

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 1000 MBq de lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan au moment de la calibration.

La quantité de radioactivité totale par flacon unidose est de 7 400 MBq ± 10% à la date et à l'heure de l'administration. L'activité volumique étant fixée à 1000 MBq/mL à la date et à l'heure de calibration, le volume de solution doit être ajusté entre 7,5 mL et 12,5 mL afin d'obtenir la quantité de radioactivité requise à la date et à l'heure de l'administration.

La demi-vie physique du lutécium (¹⁷⁷Lu) est de 6,647 jours. Le lutécium (¹⁷⁷Lu) se désintègre par émission β- en hafnium (¹⁷⁷Hf) stable avec l'émission β- la plus abondante (79,3 %) d'énergie maximum 0,498 MeV. L'énergie bêta moyenne est d'environ 0,13 MeV. Une faible énergie gamma est émise également, principalement de 113 keV (6,2 %) et 208 keV (11 %).

Excipient à effet notoire :

Chaque mL de solution contient 0,312 mmol (7,1 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

Solution transparente, incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, surexprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane et par au moins une hormonothérapie anti-androgénique.

4.2. Posologie et mode d'administration

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ne doit être administré que par des personnes autorisées à manipuler des produits radiopharmaceutiques dans un environnement clinique agréé (voir la rubrique 6.6) et après une évaluation du patient par un médecin qualifié.

Avant de débiter le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, la présence de lésions cancéreuses exprimant le PSMA doit être confirmée en tomographie par émission de positons [TEP] avec un ligand du PSMA.

Posologie

La posologie de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 recommandée est de 6 administrations de 7 400 MBq chacune. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 6 semaines (+/- 1 semaine) avec un maximum de 6 cycles en fonction de la tolérance du patient et de l'efficacité du traitement.

L'intervalle de temps entre 2 administrations pourra être étendu à 10 semaines en cas de toxicité modifiant la dose (TMD).

Des informations sur les modifications de posologie pour prendre en charge les événements indésirables sévères ou intolérables sont fournies dans la section correspondante ci-dessous.

Surveillance et suivi du traitement

Des analyses biologiques sont requises pour réévaluer l'état du patient et adapter le protocole thérapeutique si nécessaire (activité, intervalle de dose, nombre d'administrations).

Ces analyses doivent être réalisées dans les 3 jours avant chaque administration et 3 semaines après chaque administration. Ces analyses doivent être poursuivies, si cliniquement pertinent, après la dernière administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Les résultats des analyses peuvent nécessiter une réduction de l'activité ou un arrêt du traitement (voir le Tableau 1).

Les analyses biologiques comportent au moins :

- fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], phosphatase alcaline, albuminémie, bilirubine totale)
- fonction rénale (créatinine sérique ou estimation de la clairance de la créatinine)
- paramètres hématologiques (hémoglobine [Hb], numération des globules blancs [GB], numération des polynucléaires neutrophiles [NAN], numération plaquettaire)

Le médecin doit régulièrement évaluer l'état du patient. Il doit être vigilant quant aux signes de progression de la maladie et peut interrompre le traitement en cas de progression de la maladie.

Modification de traitement

La prise en charge des événements indésirables sévères ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, un allongement de l'intervalle entre les injections, une réduction de l'activité (administration d'une activité réduite à 5900 MBq) ou l'arrêt du traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (voir le Tableau 1).

Tableau 1 Prise en charge de la toxicité et modifications posologiques recommandées (selon la classification CTCAE version 5.0)

| Événement | Grade | Recommandations pour la prise en charge |
|-----------------------------------|---|--|
| Anémie, leucopénie ou neutropénie | Grade 1 | Maintenir l'activité et le calendrier d'administration. |
| | Grade 2 - Hémoglobine [Hb] < 10,0 – 8,0 g/dL (100 – 80 g/L) - Numération des globules blancs [GB] < 3,0 – 2,0 x 10 ⁹ /L - Nombre absolu des neutrophiles [NAN] < 1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /L | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial. Prise en charge clinique le cas échéant L'utilisation de facteurs de croissance est autorisée mais doit être arrêtée dès retour au grade 1 ou au grade initial. Il est conseillé de vérifier les concentrations sériques de fer, vitamine B12 et acide folique et de fournir une supplémentation si nécessaire. Des transfusions en cas d'anémie peuvent être administrées si cliniquement pertinent. |
| | ≥ Grade 3 - Hb < 8,0 g/dL (80 g/L) - Nombre de GB < 2,0 x 10 ⁹ /L - NAN < 1,0 x 10 ⁹ /L Ou autres valeurs hématologiques non plaquettaires ≥ Grade 3 | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial. Réduire l'activité du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant (sauf en cas de lymphocytopénie nécessitant une intervention médicale). Et maintenir les recommandations de prise en charge clinique du grade 2 |

