

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pluvicto 1.000 MBq/mL διάλυμα για ένεση/έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα mL διαλύματος περιέχει 1.000 MBq λουτέσιο (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan κατά την ημερομηνία και ώρα της βαθμονόμησης.

Η συνολική ποσότητα ραδιενέργειας ανά φιαλίδιο μιας δόσης είναι 7.400 MBq ± 10% κατά την ημερομηνία και το χρόνο χορήγησης. Δεδομένης της καθορισμένης ογκομετρικής δραστηριότητας των 1.000 MBq/mL κατά την ημερομηνία και ώρα της βαθμονόμησης, ο όγκος του διαλύματος στο φιαλίδιο μπορεί να κυμαίνεται από 7,5 mL ως 12,5 mL ώστε να αποδοθεί η απαιτούμενη ποσότητα ραδιενέργειας κατά την ημερομηνία και ώρα της χορήγησης.

Φυσικά χαρακτηριστικά

Το λουτέσιο-177 αποσυντίθεται σε σταθερό άφνιο-177 με φυσική ημιζωή 6,647 ημερών εκλύοντας βήτα-μείον ραδιενέργεια με μέγιστη ενέργεια 0,498 MeV (79%) και ραδιενέργεια φωτονίων (γ) 0,208 MeV (11%) και 0,113 MeV (6,4%).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε mL διαλύματος περιέχει έως και 0,312 mmol (7,1 mg) νατρίου. Κάθε φιαλίδιο περιέχει έως και 88.75 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, pH: 4,5 ως 7,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pluvicto σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) με ή χωρίς αναστολή μονοπατιού υποδοχέα ανδρογόνου (AR) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με εξελισσόμενο θετικό σε ειδικό προστατικό αντιγόνο μεμβράνης (PSMA) μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC) που έχουν λάβει θεραπεία με αναστολείς μονοπατιών AR και χημειοθεραπεία με βάση τις ταξάνες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σημαντικές οδηγίες ασφάλειας

Το Pluvicto πρέπει να χορηγείται μόνο από άτομα εξουσιοδοτημένα για το χειρισμό ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων σε καθορισμένο κλινικό περιβάλλον (βλ. παράγραφο 6.6) και μετά από την αξιολόγηση του ασθενούς από πιστοποιημένο ιατρό.

Τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου του Pluvicto, πρέπει να χρησιμοποιούνται από ή υπό τον έλεγχο επαγγελματιών υγείας που είναι πιστοποιημένοι με ειδική εκπαίδευση και εμπειρία για την ασφαλή χρήση και χειρισμό ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων, και των οποίων η εμπειρία και η εκπαίδευση έχουν εγκριθεί από την ενδεικνυόμενη κυβερνητική υπηρεσία με εξουσιοδότηση για χορήγηση άδειας για τη χρήση ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων.

Ταυτοποίηση ασθενών

Πρέπει να γίνεται ταυτοποίηση των ασθενών για θεραπεία μέσω απεικονιστικής εξέτασης για PSMA.

Δοσολογία

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα του Pluvicto είναι 7.400 MBq ενδοφλεβίως κάθε 6 εβδομάδες (± 1 εβδομάδα) για έως και συνολικά 6 δόσεις, εκτός εάν υπάρχει εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Ο ιατρικός ευνουχισμός με ένα ανάλογο της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν ευνουχιστεί χειρουργικά.

Παρακολούθηση της θεραπείας

Πρέπει να διενεργούνται εργαστηριακές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pluvicto. Μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση της δοσολογίας με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων (βλέπε Πίνακα 1).

- Αιματολογικές (αιμοσφαιρίνη, λευκά αιμοσφαίρια, απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, αριθμός αιμοπεταλίων)
- Λειτουργία των νεφρών (κρεατινίνη ορού, υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης [CL_{CR}])
- Ηπατική λειτουργία (αλανινική αμινοτρανσφεράση, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση, αλβουμίνη ορού αίματος, συνολική χολερυθρίνη αίματος)

Τροποποιήσεις δόσεων για ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων του Pluvicto για τις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στον Πίνακα 1. Για την αντιμετώπιση σοβαρών ή μη ανεκτών ανεπιθύμητων αντιδράσεων μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή δόσης (η επέκταση του δοσολογικού διαστήματος κατά 4 εβδομάδες από 6 εβδομάδες έως και 10 εβδομάδες), μείωση δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Pluvicto. Αν η καθυστέρηση της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης αντίδρασης συνεχιστεί για >4 εβδομάδες, η θεραπεία με Pluvicto πρέπει να διακόπτεται. Η δόση του Pluvicto μπορεί να μειωθεί κατά 20% μία φορά. Δεν πρέπει να γίνεται εκ νέου κλιμακωτή αύξηση της δόσης. Αν ο ασθενής έχει περαιτέρω ανεπιθύμητες αντιδράσεις που απαιτούν επιπρόσθετη μείωση δόσης, η θεραπεία με Pluvicto πρέπει να διακόπτεται.

