sèche et la xérodermie);
- la stomatite (1,7 % / 0 %);
- l'insuffisance médullaire (0,2 % / 0 %).

Mis à part l'insuffisance médullaire, abordée dans la section ci-dessous, aucun effet indésirable de grade 5 n'a été rapporté parmi ces nouvelles réactions indésirables au médicament. De plus, deux nouveaux termes associés aux effets indésirables, soit « lèvres sèches » et « asthénie » se sont ajoutés aux termes préexistants de « sécheresse buccale » et de « fatigue », respectivement.

Effets indésirables d'intérêt particulier

Myélosuppression

Dans le cadre de l'étude VISION, la myélosuppression est survenue plus fréquemment chez les patients recevant PLUVICTO et les MSS que chez les patients recevant les MSS seulement (grade ≥ 3) : baisse du

taux d'hémoglobine (15 % vs 7 %), anémie (12,9 % vs 4,9 %); baisse du nombre de plaquettes (9 % vs 2,5 %), thrombocytopénie (7,9 % vs 1,0 %); baisse du nombre de leucocytes (7 % vs 2 %), leucopénie (2,5 % vs 0,5 %); baisse du nombre de lymphocytes (47 % vs 18 %), lymphopénie (7,8 % vs 0,5 %); baisse du nombre de neutrophiles (4,5 % vs 0,5 %), neutropénie (3,4 % vs 0,5 %); pancytopenie (1,1 % vs 0 %) incluant deux cas mortels survenus chez des patients recevant PLUVICTO et les MSS; bicytopenie (0,2 % vs 0 %) et insuffisance médullaire (0,2 % vs 0 %) incluant un cas mortel d'insuffisance médullaire dans le groupe recevant PLUVICTO et les MSS. Chez les patients qui recevaient PLUVICTO, on a dénombré deux décès (0,4 %) dus à une hémorragie intracrânienne et à un hématome sous-dural en association avec une thrombocytopénie, et un décès dû à une septicémie et à une neutropénie simultanée.

Les effets indésirables associés à la myélosuppression ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez $\geq 0,5$ % des patients traités par PLUVICTO et les MSS comprenaient les suivants : anémie (2,8 %), thrombocytopénie (2,8 %), leucopénie (1,3 %), neutropénie (0,8 %) et pancytopenie (0,6 %). Les effets indésirables associés à la myélosuppression ayant entraîné une interruption du traitement ou une réduction de la dose chez $\geq 0,5$ % des patients traités par PLUVICTO et les MSS comprenaient les suivants : anémie (5,1 % et 1,3 %), thrombocytopénie (3,6 % et 1,9 %), leucopénie (1,5 % et 0,6 %) et neutropénie (0,8 % et 0,6 %).

Toxicité rénale

Au cours de l'étude VISION, des cas de toxicité rénale sont survenus plus fréquemment chez les patients recevant PLUVICTO et les MSS que chez les patients recevant les MSS seulement (tous grades confondus/grade 3 ou 4) : hausse de la créatininémie (5,7 %/0,2 %) vs (2,4 %/0,5 %); lésion rénale aiguë (3,8 %/3,2 %) vs (3,9 %/2,4 %); insuffisance rénale (0,2 %/0 %) vs (0 %/0 %); et hausse de l'urémie (0,2 %/0 %) vs (0 %/0 %).

Les effets indésirables rénaux ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez $\geq 0,2$ % des patients traités par PLUVICTO et les MSS comprenaient : hausse de la créatininémie (0,2 %). Les effets indésirables rénaux ayant entraîné une interruption du traitement ou une réduction de la dose chez $\geq 0,2$ % des patients traités par PLUVICTO et les MSS comprenaient : hausse de la créatininémie (0,2 %/0,4 %) et lésion rénale aiguë (0,2 %/0 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peu fréquents (< 1 %), toutes causes confondues, survenus pendant le traitement chez les patients qui recevaient PLUVICTO et les MSS au cours de l'étude VISION, incluaient les suivants :

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

Affections cardiaques : tachycardie ventriculaire

Affections congénitales, familiales et génétiques : malformation vasculaire

Affections oculaires : œdème de la conjonctive, enflure des yeux, œdème périorbitaire, enflure des paupières

Affections gastro-intestinales : sécheresse des lèvres, enflure de la langue

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : diminution de l'activité, œdème généralisé, œdème local, enflure de la face

Affections hépatobiliaires : insuffisance hépatique aiguë, cholestase, cytolysé hépatique, insuffisance hépatique, lésion hépatique, hépatite, ictère

Infections et infestations : conjonctivite

Lésions, intoxications et complications d'interventions : fracture de l'acétabulum, cystite radique, fracture du col fémoral, fracture du fémur, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, réaction liée à la perfusion, fracture d'un membre inférieur, surdose, fracture pathologique, fracture de côte, fracture du bassin, fracture rachidienne, hématome sous-dural, fracture de vertèbre thoracique

Investigations : hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, hausse du ratio normalisé international, diminution de la diurèse

Troubles du métabolisme et de la nutrition : cachexie

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : adénocarcinome du côlon, carcinome basocellulaire, mélanome malin, métastases au système nerveux central, métastases méningées, carcinome du pancréas, carcinome épidermoïde, carcinome épidermoïde de la peau

Affections du système nerveux : hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne, encéphalopathie hépatique, léthargie, perte de conscience, convulsions