| | | |
|---|---|---|
| Thrombocytopénie | Grade 1 Numération plaquettaire < limite inférieure normale [LIN] | Maintenir l'activité et le calendrier d'administration. |
| | ≥ Grade 2 Numération plaquettaire < 75 × 10 ⁹ /L | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour à un grade 1 ou retour à l'état initial. Réduire l'activité du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant. Une transfusion plaquettaire peut être administrée si cliniquement pertinent. |
| Créatinine sérique | Grade 1 (> limite supérieure à la normale [LSN] – 1,5 x LSN) | Maintenir l'activité et le calendrier d'administration. |
| | Grade 2 (> 1,5 – 3,0 x état initial, ou > 1,5 – 3,0 x LSN) | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour à un grade 1 ou retour à l'état initial, puis maintenir l'activité |
| | Augmentation de la créatinine sérique ≥ 40% depuis l'état initial ET diminution de la clairance de la créatinine calculée > 40% depuis l'état initial | Réduire l'activité du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant. |
| | Grade 3 (> 3,0 x état initial, > 3,0 – 6,0 x LSN) | Arrêter l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617. Si des mesures de soutien (c.-à-d. hydratation liquide) permettent un retour au grade 1 dans les 24 heures, continuer le traitement par [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 mais réduire l'activité de 20% lors du cycle suivant. |
| | Grade 4 (> 6,0 x LSN) | Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617. |
| Elévation isolée de la bilirubinémie totale | > LSN et jusqu'à ≤ 1,5 x LSN | Maintenir l'activité et le calendrier d'administration |
| | > 1,5 et jusqu'à ≤ 3,0 x LSN | Maintenir l'activité et le calendrier d'administration. Répéter les tests de la fonction hépatique* dans les 48 à 72 heures, puis surveiller ces paramètres une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement pertinent, jusqu'à un retour à ≤ 1,5 x LSN ou retour à l'état initial. |

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| | > 3,0 et jusqu'à ≤ 10,0 x LSN | <p>Suspendre le traitement. Répéter les tests de la fonction hépatique* dans les 48 à 72 heures, puis surveiller les paramètres de la fonction hépatique une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement indiqué, jusqu'à résolution ≤ 1,5 x LSN ou à l'état initial ; reprise du traitement possible si cliniquement pertinent.</p> <p>Note : Si la bilirubinémie totale > 3,0 x LSN est due uniquement au composant indirect (non-conjugué), et que l'étiologie de l'hémolyse a été écartée conformément aux guidelines institutionnelles (par ex. examen du frottis sanguin périphérique et détermination de l'haptoglobine), une reprise plus précoce du traitement est possible, à la discrétion du médecin.</p> |
| | > 10,0 x LSN | <p>Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.</p> <p>Le patient doit être surveillé chaque semaine (y compris pour les paramètres de la fonction hépatique) ou, si cliniquement pertinent, jusqu'à ce que la bilirubinémie totale soit revenue à sa valeur initiale.</p> |
| Elévation isolée de l'ASAT ou ALAT | > LSN et jusqu'à ≤ 3 x LSN | Maintenir l'activité et le calendrier d'administration |
| | <p>Si normal à l'état initial : > 5,0 x LSN pendant plus de 2 semaines, OU >10 x LSN</p> <p>Si déjà élevé à l'état initial : > 3,0 x état initial ET > 10 x LSN</p> | <p>Suspendre le traitement. Répéter les tests de la fonction hépatique* dans les 48 à 72 heures à compter de la mise en évidence des résultats anormaux ; surveiller les paramètres de la fonction hépatique une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement pertinent, jusqu'à résolution à ≤ 1,5 x LSN ou à l'état initial.</p> <p>En cas de résolution, réduire l'activité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant.</p> |
| | > 20,0 x LSN | Arrêter définitivement [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617. |