Πίνακας 1 Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του Pluvicto για ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Ανεπιθύμητη αντίδραση	Βαρύτητα ^a	Τροποποίηση δόσης
Ξηροστομία	Βαθμού 3	Μείωση της δόσης του Pluvicto κατά 20%.
Γαστρεντερική τοξικότητα	Βαθμού ≥ 3 (δεν γίνεται ιατρική παρέμβαση)	Διακοπή του Pluvicto μέχρι βελτίωση σε βαθμού 2 ή κατάσταση αρχικής εκτίμησης. Μείωση της δόσης του Pluvicto κατά 20%.
Αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, πανκυτταροπενία	Βαθμού 2	Διακοπή του Pluvicto μέχρι τη βελτίωση σε βαθμού 1 ή κατάσταση αρχικής εκτίμησης. Διαχείριση όπως κριθεί ενδεικνυόμενο. Η χρήση αυξητικών παραγόντων επιτρέπεται αλλά πρέπει να διακόπτεται μόλις βελτιωθεί σε βαθμού 1 ή κατάσταση αρχικής εκτίμησης. Συνιστάται έλεγχος αιματινικών επιπέδων (σίδηρος, B12 και φυλλικό οξύ) και χορήγηση συμπληρωμάτων. Μεταγγίσεις ενδέχεται να χορηγηθούν σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.
	Βαθμού ≥ 3	Διακοπή του Pluvicto μέχρι τη βελτίωση σε βαθμού 1 ή κατάσταση αρχικής εκτίμησης. Μείωση της δόσης του Pluvicto κατά 20%.
Νεφρική τοξικότητα	Ορίζεται ως: <ul style="list-style-type: none"> • Επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ορού (βαθμού ≥ 2) • Επιβεβαιωμένη CLcr < 50 mL/min, υπολογισμός με τη χρήση Cockcroft-Gault με το πραγματικό σωματικό βάρος 	Διακοπή του Pluvicto μέχρι τη βελτίωση.
	Ορίζεται ως: <ul style="list-style-type: none"> • Επιβεβαιωμένη $\geq 40\%$ αύξηση από το σημείο αναφοράς στην κρεατινίνη ορού και <ul style="list-style-type: none"> • Επιβεβαιωμένη $> 40\%$ μείωση από τη CLcr αρχικής εκτίμησης, υπολογισμός με χρήση Cockcroft-Gault με πραγματικό σωματικό βάρος 	Διακοπή του Pluvicto μέχρι τη βελτίωση ή την επιστροφή στη κατάσταση αρχικής εκτίμησης. Μείωση της δόσης του Pluvicto κατά 20%.
	Υποτροπιάζουσα νεφρική τοξικότητα (βαθμού ≥ 3)	Οριστική διακοπή του Pluvicto.
Συμπίεση σπονδυλικής στήλης	Οποιαδήποτε	Διακοπή του Pluvicto μέχρι η συμπίεση να έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς και να έχει σταθεροποιηθεί κάθε νευρολογική επιπλοκή και να έχει σταθεροποιηθεί η κατάσταση λειτουργικότητας με βάση το ECOG.

Κάταγμα στα οστά που φέρουν βάρος	Οποιαδήποτε	Διακοπή του Pluvicto μέχρι να έχει σταθεροποιηθεί/αντιμετωπιστεί επαρκώς το κάταγμα και να έχει σταθεροποιηθεί η κατάσταση λειτουργικότητας ECOG.
Κόπωση	Βαθμού ≥ 3	Διακοπή του Pluvicto μέχρι τη βελτίωση σε Βαθμού 2 ή κατάσταση αρχικής εκτίμησης.
Ηλεκτρολυτικές ή μεταβολικές ανωμαλίες	Βαθμού ≥ 2	Διακοπή του Pluvicto μέχρι τη βελτίωση σε Βαθμού 1 ή κατάσταση αρχικής εκτίμησης.
Μη αιματολογική τοξικότητα (κλινικά σημαντική, δεν αναφέρεται διαφορετικά)	Βαθμού ≥ 2	Διακοπή του Pluvicto μέχρι τη βελτίωση σε Βαθμού 1 ή κατάσταση αρχικής εκτίμησης.
Αύξηση AST ή ALT	AST ή ALT >5 φορές το ULN επί απουσίας ηπατικών μεταστάσεων	Οριστική διακοπή του Pluvicto.
<p>Συντομεύσεις: CLcr, κάθαρση κρεατινίνης, ECOG, Συνεργατική Ομάδα Ογκολογίας Ανατολικών ΗΠΑ, AST, ασπάρτική αμινοτρανσφεράση, ALT, αλανινική αμινοτρανσφεράση, ULN, ανώτερο όριο φυσιολογικού.</p> <p>Βαθμολογία σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα (CTCAE).</p> <p>^a Τα ίδια όρια εφαρμόζονται επίσης στις τιμές της αρχικής εκτίμησης κατά τη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας με Pluvicto.</p>		

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με CLcr αρχικής εκτίμησης ≥ 50 mL/min κατά Cockcroft-Gault. Η θεραπεία με Pluvicto δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με CLcr αρχικής εκτίμησης < 50 mL/min ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου καθώς το προφίλ φαρμακοκινητικής και ασφάλειας του Pluvicto δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης για τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το Pluvicto δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Pluvicto στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη θεραπείας του καρκίνου του προστάτη με έκφραση PSMA.

Τρόπος χορήγησης

Το Pluvicto είναι ένα έτοιμο για χρήση διάλυμα για ένεση/έγχυση για έφαπαξ χρήση μόνο.

Οδηγίες χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση Pluvicto μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ως ένεση με τη χρήση σύριγγας μιας χρήσης με προσαρμοσμένο προστατευτικό σύριγγας (με ή χωρίς αντλία σύριγγας), ως έγχυση με τη χρήση της μεθόδου βαρύτητας (με ή χωρίς αντλία έγχυσης), ή ως έγχυση με τη χρήση φιαλιδίου (με περισταλτική αντλία έγχυσης).

Μειωμένη δόση Pluvicto πρέπει να χορηγείται με τη χρήση της μεθόδου σύριγγας (με ή χωρίς αντλία σύριγγας) ή της μεθόδου φιαλιδίου (με περισταλτική αντλία έγχυσης). Η χρήση της μεθόδου βαρύτητας για τη χορήγηση μειωμένης δόσης Pluvicto δεν συνιστάται καθώς μπορεί να οδηγήσει σε χορήγηση λανθασμένου όγκου Pluvicto αν η δόση δεν προσαρμοστεί πριν από τη χορήγηση.

Πριν από τη χορήγηση ξεπλύνετε τον ενδοφλέβιο καθετήρα που χρησιμοποιείται αποκλειστικά για τη χορήγηση του Pluvicto με ≥ 10 mL στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για ένεση για τη διασφάλιση της βατότητας και της ελαχιστοποίησης του κινδύνου εξαγγείωσης. Οι περιπτώσεις εξαγγείωσης πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές να παραμένουν καλά ενυδατωμένοι και να ουρούν συχνά πριν και μετά τη χορήγηση Pluvicto (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με την μέθοδο προετοιμασίας και τις ενδοφλέβιες μεθόδους χορήγησης, βλ. παράγραφο 12.

Για την προετοιμασία των ασθενών, βλ. παράγραφο 4.4.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τεκμηρίωση ατομικού οφέλους/κινδύνου

Για κάθε ασθενή η έκθεση στη ραδιενέργεια πρέπει να δικαιολογείται με βάση το πιθανό όφελος. Η ραδιενέργεια που χορηγείται πρέπει σε κάθε περίπτωση να είναι όσο χαμηλή όσο είναι ευλόγως επιτευκτό για την παροχή της απαιτούμενης θεραπευτικής επίδρασης.

