

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pluvicto 1 000 MBq/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție conține vipivotidă tetraxetan de lutețiu 1 000 MBq de (¹⁷⁷Lu) la data și ora calibrării.

Nivelul total de radioactivitate pe flacon cu doză unică este de 7 400 MBq $\pm$ 10% la ora și data administrării. Dată fiind activitatea volumetrică fixă de 1 000 MBq/ml la ora și data calibrării, volumul de soluție din flacon poate varia între 7,5 ml și 12,5 ml pentru a furniza nivelul necesar de radioactivitate la ora și data administrării.

Caracteristici fizice

Lutețiu-177 se descompune în hafniu-177 stabil, cu un timp de înjumătățire fizic de 6,647 zile prin emiterea de radiații beta-minus, cu un nivel maxim de energie de 0,498 MeV (79%) și radiații cu fotoni (γ) de 0,208 MeV (11%) și 0,113 MeV (6,4%).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține până la 0,312 mmol (7,1 mg) de sodiu. Fiecare flacon conține sodiu până la 88,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galben deschis, pH: 4,5 până la 7,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pluvicto în combinație cu terapia de privare de androgeni (TPA) cu sau fără inhibarea căii receptorilor androgeni (RA) este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer prostatic progresiv, rezistent la castrare, în stadiu metastatic (mCRPC), cu antigen de membrană specific prostatei (PSMA) tratați cu chimioterapie pentru inhibarea căii RA și pe bază de taxani (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Instrucțiuni importante de siguranță

Pluvicto trebuie administrat doar de persoane autorizate să manipuleze medicamente radiofarmaceutice, în structuri ce pot oferi servicii medicale de specialitate (vezi pct. 6.6) și după evaluarea pacientului de către un medic specializat.

Medicamentele radiofarmaceutice, inclusiv Pluvicto, trebuie utilizate de către profesioniști din domeniul sănătății și sub controlul acestora, care sunt calificați prin instruire specifică și care au experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice, și ale căror experiență și instruire au fost aprobate de agenția guvernamentală competentă, autorizată să licențieze utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.

Identificarea pacienților

Pacienții trebuie identificați pentru tratament pe baza investigațiilor de imagistică medicală PSMA.

Doze

Schema recomandată de tratament cu Pluvicto este de 7 400 MBq administrat intravenos, la intervale de 6 săptămâni (± 1 săptămână) până la un total de 6 doze dacă nu există progresia bolii sau apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Castrarea medicală cu analog al hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH) trebuie continuată pe durata tratamentului la pacienții care nu sunt castrați chirurgical.

Monitorizarea tratamentului

Analizele de laborator trebuie să fie efectuate înainte și în timpul tratamentului cu Pluvicto. Este posibil ca dozarea să trebuiască să fie modificată pe baza rezultatelor analizelor (vezi Tabelul 1).

- Hematologie (hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de neutrofile, număr de trombocite)
- Funcția renală (creatinemie serică, clearance-ul calculat al creatininei [CLcr])
- Funcția hepatică (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, fosfatază alcalină, albuminemia serică, bilirubinemie totală)

Modificarea dozei determinate de apariția reacțiilor adverse

Modificările recomandate ale dozei de Pluvicto pentru reacții adverse sunt furnizate în Tabelul 1.

Tratarea reacțiilor adverse severe sau intolerabile pot necesita întreruperea temporară a dozei (prelungirea intervalului de administrare a dozei cu 4 săptămâni de la 6 săptămâni până la 10 săptămâni), scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu Pluvicto. Dacă o întârziere a tratamentului cauzată de o reacție adversă persistă timp de >4 săptămâni, tratamentul cu Pluvicto trebuie întrerupt definitiv. Doza de Pluvicto poate fi redusă cu 20% o dată; doza nu trebuie crescută din nou. Dacă un pacient prezintă în continuare reacții adverse care ar necesita o reducere suplimentară a dozei, tratamentul cu Pluvicto trebuie întrerupt.

Tabelul 1 Modificări recomandate ale dozei de Pluvicto determinate de apariția reacțiilor adverse

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea dozei
Xerostomie	Grad 3	Se reduce doza de Pluvicto cu 20%.
Toxicitate gastro-intestinală	Grad ≥ 3 (incompatibil cu intervenția medicală)	Se oprește administrarea Pluvicto până la revenirea la grad 2 sau la valoarea inițială. Se reduce doza de Pluvicto cu 20%.
Anemie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, pancitopenie	Grad 2	Se oprește administrarea Pluvicto până la revenirea la grad 1 sau la valoarea inițială. Se abordează după cum se consideră că este adecvat. Este permisă utilizarea factorilor de creștere, dar administrarea trebuie oprită odată cu revenirea la grad 1 sau la valoarea inițială. Se recomandă verificarea valorilor hematinice (fier, B12 și folat) și administrarea de suplimente alimentare. Pot fi administrate transfuzii, după cum este clinic indicat.
	Grad ≥ 3	Se oprește administrarea Pluvicto până la revenirea la grad 1 sau la valoarea inițială. Se reduce doza de Pluvicto cu 20%.
Toxicitate renală	Definită ca: - Creștere confirmată a creatininemiei serice (grad ≥ 2) - CLcr confirmată < 50 ml/minut; calculată folosind formula Cockcroft-Gault cu greutatea corporală reală	Se oprește administrarea Pluvicto până la ameliorare.
	Definită ca: - Creștere confirmată $\geq 40\%$ față de valoarea inițială a creatininei serice - și - Scădere confirmată $> 40\%$ față de CLcr inițială; calculată folosind formula Cockcroft-Gault cu greutatea corporală reală	Se oprește administrarea Pluvicto până la ameliorare sau revenirea la valoarea inițială. Se reduce doza de Pluvicto cu 20%.
	Toxicitate renală recurentă (grad ≥ 3)	Se întrerupe permanent administrarea Pluvicto.
Compresia măduvei spinării	Oricare	Se oprește administrarea Pluvicto până la tratarea adecvată a compresiei și până la stabilizarea oricăror sechele neurologice și a status-ului de performanță ECOG.
Fractură la nivelul oaselor mari	Oricare	Se oprește administrarea Pluvicto până la stabilizarea/tratarea adecvată a fracturii și status-ului de performanță ECOG.

Fatigabilitate	Grad ≥ 3	Se oprește administrarea Pluvicto până la revenirea la grad 2 sau valoarea inițială.
Anomalii electrolitice și metabolice	Grad ≥ 2	Se oprește administrarea Pluvicto până la revenirea la grad 1 sau valoarea inițială.
Toxicitate non-hematologică (semnificativă clinic, neindicată altfel)	Grad ≥ 2	Se oprește administrarea Pluvicto până la revenirea la grad 1 sau valoarea inițială.
Creșterea valorilor AST sau ALT	AST sau ALT >5 ori LSN în absența metastazelor hepatice	Înterupeți definitiv Pluvicto.
Abrevieri: CLcr, clearance-ul creatininei; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AST, aspartat aminotransferază; ALT, alaninaminotransferază; LSN, limita superioară a normalului. Gradare conform Criteriilor Comune Terminologice actuale pentru Evenimente Adverse (CTCAE). ^a Aceleași praguri sunt aplicabile și valorilor inițiale la momentul inițierii tratamentului cu Pluvicto.		

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată cu CLcr ≥ 50 ml/minut conform formulei Cockcroft-Gault. Nu se recomandă tratamentul cu Pluvicto la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu CLcr <50 ml/minut sau cu boală renală în stadiu terminal deoarece profilul farmacocinetic și siguranța Pluvicto nu au fost studiate la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Pluvicto nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Pluvicto nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația cancer prostatic cu expresarea PSMA.

Mod de administrare

Pluvicto este o soluție injectabilă/perfuzabilă, gata de utilizare, doar pentru o singură utilizare.

Instrucțiuni pentru administrare

Doza recomandată de Pluvicto poate fi administrată intravenos sub formă de injecție, utilizând o seringă de unică folosință, prevăzută cu ecranare pentru seringă (cu sau fără pompă), sub formă de perfuzie utilizând metoda gravitației (cu sau fără pompă de perfuzare) sau sub formă de perfuzie utilizând flaconul (cu pompă peristaltică de perfuzare).

O doză redusă de Pluvicto trebuie administrată utilizând metoda seringii (cu sau fără pompă) sau metoda flaconului (cu pompă peristaltică de perfuzare). Nu se recomandă utilizarea metodei gravitației pentru a administra o doză redusă de Pluvicto deoarece aceasta poate duce la administrarea unui volum incorrect de Pluvicto dacă doza nu este ajustată înainte de administrare.

Înainte de administrare, se spală cateterul intravenos utilizat exclusiv pentru administrarea Pluvicto cu ≥ 10 ml de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă pentru a asigura permeabilitatea și a reduce la minimum riscul de extravazare. Cazurile de extravazare trebuie tratate conform recomandărilor instituționale. Pacienții trebuie sfătuiți să se hidrateze bine și să urineze frecvent înainte și după administrarea Pluvicto (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind modul de preparare și metode de administrare intravenoasă, vezi pct. 12.