Affections du rein et des voies urinaires : protéinurie

Affections des organes de reproduction et du sein : œdème du scrotum

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : insuffisance respiratoire aiguë, pneumonite, détresse respiratoire, éternuements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : phlyctènes, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite bulleuse, eczéma, érythème, prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Tableau 7 – Aggravation de certains résultats de laboratoire anormaux (≥ 10 %) par rapport au départ survenue plus souvent chez les patients atteints de CPRCm exprimant le PSMA traités par PLUVICTO et les MSS que chez les patients traités par les MSS seulement (différence entre les groupes ≥ 5 % quant aux effets indésirables de grades 1 à 4) d'après l'analyse primaire de l'étude VISION^a

Résultats de laboratoire anormaux	PLUVICTO et MSS ^b			MSS ^c		
	N ^{bre} de patients (n)	Grades 1 à 4, n (%)	Grade 3 ou 4, n (%)	N ^{bre} de patients (n)	Grades 1 à 4, n (%)	Grade 3 ou 4, n (%)
Paramètres biochimiques						
Baisse du calcium	525	204 (39)	13 (2,5)	198	55 (28)	6 (3)
Baisse du sodium	529	177 (33)	3 (0,6) ^d	198	45 (23)	2 (1)

Résultats de laboratoire anormaux	PLUVICTO et MSS ^b			MSS ^c		
	N ^{bre} de patients (n)	Grades 1 à 4, n (%)	Grade 3 ou 4, n (%)	N ^{bre} de patients (n)	Grades 1 à 4, n (%)	Grade 3 ou 4, n (%)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	526	148 (28)	6 (1,1)	197	35 (18)	2 (1) ^d
Hausse de la créatinine	529	125 (24)	5 (0,9) ^d	198	28 (14)	1 (0,5) ^d
Hausse du potassium	529	128 (24)	3 (0,6)	197	35 (18)	1 (0,5) ^d
Hausse du sodium	529	58 (11)	0 ^d	198	10 (5)	0 ^d
Paramètres hématologiques						
Baisse du nombre de lymphocytes	506	428 (85)	237 (47)	194	98 (51)	34 (18)
Baisse du taux d'hémoglobine	529	335 (63)	79 (15) ^d	198	68 (34)	13 (7) ^d
Baisse du nombre de leucocytes	529	294 (56)	36 (7)	198	44 (22)	4 (2)
Baisse du nombre de plaquettes	529	236 (45)	49 (9)	198	40 (20)	5 (2,5)
Baisse du nombre de neutrophiles	508	140 (28)	23 (4,5)	196	17 (9)	1 (0,5)

Abréviation : MSS = meilleurs soins de soutien.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 5.0. Seuls sont présentés les résultats de laboratoire anormaux s'étant aggravés par rapport au départ à une fréquence plus élevée dans le groupe PLUVICTO et MSS (différence entre les groupes $\geq 5\%$ quant aux effets indésirables de grades 1 à 4).

^b Le dénominateur utilisé pour calculer le taux de chaque paramètre variait de 506 à 529, en fonction du nombre de patients pour lesquels on disposait d'une valeur initiale et d'au moins une valeur mesurée après l'administration du traitement.

^c Le dénominateur utilisé pour calculer le taux de chaque paramètre variait de 194 à 198, en fonction du nombre de patients pour lesquels on disposait d'une valeur initiale et d'au moins une valeur mesurée après l'administration du traitement.

^d Aucune aggravation des résultats de laboratoire anormaux de grade 4 par rapport au départ n'a été signalée.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

À ce jour, aucun effet indésirable n'a été observé après la mise en marché.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Évaluation in vitro du potentiel d'interactions médicamenteuses

Enzymes du CYP450 : Le vipivotide tétraxétan n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Il n'induit pas l'activité des enzymes 1A2, 2B6 ou 3A4 et n'inhibe pas l'activité des enzymes 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5 du CYP450 in vitro.

Transporteurs : Le vipivotide tétraxétan n'est pas un substrat de la BCRP, de la P-gp ni de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ou OCT2, et il n'inhibe pas la BCRP, la P-gp, la BSEP ni MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ou OCT2 in vitro.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle des interactions entre le lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable et d'autres médicaments n'a été menée.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

PLUVICTO (lutécium [^{177}Lu] vipivotide tétraxétan injectable) est un radioligand ciblant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) composé des 2 éléments suivants : 1) le vipivotide tétraxétan (constituant reconnaissant et ciblant le PSMA) et 2) le radionucléide antitumoral lutécium 177.

La fraction active de PLUVICTO est le radionucléide lutécium 177, qui est lié à une fraction de ciblage ayant une grande affinité pour le PSMA, une protéine transmembranaire fortement exprimée dans les cellules cancéreuses de la prostate, y compris en cas de CPRCm. Après la liaison de PLUVICTO aux cellules cancéreuses exprimant le PSMA et son absorption par ces cellules, le lutécium 177 émet un faisceau thérapeutique de particules bêta moins (β^-) qui atteint les cellules cibles et les cellules environnantes et cause des lésions à l'ADN pouvant entraîner la mort des cellules.

10.2 Pharmacodynamie

Il n'existe pas de données sur la relation entre l'exposition au lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable et l'efficacité de ce produit, tandis que les données sur la relation entre l'exposition à PLUVICTO et l'innocuité de ce produit et sur la chronologie de la réponse sur le plan pharmacodynamique sont limitées.