Κίνδυνος από την έκθεση στη ραδιενέργεια

Το Pluvicto συμβάλλει στη συνολική μακροχρόνια σωρευτική έκθεση του ασθενούς σε ραδιενέργεια. Η μακροχρόνια σωρευτική έκθεση σε ραδιενέργεια συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο.

Η έκθεση σε ραδιενέργεια για τους ασθενείς, το ιατρικό προσωπικό και τις επαφές στο σπίτι πρέπει να ελαχιστοποιείται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Pluvicto σύμφωνα με τις ορθές πρακτικές ασφάλειας για τη ραδιενέργεια των φορέων, τις διαδικασίες διαχείρισης ασθενών και τις οδηγίες προς τους ασθενείς για επακόλουθη προστασία κατά της ραδιενέργειας στο σπίτι.

Προετοιμασία ασθενών

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αυξάνουν τα πόσιμα υγρά και να παροτρύνονται να ουρούν όσο πιο συχνά είναι εφικτό για να μειώσουν τη ραδιενέργεια στην ουροδόχο κύστη, ειδικά μετά από υψηλές δραστηριότητες, π.χ. για θεραπεία με ραδιοουκλίδια.

Μετά τη διαδικασία

Πριν από την αποχώρηση του ασθενούς, ο πυρηνικός ιατρός ή επαγγελματίας υγείας πρέπει να εξηγήσει τις απαραίτητες προφυλάξεις ραδιοπροστασίας που πρέπει να ακολουθήσει ο ασθενής για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης άλλων σε ραδιενέργεια.

Μετά από κάθε χορήγηση του Pluvicto, οι ακόλυθες γενικές συστάσεις για τους ασθενείς πρέπει να ληφθούν υπόψη μαζί με τις εθνικές, τοπικές διαδικασίες και κανονισμούς των φορέων.

- Περιορισμός της στενής επαφής (λιγότερο από 1 μέτρο) με άλλους στο σπίτι τους για 2 μέρες ή με παιδιά και έγκυες γυναίκες για 7 μέρες.
- Αποχή από σεξουαλική δραστηριότητα για 7 ημέρες.
- Ύπνος σε χωριστό υπνοδωμάτιο από τους υπόλοιπους στο σπίτι τους για 3 ημέρες, από τα παιδιά για 7 ημέρες, ή από έγκυες γυναίκες για 15 ημέρες.

Μυελοκαταστολή

Στη μελέτη VISION, παρατηρήθηκε μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένων θανάσιμων περιπτώσεων, πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν Pluvicto συν τη βέλτιστη καθιερωμένη φροντίδα (BSoC) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο τη BSoC (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρέπει να διενεργούνται αιματολογικές εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων μετρήσεων της αιμοσφαιρίνης, του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων και του αριθμού αιμοπεταλίων πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pluvicto. Το Pluvicto πρέπει να διακόπτεται, να μειώνεται η δόση ή να διακόπτεται οριστικά και οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε κλινική διαχείριση όπως κρίνεται κατάλληλο με βάση τη βαρύτητα της μυελοκαταστολής (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική τοξικότητα

Στη μελέτη VISION, η νεφρική τοξικότητα παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν Pluvicto συν τη BSoC σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο τη BSoC (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν και μετά τη χορήγηση του Pluvicto, οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αυξάνουν τα πόσιμα υγρά και να προτρέπονται να ουρούν όσο πιο συχνά γίνεται, ειδικά μετά από υψηλές δραστηριότητες, π.χ. για θεραπεία με ραδιονουκλίδια. Πρέπει να διενεργούνται εργαστηριακές εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της κρεατινίνης ορού και υπολογισμός CL_{Cr}, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pluvicto. Το Pluvicto πρέπει να διακόπτεται, να μειώνεται η δόση ή να διακόπτεται οριστικά με βάση τη βαρύτητα της νεφρικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική/ Ηπατική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της αναλογίας κινδύνου οφέλους σε αυτούς τους ασθενείς καθώς είναι πιθανή η αυξημένη έκθεση στη ραδιενέργεια.

Η έκθεση (AUC) σε λουτέσιο (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan αναμένεται να αυξήσει το βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας. Η νεφρική λειτουργία και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις πρέπει να παρακολουθούνται συχνά σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η θεραπεία με Pluvicto δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με CL_{Cr} αρχικής εκτίμησης <50 mL/min ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Γονιμότητα

Η ραδιενέργεια του λουτέσιο (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan μπορεί πιθανώς να έχει τοξική επίδραση στις ανδρικές γονάδες και στη σπερματογένεση. Η συνιστώμενη σωρευτική δόση 44.400 MBq του Pluvicto οδηγεί σε απορροφούμενη δόση ραδιενέργειας στους όρχεις εντός του εύρους όπου το Pluvicto μπορεί να προκαλέσει στειρότητα. Συνιστάται παροχή γενετικής συμβουλευτικής αν ο ασθενής επιθυμεί να αποκτήσει παιδιά μετά τη θεραπεία. Η κρυοσυντήρηση σπέρματος μπορεί να συζητηθεί ως επιλογή για τους άντρες ασθενείς πριν από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Αντισύλληψη σε άντρες

Οι άντρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές να μην αποκτήσουν παιδιά και να χρησιμοποιούν προφυλακτικό επί της σεξουαλικής επαφής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pluvicto και για 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Ειδικές προειδοποιήσεις

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,9 mmol (88,75 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 4,4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Προφυλάξεις όσον αφορά τον περιβαλλοντικό κίνδυνο βλ. παράγραφο 6.6.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άντρες

Εξαιτίας των πιθανών επιδράσεων στη σπερματογένεση που σχετίζονται με τη ραδιενέργεια του λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan, συνιστάται στους άντρες ασθενείς να μην αποκτήσουν παιδιά και να χρησιμοποιούν προφυλακτικό επί της σεξουαλικής επαφής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pluvicto και για 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Το Pluvicto δεν ενδείκνυται για χρήση σε γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα με τη χρήση λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan για την αξιολόγηση της επίδρασής του στη γυναικεία αναπαραγωγή και την εμβρυική ανάπτυξη. Ωστόσο, όλα τα ραδιοφάρμακα συμπεριλαμβανομένου του Pluvicto μπορούν να βλάψουν το έμβρυο όταν χορηγούνται σε έγκυο γυναίκα.