Pentru pregătirea pacientului, vezi pct. 4.4.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Justificare individuală privind raportul beneficiu/risc

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie să poată fi justificată de beneficiul probabil. În fiecare caz, activitatea administrată trebuie să fie cât mai redusă posibil pentru a se obține efectul terapeutic necesar.

Risc asociat expunerii la radiații

Pluvicto contribuie la expunerea generală, cumulată, pe termen lung, a pacientului. Expunerea cumulată, pe termen lung, la radiații este asociată cu un risc crescut de cancer.

Trebuie redusă la minimum expunerea la radiații a pacienților, personalului medical și persoanelor care locuiesc la același domiciliu, în timpul și după tratamentul cu Pluvicto conform bunelor practici instituționale privind radiațiile, procedurilor de abordare a pacienților și instrucțiunilor pentru pacient privind protecția ulterioară, la domiciliu, împotriva radiațiilor.

Pregătirea pacientului

Pacienții trebuie încurajați să crească consumul de lichide și să urineze cât mai des posibil pentru a reduce iradierea vezicii urinare, mai ales după niveluri crescute de activitate, de exemplu, terapie cu radionuclizi.

După procedură

Înainte de eliberarea pacientului, medicul de medicină nucleară sau profesionistul din domeniul sănătății trebuie să explice măsurile de precauție pe care pacientul trebuie să le ia pentru a reduce la minimum expunerea altor persoane la acestea.

După fiecare administrare a Pluvicto, pot fi avute în vedere următoarele recomandări generale pentru pacienți, împreună cu proceduri și reglementări naționale, locale și instituționale.

- Se limitează contactul apropiat (mai puțin de 1 metru) cu alte persoane din gospodărie, timp de 2 zile sau cu copiii și femeile gravide timp de 7 zile.
- Se evită activitatea sexuală timp de 7 zile.
- Se doarme într-un dormitor separat de celelalte persoane din gospodărie timp de 3 zile, de copii timp de 7 zile sau de femei gravide timp de 15 zile.

Mielosupresie

În studiul VISION, mielosupresia, inclusiv cazuri fatale, a apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus asistență standard optimă (ASO) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ASO în monoterapie (vezi pct. 4.8).

Analizele hematologice de laborator, inclusiv hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de neutrofile și număr de trombocite, trebuie efectuate înaintea și în timpul tratamentului cu Pluvicto. Administrarea Pluvicto trebuie oprită, doza trebuie redusă sau întreruptă definitiv și pacienții trebuie tratați clinic după cum se consideră necesar, pe baza severității mielosupresiei (vezi pct. 4.2).

Toxicitate renală

În studiul VISION, toxicitatea renală a apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ASO în monoterapie (vezi pct. 4.8).

Înainte și după administrarea Pluvicto, pacienții trebuie încurajați să crească consumul de lichide orale și să urineze cât mai des posibil, mai ales după niveluri mari de activitate, de exemplu, terapie cu radionuclizi. Analizele de laborator privind funcția renală, inclusiv creatininemie serică și CLcr calculată, trebuie efectuate înainte și după tratamentul cu Pluvicto. Administrarea Pluvicto trebuie întreruptă, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv în funcție de severitatea toxicității renale (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală/hepatică

Este necesară o atenție specială a raportului beneficiu-risc la acești pacienți, dat fiind că este posibilă o expunere crescută la radiații.

Se anticipează că expunerea (ASC) la vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) va crește proporțional cu gradul de insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență ușoară sau moderată pot prezenta un risc mai mare de apariție a toxicității. Funcția renală și reacțiile adverse trebuie monitorizate frecvent la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu Pluvicto nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu CLcr inițial <50 ml/minut sau boală renală în stadiu terminal.

Fertilitate

Radiațiile vipivotidei tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) pot avea efecte toxice asupra gonadelor și spermatogenezei la bărbați. Doza cumulată recomandată de 44400 MBq de Pluvicto determină o doză absorbită de radiații la nivel testicular situată în intervalul în care Pluvicto poate duce la infertilitate. Se recomandă un consult genetic dacă pacientul dorește să procreze după tratament. Poate fi discutată crioprezervarea spermei ca opțiune pentru pacienții de sex masculin înaintea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Contracepția la bărbați

În timpul tratamentului cu Pluvicto și timp de 14 săptămâni după ultima doză pacienților de sex masculin li se recomandă să nu procreze și să utilizeze prezervativul pentru contact sexual (vezi pct. 4.6).

Avertizări specifice

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu până la 3,9 mmol (88,75 mg) per flacon, echivalent cu 4,4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Precauții cu privire la pericolul la adresa mediului înconjurător, vezi pct. 6.6.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii clinice privind interacțiunile dintre medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați

Date fiind efectele posibile asupra spermatogenezei asociate radiațiilor cu vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu), pacienților de sex masculin li se recomandă să nu procreeze și să utilizeze prezervativul pentru contactul sexual în timpul tratamentului cu Pluvicto și timp de 14 săptămâni de la ultima doză (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Pluvicto nu este indicat pentru utilizare la femei. Nu au fost efectuate studii la animale, care să utilizeze vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) pentru a evalua efectul acestuia asupra funcției de reproducere la femei și asupra dezvoltării embriofetale. Totuși, toate medicamentele radiofarmaceutice, inclusiv Pluvicto, pot afecta negativ fătul când se administrează femeii gravide.

Alăptarea

Pluvicto nu este indicat pentru utilizare la femei. Nu există date privind prezența vipivotidei tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) în laptele matern sau efectele acestuia asupra nou-născutului alăptat/copilului mic sau secreției de lapte.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii care să determine efectele vipivotidei tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) asupra fertilității. Radiațiile de vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) pot avea efecte toxice asupra gonadelor și spermatogenezei la bărbați. Doza cumulată recomandată de 44 400 MBq de Pluvicto duce la o doză absorbită de radiații la nivel testicular în intervalul în care Pluvicto poate determina infertilitate. Se recomandă un consult genetic dacă pacientul dorește să procreeze după tratament. Poate fi discutată crioprezervarea spermei ca opțiune după tratament pentru pacienții de sex bărbătesc (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pluvicto poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Dacă nu se indică altceva, frecvența reacțiilor adverse enumerate se bazează pe datele din studiul VISION în care la 529 pacienți s-a administrat cel puțin o doză de 7 400 MBq (numărul median de doze a fost cinci).

Cele mai frecvente reacții adverse includ: oboseală (43,1%), xerostomie (39,3%), greață (35,3%), anemie (31,8%), apetit alimentar scăzut (21,2%) și constipație (20,2%). Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 până la 4 includ: anemie (12,9%), trombocitopenie (7,9%), limfopenie (7,8%) și oboseală (5,9%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse (Tabelul 2) sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. În plus, categoria corespondentă de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 2 Reacții adverse care apar la o incidență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO comparativ cu ASO în monoterapie în studiul VISION^a

Aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Categoria de frecvență	Toate gradele n (%)	Gradele 3 - 4 ^b n (%)
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Foarte frecvente	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombocitopenie	Foarte frecvente	91 (17,2)	42 (7,9)
Leucopenie ^c	Foarte frecvente	83 (15,7)	22 (4,2)
Limfopenie	Foarte frecvente	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancitopenie ^d	Frecvente	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeli	Frecvente	44 (8,3)	5 (0,9)
Cefalee	Frecvente	37 (7,0)	4 (0,8)
Disgeuzie ^e	Frecvente	37 (7,0)	0 (0,0)
Tulburări oculare			
Xeroftalmie	Frecvente	16 (3,0)	0 (0,0)
Tulburări acustice și vestibulare			
Vertij	Frecvente	11 (2,1)	0 (0,0)
Tulburări gastro-intestinale			
Xerostomie ^f	Foarte frecvente	208 (39,3)	0 (0,0)
Greață	Foarte frecvente	187 (35,3)	7 (1,3)
Constipație	Foarte frecvente	107 (20,2)	6 (1,1)
Vărsături ^g	Foarte frecvente	101 (19,1)	5 (0,9)
Diaree	Foarte frecvente	100 (18,9)	4 (0,8)
Durere abdominală ^h	Foarte frecvente	59 (11,2)	6 (1,1)
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Infecție a căilor urinare ⁱ	Foarte frecvente	61 (11,5)	20 (3,8)
Afectare renală acută ^j	Frecvente	45 (8,5)	17 (3,2)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Oboseală	Foarte frecvente	228 (43,1)	31 (5,9)
Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente	112 (21,2)	10 (1,9)
Scădere în greutate	Foarte frecvente	57 (10,8)	2 (0,4)
Edem periferic ^k	Frecvente	52 (9,8)	2 (0,4)
Pirexie	Frecvente	36 (6,8)	2 (0,4)

Abreviere: ASO, asistență standard optimă.

^a Criterii terminologice privind frecvența ale National Cancer Institute pentru evenimentele adverse (NCI CTCAE) Versiunea 5.0.

^b Include doar reacții adverse de gradele 3 - 4, cu excepția pancitopeniei. Pancitopenia de gradul 5 (fatală) a fost raportată la 2 pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO.

^c Leucopenia include leucopenie și neutropenie.

^d Pancitopenia include pancitopenie și bicitopenie.

^e Disgeuzia include disgeuzie și tulburări ale gustului.