Électrophysiologie cardiaque

Au cours de la sous-étude VISION menée en mode ouvert et sans comparaison dans un groupe unique de 30 patients atteints de CPRCm, on n'a pas observé d'allongement moyen important (10 ms) de l'intervalle QTc par rapport à sa valeur initiale, 24 heures après l'administration unique de PLUVICTO à la dose recommandée (7,4 GBq).

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable a été étudiée chez 30 patients dans le cadre de la sous-étude de phase III VISION.

Tableau 8 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de PLUVICTO chez des patients atteints de CPRCm

	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	ASC_{inf} (ng·h/mL)	Cl (L/h)	V_d (L)
--	-----------------------	-------------------	------------------	---------------------------------	-------------	--------------

Moyenne géométrique (dose unique)	6,58	0,266	41,6	52,3	2,04	123
--	------	-------	------	------	------	-----

C_{\max} : concentration maximale

T_{\max} : temps écoulé avant l'obtention de la concentration maximale

$t_{1/2}$: demi-vie d'élimination terminale

ASC_{inf} : aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps écoulé entre le temps 0 et l'infini

Cl : clairance totale

V_d : volume de distribution fondé sur la phase d'élimination terminale

Absorption

PLUVICTO s'administre par voie intraveineuse et est immédiatement et entièrement biodisponible.

Distribution

Le vipivotide tétraxétan et le lutécium (^{175}Lu) vipivotide tétraxétan non radioactif se fixent aux protéines du plasma humain dans des proportions de 60 % et de 70 %, respectivement.

La biodistribution du lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable montre qu'il est principalement capté par les glandes lacrymales, les glandes salivaires, les reins, la paroi de la vessie, le foie, l'intestin grêle et le gros intestin (côlons descendant et ascendant).

Élimination

Le lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable est éliminé principalement par voie rénale.

Métabolisme

Le lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable n'est pas métabolisé par le foie ni par les reins. Les résultats d'études in vitro du métabolisme indiquent qu'à une température de 37 °C, le vipivotide tétraxétan et le lutécium (^{175}Lu) vipivotide tétraxétan non radioactif sont tous deux stables dans les fractions S9 de foie et de rein humains pendant une période allant jusqu'à 1 heure, et dans le plasma humain pendant une période allant jusqu'à 2 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : Sur les 529 patients qui ont reçu au moins une dose de PLUVICTO ainsi que les meilleurs soins de soutien (MSS) dans le cadre de l'étude VISION, 387 patients (73 %) avaient 65 ans ou plus et 143 patients (27 %) avaient 75 ans ou plus.
- **Âge/poids corporel** : Aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques du lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable n'a été observé quant aux covariables suivantes, évaluées chez 30 patients dans le cadre de la sous-étude de phase III VISION : âge (médiane : 67 ans; plage : 52 à 80 ans) et poids corporel (médiane : 88,8 kg; plage : 63,8 à 143,0 kg).
- **Insuffisance rénale** : Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'exposition au lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable devrait augmenter avec la gravité de l'insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique particulier n'est recommandé en cas d'insuffisance rénale légère (Cl_{Cr} initiale de 60 à 89 mL/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), et on manque de données pour faire une recommandation en cas d'insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} de 30 à 59 mL/min); cependant, le risque de manifestation de toxicité peut être plus grand en

cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Une surveillance régulière de la fonction rénale et des effets indésirables s'impose en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Le profil pharmacocinétique et l'innocuité de PLUVICTO n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{Cr} de 15 à 29 mL/min) ou de néphropathie terminale.

- **Insuffisance hépatique** : On manque de données pour faire une recommandation en cas d'insuffisance hépatique légère. L'emploi de PLUVICTO n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Le produit peut être conservé pendant 120 heures (5 jours) à compter de la date et de l'heure du calibrage.

Précautions particulières d'entreposage

Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Craint le gel. Entreposer le produit dans son emballage d'origine blindé de plomb pour le protéger des rayonnements ionisants.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être entreposés conformément à la réglementation nationale visant les matières radioactives.

Ne pas utiliser PLUVICTO après la date et l'heure de péremption figurant sur l'étiquette.

Précautions particulières de mise au rebut

Jeter toute portion inutilisée du produit médicinal et tout déchet conformément à la réglementation nationale.

Le lutécium 177 contenu dans PLUVICTO peut être préparé à partir de deux sources de nucléides stables (lutécium 176 ou ytterbium 176) assujetties à des exigences différentes en matière de gestion des déchets. Le lutécium 177 contenu dans PLUVICTO est préparé à partir d'ytterbium 176 (« sans ajout de porteur »), à moins d'indication contraire apparaissant sur le certificat de lot du produit.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Incompatibilités

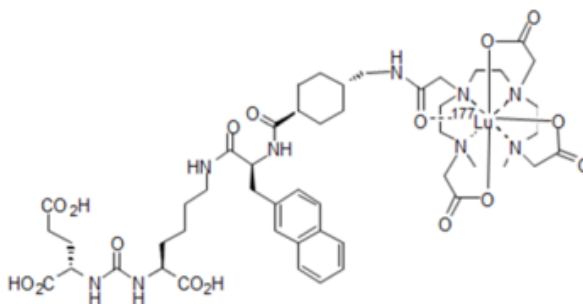
Ce produit médicinal ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicaux, sauf ceux qui sont mentionnés à la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable
Nom chimique :	2-[4-[2-[[4-[[[(2S)-1-[[[(5S)-5-carboxy-5-[[[(1S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoylamino]pentyl]amino]-3-naphthalèn-2-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]-4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétrazacyclododec-1-yl]acétate; lutécium 177(3+)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$\text{C}_{49}\text{H}_{68}^{177}\text{LuN}_9\text{O}_{16}$, 1216,06 g/mol
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :	Le lutécium 177 se désintègre en hafnium 177 stable avec une demi-vie physique de 6,647 jours, en émettant un rayonnement bêta moins avec une énergie maximale de 498 keV (79 %) et un rayonnement photonique (γ) de 208 keV (11 %) et 113 keV (6,4 %).
-------------------------------	--