Θηλασμός

Το Pluvicto δεν ενδείκνυται για χρήση σε γυναίκες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την παρουσία λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan στο ανθρώπινο γάλα ή για τις επιδράσεις του στο θηλάζον νεογνήτο/ βρέφος ή στην παραγωγή γάλακτος.

Γονιμότητα

Δεν διενεργήθηκαν μελέτες για τον καθορισμό των επιδράσεων του λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan στη γονιμότητα. Η ραδιενέργεια του λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan μπορεί πιθανώς να έχει τοξική επίδραση στις αντρικές γονάδες και τη σπερματογένεση. Η συνιστώμενη σφαιρική δόση των 44.400 MBq Pluvicto οδηγεί σε απορρόφηση δόσης ραδιενέργειας στους όρχεις εντός του εύρους όπου το Pluvicto μπορεί να προκαλέσει στειρότητα. Συνιστάται παροχή γενετικής συμβουλευτικής αν ο ασθενής επιθυμεί να αποκτήσει παιδιά μετά τη θεραπεία. Η κρυσταλλοποίηση σπέρματος μπορεί να αξιολογηθεί ως επιλογή για άντρες ασθενείς πριν από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Pluvicto μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Εκτός αν δηλώνεται κάτι διαφορετικό, η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται βασίζεται σε δεδομένα από την μελέτη VISION στην οποία 529 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μια δόση 7.400 MBq (ο διάμεσος αριθμός δόσεων ήταν πέντε).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνουν: κόπωση (43,1%), ξηροστομία (39,3%), ναυτία (35,3%), αναιμία (31,8%), μειωμένη όρεξη (21,2%) και δυσκοιλιότητα (20,2%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 3 ως 4 περιλαμβάνουν: αναιμία (12,9%), θρομβοπενία (7,9%), λεμφοπενία (7,8%) και κόπωση (5,9%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις (Πίνακας 2) παρατίθενται κατά κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας/ οργανικού συστήματος οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται ανά συχνότητα με τις πιο συχνές αντιδράσεις πρώτες. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ ως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ ως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ ως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρούνται σε υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς που έλαβαν Pluvicto συν BSoC σε σύγκριση με BSoC μόνο στη VISION^a

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας	Όλοι οι βαθμοί n (%)	Βαθμοί 3 ως 4 ^b n (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία	Πολύ συχνές	168 (31,8)	68 (12,9)
Θρομβοπενία	Πολύ συχνές	91 (17,2)	42 (7,9)
Λευκοπενία ^c	Πολύ συχνές	83 (15,7)	22 (4,2)
Λεμφοπενία	Πολύ συχνές	75 (14,2)	41 (7,8)
Πανκυτταροπενία ^d	Συχνές	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη	Συχνές	44 (8,3)	5 (0,9)
Κεφαλαλγία	Συχνές	37 (7,0)	4 (0,8)
Δυσγευσία ^e	Συχνές	37 (7,0)	0 (0,0)
Οφθαλμικές διαταραχές			
Ξηροφθαλμία	Συχνές	16 (3,0)	0 (0,0)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			
Ίλιγγος	Συχνές	11 (2,1)	0 (0,0)
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Ξηροστομία ^f	Πολύ συχνές	208 (39,3)	0 (0,0)
Ναυτία	Πολύ συχνές	187 (35,3)	7 (1,3)
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	107 (20,2)	6 (1,1)
Έμετος ^g	Πολύ συχνές	101 (19,1)	5 (0,9)
Διάρροια	Πολύ συχνές	100 (18,9)	4 (0,8)
Κοιλιακό άλγος ^h	Πολύ συχνές	59 (11,2)	6 (1,1)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Ουρολοίμωξη ⁱ	Πολύ συχνές	61 (11,5)	20 (3,8)
Οξεία νεφρική βλάβη ^j	Συχνές	45 (8,5)	17 (3,2)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Κόπωση	Πολύ συχνές	228 (43,1)	31 (5,9)
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	112 (21,2)	10 (1,9)
Σωματικό βάρος μειωμένο	Πολύ συχνές	57 (10,8)	2 (0,4)
Περιφερικό οίδημα ^k	Συχνές	52 (9,8)	2 (0,4)
Πυρεξία	Συχνές	36 (6,8)	2 (0,4)
Συντόμηση: BSoC, βέλτιστη καθιερωμένη φροντίδα.			
^a Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου Κριτηρίων για Ανεπιθύμητα Συμβάντα (NCI CTCAE) Έκδοση 5.0.			
^b Περιλαμβάνει μόνο ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμών 3 ως 4 με την εξαίρεση της πανκυτταροπενίας. Βαθμού 5 (θανάσιμη) πανκυτταροπενία αναφέρθηκε σε 2 ασθενείς που έλαβαν Pluvicto συν BSoC.			
^c Η λευκοπενία περιλαμβάνει λευκοπενία και ουδετεροπενία.			
^d Η πανκυτταροπενία περιλαμβάνει πανκυτταροπενία και δικυτταροπενία.			
^e Η δυσγευσία περιλαμβάνει δυσγευσία και διαταραχή γεύσης.			
^f Η ξηροστομία περιλαμβάνει ξηροστομία και ξηρότητα του φάρυγγα.			
^g Ο έμετος περιλαμβάνει έμετο και ακούσια προσπάθεια για έμετο.			
^h Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα, δυσφορία στην κοιλία, πόνο στην κάτω κοιλιακή χώρα, ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα και γαστρεντερικό πόνο.			
ⁱ Η ουρολοίμωξη περιλαμβάνει ουρολοίμωξη, κυστίτιδα και βακτηριακή κυστίτιδα.			
^j Η οξεία νεφρική βλάβη περιλαμβάνει αυξημένη κρεατινίνη αίματος, οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια και αυξημένη ουρία αίματος.			
^k Το περιφερικό οίδημα περιλαμβάνει περιφερικό οίδημα, κατακράτηση υγρών και υπερφόρτωση με υγρά.			