^f Xerostomia include xerostomie, aptialism și senzație de gât uscat.

^g Vărsăturile includ vărsături și eructații.

^h Durerea abdominală include durere abdominală, durere abdominală în etajul superior, disconfort abdominal, disconfort abdominal în etajul inferior, senzație de durere abdominală și durere gastro-intestinală.

ⁱ Infecția căilor urinare include infecție a căilor urinare, cistită și cistită bacteriană.

^j Afectarea renală acută include creatininemie crescută, afectare renală acută, insuficiență renală și valori crescute ale azotului din sânge.

^k Edemul periferic include edem periferic, retenție lichidiană și supraîncărcare lichidiană.

Descrierea anumitor reacții adverse

Mielosupresie

În studiul VISION, mielosupresia a apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ASO în monoterapie (toate gradele/grad ≥ 3): anemie (31,8%/12,9%) față de (13,2%/4,9%); trombocitopenie (17,2%/7,9%) față de (4,4%/1,0%); leucopenie (12,5%/2,5%) față de (2,0%/0,5%); limfopenie (14,2%/7,8%) față de (3,9%/0,5%); neutropenie (8,5%/3,4%) față de (1,5%/0,5%); pancitopenie (1,5%/1,1%) față de (0%/0%), inclusiv două evenimente fatale de pancitopenie la pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO; și bicitopenie (0,2%/0,2%) față de (0%/0%).

Reacțiile adverse de mielosupresie care au condus la întreruperea definitivă a administrării la $\geq 0,5\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO au inclus: anemie (2,8%), trombocitopenie (2,8%), leucopenie (1,3%), neutropenie (0,8%) și pancitopenie (0,6%). Reacțiile adverse de mielosupresie care au dus la întreruperea administrării/reduceri ale dozei la $\geq 0,5\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO au inclus: anemie (5,1%/1,3%), trombocitopenie (3,6%/1,9%), leucopenie (1,5%/0,6%) și neutropenie (0,8%/0,6%).

Toxicitate renală

În studiul VISION, toxicitatea renală a apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ASO în monoterapie (toate gradele/gradele 3 - 4): valori crescute ale creatininemiei (5,3%/0,2%) față de (2,4%/0,5%); afectare renală acută (3,6%/3,0%) față de (3,9%/2,4%); insuficiență renală (0,2%/0%) față de (0%/0%); și valori crescute ale ureei în sânge (0,2%/0%) față de (0%/0%).

Reacțiile adverse renale care au dus la întreruperea definitivă a administrării la $\geq 0,2\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO au inclus: valori crescute ale creatininemiei (0,2%). Reacțiile adverse renale care au dus la întreruperi ale administrării dozei/reduceri ale dozei la $\geq 0,2\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO au inclus: valori crescute ale creatininemiei (0,2%/0,4%) și afectare renală acută (0,2%/0%),

A doua malignitate primară

Expunerea la radiații ionizante este asociată cu inducerea neoplaziilor și cu un potențial de dezvoltare a malformațiilor congenitale. Doza de radiații care rezultă din expunerea terapeutică poate duce la o incidență mai mare a cancerului și mutațiilor. În toate cazurile, este necesar să se asigure că riscurile asociate radiațiilor sunt inferioare bolii în sine. Deoarece Pluvicto contribuie la expunerea generală pe termen lung a pacientului la radiații, care este asociată cu un risc crescut de cancer (vezi pct. 4.4), nu poate fi exclus un risc potențial de apariție a unei a doua malignități primare pentru medicamentele radiofarmaceutice precum Pluvicto. La momentul analizei primare VISION (datat 27 ianuarie 2021), cazurile de carcinom cu celule scuamoase (4 pacienți; 0,8%) și carcinom bazocelular, melanom malign și carcinom cu celule scuamoase ale pielii (1 pacient fiecare; 0,2% fiecare) au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat Pluvicto plus ASO.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Appendix V](#).

4.9 Supradozaj

În cazul administrării unei supradoze de radiații cu Pluvicto, doza absorbită de pacient trebuie redusă, crescând eliminarea radionuclidului din organism prin micturiție frecventă sau diureză forțată și urinare frecventă. Poate fi util să se estimeze doza efectivă care a fost aplicată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Radiofarmaceutice terapeutice, alte radiofarmaceutice terapeutice, codul ATC: V10XX05

Mecanism de acțiune

Jumătatea activă a Pluvicto este radionuclidul lutețiu-177 care este cuplat cu un ligand cu moleculă mică care țintește și se leagă cu mare afinitate la PSMA, o proteină transmembranară care este exprimată la un nivel crescut în cancerul de prostată, inclusiv mCRPC. La legarea Pluvicto la celulele canceroase care exprimă PSMA, emisiile beta-minus din lutețiu-177 furnizează radiațiile terapeutice în celula-țintă precum și la cele adiacente și induce deteriorarea ADN care poate duce la apoptoză celulară.

Efecte farmacodinamice

Vipivotidă Tetraxetan nemarcată radioactiv nu are activitate farmacodinamică.

Eficacitate și siguranță clinică

VISION

Eficacitatea Pluvicto la pacienții cu mCRPC progresiv, cu PSMA, a fost evaluată în VISION, un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază III. Opt sute treizeci și unu (N=831) de pacienți adulți au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fie Pluvicto 7 400 MBq la intervale de 6 săptămâni, cu un total de 6 doze, plus asistență standard optimă (ASO) (N=551), fie ASO în monoterapie (N=280). Pacienții cărora li s-au administrat 4 doze de Pluvicto au fost reevaluați pentru a se înregistra dovezi de răspuns, semne ale bolii reziduale și tolerabilitate putând să li se administreze până la 2 doze suplimentare, la latitudinea medicului.

Pentru a menține statusul de castrare, toți pacienții au continuat administrarea analogului GnRH sau li s-a efectuat anterior orhiectomie bilaterală. Pacienții eligibili au trebuit să prezinte mCRPC progresivă, cu SPMA, cu status al performanței Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (PS) de 0 până la 2, minimum o leziune metastatică la investigațiile de tomografie computerizată (CT), imagistică cu rezonanță magnetică (RMN) sau imagistică cu scanare osoasă și funcție adecvată renală, hepatică și hematologică.

De asemenea, pacienții eligibili trebuiau să fi primit minimum un inhibitor al căii AR, cum este acetatul de abirateronă sau enzalutamid, și 1 sau 2 scheme anterioare de chimioterapie pe bază de taxan (cu o schemă definită ca expunerea minimă la 2 cicluri de taxan). Pacienții tratați cu minimum 1 schemă anterioară de chimioterapie pe bază de taxan au fost eligibili dacă pacientul nu a dorit să efectueze a doua schemă sau medicul a considerat pacientul incompatibil cu a doua schemă. Nu au fost eligibili pentru studiu pacienții cu metastaze simptomatice instabile la nivelul sistemului nervos central sau compresie simptomatică sau iminentă clinic/radiologic a măduvei spinării. Pacienții au efectuat o investigație tomografică cu emisie de pozitroni (PET), cu gozetotidă de Galiu (⁶⁸Ga) pentru a se evalua expresarea PSMA la nivelul leziunilor, definită prin criterii centrale. Pacienții eligibili au trebuit să aibă mCRPC, cu PSMA, definit ca având cel puțin o leziune tumorală cu captarea de gozetotidă de Galiu (⁶⁸Ga) mai mare decât la nivelul unui ficat sănătos. Au fost excluși pacienții ale căror leziuni care au depășit criteriile privind dimensiunea în axa scurtă (organe ≥ 1 cm, ganglioni limfatici $\geq 2,5$ cm, oase [componenta de țesut moale] ≥ 1 cm) au prezentat captare mai mică sau egală cu captarea la nivelul unui ficat sănătos.

ASO administrată la latitudinea medicului a inclus: măsuri de susținere, inclusiv tratamentul durerii, hidratare, transfuzii sanguine etc.; ketoconazol; radioterapie (inclusiv forma „seeded” sau orice radioterapie cu rază externă [inclusiv radioterapie stereotactică și rază externă paliativă]) la nivelul țintelor localizate în cancerul prostatic; agenți cu țintă osoasă, inclusiv acid zoledronic, denosumab și orice bisfosfonați; agenți cu reducere a androgenilor, inclusiv analogi GnRH, orice corticosteroid și 5-alpha reductaze; inhibitori ai căii AR. ASO a exclus agenți de investigație, chimioterapie cu citotoxice, imunoterapie, alți radioizotopi sistemici și tratament cu radioterapie administrată pe o jumătate de corp.

Pacienții au continuat tratamentul randomizat până la apariția progresiei tumorale (pe baza evaluării investigatorului conform criteriilor Grupului de lucru 3 privind cancerul prostatic [PCWG3]), un nivel inacceptabil de toxicitate, utilizarea unui tratament contraindicat, non-complianță sau oprirea administrării sau absența beneficiului clinic.