Caractéristiques du produit :

PLUVICTO est une solution injectable tamponnée, stérile, limpide et incolore à légèrement jaunâtre, contenant 1000 MBq de lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan par mL (27 mCi/mL) et dont le pH se situe entre 4,5 et 7,0. PLUVICTO est offert en flacon de verre transparent incolore de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et d'un sceau en aluminium. Chaque flacon contient entre 7,5 et 12,5 mL de solution fournissant une radioactivité de 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) \pm 10 % à la date et à l'heure de l'administration.

Le flacon du produit est dans un récipient blindé en plomb placé dans un contenant de plastique scellé. Le produit est expédié dans un emballage de type A.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le CPRCm exprimant le PSMA

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
VISION (PSMA-617-01)	Étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire menée en mode ouvert	Lutécium (¹⁷⁷ Lu) vipivotide tétraxétan à 7,4 GBq, toutes les 6 semaines par voie intraveineuse jusqu'à concurrence de 6 doses, et MSS ou MSS seuls	831 en tout PLUVICTO : 551 MSS : 280	71 ans (40 à 94 ans)	Hommes (100 %)

L'efficacité de PLUVICTO chez les patients atteints d'un CPRCm évolutif exprimant le PSMA a été établie dans le cadre de l'essai VISION, une étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire (rapport 2:1) menée en mode ouvert et visant à comparer PLUVICTO administré avec les MSS, en dose de 7,4 GBq toutes les 6 semaines jusqu'à concurrence de 6 doses, aux MSS seuls. À la répartition aléatoire, la stratification des sujets a reposé sur le taux initial de lactase déshydrogénase (LDH; ≤ 260 UI/L vs > 260 UI/L), la présence de métastases au foie (oui/non), l'indice fonctionnel de l'ECOG (0-1 vs 2) et l'usage d'un inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des androgènes dans le cadre des MSS (oui/non) au moment de la répartition aléatoire.

Pour être admissibles, les patients devaient être atteints de CPRCm exprimant le PSMA (par définition, présence d'au moins une lésion tumorale fixant le ⁶⁸Ga-PSMA-11 davantage que le tissu hépatique sain). Les porteurs de lésions plus grandes que le seuil établi dans leur axe le plus court (organes : ≥ 1 cm; ganglions lymphatiques : ≥ 2,5 cm; tissu osseux mou : ≥ 1 cm) et fixant le ⁶⁸Ga-PSMA-11 moins ou autant que le tissu hépatique sain étaient jugés inadmissibles. Les patients devaient aussi avoir reçu antérieurement au moins 1 inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des androgènes, comme l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide, ainsi que 1 ou 2 schémas de chimiothérapie à base de taxanes. Pour être admissibles, les patients devaient présenter un taux stable de testostérone sérique/plasmatique égal ou inférieur au seuil de castration, atteint soit par castration médicale ou par orchidectomie. Les patients ayant des métastases au système nerveux central symptomatiques et instables ou présentant des symptômes ou des signes cliniques ou radiologiques de compression imminente de la moelle épinière ont été exclus.

Les MSS administrés à la discrétion du médecin incluaient les suivants : soins de soutien; kétoconazole; radiothérapie (incluant curiethérapie et radiothérapie externe) ciblant les lésions cancéreuses locales de la prostate; agents ciblant les os, notamment acide zolédronique, denosumab et bisphosphonates; agents antiandrogéniques, incluant analogues de la GnRH, corticostéroïdes et isoenzymes de la 5-alpha réductase; et inhibiteurs de la voie de signalisation du récepteur des androgènes. L'administration d'agents expérimentaux ou d'autres radioisotopes à action générale (p. ex. radium 223), la

chimiothérapie cytotoxique, l'immunothérapie et l'irradiation de l'hémicorps étaient interdites pendant l'étude.

Le traitement s'est poursuivi jusqu'à ce qu'entre 4 et 6 doses du produit à l'étude aient été administrées ou jusqu'à l'apparition de signes de progression tumorale ou d'effets toxiques inacceptables, ou encore jusqu'au recours à un traitement interdit, à la non-observance du protocole de l'étude, au retrait du patient ou à l'absence de bienfait clinique.

Les deux critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression radiographique (SSPr) selon l'évaluation menée à l'insu par un comité central indépendant (EICCI) et fondée sur les critères du PCWG3 (version 3 des critères du *Prostate Cancer Working Group*).

Les données démographiques et les caractéristiques pathologiques initiales des patients étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 71 ans (extrêmes : 40 et 94 ans); 86,8 % des patients étaient blancs, 6,6 % étaient noirs ou Afro-Américains et 2,4 % étaient asiatiques; 92,4 % des patients avaient un IF de l'ECOG de 0 ou 1 et 7,6 %, un IF de l'ECOG de 2. À la répartition aléatoire, tous les patients avaient reçu antérieurement au moins un schéma de chimiothérapie à base de taxanes; 41,2 % en avaient reçu deux. À la répartition aléatoire, 51,3 % des patients avaient déjà reçu un inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des androgènes, 41,0 % des patients en avaient reçu deux et 7,7 %, trois ou plus. Au cours de la période de traitement après répartition aléatoire, 52,6 % des membres du groupe PLUVICTO et MSS et 67,8 % des membres du groupe MSS seulement ont reçu au moins un inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des androgènes.