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Μυελοκαταστολή

Στη μελέτη VISION η μυελοκαταστολή παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν Pluvicto συν BSoC σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν BSoC μόνο (όλοι οι βαθμοί/βαθμός ≥ 3): αναιμία (31,8%/12,9%) έναντι (13,2%/4,9%), θρομβοπενία (17,2%/7,9%) έναντι (4,4%/1,0%), λευκοπενία (12,5%/2,5%) έναντι (2,0%/0,5%), λεμφοπενία (14,2%/7,8%) έναντι (3,9%/0,5%), ουδετεροπενία (8,5%/3,4%) έναντι (1,5%/0,5%), πανκυτταροπενία (1,5%/1,1%) έναντι (0%/0%) συμπεριλαμβανομένων δύο θανάσιμων συμβάντων πανκυτταροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν Pluvicto συν BSoC, και δικυτταροπενία (0,2%/0,2%) έναντι (0%/0%).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις μυελοκαταστολής που οδήγησαν σε οριστική διακοπή στο $\geq 0,5\%$ των ασθενών που έλαβαν Pluvicto συν BSoC περιλάμβαναν: αναιμία (2,8%), θρομβοπενία (2,8%), λευκοπενία (1,3%), ουδετεροπενία (0,8%) και πανκυτταροπενία (0,6%). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις μυελοκαταστολής που οδήγησαν σε διακοπή/ μείωση δόσης στο $\geq 0,5\%$ των ασθενών που έλαβαν Pluvicto συν BSoC περιλάμβαναν: αναιμία (5,1%/1,3%), θρομβοπενία (3,6%/1,9%), λευκοπενία (1,5%/0,6%) και ουδετεροπενία (0,8%/0,6%).

Νεφρική τοξικότητα

Στη μελέτη VISION, νεφρική τοξικότητα παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν Pluvicto συν BSoC σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν BSoC μόνο (όλοι οι βαθμοί/βαθμοί 3 ως 4): κρεατινίνη αίματος αυξημένη (5,3%/0,2%) έναντι (2,4%/0,5%), οξεία νεφρική βλάβη (3,6%/3,0%) έναντι (3,9%/2,4%), νεφρική ανεπάρκεια (0,2%/0%) έναντι (0%/0%) και ουρία αίματος αυξημένη (0,2%/0%) έναντι (0%/0%).

Νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε οριστική διακοπή στο $\geq 0,2\%$ των ασθενών που έλαβαν Pluvicto συν BSoC περιλάμβαναν: κρεατινίνη αίματος αυξημένη (0,2%). Οι νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε διακοπή/ μείωση δόσης στο $\geq 0,2\%$ των ασθενών που έλαβαν Pluvicto συν BSoC περιλάμβαναν: κρεατινίνη αίματος αυξημένη (0,2%/0,4%) και οξεία νεφρική βλάβη (0,2%/0%).

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Η έκθεση σε ιονίζουσα ραδιενέργεια συνδέεται με πρόκληση καρκίνου και πιθανότητα ανάπτυξης κληρονομικών ελαττωμάτων. Η δόση ραδιενέργειας που προκύπτει από την έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη επίπτωση καρκίνου και μεταλλάξεων. Σε όλες τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη η διασφάλιση ότι οι κίνδυνοι της ραδιενέργειας είναι λιγότεροι από την ίδια τη νόσο. Καθώς το Pluvicto συμβάλλει στη συνολική μακροχρόνια έκθεση του ασθενούς στη ραδιενέργεια, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο (βλ. παράγραφο 4.4), πιθανός κίνδυνος δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών δεν μπορεί να αποκλειστεί για ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα όπως το Pluvicto. Κατά τη χρονική στιγμή της πρωτογενούς ανάλυσης της VISION (καταληκτική ημερομηνία 27-Ιαν-2021), περιπτώσεις ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (4 ασθενείς, 0,8%) και βασικοκυτταρικού καρκινώματος, κακοήθους μελανώματος και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος (1 ασθενής στο καθένα, 0,2% έκαστο) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Pluvicto συν BSoC.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στην περίπτωση χορήγησης υπερδοσολογίας ραδιενέργειας με το Pluvicto, η δόση που απορροφάται πρέπει να μειώνεται όπου είναι δυνατό με την αύξηση της αποβολής ραδιονουκλιδίων από το σώμα με συχνή ούρηση ή με αναγκαστική διούρηση και συχνή κένωση της ουροδόχου κύστης. Μπορεί να είναι βοηθητική η εκτίμηση της αποτελεσματικής δόσης που εφαρμόστηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Θεραπευτικά ραδιοφάρμακα, Άλλα θεραπευτικά ραδιοφάρμακα, κωδικός ATC: V10XX05

Μηχανισμός δράσης

Το ενεργό τμήμα του Pluvicto είναι το ραδιονουκλίδιο λουτέσιο-177 που συνδέεται με ένα συνδέτη μικρού μορίου που στοχεύει και δεσμεύει με υψηλή συνάφεια την PSMA, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που έχει υψηλή έκφραση στον καρκίνο του προστάτη, συμπεριλαμβανομένου του mCRPC. Με τη δέσμευση του Pluvicto στα καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν την PSMA, η βήτα-μείον εκπομπή από το λουτέσιο-177 παράγει θεραπευτική ακτινοβολία στο στοχευμένο κύτταρο, καθώς και στα γύρω κύτταρα, και προκαλεί βλάβη στο DNA που μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το μη σημασμένο irinotride tetraacetate δεν έχει καμία φαρμακοδυναμική δραστηριότητα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

VISION

Η αποτελεσματικότητα του Pluvicto σε ασθενείς με εξελισσόμενο, θετικό σε PSMA mCRPC αξιολογήθηκε στην VISION, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη φάσης III. Οκτακόσιοι τριάντα ένας (N=831) ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν είτε Pluvicto 7.400 MBq κάθε 6 εβδομάδες για έως και συνολικά 6 δόσεις συν βέλτιστη καθιερωμένη φροντίδα (BSoC) (N=551) ή BSoC μόνο (N=280). Οι ασθενείς που έλαβαν 4 δόσεις Pluvicto αξιολογήθηκαν εκ νέου για σημεία ανταπόκρισης, σημεία υπολειπόμενης νόσου και ανεκτικότητα και θα μπορούσαν να λάβουν έως και 2 επιπρόσθετες δόσεις κατά την κρίση του ιατρού.