Obiectivele finale principale privind eficacitatea au fost supraviețuirea generală (SG) și supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr) determinată conform revizuirii centrale independente în regim orb (BICR) și criteriilor PCWG3. Printre obiectivele finale secundare privind eficacitatea se numără rata generală de răspuns (RGR) determinată conform BICR și Criteriilor pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide/Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 și timpul până la primul eveniment scheletic simptomatic (ESS) definit ca prima fractură osoasă patologică simptomatică nouă, compresie a măduvei spinării, intervenție chirurgicală ortopedică asociată tumorii, necesitatea radioterapiei pentru atenuarea durerii osoase sau exitus din orice cauză, oricare dintre acestea are loc mai întâi. Au fost efectuate investigații de imagistică radiologică pentru evaluarea tumorii (CT și RMN/imagistică cu substanță de contrast și scanare la nivel osos) la intervale de 8 săptămâni (± 4 zile) de la prima doză, în primele 24 săptămâni (independent de întârzierile de administrare a dozei), apoi la intervale de 12 săptămâni (± 4 zile).

Caracteristicile demografice și inițiale ale bolii au fost echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 71 ani (interval: 40 până la 94 ani); 86,8% pacienți caucazieni; 6,6% pacienți de rasă neagră sau americani de origine africană; 2,4% asiatici; 92,4% au prezentat ECOG PS0-1; 7,6% au prezentat ECOG PS2. Randomizarea a fost stratificată în funcție de valoarea inițială a lactat dehidrogenazei (LDH ≤ 260 UI/l față de >260 UI/l), prezența metastazelor hepatice (da, față de, nu), scor ECOG PS (0 sau 1 față de 2) și includerea unui inhibitor al căii AR ca parte a ASO la momentul randomizării (da, față de, nu). La randomizare, toți pacienții (100,0%) primiseră cel puțin o schemă de chimioterapie pe bază de taxan și 41,2% dintre pacienții primiseră două scheme; 97,1% dintre pacienți primiseră docetaxel și 38,0% dintre pacienți primiseră cabazitaxel. La randomizare, 51,3% dintre pacienți primiseră anterior un inhibitor al căii AR, 41,0% dintre pacienții primiseră 2 și 7,7% dintre pacienți primiseră 3 sau mai mulți. Pe durata tratamentului randomizat, 52,6% dintre pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat Pluvicto plus ASO și 67,8% dintre pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat ASO în monoterapie primiseră minimum un inhibitor al căii AR.

Rezultatele privind eficacitatea pentru VISION sunt prezentate în Tabelul 3 și Figurile 1 și 2. Analizele finale privind SG și SFPr au fost determinate de eveniment și efectuate după 530 decese, respectiv 347 evenimente.

Tabelul 3 Rezultate privind eficacitatea în VISION

Parametri de eficacitate	Pluvicto plus ASO	ASO
Alte obiective finale principale privind eficacitatea		
Supraviețuire generală (SG) ^a	N=551	N=280
Decese, n (%)	343 (62,3%)	187 (66.8%)
Mediană, luni (ÎÎ 95%) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11.3 (9,8; 13,5)
Risc relativ (ÎÎ 95%) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
Valoare p ^d	<0,001	
Supraviețuire fără progresia radiologică a bolii (SFPr) ^{e,f}	N=385	N=196
Evenimente (progresie sau deces), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Progresii radiologice, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Decese, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Mediană, luni (ÎÎ 99,2%) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3.4 (2,4; 4,0)
Risc relativ (ÎÎ 99,2%) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
Valoare p ^d	<0,001	
Obiective principale secundare privind eficacitatea		
Timpul până la primul eveniment scheletic simptomatic (ESS) ^f	N=385	N=196
Evenimente (SSE sau deces), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
SSE, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Decese, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Mediană, luni (ÎÎ 95%) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Risc relativ (ÎÎ 95%) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
Valoare p ^g	<0,001	
Cel mai bun răspuns general (CmBRG)		
Pacienții cu boală evaluabilă la momentul inițial	N=319	N=120
Răspuns complet (RC), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Răspuns parțial (RP), n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Rata generală de răspuns (RGR) ^{h,i}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
Valoare p ^j	<0,001	
Durata răspunsului (DR) ^h		
Mediană, luni (ÎÎ 95%) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

ASO: Asistența standard optimă; ÎÎ: Interval de încredere; NE: Neevaluabil; BICR: Blinded independent central review/Revizuire centrală individuală în regim orb; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3/Grupul de lucru 3 pentru cancerul de prostată; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors/Criterii de evaluare a răspunsului în tumorile solide.

^a Analizat pe baza intenției de tratare (ITT) la toți pacienții randomizați.

^b Pe baza estimării Kaplan-Meier.

^c Risc relativ bazat pe modelul stratificat Cox PH. Risc relativ <1 favorizează Pluvicto plus ASO.

^d Valoare p unilaterală, bazată pe test stratificat log-rank.

^e Prin BICR conform criteriilor PCWG3. Analiza primară a SFPr a inclus timpii de cenzura pentru pacienții care aveau ≥2 evaluări tumorale consecutive omise chiar înainte de progresie sau deces. Rezultatele pentru SFPr au fost consistente cu și fără evaluarea timpilor de cenzură omiși.

^f Analizat pe bază ITT la toți pacienții randomizați sau după data de 05 martie 2019, când au fost implementate acțiuni pentru a minimiza excluderea timpurie din brațul în care s-a administrat ASO.

^g Valoare p unilaterală, pe bază de test stratificat log-rank.

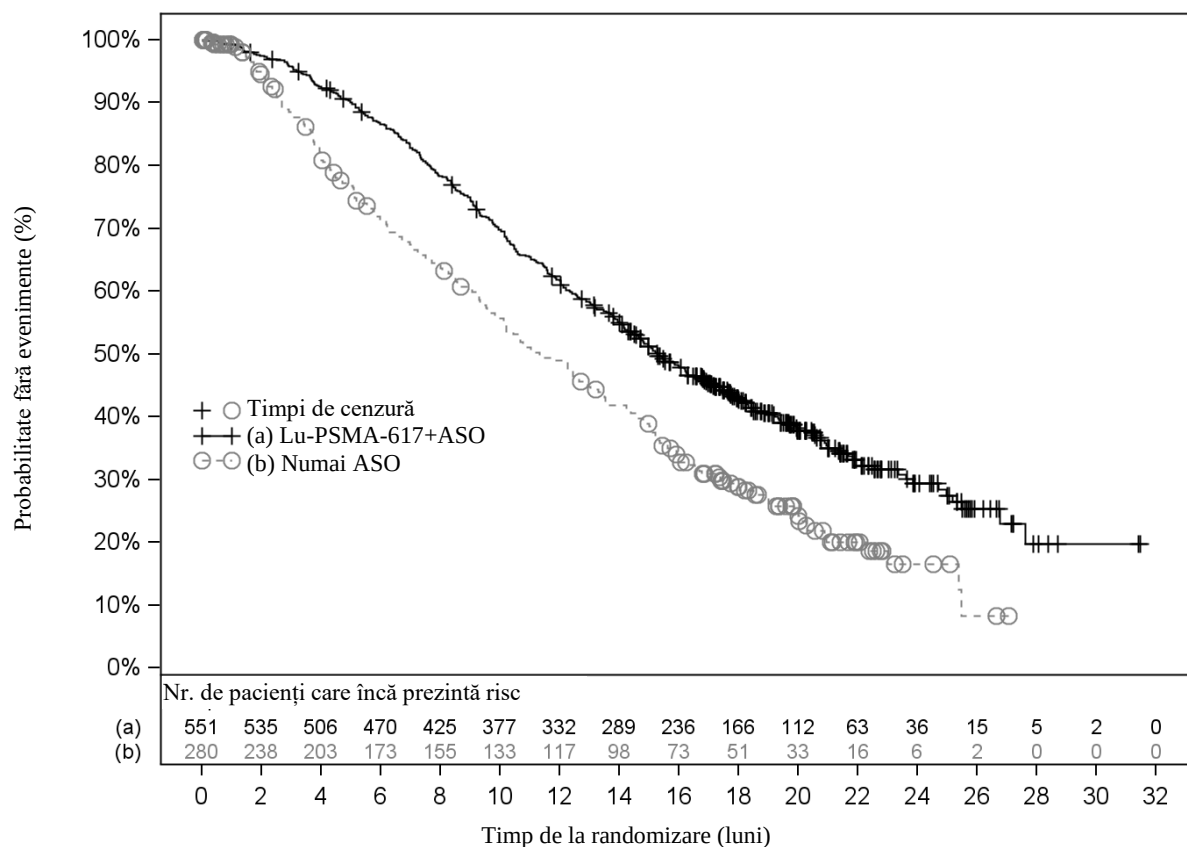
^h Prin BICR conform RECIST v1.1.

ⁱ RGR: RC+RP. Răspuns confirmat pentru RC și RP.

^j Valoare p bilaterală, conform testului stratificat Stratified Wald Chi pătrat.

^k DR mediană în brațul ASO nu a fost de încredere, dat fiind că 1 din cei 2 pacienți care au răspuns au prezentat progresie radiologică sau deces conform RECIST v1.1.