14.2 Résultats de l'étude

L'étude VISION a permis de mettre au jour une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSPr (principaux critères d'évaluation de l'efficacité) selon l'EICCI, chez les patients qui recevaient PLUVICTO et les MSS plutôt que les MSS seuls. À partir du rapport des risques instantanés entre les deux groupes, on a évalué que l'association de PLUVICTO et des MSS avait entraîné une réduction de 38 % du risque de décès (RRI de 0,62; IC à 95 % de 0,52 à 0,74). L'interprétation de l'importance de l'effet sur la SSPr a été limitée par le fort volume de données censurées en raison de l'abandon prématuré de membres du groupe témoin. Les résultats de l'étude VISION relatifs à la SG sont présentés au Tableau 10 et à la Figure 1.

Tableau 10 – Résultats relatifs à la SG issus de l'étude VISION

Critères d'évaluation de l'efficacité	PLUVICTO et MSS	MSS
Critère principal d'évaluation de l'efficacité		
Survie globale (SG)^a	N = 551	N = 280
Décès, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
Médiane, mois (IC à 95 %) ^b	15,3 (14,2 à 16,9)	11,3 (9,8 à 13,5)
RRI (IC à 95 %) ^c	0,62 (0,52 à 0,74)	
Valeur de p^d	< 0,001	

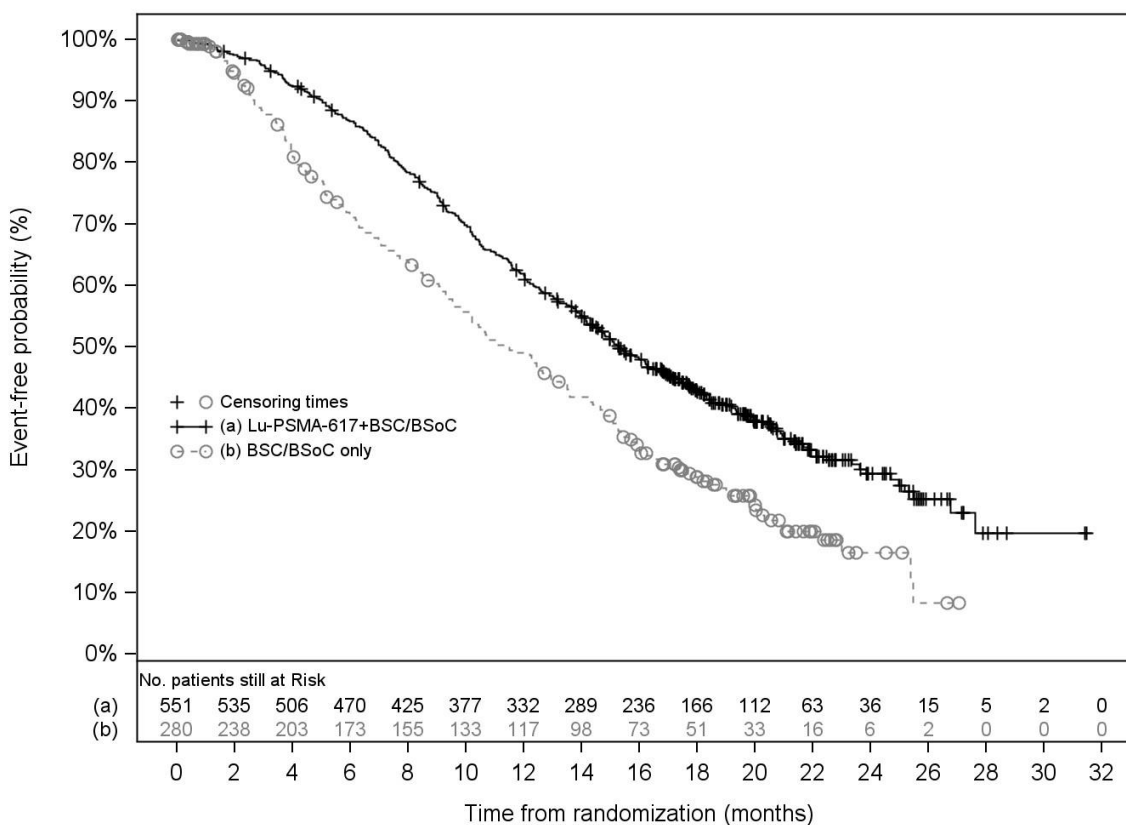
Abréviations : IC = intervalle de confiance; MSS = meilleurs soins de soutien; RRI = rapport des risques instantanés.

^a Analyse en intention de traiter (IdT) axée sur tous les sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire.

^b Selon une estimation fondée sur la méthode de Kaplan-Meier.

Critères d'évaluation de l'efficacité	PLUVICTO et MSS	MSS
^c RRI fondé sur modèle des hasards proportionnels de Cox stratifié. Un RRI inférieur à 1 indique la supériorité du traitement par PLUVICTO et les MSS.		
^d Valeur de p unilatérale selon un test de Mantel-Haenszel stratifié.		

Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale observée au cours de l'étude VISION



TRADUCTION DE LA FIGURE 1	
ANGLAIS	FRANÇAIS
Event-free probability (%)	Probabilité d'absence de manifestation (%)
Censoring times	Censure
(a) Lu-PSMA-617+BSC/BsoC	(a) Lu-PSMA-617+MSS
(b) BSC/BsoC only	(b) MSS seulement
No. patients still at Risk	N ^{bre} de patients toujours à risque
Time from randomization (months)	Temps écoulé depuis la répartition aléatoire (mois)

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Aucun effet toxique n'a été observé dans le cadre des études pharmacologiques de l'innocuité menées sur des rats et des porcs miniatures auxquels on a administré une préparation contenant des quantités égales de vipivotide tétraxétan et de lutécium (^{175}Lu) vipivotide tétraxétan non radioactif. Au cours d'études de toxicité portant sur l'administration de la même préparation non radioactive en doses uniques de 2 et 4 mg/kg à des rats et de 0,2, 0,6 et 1,8 mg/kg à des porcs miniatures, on n'a observé aucun signe de toxicité générale et aucun organe cible n'a été cerné. Toutes les doses administrées aux porcs miniatures ont entraîné une inflammation aiguë au point d'injection accompagnée de nécrose vasculaire et périvasculaire et d'hémorragie le deuxième jour. Après une période d'observation de 14 jours, ces réactions étaient encore visibles au point d'injection, mais elles tendaient à disparaître davantage chez les femelles que chez les mâles. En comparaison d'une dose maximale théorique de 275 mcg chez l'humain, la marge d'innocuité de la dose totale de vipivotide tétraxétan était environ 150 et 400 fois plus élevée chez les rats et les porcs miniatures, respectivement (compte tenu de leur surface corporelle). Aucune manifestation de toxicité n'a été observée au cours de l'étude de la toxicité de doses multiples comportant l'administration à des rats de vipivotide tétraxétan par voie intraveineuse, en doses de 0,04, 0,16 et 0,4 mg/kg les 1^{er}, 8^e, 15^e et 22^e jours (total de 4 doses). Pendant cette étude, la marge d'innocuité (fondée sur la surface corporelle) s'est révélée 15 fois plus élevée que celle de la dose recommandée chez l'humain.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité de longue durée évaluant le lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable n'a été menée; on sait toutefois que les rayonnements sont cancérogènes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Génotoxicité

Comme pour les autres produits radiopharmaceutiques qui sont soumis à une distribution intracellulaire, il peut y avoir une augmentation des risques d'accident chromosomique attribuables aux électrons Auger si ces derniers sont captés par le noyau.

Aucune étude de mutagénicité évaluant le lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan injectable n'a été menée; on sait toutefois que les rayonnements sont mutagènes.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Pour en savoir davantage sur la toxicité pour la reproduction, consulter la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PLUVICTO^{MD}

lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PLUVICTO^{MD}** et chaque fois que vous recevez une dose. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PLUVICTO**.

Mises en garde et précautions importantes

- PLUVICTO doit être utilisé par des professionnels de la santé ayant reçu une formation appropriée pour l'utilisation de produits radiopharmaceutiques.
- Une suppression du fonctionnement de la moelle osseuse (*myélosuppression*) pouvant être grave, menacer la vie ou causer la mort peut survenir. Si vous remarquez l'un ou l'autre des signes ou symptômes suivants n'importe quand pendant le traitement, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé :
 - Fatigue, faiblesse et pâleur de la peau
 - Essoufflement
 - Saignements ou ecchymoses (« bleus ») survenant plus souvent que la normale ou saignements difficiles à arrêter
 - Infections fréquentes caractérisées par des symptômes comme la fièvre, les frissons, le mal de gorge ou des plaies dans la bouche.
- Une insuffisance rénale peut survenir pendant l'emploi de PLUVICTO. Si vous êtes atteint d'une maladie rénale, dites-le à votre médecin avant de recevoir PLUVICTO.

Pourquoi PLUVICTO est-il utilisé?

PLUVICTO est un médicament radiopharmaceutique utilisé pour :

- traiter les adultes atteints d'un type particulier de cancer de la prostate avancé (appelé *cancer de la prostate résistant à la castration métastatique [CPRCm] exprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate [PSMA]*) qui s'est propagé à d'autres parties du corps (c.-à-d. qui est métastatique) et qui a déjà été traité au moyen d'autres traitements anticancéreux.

Comment PLUVICTO agit-il?

PLUVICTO se lie à une protéine appelée *PSMA* qui se trouve à la surface des cellules cancéreuses de la prostate. Une fois que PLUVICTO est lié à cette protéine, les rayonnements émis par le lutécium 177 tuent les cellules cancéreuses.

Votre médecin vous fera subir des tests pour savoir si la protéine *PSMA* est présente à la surface des cellules cancéreuses. Si c'est le cas, il est probable que le cancer répondra au traitement par PLUVICTO.

L'utilisation de PLUVICTO implique une exposition à des quantités de radioactivité. Votre médecin et votre spécialiste en médecine nucléaire ont estimé que le bienfait clinique que vous obtiendrez de PLUVICTO l'emporte sur les risques associés à l'exposition aux rayonnements.

Si vous avez des questions sur la façon dont PLUVICTO agit ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre spécialiste en médecine nucléaire.

Quels sont les ingrédients dans PLUVICTO?

Ingrédient médicamenteux : lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan.

Ingrédients non médicamenteux : acétate de sodium, acide acétique, acide gentisique, acide penta-acétique, ascorbate de sodium, eau pour injection (voir la mention « PLUVICTO contient du sodium » à la section Autres mises en garde à connaître).