Για να διατηρηθεί η ευνοϊκή κατάσταση, όλοι οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν ένα ανάλογο της GnRH ή είχαν προηγούμενη αμφίπλευρη ορχεκτομή. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έπρεπε να έχουν εξελισσόμενο θετικό σε PSMA mCRPC, κατάσταση λειτουργικότητας (PS) κατά την Συνεργατική Ομάδα Ογκολογίας Ανατολικών ΗΠΑ (ECOG) 0 ως 2, τουλάχιστον μία μεταστατική βλάβη παρούσα σε αξονική τομογραφία (CT), μαγνητική τομογραφία (MRI) ή επί απεικόνισης οστών και επαρκή νεφρική, ηπατική και αιματολογική λειτουργία.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει επίσης τουλάχιστον έναν αναστολέα μονοπατιού AR, όπως οξική αμπιρατερόνη ή ενζαλουταμίδη και 1 ή 2 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας με βάση τις ταξάνες (ως σχήμα ορίζεται η ελάχιστη έκθεση σε 2 κύκλους ταξάνων). Οι ασθενείς που είχαν λάβει μόνο 1 προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας με βάση τις ταξάνες ήταν επιλέξιμοι αν ο ασθενής δεν ήταν πρόθυμος ή ο ιατρός έκρινε ότι ο ασθενής είναι ακατάλληλος για να λάβει δεύτερο σχήμα. Οι ασθενείς με ασταθείς συμπτωματικές μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή συμπτωματική ή κλινικά/ακτινολογικά επικείμενη συμπίεση της σπονδυλικής στήλης δεν ήταν επιλέξιμοι για την μελέτη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με gallium (⁶⁸Ga) gozetotide για την αξιολόγηση της έκφρασης της PSMA σε βλάβες με καθορισμό με βάση κριτήρια κεντρικής αξιολόγησης. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έπρεπε να έχουν θετικό σε PSMA mCRPC που ορίζεται ως ύπαρξη τουλάχιστον μιας νεοπλασματικής βλάβης με πρόσληψη gallium (⁶⁸Ga) gozetotide

μεγαλύτερη από ό,τι σε φυσιολογικό ήπαρ. Οι ασθενείς αποκλείονταν αν κάποια βλάβη υπερέβαινε τα κριτήρια μεγέθους στον βραχύ άξονα (όργανα ≥ 1 cm, λεμφαδένες $\geq 2,5$ cm, τα οστά [στοιχείο μαλακών μορίων] ≥ 1 cm) είχαν πρόσληψη μικρότερη ή ίση με την πρόσληψη στο φυσιολογικό ήπαρ.

Η BSoC που χορηγείται κατά την κρίση του ιατρού περιλάμβανε: υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν διαχείριση του πόνου, ενυδάτωση, μεταγγίσεις αίματος, κτλ, κετοκοναζόλη, ακτινοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της μορφής με εμφυτεύματα ή κάθε ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης [συμπεριλαμβανομένης της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας σώματος και της παρηγορητικής εξωτερικής δέσμης]) σε εντοπισμένους στόχους καρκίνου του προστάτη, οι ουσίες που στοχεύουν τα οστά συμπεριλαμβάνουν το ζολενδρονικό οξύ, τη δενοσουμάμπη και κάθε διφωσφωνικό, ουσίες μείωσης των ανδρογόνων συμπεριλαμβανομένων των αναλόγων της GnRH, κάθε κορτικοστεροειδές και 5α ρεντουκτάσες, αναστολείς μονοπατιού AR. Η BSoC αποκλείει τις ερευνητικές ουσίες, την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, την ανοσοθεραπεία, άλλα συστηματικά ραδιοϊσότοπα και ακτινοθεραπεία στο μισό σώμα.

Οι ασθενείς συνέχισαν την τυχαιοποιημένη θεραπεία μέχρι την ύπαρξη ενδείξεων της εξέλιξης του όγκου (με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή με βάση τα κριτήρια από την Ομάδα Εργασίας Καρκίνου του Προστάτη 3 [PCWG3]), της μη αποδεκτής τοξικότητας, της χρήσης απαγορευμένης θεραπείας, της μη συμμόρφωσης ή της αποχώρησης ή της απουσίας κλινικού οφέλους.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη όπως καθορίστηκαν με ακτινολογικά ευρήματα (rPFS) μέσω τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής αξιολόγησης (BICR) με βάση τα κριτήρια PCWG3. Μεταξύ των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) όπως καθορίστηκε με την BICR με βάση τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) v1.1 και ο χρόνος ως το πρώτο συμπτωματικό σκελετικό συμβάν (SSE) που ορίζεται ως το πρώτο συμπτωματικό παθολογικό κάταγμα οστού, συμπίεση σπονδυλικής στήλης, σχετιζόμενη με την όγκο ορθοπεδική χειρουργική παρέμβαση, απαίτηση για ακτινοθεραπεία για την ανακούφιση του πόνου των οστών ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο εμφανιζόταν πρώτο. Η ακτινολογική απεικόνιση για την αξιολόγηση του όγκου (CT με σκιαγραφικό/MRI απεικόνιση και ακτινογραφία οστών) γινόταν κάθε 8 εβδομάδες (± 4 ημέρες) μετά την πρώτη δόση για τις πρώτες 24 εβδομάδες (ανεξαρτήτως των καθυστερήσεων δόσης), έπειτα κάθε 12 εβδομάδες (± 4 ημέρες).

Τα δημογραφικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν ισορροπημένα μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 71 έτη (εύρος: 40 ως 94 έτη), 86,8% Λευκοί, 6,6% Μαύροι ή Αφροαμερικανοί, 2,4% Ασιάτες, 92,4% είχαν ECOG PS0-1, 7,6% είχαν ECOG PS2. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την γαλακτική αφυδρογονάση κατά την αρχική εκτίμηση (LDH ≤ 260 IU/L vs. >260 IU/L), την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι), τη βαθμολογία ECOG PS (0 ή 1 έναντι 2) και την συμπερίληψη ενός αναστολέα μονοπατιού AR ως μέρος της BSoC κατά τη χρονική στιγμή της τυχαιοποίησης (ναι έναντι όχι). Στην τυχαιοποίηση, όλοι οι ασθενείς (100,0%) είχαν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας με βάση τις ταξάνες και το 41,2% των ασθενών είχαν λάβει δύο, το 97,1% των ασθενών είχαν λάβει दोσεταξέλη και το 38,0% των ασθενών είχαν λάβει καμπαζιταξέλη. Στην τυχαιοποίηση, το 51,3% των ασθενών είχαν λάβει έναν προηγούμενο αναστολέα μονοπατιού AR, το 41,0% των ασθενών είχαν λάβει 2 και το 7,7% των ασθενών είχαν λάβει 3 ή περισσότερα. Κατά τη διάρκεια της περιόδου τυχαιοποιημένης θεραπείας, το 52,6% των ασθενών στο σκέλος Pluvicto συν BSoC και το 67,8% των ασθενών στο σκέλος BSoC μόνο έλαβαν τουλάχιστον έναν αναστολέα μονοπατιού AR.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη VISION παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και τα Σχήματα 1 και 2. Οι τελικές αναλύσεις OS και rPFS βασίστηκαν στα συμβάντα και διενεργήθηκαν μετά την καταγραφή 530 θανάτων και 347 συμβάντων, αντίστοιχα.