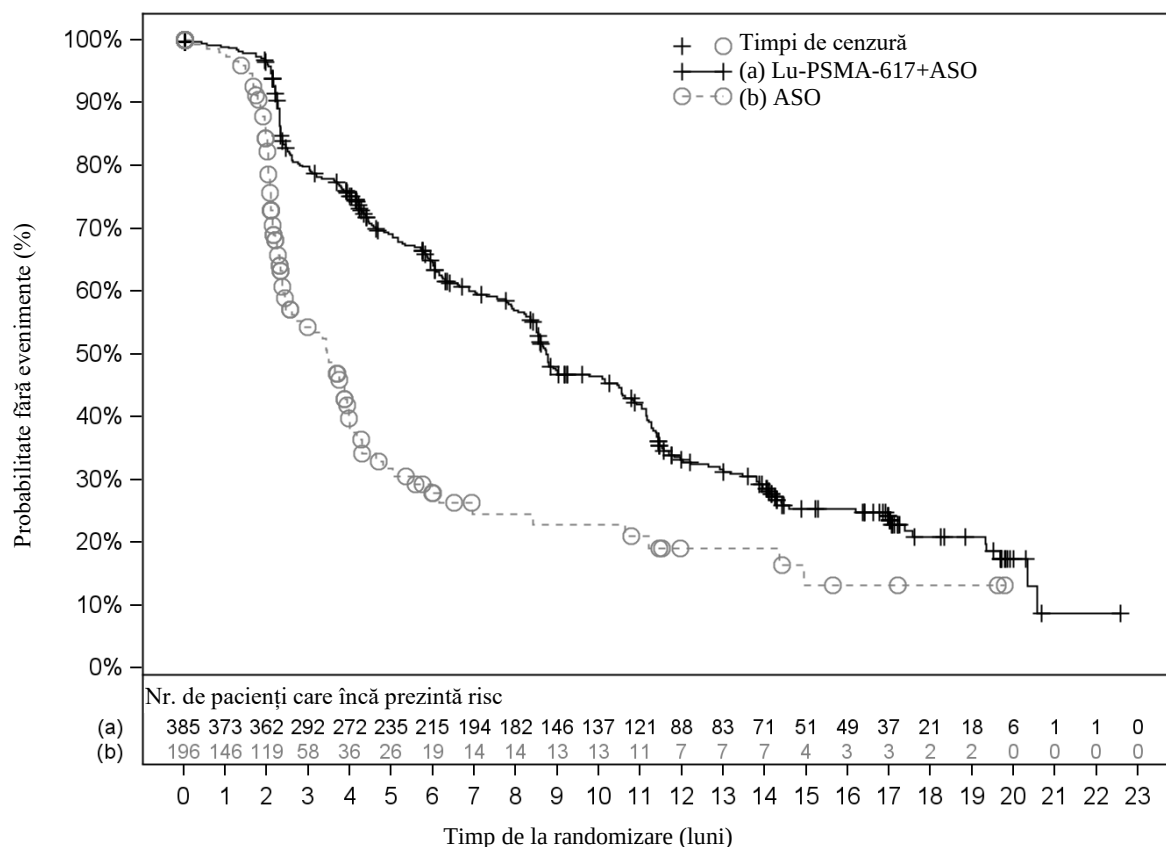
Figura 1 Grafic Kaplan-Meier al SG în studiul VISION



Testul stratificat log-rank și modelul Cox stratificat, utilizând stratificare conform Tehnologiei de răspuns interactiv (IRT), definită după nivelul LDH, prezența metastazelor hepatice, scor ECOG și includerea unui inhibitor al căii AR în ASO la momentul randomizării.

n/N: Număr de evenimente/număr de pacienții în brațul de tratament.

Figura 2 Grafic Kaplan-Meier al rPFS, evaluat de BICR (SFPr) în studiul VISION



Testul stratificat log-rank și modelul Cox stratificat, utilizând stratificare conform IRT, definită după nivelul LDH, prezența metastazelor hepatice, scor ECOG și includerea unui inhibitor al căii AR în ASO la momentul randomizării.

n/N: Număr de evenimente/număr de pacienți în brațul de tratament.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pluvicto la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului prostatic cu exprimarea PSMA (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica vipivotidei tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) a fost caracterizată la 30 pacienți din sub-studiul VISION de fază 3.

Absorbție

Pluvicto este administrat intravenos și este biodisponibil imediat și complet.

Expunerea sanguină medie geometrică (aria de sub curbă [ASC_{inf}]) pentru vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) la doza recomandată este de 52,3 ng.h/ml (coeficient de medie geometrică al variației [CV] 31,4%). Concentrația plasmatică maximă medie geometrică (C_{max}) pentru vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) este de 6,58 ng/ml (CV 43,5%).

Distribuție

Volumul de distribuție medie geometrică (V_z) pentru vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) este de 123 l (CV 78,1%).

Vipivotidă tetraxetan de lutețiu nemarcată și vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) non-radioactivă sunt fiecare legate în proporție de 60% până la 70% legate de proteinele plasmatică la om.

Captarea la nivel de organe

Biodistribuția vipivotidei tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) arată absorbție primară la nivelul glandelor lacrimale, glandelor salivare, rinichilor, peretelui vezicii urinare, ficatului, intestinului subțire și intestinului gros (colon stâng și drept).

Eliminare

Clearance-ul medie geometrică (CL) pentru vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) este de 2,04 l/h (CV 31,5%).

Vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) este eliminat, în principal, pe cale renală.

Timp de înjumătățire plasmatică

Pluvicto arată o eliminare bi-exponențială cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare medie geometrică ($t_{1/2}$) de 41,6 ore (CV 68,8%).

Metabolizare

Vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) nu este metabolizat hepatic sau renal.

Evaluare *in vitro* a potențialului de interacțiune între medicamente

Enzime CYP450

Vipivotidă tetraxetan nu este un substrat al enzimelor citocromului P450 (CYP450). Nu induce citocromul P450 (CYP) 1A2, 2B6 sau 3A4 și nu inhibă citocromul P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4/5 *in vitro*.

Transportori

Vipivotidă tetraxetan nu este *in vitro* un substrat al BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 sau OCT2, și nu este un inhibitor al BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 sau OCT2.

Grupe speciale de pacienți

Efecte ale vârstei și greutatei corporale

Nu au fost identificate efecte clinic semnificative asupra parametrilor farmacocinetici ai vipivotidei tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) pentru următoarele covariante, evaluate la 30 pacienți din studiul VISION de fază III: vârsta (medie: 67 ani; interval: 52 - 80 ani) și masă corporală (medie: 88,8 kg; interval: 63,8 - 143,0 kg).

Insuficiență renală

Expunerea (ASC) vipivotidei tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) a crescut cu 20% la pacienții cu insuficiență renală ușoară comparativ cu funcție renală normală. De asemenea, timpul de înjumătățire a dozei la nivel renal a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la funcție renală normală, respectiv 51 ore față de 37 ore. Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată pot prezenta un risc mai mare de apariție a toxicității (vezi pct. 4.4). Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu $\text{CLcr} < 50 \text{ ml/minut}$ sau boală renală în stadiu terminal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost observate efecte toxicologice în studiile privind farmacologia de siguranță sau toxicitatea dozei unice la șobolan și purcel , cărora li s-a administrat o formulă non-radioactivă conținând vipivotidă tetraxetan nemarcată radioactiv și vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu), sau în studiile privind toxicitatea dozei repetate la șobolan, cărora li s-a administrat vipivotidă tetraxetan nemarcată radioactiv.

Carcinogenitate și mutagenitate

Nu au fost efectuate studii de mutagenitate și carcinogenitate cu vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu); totuși, radiațiile sunt carcinogene și mutagene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic
Acetat de sodiu
Acid gentisic
Ascorbat de sodiu
Acid pentetic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 4.2 și 12.

6.3 Perioada de valabilitate

120 ore (5 zile) de la data și ora calibrării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de radiații ionizante (protecție cu plumb).

Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie făcută în conformitate cu reglementările naționale privind materialele radioactive.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă, incoloră, de tip I, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă din aluminiu.

Fiecare flacon conține un volum de soluție care poate varia între 7,5 ml și 12,5 ml, corespunzând unui nivel de radioactivitate de 7 400 MBq $\pm$ 10% la ora și data administrării.

Flaconul este introdus într-un recipient din plumb pentru protecție împotriva radiațiilor.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Avertizare generală

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie primite, utilizate și administrate doar de către persoane autorizate, în unități clinice speciale. Primirea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea acestora sunt guvernate de reglementări și/sau licențe adecvate emise de organizația oficială competentă.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie preparate într-o manieră care să satisfacă atât cerințele privind siguranța la radiații, cât și calitatea farmaceutică. Trebuie luate măsuri aseptice adecvate.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

Dacă, în orice moment pe durata preparării acestui medicament, este compromisă integritatea recipientului din plumb sau a flaconului, medicamentul nu trebuie utilizat.

Procedurile de administrare trebuie efectuate într-o manieră care să reducă la minimum contaminarea medicamentului și iradierea operatorilor. Este obligatorie protecția adecvată împotriva radiațiilor.

Administrarea medicamentelor radiofarmaceutice are riscuri asociate pentru alte persoane, provenite din radiații externe sau contaminare din vărsare a urinei, vărsăturilor etc. Trebuie luate măsuri de precauție pentru protecție împotriva radiațiilor în conformitate cu reglementările naționale.