| | | |
|---|---|--|
| | | Répéter les tests de la fonction hépatique* autant que possible, de préférence dans les 48 à 72 heures à compter de la mise en évidence des résultats anormaux ; surveiller les paramètres de la fonction hépatique une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement pertinent, jusqu'à retour à l'état initial ou à une stabilisation sur 4 semaines. |
| Elévations combinées de l'ASAT ou de l'ALAT et de la bilirubinémie totale | <p>Pour les patients ayant des valeurs initiales d'ALAT, d'ASAT et de bilirubinémie totale normales : ASAT ou ALAT > 3,0 x LSN combiné avec une bilirubine totale > 2,0 x LSN sans preuve de cholestase OU</p> <p>Pour les patients ayant une valeur initiale élevée d'ASAT ou d'ALAT ou de bilirubinémie totale : ASAT ou ALAT > 3,0 x valeur initiale OU [$> 8,0$ x LSN, selon la valeur la plus faible, associée à une bilirubinémie totale > 2,0 x valeur initiale ET > 2,0 x LSN*</p> | <p>Suspendre [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 et évaluer si lésion hépatique d'origine médicamenteuse : Réévaluer dès que possible, de préférence dans les 48 heures à partir de la mise en évidence des résultats anormaux, puis avec une surveillance des paramètres des fonctions hépatiques* chaque semaine ou, si cliniquement pertinent, jusqu'à ce que l'ASAT, l'ALAT, ou la bilirubinémie totale soient revenues à \leq LSN ou à l'état initial.</p> <p>Si l'évaluation indique qu'un lien avec une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est probable : Arrêter définitivement le traitement.</p> <p>Si ce n'est pas une lésion hépatique d'origine médicamenteuse : traiter la cause identifiée en suivant les guidelines institutionnelles. Une fois résolue, réduire l'activité de 20%</p> |
| Elévation asymptomatique de l'amylase et/ou de la lipase sériques | \leq Grade 2 ($> 1,5$ et jusqu'à $\leq 2,0$ x LSN) | Maintenir l'activité et le calendrier d'administration |
| | Grade 3 ($> 2,0$ et jusqu'à $\leq 5,0$ x LSN) | <p>Suspendre [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade ≤ 1 ou à l'état initial, puis :</p> <p>Si résolution ≤ 7 jours, maintenir l'activité.</p> <p>Si résolution > 7 jours, réduire l'activité du [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant.</p> <p>Effectuer une imagerie de contrôle.</p> |
| | Grade 4 ($> 5,0$ x LSN) | <p>Arrêter définitivement l'administration du [^{177}Lu]Lu-PSMA-617</p> <p>Effectuer une imagerie de contrôle.</p> |

| | | |
|--|--|---|
| Pancréatite | Grade 2 | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial. |
| | Grade ≥ 3 | Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617. |
| Toxicité gastro-intestinale | ≤ Grade 2 | Maintenir l'activité et le calendrier d'administration |
| | ≥ Grade 3 | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 2 ou à l'état initial. |
| Toxicité salivaire | ≥ Grade 2 | Réduire l'activité du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant |
| Anomalies électrolytiques ou métaboliques corrigeables dans les 48h sans séquelles | ≥ Grade 2 | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial |
| Fatigue/ asthénie | ≤ Grade 2 | Maintenir l'activité et le calendrier d'administration |
| | ≥ Grade 3 | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade de 2 ou à l'état initial. |
| Douleurs | ≥ Grade 3 Douleur persistante et ne répondant pas à un traitement médical | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade de 2 ou à l'état initial. |
| Compression de la moelle épinière | Tout grade | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à ce que la compression ait été traitée de manière adéquate et jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient rétablis au grade 1 ou à l'état initial et jusqu'à ce que l'indice de performance ECOG ait retrouvé le niveau initial au moment prévu pour l'administration du cycle suivant. |
| Fracture du squelette axial | Tout grade | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à ce que la fracture soit stabilisée/traitée de manière adéquate et jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient rétablis au grade 1 ou à l'état initial et jusqu'à ce que l'indice de performance ECOG ait retrouvé le niveau initial au moment prévu pour l'administration du cycle suivant. |

| | | |
|---|-----------|--|
| Toxicité non-hématologique cliniquement significative sans autre précision | ≥ Grade 2 | Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial |
| Tout évènement indésirable (EI) nécessitant un arrêt du traitement ou sa suspension | | Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 en cas d'EI nécessitant un délai de traitement > 10 semaines après la dernière administration |
| Toute toxicité intolérable | | Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 |

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; LSN = Limite supérieure à la Normale.