PLUVICTO est disponible sous la forme posologique suivante :

Solution pour injection/perfusion intraveineuse à 1000 MBq/mL (mégabecquerel, l'unité servant à exprimer la radioactivité).

Ne prenez pas PLUVICTO si :

- vous êtes allergique au lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan ou à tout ingrédient de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PLUVICTO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez de faibles numérations des cellules sanguines (taux d'hémoglobine, nombre de globules blancs, nombre absolu de neutrophiles, nombre de plaquettes);
- vous présentez ou avez présenté de la fatigue, de la faiblesse, de la pâleur, de l'essoufflement, des saignements ou des ecchymoses (« bleus ») plus fréquents que la normale ou des saignements difficiles à arrêter, ou encore des infections fréquentes s'accompagnant de symptômes comme de la fièvre, des frissons, un mal de gorge ou des ulcères buccaux (signes possibles de myélosuppression);
- vous avez ou avez eu des problèmes rénaux (p. ex. si vous urinez moins souvent ou en quantité beaucoup plus faible que d'habitude);
- vous avez ou avez eu un autre type de cancer ou de traitement anticancéreux, car PLUVICTO contribue à votre exposition cumulative à long terme aux rayonnements;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous êtes sexuellement actif, car toutes les émissions radioactives, y compris celles que produit PLUVICTO, peuvent causer du tort à un bébé à naître. PLUVICTO peut entraîner une infertilité temporaire ou permanente.

Autres mises en garde à connaître :

PLUVICTO contient du sodium. Ce médicament contient jusqu'à 88,75 mg de sodium (ingrédient principal du gros sel et du sel de table) par flacon. Cette quantité de sodium équivaut à 4,4 % de l'apport quotidien maximal recommandé pour un adulte.

Avant de recevoir PLUVICTO :

Buvez beaucoup d'eau afin de rester hydraté et d'uriner le plus souvent possible au cours des premières heures suivant l'administration de PLUVICTO, afin d'éliminer ce produit radiopharmaceutique de votre organisme.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PLUVICTO :

- Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de PLUVICTO en association avec d'autres médicaments.

Comment prendre PLUVICTO :

- PLUVICTO vous sera administré par voie intraveineuse (dans une de vos veines) sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'usage des produits radiopharmaceutiques.
- Il existe des lois strictes sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination des produits radiopharmaceutiques. PLUVICTO ne sera utilisé que dans des zones contrôlées spéciales. Ce produit radiopharmaceutique ne sera manipulé et administré que par des personnes ayant suivi une formation spécialisée et sachant comment l'utiliser de façon sécuritaire. Ces personnes prendront toutes les mesures nécessaires pour assurer l'utilisation sécuritaire de ce produit radiopharmaceutique et vous informeront de tous les gestes posés.

Dose habituelle :

La dose recommandée de PLUVICTO est de 7,4 GBq (gigabecquerel, l'unité servant à exprimer la radioactivité).

PLUVICTO est administré directement dans une veine une fois toutes les 6 semaines, jusqu'à concurrence de 6 doses.

Durée de la perfusion

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

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par PLUVICTO, adressez-vous à votre spécialiste en médecine nucléaire.

Surveillance du traitement

Votre spécialiste en médecine nucléaire vous demandera d'effectuer régulièrement des analyses de sang avant et pendant le traitement afin d'évaluer votre état de santé et de détecter les effets secondaires le plus tôt possible. En fonction des résultats, votre spécialiste en médecine nucléaire peut décider de reporter, de modifier ou de mettre fin à votre traitement par PLUVICTO.

Après l'administration de PLUVICTO

Pendant 2 jours après l'administration de PLUVICTO, buvez beaucoup d'eau pour rester hydraté et uriner le plus souvent possible afin d'éliminer ce produit radiopharmaceutique de votre organisme.

Comme ce médicament est radioactif, vous devez suivre les instructions ci-dessous afin d'éviter d'exposer d'autres personnes à la radioactivité, à moins que le spécialiste en médecine nucléaire vous donne d'autres instructions.

Contacts avec d'autres personnes, des enfants et/ou des femmes enceintes

- Évitez tout contact étroit (moins de 1 mètre) avec :
 - d'autres personnes pendant 2 jours;
 - les enfants et les femmes enceintes pendant 7 jours.
- Dormez dans une autre pièce que :
 - d'autres personnes pendant 3 jours;
 - les enfants pendant 7 jours;
 - les femmes enceintes pendant 15 jours.
- Évitez toute activité sexuelle pendant 7 jours.
- Utilisez une méthode de contraception efficace tout au long du traitement par PLUVICTO et pendant 14 semaines après l'administration de la dernière dose de PLUVICTO.

Usage des toilettes

Prenez les précautions suivantes pendant 2 jours après avoir reçu PLUVICTO afin d'éviter toute contamination.

- Asseyez-vous toujours sur le siège des toilettes pour uriner ou aller à la selle.
- Utilisez du papier de toilette chaque fois que vous allez aux toilettes.
- Lavez-vous bien les mains après être allé aux toilettes.
- Jetez immédiatement le papier de toilette et/ou les lingettes dans les toilettes après usage et tirez la chasse.
- Jetez tout mouchoir ou article contenant des déchets organiques (sang, urine, selles) dans les toilettes et tirez la chasse. Déposez les articles qui ne peuvent être jetés dans les toilettes (p. ex. pansements) dans des sacs-poubelle en plastique distincts (de la manière décrite à la section « Recommandations d'élimination des déchets » ci-dessous).