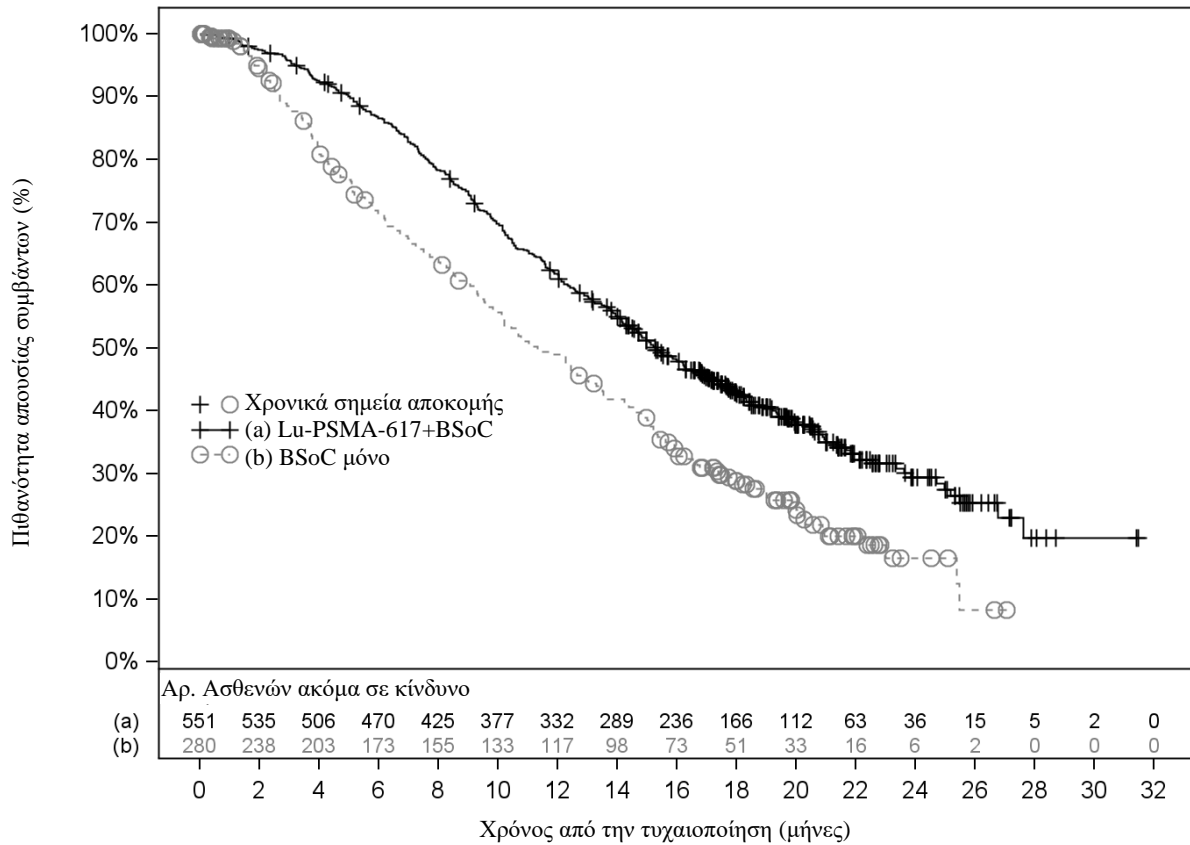
Πίνακας 3 Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην VISION

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Pluvicto συν BsoC	BSoC
Άλλα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Συνολική επιβίωση (OS)^a	N=551	N=280
Θάνατοι, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Διάμεση, μήνες (95% CI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
P-τιμή ^d	<0,001	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη με βάση ακτινολογικά ευρήματα (rPFS)^{e,f}	N=385	N=196
Συμβάντα (εξέλιξη ή θάνατος), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Εξέλιξη με βάση ακτινολογικά ευρήματα, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Θάνατοι, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Διάμεση, μήνες (99,2% CI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Αναλογία κινδύνου (99,2% CI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
P-τιμή ^d	<0,001	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Χρόνος ως το πρώτο συμπτωματικό σκελετικό συμβάν (SSE)^f	N=385	N=196
Συμβάντα (SSE ή θάνατος), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
SSEs, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Θάνατοι, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Διάμεσος, μήνες (95% CI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
P-τιμή ^g	<0,001	
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR)		
Ασθενείς με αξιολογήσιμη νόσο στο σημείο αναφοράς	N=319	N=120
Πλήρης ανταπόκριση (CR), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Μερική ανταπόκριση (PR), n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR)^{h,i}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
P-τιμή ^j	<0,001	
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)^h		
Διάμεση, μήνες (95% CI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC: Βέλτιστη καθιερωμένη φροντίδα, CI: Διάστημα αξιοπιστίας, NE: Μη αξιολογήσιμο, BICR: Τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση, PCWG3: Ομάδα Εργασίας Καρκίνου Προστάτη 3, RECIST: Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους.

^a Αναλύθηκε σε βάση την πρόθεση προς θεραπεία (ITT) σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς.
^b Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier.
^c Αναλογία κινδύνου με βάση το στρωματοποιημένο μοντέλο Cox PH. Αναλογία κινδύνου <1 ευνοεί το Pluvicto συν BSoC.
^d Στρωματοποιημένο τεστ log-rank μονής κατεύθυνσης p-τιμή.
^e Με βάση BICR κατά κριτήρια PCWG3. Η κύρια ανάλυση της rPFS περιλάμβανε αποκοπή των ασθενών που είχαν ≥2 διαδοχικές μη πραγματοποιημένες αξιολογήσεις όγκων αμέσως πριν από την εξέλιξη ή το θάνατο. Τα αποτελέσματα για την rPFS με και χωρίς αποκοπή για τις μη πραγματοποιημένες αξιολογήσεις παρουσίαζαν συνέπεια.
^f Αναλύθηκαν σε βάση ITT σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στις ή μετά τις 05-Μαρτίου-2019, όταν ελήφθησαν μέτρα για το μετριασμό της πρώιμης αποχώρησης από το σκέλος BSoC.
^g Στρωματοποιημένο τεστ log-rank διπλής κατεύθυνσης p-τιμή.
^h Με βάση BICR κατά RECIST v1.1.
ⁱ ORR: CR+PR. Επιβεβαιωμένη ανταπόκριση για CR και PR.
^j Στρωματοποιημένο τεστ Wald χ-τετράγωνο διπλής κατεύθυνσης p-τιμή.
^k Το διάμεσο DOR στο σκέλος μόνο BSoC δεν ήταν αξιόπιστο αφού μόνο 1 στους 2 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν είχαν εξέλιξη με βάση ακτινολογικά κριτήρια RECIST v1.1 ή θάνατο.