* Tests de la fonction hépatique : ALAT, ASAT, bilirubinémie totale, gamma-GT, phosphatase alcaline

Populations spéciales

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée chez l'insuffisant rénal avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Une attention particulière concernant l'activité à administrer est requise car une exposition accrue aux radiations est possible.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée chez l'insuffisant hépatique avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Etant donné que le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 est principalement éliminé par les reins, le profil pharmacocinétique chez le patient insuffisant hépatique ne devrait pas être altéré.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Mode d'administration

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 est destiné à être administré par voie intraveineuse. C'est un produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi, à usage unique seulement.

La procédure et les précautions de sécurité suivantes doivent être respectées :

- Un rinçage à l'aide d'une solution saline ≥ 10 mL doit être effectué avant l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 pour s'assurer de la perméabilité de la voie intraveineuse et après l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 pour vérifier l'absence de médicament résiduel dans la voie d'administration intraveineuse.
- Le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 n'est pas prévu pour être administré en embole. Il doit être administré en perfusion intraveineuse par l'intermédiaire d'un cathéter intraveineux placé dans la veine. L'heure de l'administration doit être enregistrée et l'activité totale administrée (GBq) doit être mesurée.
- Les 500 mL de solution saline à 9 g/L (0,9%) peuvent être perfusés à un débit de 125 mL/heure après l'administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, et l'apport hydrique doit être encouragé le jour du traitement pour minimiser l'irradiation de la vessie.

Méthode d'administration

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 peut être administré par voie intraveineuse en utilisant une seringue jetable équipée d'un protège-seringue (avec pousse-seringue) ou sous forme de perfusion en utilisant la méthode par gravité (avec ou sans pompe) ou en utilisant le flacon avec une pompe à perfusion péristaltique. Au cours de l'administration, les mesures de précautions recommandées en matière de radioprotection doivent être mises en œuvre quelle que soit la méthode d'administration utilisée (voir rubrique 6.6).

Exigences

Conservation du flacon

- Soit dans un récipient en polyméthacrylate de méthyle (PMMA), récipient transparent de radioprotection qui permet une inspection visuelle directe du flacon,
- ou dans le récipient en plomb dans lequel [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 est fourni.

Préparation de la salle et de l'équipement :

- Salle d'administration : le sol et le mobilier doivent être recouverts de papier absorbant pour fixer toute contamination accidentelle.
- Conditionnement des médicaments à administrer :
- un flacon de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ;
- une poche de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) pour injection (500 mL) ;

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

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Pour les recommandations en cas d'extravasation, voir la rubrique 4.4.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Règles de radioprotection

Par mesure de précaution, il est recommandé que les patients soient maintenus en isolement dans un environnement radioprotégé pendant une période de 6 heures après l'administration.

L'administration de ce radiopharmaceutique comporte un risque de radioexposition externe ou de contamination des intervenants.

La note d'information et la notice résumant les précautions à prendre afin de minimiser la radioexposition d'autres personnes (sans excéder les seuils réglementaires (voir circulaire de l'ASN)) doivent être remises au patient.

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 doit toujours être perfusé au moyen d'un cathéter intraveineux mis en place exclusivement pour son administration.

La position adéquate du cathéter doit être contrôlée avant et pendant l'administration. Le patient traité par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 doit être maintenu à l'écart de son entourage pendant l'administration et ce, jusqu'à atteindre les limites de débit de dose équivalente stipulées dans la législation et/ou les recommandations locales et institutionnelles. Le médecin spécialiste en médecine nucléaire déterminera le moment où le patient peut quitter la zone contrôlée ou l'hôpital, c'est à dire quand la radioexposition des autres personnes n'excède pas les seuils réglementaires (voir circulaire de l'ASN).

Le patient doit être encouragé à uriner le plus souvent possible après l'administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Les patients doivent être encouragés à boire des quantités importantes d'eau le jour de l'administration et les deux jours suivants pour faciliter l'élimination du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 non fixé aux cibles. Le patient doit également être encouragé à déféquer chaque jour, en utilisant des laxatifs si nécessaire. Les urines et les selles doivent être éliminées selon les réglementations nationales.

Les patients doivent être informés de la nécessité d'une hygiène rigoureuse pour éviter le risque de contamination d'autres personnes utilisant les mêmes toilettes : les toilettes doivent être utilisées en position assise, même pour un homme. Il est absolument nécessaire d'utiliser du papier toilette à chaque fois. Il est aussi important que le patient se lave les mains afin d'éviter de contaminer les poignées de porte.