Este probabil ca acest medicament să poată avea ca rezultat o doză de radiații relativ mare la majoritatea pacienților. Administrarea Pluvicto poate determina apariția unui pericol semnificativ pentru mediul înconjurător. Acesta poate fi o problemă pentru familia persoanelor care fac tratament sau publicul larg, în funcție de nivelul de activitate administrat. Trebuie luate măsuri adecvate de precauție în conformitate cu reglementările naționale privind activitatea eliminată de pacienți pentru a se evita orice contaminări.

Lutețiu-177 pentru Pluvicto poate fi preparat utilizând două surse diferite de izotopi stabili (fie lutețiu-176, fie yterbiu-176). Lutețiul-177 pentru Pluvicto preparat folosind izotopul stabil lutețiu-176 („transportor adăugat”) necesită atenție specială în ceea ce privește gestionarea deșeurilor, datorită prezenței impurității metastabile de lutețiu-177 (^{177m}Lu) cu durată lungă de viață, având timp de înjumătățire de 160,4 zile. Lutețiu-177 pentru Pluvicto este preparat utilizând yterbiu-176 („fără transportor adăugat”) dacă nu se comunică altceva pe certificatul de eliberare a seriei de medicament. Utilizatorul trebuie să consulte certificatul de eliberare a lotului de medicament furnizat înainte de a utiliza Pluvicto pentru a asigura gestionarea adecvată a deșeurilor.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1703/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

9 decembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11. DOZIMETRIE

Radiațiile specifice organelor specifice, care nu pot fi organele-țintă ale terapiei, pot fi influențate semnificativ de modificările fiziopatologice induse de activitatea bolii. Acest aspect trebuie avut în vedere la utilizarea următoarelor informații.

Dozimetria vipivotidei tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) a fost colectată la 29 pacienți din sub-studiul VISION de fază III pentru a se calcula doza absorbită de radiații la nivelul întregului organism și la nivelul organelor. Deviația medie standard (DS) estimată a dozelor absorbite la nivelul diverselor organe la pacienții adulți cărora li s-a administrat Pluvicto sunt prezentate în Tabelul 4. Organele cu dozele cele mai mari de doze absorbite sunt glandele lacrimale și glandele salivare.

Pătrunderea tisulară maximă a lutețiu-177 este de aproximativ 2 mm și nivelul mediu de pătrundere este de 0,67 mm.

Tabelul 4 Doză estimată absorbită pentru Pluvicto în sub-studiul VISION

	Doză absorbită per unitate de activitate (mGy/MBq) ^a (N=29)		Doză absorbită calculată pentru administrarea 7 400 MBq (Gy) ^a		Doză absorbită calculată pentru 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq activitate cumulată) (Gy) ^a	
Organ	Medie	DS	Medie	DS	Medie	DS
Glande suprarenale	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Creier	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Ochi	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Peretele vezicii biliare	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Peretele cardiac	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Rinichi	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Glande lacrimale	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Colon stâng	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Ficat	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Plămâni	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Esofag	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Celule osteogene	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Pancreas	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Prostată	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Măduvă osoasă roșie	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Rect	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Colon drept	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Glande salivare	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Intestin subțire	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Splină	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Peretele stomacului	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Testicule	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Timus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Tiroidă	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Întreg organismul	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Peretele vezicii urinare	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Doza efectivă ^b	0,120 mSV/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv
^a Dozele absorbite estimate au fost derivate utilizând OLINDA v2.2. Valorile au fost calculate pe baza estimărilor dozimetrice, cu precizie completă, și rotunjite la cifrele relevante.						
^b Derivată conform Publicației 103 a ICRP.						

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Pentru a asigura o gestionare adecvată a deșeurilor, utilizatoru trebuie să consulte certificatul de eliberare a seriei furnizat, înaintea utilizării Pluvicto (vezi pct. 6.6).

Extragerea trebuie efectuată în condiții aseptice. Flacoanele nu trebuie deschise înainte de a dezinfecta dopul, soluția trebuie extrasă prin dop, utilizând seringă pentru doza unică prevăzută cu ecran de protecție adecvat și ac steril de unică folosință sau utilizând un sistem autorizat de administrare automată.

Instrucțiuni de preparare

- Pentru a reduce la minimum expunerea la radiații la manipularea sau administrarea Pluvicto se utilizează o tehnică aseptică și protecție împotriva radiațiilor, folosind pense, după cum este necesar.
- Înainte de administrare, se inspectează vizual flaconul sub un ecran de protecție pentru a se observa eventuale particule și decolorare. Se aruncă flaconul dacă sunt prezente particule și/sau decolorare.
- Soluția Pluvicto nu se injectează direct în nicio altă soluție intravenoasă.
- Cantitatea de radioactivitate administrată pacientului se confirmă cu ajutorul unui dispozitiv de calibrare a dozei corect calibrat adecvat și după administrarea Pluvicto.

Modalități de administrare intravenoasă

Instrucțiuni pentru metoda de administrare cu ajutorul seringii (cu sau fără pompă)

- După dezinfectarea dopului flaconului, se extrage volumul adecvat din soluția de Pluvicto pentru a se administra nivelul dorit de radioactivitate utilizând o seringă de unică folosință prevăzută cu un ecran pentru seringă și un ac steril de unică folosință.
- Se administrează Pluvicto pacientului prin administrare lentă intravenoasă în decurs de aproximativ 1 până la 10 minute (fie cu o pompă pentru seringă, fie manual, fără pompă pentru seringă) prin intermediul unui cateter intravenos care este preumplut cu clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă și care este utilizat exclusiv pentru administrarea Pluvicto la pacient.
- Odată ce a fost administrat nivelul dorit de radioactivitate Pluvicto, se administrează intravenos ≥ 10 ml de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă prin cateterul intravenos, pacientului.

Instrucțiuni pentru metoda gravitației (sau fără pompă de perfuzare)

- Se introduce un ac de calibrul 20, cu lungimea de 2,5 cm (ac scurt), în flaconul Pluvicto și se conectează prin intermediul unui cateter la 500 ml clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă (utilizată pentru a transporta Pluvicto soluție pe durata perfuzării). Se asigură faptul că acul scurt nu atinge soluția Pluvicto în flacon și nu se conectează acul scurt direct la pacient. Nu se lasă clorura de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă să pătrundă în flaconul de Pluvicto înainte de începerea perfuzării Pluvicto și nu se injectează soluția Pluvicto direct în clorura de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.
- Se introduce un al doilea ac, cu lungimea de 9 cm, calibrul 18 (ac lung) în flaconul Pluvicto, asigurând faptul că acul lung atinge și este fixat pe fundul flaconului de Pluvicto pe durata întregii perfuzări. Se conectează acul lung la pacient prin intermediul unui cateter intravenos care este preumplut cu clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă și care este utilizat exclusiv pentru perfuzarea Pluvicto la pacient.
- Se utilizează o clemă sau o pompă de perfuzare pentru a ajusta debitul clorurii de sodiu sterile 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă prin acul scurt din flaconul de Pluvicto (clorura de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%), soluția injectabilă intrând în flacon prin acul scurt va transporta soluția Pluvicto de la flacon la pacient prin cateterul intravenos conectat la acul lung în decurs de aproximativ 30 minute).
- Pe durata perfuziei, se asigură că nivelul de soluție din flaconul Pluvicto rămâne constant.
- Se deconectează flaconul de la linia acului lung și se prinde cu o clemă linia clorurii de sodiu imediat ce nivelul de radioactivitate este stabil pentru cel puțin de cinci minute.
- După perfuzie, se administrează intravenos ≥ 10 ml de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă prin cateterul intravenos, pacientului.

Instrucțiuni pentru metoda flaconului (cu pompă peristaltică de perfuzare)

- Se introduce un ac de calibrul 20 (ac scurt cu aerisire), cu lungimea de 2,5 cm, în flaconul Pluvicto. Se asigură că acul scurt nu atinge soluția Pluvicto din flacon și nu se conectează acul scurt direct la pacient sau la pompa peristaltică de perfuzare.

- Se introduce un al doilea ac, de calibrul 18, cu lungimea de 9 cm (ac lung) în flaconul Pluvicto, asigurând faptul că acul lung atinge și este fixat pe fundul flaconului Pluvicto pe durata întregii perfuzări. Se conectează acul lung și clorura de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă la o supapă cu 3 căi prin tubulatura adecvată.
- Se conectează ieșirea valvei cu 3 căi la tubulatura instalată la intrarea în pompa peristaltică de perfuzare în conformitate cu instrucțiunile fabricantului pompei.
- Se umple linia în prealabil, deschizând supapa cu 3 căi și pompând Pluvicto prin tubulatură până ajunge la ieșirea din supapă.
- Se umple în prealabil cateterul intravenos care va fi conectat la pacient prin deschiderea supapei cu 3 căi la clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă și pompând clorura de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă până iese pe la capătul tubulaturii cateterului.
- Se conectează cateterul intravenos preumplut la pacient și se setează supapa cu 3 căi astfel încât soluția Pluvicto este pe linia cu pompa peristaltică de perfuzare.
- Se perfuzează un volum adecvat de soluție Pluvicto la aproximativ 25 ml/h pentru a administra nivelul dorit de radioactivitate.
- Când nivelul dorit de radioactivitate Pluvicto a fost atins, se oprește pompa peristaltică de perfuzare și apoi se schimbă poziția supapei de 3 căi astfel încât pompa peristaltică de perfuzare să fie pe linia cu clorura de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Se repornește pompa peristaltică de perfuzare și se perfuzează intravenos ≥ 10 ml de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă prin cateterul intravenos, pacientului.