Douche et lavage des vêtements

Prenez une douche tous les jours pendant au moins 7 jours après l'administration de PLUVICTO. Lavez vos sous-vêtements, pyjamas, draps et tout vêtement taché de sueur, de sang ou d'urine séparément des vêtements des personnes qui vivent avec vous, au cycle de lavage normal. L'ajout de javellisant ou d'un cycle de rinçage supplémentaire n'est pas nécessaire.

Personnes à mobilité réduite

Les personnes alitées ou à mobilité réduite devraient idéalement recevoir l'aide d'une autre personne. Pour aider ces personnes dans la salle de bain, le port de gants jetables est recommandé pendant 2 ou 3 jours après l'administration de PLUVICTO. Tout matériel médical spécial pouvant être contaminé par des liquides organiques (p. ex. cathéter, poche pour colostomie, bassin hygiénique, buse à jet d'eau) doit être vidé immédiatement dans les toilettes et nettoyé. Les aidants qui nettoient des vomissures, du sang, de l'urine ou des selles doivent porter des gants de plastique, qu'ils jetteront ensuite dans un sac-poubelle distinct (voir la section « Recommandations d'élimination des déchets » ci-dessous).

Recommandations d'élimination des déchets

Il faut déposer tout article à jeter dans un sac-poubelle en plastique distinct, réservé à un tel usage. Ce sac-poubelle doit être placé à part des autres contenants à déchets de la maison et hors de la portée des enfants et des animaux. Un membre du personnel hospitalier vous dira comment et quand vous débarrasser de ces sacs-poubelle.

Hospitalisation et soins urgents

Si vous avez besoin de soins médicaux urgents ou êtes hospitalisé de manière inattendue pour n'importe quelle raison au cours de la première semaine suivant votre traitement par PLUVICTO, avertissez les professionnels de la santé que vous avez reçu un produit radioactif, en mentionnant le nom du produit, la date d'administration et la dose reçue.

Autres précautions

Votre spécialiste en médecine nucléaire vous dira si vous devez prendre d'autres précautions particulières après avoir reçu ce médicament. Communiquez avec votre spécialiste en médecine nucléaire si vous avez des questions.

Surdosage :

Un surdosage est peu probable. Cependant, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de PLUVICTO, adressez-vous au spécialiste en médecine nucléaire qui supervise l'administration du traitement.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous pour l'administration du traitement, communiquez dès que possible avec votre spécialiste en médecine nucléaire pour fixer un autre rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PLUVICTO?

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

Effets indésirables très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Fatigue
- Sécheresse buccale
- Nausées
- Perte d'appétit
- Constipation ou diarrhée
- Vomissements
- Infection des voies urinaires
- Douleur abdominale
- Perte de poids
- Enflure des mains, des chevilles ou des pieds (*œdème périphérique*)

Effets indésirables courants (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Étourdissements
- Maux de tête

- Altération du goût (*dysgueusie*)
- Fièvre (*pyrexie*)
- Difficulté à avaler et/ou brûlures d'estomac (*trouble œsophagien*)
- Sécheresse oculaire
- Infection fongique buccale
- Vertiges
- Ulcères dans la bouche (*stomatite*)
- Peau sèche

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
TRÈS COURANT		
Fatigue, faiblesse, pâleur ou essoufflement (signes possibles d'un faible nombre de globules rouges) (<i>anémie</i>)		X
Saignements ou ecchymoses (« bleus ») plus fréquents que la normale ou saignements difficiles à arrêter et infections fréquentes s'accompagnant de signes comme de la fièvre, des frissons, un mal de gorge ou des ulcères buccaux (signes possibles d'un faible nombre de globules blancs) (<i>thrombocytopénie, leucopénie, lymphopénie</i>)		X
COURANT		
Envie d'uriner moins souvent que d'habitude ou quantité d'urine émise beaucoup plus faible que d'habitude (signe possible de problèmes rénaux) (<i>lésion rénale aiguë</i>)		X
Fatigue, faiblesse, pâleur, essoufflement, saignements ou ecchymoses (« bleus ») plus fréquents que la normale ou saignements difficiles à arrêter et infections fréquentes s'accompagnant de signes comme de la fièvre, des frissons, un mal de gorge ou des ulcères buccaux (signes possibles d'un faible nombre de cellules sanguines) (<i>pancytopénie, insuffisance médullaire, neutropénie fébrile</i>)		X
PEU COURANT		
Battements cardiaques rapides ou irréguliers (<i>tachycardie ventriculaire</i>)		X
Saignements dans et/ou autour du cerveau pouvant causer des maux de tête, une somnolence, une perte de conscience, de la confusion, ou des troubles de la parole, de la mobilité ou de la sensibilité (<i>hémorragie intracrânienne, hémorragie cérébrale, hématome sous-dural</i>)		X
Enflure généralisée (<i>œdème généralisé</i>)	X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
Problèmes au foie pouvant causer de la fatigue, le jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux (jaunisse) ou des maux d'estomac (<i>insuffisance hépatique aiguë, insuffisance hépatique, lésion hépatocellulaire, cholestase</i>)		X
Difficulté à respirer, baisse de l'oxygénation (<i>insuffisance respiratoire aiguë</i>)		X

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) 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.

Entreposage :

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

Pour en savoir davantage au sujet de PLUVICTO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.novartis.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

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

Dernière révision le 2025, MR, 19.

PLUVICTO est une marque déposée.