La peau et les vomissures ne devraient pas être contaminées par la radioactivité. Toutefois, il existe un risque de contamination en cas de fuite à partir du système d'administration ou si le patient présente une incontinence urinaire.

Lors de soins ou de la conduite d'examen avec des dispositifs médicaux ou autres instruments qui entrent en contact avec la peau (p. ex. électrocardiogramme (ECG)), il est recommandé d'utiliser des mesures de protection (ex. port de gants étanches jetables).

Avant la sortie du patient, le médecin spécialisé en médecine nucléaire devra expliquer au patient les règles de radioprotection nécessaires et les attitudes à adopter vis-à-vis des membres de sa famille et des tiers ainsi que les précautions générales à respecter pendant les activités quotidiennes (voir le paragraphe suivant et la notice d'information du patient) afin de minimiser l'exposition d'autres personnes due à la radioactivité.

Suivant l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, il est conseillé au patient :

- de limiter ses contacts (contact rapproché de moins de 1 mètre) pendant 7 jours avec les enfants et/ou les femmes enceintes,
- de dormir dans un lit séparé de celui du conjoint pendant 7 jours.

Mesures recommandées en cas d'extravasation

Comme lors de toute manipulation, les intervenants doivent porter des gants étanches jetables. L'administration du médicament doit être immédiatement interrompue et le dispositif d'administration (cathéter, etc.) doit être enlevé. Le médecin spécialiste en médecine nucléaire et le radio-pharmacien doivent être informés. Les intervenants devront conserver tous les matériaux du dispositif d'administration afin de pouvoir mesurer la radioactivité résiduelle et déterminer l'activité effectivement administrée, et donc la dose absorbée par les organes du patient.

La zone d'extravasation doit être délimitée à l'aide d'un stylo et une photographie doit être prise, si possible.

Il est également recommandé d'enregistrer la durée de l'extravasation ainsi qu'une estimation du volume extravasé.

Pour continuer l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, il est obligatoire d'utiliser un nouveau cathéter et de le placer si possible dans une voie veineuse controlatérale.

Aucun médicament supplémentaire ne peut être administré du côté où l'extravasation est survenue.

Afin d'accélérer la dispersion du produit et pour prévenir sa stagnation dans les tissus, il est recommandé d'augmenter le débit sanguin en élevant le bras affecté. Selon le cas, une aspiration du liquide extravasé, une injection de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou l'application de compresses chaudes ou de coussins chauffants sur le site d'administration pour accélérer la vasodilatation peuvent être envisagées.

Les symptômes, particulièrement l'inflammation et/ou la douleur, doivent être traités. Selon la situation, le médecin spécialiste en médecine nucléaire doit informer le patient des risques liés aux lésions par extravasation et donner des conseils sur les traitements potentiels et les exigences de suivi nécessaires. La zone d'extravasation doit être surveillée jusqu'à la sortie du patient de l'hôpital.

Bénéfice individuel/justification des risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de rayonnements possible nécessaire pour l'obtention de l'effet thérapeutique recherché.

Le rapport bénéfice-risque doit être évalué de manière individuelle.

Myélosuppression

En raison du risque d'effets indésirables, la numération sanguine doit être surveillée au début et pendant le traitement et, en cas de toxicité, jusqu'à réduction de toute éventuelle toxicité ou retour à l'état initial (voir rubrique 4.2). Les patients ayant une fonction hématologique altérée et les patients ayant reçu antérieurement une chimiothérapie ou une radiothérapie externe (impliquant plus de 25% de la moelle osseuse) peuvent présenter un risque plus élevé de toxicité hématologique pendant le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.

Toxicité rénale

Le lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan est presque exclusivement éliminé par voie rénale. Afin de minimiser l'irradiation de la vessie, les patients sont encouragés à augmenter leur apport hydrique et à vider fréquemment leur vessie durant les deux premiers jours après l'administration. La fonction rénale, reflétée par la créatinine sérique et la clairance de la créatinine calculée, doit être évaluée avant le début du traitement, pendant le traitement et après la dernière administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 comme indiqué cliniquement (voir rubrique 4.2).

Les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 50 mL/min/1,73 m² ne devraient pas être traités avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.

Hémorragie intracrânienne

Des cas d'hémorragie intracrânienne ont été rapportés chez un petit nombre de patients traités par le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sans que l'on soit certain du lien de causalité avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Des précautions doivent être prises en cas d'administration d'anticoagulants et d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire chez les patients présentant une thrombocytopénie.