Controlul calității

Soluția trebuie inspectată vizual pentru a se identifica deteriorarea și contaminarea acesteia înainte de utilizare. Trebuie folosite doar soluțiile limpezi, fără particule vizibile. Inspecția vizuală a soluției trebuie efectuată sub un ecran de protecție împotriva radiațiilor. Flaconul nu trebuie deschis.

Dacă, în orice moment al preparării acestui medicament, integritatea recipientului din plumb sau a flaconului este compromisă, acesta nu trebuie utilizat.

Trebuie măsurată cantitatea de radioactivitate din flacon înainte de administrare, cu ajutorul unui sistem adecvat de etalonare a radioactivității, pentru a confirma cantitatea de radioactivitate care va fi administrată ca fiind egală cu cantitatea prevăzută la momentul administrării.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.R.L.
Via Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Italia

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina
50100 Zaragoza
Spania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii Europene (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor**

Înainte de lansarea Pluvicto în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să convină cu Autoritatea Națională Competentă (ANC) cu privire la conținutul și formatul ghidului pacientului, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Ghidul pacientului are scopul de a reduce riscul expunerii accidentale la radiații.

DAPP se asigură că, în fiecare Stat Membru în care Pluvicto este comercializat, pacienții au acces la ghidul pacientului.

Ghidul pacientului Pluvicto conține următoarele elemente cheie:

- Ce este Pluvicto și cum acționează
- Ghidul despre descrierea ricalui privind:
 - Hidratarea
 - Contactele directe
 - Îngrijitorii
 - Viața sexuală și contracepția
 - Utilizarea toaletei
 - Dușul și lenjeria
 - Eliminarea deșeurilor

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**RECIPIENT CU PROTECȚIE DIN PLUMB****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pluvicto 1 000 MBq/ml soluție injectabilă/perfuzabilă
Vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml conține 1 000 MBq de vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) la momentul calibrării.
Activitate volumetrică la momentul calibrării: 1 000 MBq/ml - {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic, acetat de sodiu, acid gentisic, ascorbat de sodiu, acid pentetic, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă

1 flacon unidoză

Flacon nr.: {X}

Volum: {Y} ml

Activitate la momentul administrării: {Z} MBq - {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de radiații ionizante (protecție din plumb).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1703/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pluvicto 1 000 MBq/ml soluție injectabilă/perfuzabilă
Vipivotidă tetraxetan de lutețiu (¹⁷⁷Lu)
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Flacon unidoză

3. DATA DE EXPIRARE

EXP: {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Flacon nr.: {X}
Volum: {Y} ml
Activitate volumetrică la ora calibrării: 1000 MBq/ml - {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}
Activitate la ora administrării: {Z} MBq - {ZZ/LL/AAAA hh:mm UTC}

6. ALTE INFORMAȚII



Fabricant

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.R.L.
Via Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Italia

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina
50100 Zaragoza
Spain

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Pluvicto 1 000 MBq/ml soluție injectabilă/perfuzabilă vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră de medicină nucleară care va superviza procedura.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră de medicină nucleară. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pluvicto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Pluvicto
3. Cum se utilizează Pluvicto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pluvicto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pluvicto și pentru ce se utilizează

Ce este Pluvicto

Pluvicto conține vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu). Acest medicament este un medicament radiofarmaceutic destinat doar pentru tratament.

Pentru ce se utilizează Pluvicto

Pluvicto este utilizat pentru tratarea adulților cu un anumit tip de cancer de prostată, progresiv, rezistent la castrare, care s-a răspândit în alte părți ale corpului (în stadiu metastatic) și care a fost deja tratat cu alte medicamente anticanceroase. Cancerul de prostată rezistent la castrare este un cancer al prostatei (o glandă a sistemului reproducător masculin) care nu răspunde la tratamentul care reduce nivelurile de hormoni masculini. Pluvicto este utilizat dacă celulele cancerului de prostată au o proteină la suprafață, numită antigen de membrană specific prostatei (PSMA).

Cum funcționează Pluvicto

Pluvicto se leagă la o proteină numită PSMA care se găsește pe suprafața celulelor canceroase prostatice. Odată legat, substanța radioactivă din Pluvicto, lutețiu-177, emite radiații care provoacă moartea celulelor canceroase prostatice.

Medicul dumneavoastră va efectua teste pentru a vedea dacă PSMA este prezentă pe suprafața celulelor canceroase. Cancerul dumneavoastră, cel mai probabil, va răspunde tratamentului cu Pluvicto dacă rezultatul testelor este pozitiv.

Utilizarea Pluvicto implică expunerea la niveluri de radioactivitate. Medicul dumneavoastră și medicul de medicină nucleară au considerat că beneficiul clinic pe care îl veți avea în urma procedurii radiofarmaceutice depășește riscul asociat radiațiilor.

Dacă aveți orice întrebări despre cum funcționează Pluvicto sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului de medicină nucleară.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Pluvicto

Urmați cu atenție toate instrucțiunile pe care vi le dă medicul dumneavoastră de medicină nucleară. Acestea pot diferi de informațiile generale conținute în acest prospect.

Pluvicto nu trebuie utilizat

- dacă sunteți alergic la vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Dacă oricare dintre acestea vi se potrivesc, spuneți medicului dumneavoastră de medicină nucleară înainte de a vi se administra Pluvicto:

- dacă aveți un număr scăzut de anumite tipuri de celule din sânge (globule roșii, globule albe, neutrofile, trombocite)
- dacă prezentați sau ați prezentat oboseală, slăbiciune, paloare a pielii, scurtare a respirației, sângerare sau învinețire mai ușor decât este normal sângerare pentru un timp mai lung decât este normal sau infecții frecvente cu semne, cum sunt febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii (semne posibile ale mielosupresiei [o boală în care măduva spinării nu poate produce suficiente celule sanguine])
- dacă aveți sau ați avut probleme cu rinichii
- dacă primiți sau ați primit orice alt tip de tratament pentru cancer deoarece Pluvicto contribuie la expunerea cumulativă a radiațiilor pe termen lung.

Înainte de administrarea Pluvicto trebuie:

- să consumați multă apă pentru a fi hidratat și urina cât mai des posibil în primele ore de la administrare

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest medicament nu trebuie administrat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru că nu sunt disponibile date pentru această categorie de vârstă.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Pluvicto nu este destinat utilizării la femei.

Înainte de a vi se administra Pluvicto, spuneți medicului dumneavoastră de medicină nucleară dacă sunteți activ din punct de vedere sexual deoarece toate medicamentele radiofarmaceutice, inclusiv Pluvicto, pot fi nocive pentru copilul nenăscut.

Fertilitate

Pluvicto poate determina infertilitate. Vă rugăm să întrebați pe medicul dumneavoastră cum vă poate afecta acest medicament, mai ales dacă intenționați să aveți copii în viitor. Este posibil să doriți să aflați sfatul medicului privind păstrarea spermei înainte de începerea tratamentului.

Contracepția la bărbați

- Trebuie să evitați activitatea sexuală timp de 7 zile de la administrarea Pluvicto.
- Nu trebuie să procreați și trebuie să utilizați prezervativul în timpul actului sexual în timpul tratamentului cu Pluvicto și timp de 14 săptămâni de la ultima doză.
- Spuneți imediat medicului de medicină nucleară dacă procreați în orice moment în această perioadă de timp.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se consideră improbabil ca Pluvicto să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pluvicto conține sodiu

Acest medicament conține sodiu până la 88,75 mg (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 4,4% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum se utilizează Pluvicto

Există legi stricte privind utilizarea, manipularea și eliminarea medicamentelor radiofarmaceutice. Pluvicto va fi utilizat doar în zone special controlate. Acest medicament radiofarmaceutic va fi manipulat doar de către persoane instruite și calificate pentru utilizarea acestuia în siguranță și vă va fi administrat doar de astfel de persoane. Aceste persoane vor acorda o atenție specială utilizării în siguranță a acestui medicament radiofarmaceutic și vă vor informa cu privire la acțiunile lor.

Cât de mult Pluvicto se administrează

Schema recomandată de tratament cu Pluvicto este de 7 400 MBq (megabecquerel, unitatea utilizată pentru a exprima radioactivitatea), care este administrată la intervale de aproximativ 6 săptămâni, pentru un total de până la 6 doze.

Administrarea Pluvicto și desfășurarea procedurii

Pluvicto este administrat intravenos.

Durata procedurii

Medicul dumneavoastră de medicină nucleară vă va informa cu privire la durata obișnuită a procedurii.

Dacă aveți întrebări despre cât timp vi se va administra Pluvicto, adresați-vă medicului dumneavoastră de medicină nucleară.