Les patients et le personnel soignant doivent être informés de contacter immédiatement le médecin traitant en cas de chute, choc sur la tête, ou en cas de signes neurologiques tels que somnolence, confusion, ou troubles de la parole, des mouvements ou de la sensibilité.

Patients souffrant de troubles de la moelle épinière

Pour les patients présentant un risque de compression médullaire, le rapport bénéfice-risque doit être évalué de manière individuelle.

Castration

Les patients doivent avoir, avant et pendant le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, des concentrations sériques de testostérone correspondant à celles observées en cas de castration, soit par castration chimique, soit après orchidectomie.

Hormonothérapie anti-androgénique

L'hormonothérapie anti-androgénique doit avoir été utilisée au préalable pour que le patient soit éligible au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et doit avoir comporté soit des inhibiteurs sélectifs de la biosynthèse des androgènes (exemple : acétate d'abiratérone) soit des inhibiteurs puissants de la voie de signalisation des récepteurs des androgènes (exemple : darolutamide, apalutamide, enzalutamide).

Patients présentant des métastases cérébrales

Aucune donnée relative à l'efficacité chez les patients présentant des métastases cérébrales n'est disponible. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque doit être évalué de manière individuelle pour ces patients.

Prévention des complications osseuses

L'utilisation concomitante de médicaments tels que les biphosphonates ou le denosumab ou un traitement similaire utilisés pour la prévention des complications osseuses chez les patients adultes présentant un cancer de la prostate avancé avec atteinte osseuse devrait être envisagée.

Sodium

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

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

Associations déconseillées

L'association du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 avec tout agent de chimiothérapie cytotoxique, expérimental, d'immunothérapie, avec d'autres radionucléides systémiques (ex radium-223) ou toute radiothérapie hémi-corporelle n'est pas recommandée.

Facteur de croissances hématopoïétiques

Une prophylaxie de routine avec un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), un facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) ou de l'érythropoïétine est déconseillée.

Toutefois, les transfusions sanguines ou les agents de stimulation de l'érythropoïétine sont autorisés pendant le traitement.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Sans objet

Associations à prendre en compte

Sans objet

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

Sur la base du mécanisme d'action du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, il doit être conseillé aux patients de sexe masculin sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pour les rapports sexuels pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.

Grossesse/Allaitement

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 n'est pas indiqué chez la femme.

Fertilité

Il n'y a pas de données chez l'animal ou chez l'Homme sur les effets du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sur la fertilité.

Les radiations ionisantes délivrées par le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 peuvent provoquer une infertilité temporaire.

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

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le profil de sécurité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 présenté ci-dessous est basé sur l'expérience rapportée dans six publications issues de la littérature et dans l'étude clinique de phase III VISION. Les événements présentés ci-dessous correspondent par conséquent aux effets indésirables possibles du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 bien que le lien de causalité de ces événements avec le traitement n'ait pas encore été établi avec certitude. Il pourrait y en avoir d'autres qui ne sont pas encore connus.

Les effets indésirables possibles du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sont répertoriés dans le Tableau 2 selon leur fréquence et par classement des systèmes organiques de MedDRA. Les fréquences sont classées comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2. Effets indésirables possibles

| Classification système-organe MedDRA | Très fréquent | Fréquent |
|---|---|---------------------------|
| Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques | Anémie Thrombocytopénie | Leucopénie |
| Affections gastro-intestinales | Xérostomie Nausée Constipation Vomissement Diarrhée | Modification du goût |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue Douleur | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Diminution de l'appétit | |
| Affections oculaires | | Sécheresse oculaire |
| Troubles rénaux et urinaires | | Insuffisance rénale aiguë |

Une pancytopénie, neutropénie et hématurie ont été également rapportées chez les patients traités avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 pendant les essais cliniques (fréquence inconnue).

Autres données de sécurité :

Hémorragie intracrânienne :

Un petit nombre de patients traités par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 a présenté une hémorragie intracrânienne. Le lien de causalité entre ces événements et le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 n'a encore été établi avec certitude (voir section 4.4.).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D.4 du PUT).

4.9. Surdosage

En cas de surexposition aux rayonnements lors de l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, la dose absorbée par le patient doit être réduite en favorisant autant que possible la décroissance du radionucléide de l'organisme par des mictions fréquentes ou par une diurèse forcée et par une hydratation renforcée pendant les premières heures qui suivent l'administration. Il est utile d'estimer la dose efficace qui en résulte.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

Le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 a une haute affinité pour l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA). Il se lie aux cellules des adénocarcinomes prostatiques qui, généralement, surexpriment le PSMA. La liaison du ligand de haute affinité à la protéine PSMA conduit à une internalisation et à une rétention du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans la cellule, qui provoque des dommages à l'ADN, simple et/ou double brin, dans la cellule ciblée ainsi que dans les cellules tumorales environnantes (phénomène du feu croisé).

Le lutécium-177 (¹⁷⁷Lu) est un radionucléide émetteur β- avec un parcours maximum dans les tissus de 2,2 mm (parcours moyen de 0,67 mm), ce qui est suffisant pour tuer les cellules tumorales cibles tout en ayant un effet limité sur les cellules voisines saines.

Efficacité et sécurité clinique

La synergie de l'expression sélective et du mécanisme d'internalisation permettent une réduction des effets au niveau des tissus sains et par conséquent de la toxicité. La radioactivité est ainsi principalement localisée au niveau des lésions cancéreuses.

L'efficacité et la tolérance du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 chez les patients atteints d'un cancer de la prostate en progression, métastatique, résistant à la castration, surexprimant le PSMA et qui avaient été traités par inhibition de la voie des récepteurs androgènes (RA) et chimiothérapie à base de taxane ont été établies dans VISION, une étude de phase III randomisée, multicentrique et ouverte.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Sans objet

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 est de 22L, compatible avec l'espace extracellulaire.

Biotransformation

Après administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, l'analyse d'échantillons de sang et d'urine jusqu'à 24 heures après injection a montré un seul pic de radioactivité correspondant au [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 non métabolisé. Aucun autre pic n'a été observé.

Élimination

Le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 montre une clairance sanguine bi-exponentielle de 4h à 95h et une élimination rénale rapide. Le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 est excrété majoritairement dans l'urine avec 50% de l'activité administrée excrétée dans les 24 à 48h. L'élimination fécale est minime : environ 1 à 5 % de l'activité administrée est excrétée par cette voie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun effet toxicologique n'a été identifié dans les études de sécurité pharmacologique et de toxicité menées sur le rat et le miniporc après administration d'une formulation non radioactive contenant du vipivotide tétraxétan et du lutécium (¹⁷⁵Lu) vipivotide tétraxétan.

Aucune étude de mutagénicité, de cancérogénicité ni de toxicité sur la reproduction/le développement n'a été menée avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, toutefois les radiations ionisantes sont carcinogènes et mutagènes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide acétique, acétate de sodium, acide gentisique, ascorbate sodique, acide diéthylène triamine penta acétique, eau pour préparation injectable.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être associé avec les médicaments mentionnés dans la rubrique 4.5.

6.3. Durée de conservation

5 jours à partir de la date et de l'heure de la calibration.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans le conditionnement d'origine pour protéger des radiations ionisantes (blindage au plomb).

La conservation des médicaments radiopharmaceutiques doit s'effectuer conformément à la réglementation nationale relative aux substances radioactives.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon incolore transparent en verre de type I, fermé avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyle et un scellement en aluminium.

Chaque flacon contient un volume variant de 7,5 à 12,5 mL de solution correspondant à une activité de 7 400 MBq ± 10% à la date et à l'heure de l'administration.

Le flacon est enfermé dans un récipient en plomb assurant le blindage.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

À usage unique seulement.

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un service agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

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

Si, à un moment quelconque lors de la préparation du médicament, l'intégrité de ce récipient et du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'exposition des opérateurs aux rayonnements. Un blindage adéquat est obligatoire.

Pour les instructions sur la préparation du médicament avant administration, voir rubrique 4.4.

Il est conseillé au personnel de santé de limiter le temps de contact rapproché avec les patients auxquels [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 a été injecté. L'utilisation de systèmes de moniteurs pour contrôler les patients est recommandée. Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à minimiser le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs.

L'administration de 7 400 MBq peut induire un risque environnemental significatif.

La contamination environnementale peut concerner la famille proche des patients recevant le traitement ou la population générale selon le niveau d'activité administré. Par conséquent, les règles de radioprotection doivent être respectées (voir rubrique 4.4).