Monitorizarea tratamentului

Medicul dumneavoastră de medicină nucleară va efectua analize de sânge înainte și în timpul tratamentului pentru a verifica starea dumneavoastră și pentru a detecta orice reacții adverse cât mai devreme posibil. Pe baza acestor rezultate, medicul dumneavoastră de medicină nucleară poate decide să amâne, să schimbe sau să oprească tratamentul cu Pluvicto dacă este necesar.

După administrarea Pluvicto, trebuie:

- să consumați multă apă timp de 2 zile ca să vă hidratați și să urinați cât mai des posibil pentru a elimina medicamentul radiofarmaceutic din corp

Deoarece acest medicament este radioactiv, va trebui să urmați instrucțiunile descrise mai jos pentru a reduce expunerea la radiații a celorlalți dacă medicul dumneavoastră de medicină nucleară nu vă recomandă altceva.

Contactul cu alte persoane din locuință, copii și/sau femei gravide

- Limitați contactul îndeaproape (mai puțin de 1 metru) cu:
 - alte persoane din locuință timp de 2 zile
 - copii și femei gravide timp de 7 zile
- Dormiți într-un dormitor separat de:
 - celelalte persoane din locuință timp de 3 zile
 - copii timp de 7 zile
 - femei gravide timp de 15 zile
- Evitați activitatea sexuală timp de 7 zile.

- Nu procreați un copil și folosiți prezervativ în timpul actului sexual, pe tot parcursul tratamentului cu Pluvicto și timp de 14 săptămâni după ultima doză

Utilizarea toaletelor

Luați măsuri speciale de precauție pentru a evita contaminarea timp de 2 zile de la administrare:

- Trebuie să vă așezați întotdeauna atunci când utilizați toaleta.
- Este esențial să utilizați hârtie igienică, de fiecare dată când utilizați toaleta.
- Spălați-vă întotdeauna bine pe mâini după ce utilizați toaleta.
- Imediat după utilizare, trageți apa de la toaletă după toate șervețelele umede și/sau hârtia igienică.
- Trageți apa de la toaletă după utilizarea șervețelelor sau a altor materiale care conțin reziduuri corporale, cum sunt sânge, urină și fecale. Materialele care nu pot fi aruncate la toaletă, cum sunt bandaje, trebuie aruncate în pungi de plastic separate pentru astfel de deșeuri (conform secțiunii „Recomandări privind eliminarea deșeurilor” de mai jos).
- Orice echipament medical special care ar putea fi contaminat cu reziduuri corporale (de exemplu catetere, pungi de colostomie, ploști, duze de apă) trebuie golit imediat și apoi spălat.

Duș și spălarea lenjeriei

- Faceți duș zilnic, timp de minimum 7 zile de la administrare.
- Spălați lenjeria de corp, pijamalele, cearceafurile și toate hainele care conțin transpirație, sânge sau urină separat de rufe ale altor membri ai gospodăriei dumneavoastră, utilizând un ciclu de spălare standard. Nu este nevoie să utilizați înălbitor și nu aveți nevoie de clătiri suplimentare.

Aparținători

Timp de 2-3 zile de la administrare:

- De preferință, persoanele care sunt imobilizate la pat sau care au mobilitate redusă vor fi asistate de un aparținător. Se recomandă ca, atunci când se acordă asistență în sala de baie, aparținătorul să poarte mănuși de unică folosință.
- Aparținătorii care curăță vărsăturile, sângele, urina sau fecalele trebuie să poarte mănuși din plastic, care trebuie aruncate într-o pungă din plastic separată pentru deșeuri (vezi „Recomandări privind eliminarea deșeurilor” de mai jos).

Recomandări pentru eliminarea deșeurilor

- Toate deșeurile care urmează a fi aruncate trebuie eliminate într-o pungă din plastic separată pentru deșeuri care va fi utilizată numai în acest scop.
- Păstrați pungile de plastic separat de celelalte deșeuri menajere, departe de locurile unde au acces copiii și animalele.
- Un membru al personalului spitalului vă va spune cum și când să eliminați aceste pungi de deșeuri.

Spitalizare și îngrijire de urgență

- Dacă, din orice motiv, aveți nevoie de asistență medicală de urgență sau dacă sunteți internat în spital în mod neașteptat în primele 7 zile de la administrare, trebuie să informați profesioniștii din domeniul sănătății despre natura, data și doza tratamentului dumneavoastră radioactiv.

Alte măsuri de precauție

- Medicul dumneavoastră de medicină nucleară vă va informa dacă aveți nevoie să luați orice alte măsuri speciale de precauție după ce vi s-a administrat acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră de medicină nucleară dacă aveți orice întrebări.

Dacă vi s-a administrat mai mult Pluvicto decât trebuie

Este improbabil să vi se administreze o supradoză pentru că Pluvicto vi se va administra numai în doze care sunt precis controlate de medicul care supraveghează procedura. Totuși, în cazul unei supradoze, vi se va administra tratament adecvat.

Dacă uitați să vi se administreze Pluvicto

Dacă omiteți o programare pentru administrarea Pluvicto, contactați-l pe medicul dumneavoastră de medicină nucleară cât mai curând posibil pentru a vă reprograma.

Dacă aveți orice întrebări despre utilizarea Pluvicto, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră de medicină nucleară care supervizează procedura.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

Dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse grave, **spuneți imediat medicului dumneavoastră de medicină nucleară.**

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- oboseală, slăbiciune, paloare a pielii sau dificultăți de respirație (semne posibile ale nivelurilor mici de celule roșii din sânge [*anemie*])
- sângerare sau vânătăi mai ușor decât în mod normal sau sângerare pentru un timp mai lung decât în mod normal (semne posibile ale nivelului scăzut de trombocite [*trombocitopenie*])
- infecții frecvente cu semne precum febră, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii (semne posibile ale nivelului scăzut de globule albe [*leucopenie, limfopenie*]).

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- urinare mai rar decât este normal sau în cantități mult mai mici de urină decât este normal (semn posibil al problemelor cu rinichii [*afectare renală acută*])
- oboseală, slăbiciune, paloare a pielii, scurtare a respirației, sângerare sau învinețire mai ușor decât este normal sau sângerare pentru un timp mai lung decât este normal și infecții frecvente cu semne, precum febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii (semne posibile ale unor niveluri scăzute de celule din sânge [*pancitopenie*])

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse posibile le includ pe cele enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin grave, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră de medicină nucleară.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- oboseală (*fatigabilitate*)
- senzație de gură uscată
- greață
- pierderea apetitului alimentar
- modificări ale mișcărilor intestinale (constipație sau diaree)
- vărsături
- urinare frecventă, cu durere sau usturime (*infecție a căilor urinare*)
- durere abdominală
- pierdere în greutate

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- mâini, glezne sau picioare umflate (*edem periferic*)
- amețeli
- durere de cap
- gust afectat (*disguzie*)
- febră (*pirexie*)
- senzație de ochi uscați
- amețeli, însoțite de senzație de învârtire (*vertij*)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră de medicină nucleară. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pluvicto

Nu va trebui să păstrați acest medicament. Acest medicament este păstrat cu responsabilitate de către un specialist, într-o unitate adecvată. Păstrarea produselor radiofarmaceutice se va face în acord cu reglementările naționale privind materialele radioactive.

Următoarele informații sunt destinate exclusiv specialiștilor.

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- A nu se congela.
- A se păstra în ambalajul original pentru a proteja împotriva radiațiilor ionizante (protecție din plumb).
- Nu trebuie să utilizați Pluvicto după data de expirare înscrisă pe recipientul de plumb și pe etichetele flaconului după EXP.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pluvicto conține

- Substanța activă este vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu). Un ml de soluție conține 1 000 MBq vipivotidă tetraxetan de lutețiu (^{177}Lu) la ora și data calibrării.
- Celelalte componente sunt: acid acetic, acetat de sodiu, acid gentisic, ascorbat de sodiu, acid pentetic, apă pentru preparate injectabile (vezi „Pluvicto conține sodiu” de la pct. 2).

Cum arată Pluvicto și conținutul ambalajului

Pluvicto este o soluție limpede, incoloră până la ușor galbenă, furnizată în flacon de sticlă incoloră, de tip I, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă din aluminiu.

Fiecare flacon conține un volum de soluție de care poate varia de la 7,5 ml la 12,5 ml, corespunzând unui nivel de radioactivitate de $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ la ora și data administrării.

Flaconul este introdus într-un recipient din plumb pentru protecție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricantul

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.R.L.
Via Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Italia

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina
50100 Zaragoza
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Advanced Accelerator Applications
Ibérica, S.L.U.
Tel: +34 97 6600 126

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 1 55 47 63 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Advanced Accelerator Applications Polska Sp.
z o.o.
Tel.: +48 22 275 56 47

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis Pharma Services
Inc. Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Sverige AB
Puh/Tel: +46 8 732 32 00

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate doar profesioniștilor din domeniul sănătății:

RCP-ul complet al Pluvicto este furnizat ca document separat, în ambalajul aferent medicamentului, în scopul de a oferi profesioniștilor din domeniul sănătății informații suplimentare de natură științifică și practică privind administrarea și utilizarea acestui medicament radiofarmaceutic.

Vă rugăm să citiți RCP-ul.