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS

20 RUE DIESEL
01630 SAINT GENIS POUILLY
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 034 0 3 : 30 mL EN FLACON (VERRE)

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

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Des études de dosimétrie ont été menées pour calculer la dose de rayonnement absorbée dans les tissus normaux lors d'un traitement systémique avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Les données disponibles sur le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 chez l'homme proviennent de 106 patients issus de 11 publications sur l'utilisation du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 chez des patients (rapports de cas) et des séries de patients traités sur la base de programmes d'utilisation compassionnelle dans différents pays. Les activités administrées, le temps de suivi, la collecte des données et leur analyse étaient différentes. Une variation inter-patients a également été observée, mais malgré cela, il existe une cohérence générale dans la dose moyenne absorbée par les tissus normaux.

Les études contenant les informations les plus détaillées sur les systèmes d'organes pertinents et les organes cibles potentiels sont présentées dans le tableau 3, où les données de biodistribution détaillées sont disponibles pour 52 patients ([Kratochwil et al, 2016](#); [Yadav et al, 2017a](#); [Kabasakal et al, 2017](#); [Delker et al, 2016](#); [Scarpa et al, 2017](#)).

Tableau 3 – Dose moyenne absorbée de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans certains tissus normaux

| | Nombre de patients | Reins Dose absorbée moyenne Gy/GBq | Glandes salivaires* Dose absorbée moyenne Gy/GBq | Moëlle osseuse Dose absorbée moyenne Gy/GBq |
|--|--------------------|--|--|---|
| Kratochwil et al, 2016 | 4 | 0,75±0,19 | 1,48±0,37 | 0,03±0,01 |
| Yadav et al, 2017a | 26 | 0,991±0,312 | 1,244±0,268 | 0,048±0,059 |
| Kabasakal et al, 2017 | 7 | 0,82±0,25 | 1,90±1,19 | 0,03±0,008 |
| Delker et al, 2016 | 5 | 0,6±0,19 | 1,4±0,53 | 0,012±0,0524 |
| Scarpa et al, 2017 | 10 | 0,600±0,362 | 0,498±0,146 | 0,042±0,028 |
| Moyenne | | 0,75 | 1,30 | 0,032 |

*Rapportés comme les glandes sous-maxillaires ou parotides

Les doses absorbées par les organes, calculées à l'aide de OLINDA/EXM, sont répertoriées dans le tableau 4 à partir d'une étude de dosimétrie représentative avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ([Scarpa et al, 2017](#)).

Tableau 4 – Dose absorbée de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 par organe

| Organes | Dose absorbée par organe (Gy/GBq) (n = 10) | |
|-----------------------------------|---|------------|
| | Moyenne | Ecart-type |
| Paroi de la vésicule biliaire | 0,048 | 0,040 |
| Paroi inférieure du gros intestin | 0,041 | 0,027 |
| Intestin grêle | 0,072 | 0,099 |
| Paroi supérieure du gros intestin | 0,043 | 0,029 |
| Reins | 0,600 | 0,362 |
| Glandes lacrymales | 1,006 | 0,690 |
| Foie | 0,116 | 0,058 |
| Pancréas | 0,045 | 0,032 |
| Glandes parotides | 0,561 | 0,248 |
| Mœlle épinière | 0,042 | 0,028 |
| Cellules ostéogéniques | 0,137 | 0,117 |
| Rate | 0,123 | 0,092 |
| Glandes sous-maxillaires | 0,498 | 0,146 |
| Paroi de la vessie | 0,222 | 0,185 |
| Dose efficace mSv/MBq | 0,078 | 0,070 |

La dose de rayonnement reçue par des organes spécifiques, qui ne sont pas nécessairement des organes ciblés par la thérapie, peut être significativement influencée par des modifications physiopathologiques induites par le processus pathologique. Ceci doit être pris en compte lors de l'utilisation de ces informations.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Contrôles qualité :

La solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant utilisation pour vérifier l'absence de dommage ou de contamination. Elle ne doit être utilisée qu'en l'absence de particules libres dans la solution. L'inspection visuelle de la solution doit être effectuée derrière un écran blindé à des fins de radioprotection. Le flacon ne doit pas être ouvert.

Si, à un moment quelconque lors de la préparation de ce médicament, l'intégrité de ce flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

La quantité de radioactivité dans le flacon doit être mesurée avant l'administration afin de pouvoir confirmer que la quantité réelle de radioactivité qui sera administrée est identique à la quantité prévue au moment de l'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (voir rubrique 6.6).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux médecins spécialistes en médecine nucléaire.