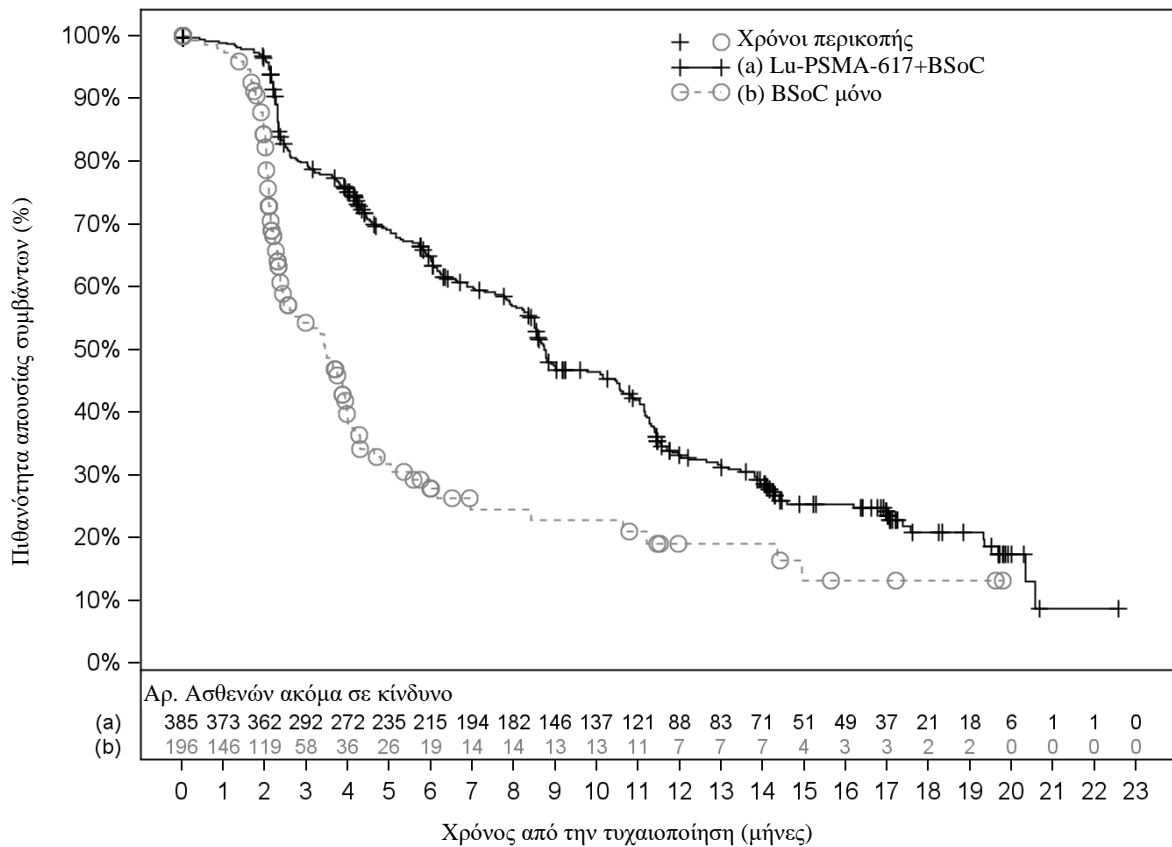
Σχήμα 1 Διάγραμμα Kaplan-Meier για την OS στη VISION



Στρωματοποιημένο τεστ log-rank και στρωματοποιημένο μοντέλο Cox με τη χρήση στρωμάτων με βάση Τεχνολογία Διαδραστικής Απόκρισης (IRT) καθορισμένο από επίπεδο LDH, παρουσία μεταστάσεων στο ήπαρ, βαθμολογία ECOG και συμπερίληψη αναστολέα μονοπατιού AR στην BSoC κατά τη χρονική στιγμή τυχαιοποίησης.

n/N: Αριθμός συμβάντων/ αριθμός ασθενών στο θεραπευτικό σκέλος.

Σχήμα 2 Διάγραμμα Kaplan-Meier της rPFS με βάση την αξιολόγηση από BICR στη VISION



Στρωματοποιημένο τεστ log-rank και στρωματοποιημένο μοντέλο Cox με τη χρήση στρωμάτων κατά IRT καθορισμένο από επίπεδο LDH, παρουσία ηπατικών μεταστάσεων, βαθμολογία ECOG και συμπερίληψη αναστολέα μονοπατιού AR στη BSoC κατά τη χρονική στιγμή της τυχαιοποίησης.
 n/N: Αριθμός συμβάντων/ αριθμός ασθενών στο θεραπευτικό σκέλος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pluvicto σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία του καρκίνου του προστάτη που εκφράζει την PSMA (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan έχει χαρακτηριστεί σε 30 ασθενείς στην υπομελέτη φάσης III VISION.

Απορρόφηση

Το Pluvicto χορηγείται ενδοφλεβίως και είναι βιοδιαθέσιμο άμεσα και πλήρως.

Η γεωμετρική μέση έκθεση στο αίμα (περιοχή κάτω από την καμπύλη [AUC_{inf}]) για το λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan στη συνιστώμενη δόση είναι 52,3 ng.h/mL (γεωμετρικός μέσος συντελεστής μεταβλητής [CV] 31,4%). Η γεωμετρική μέση συγκέντρωση στο αίμα (C_{max}) για το λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan είναι 6,58 ng/mL (CV 43,5%).

Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής (V_z) για το λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan είναι 123 L (CV 78,1%).

Το μη σημασμένο vipivotide tetraxetan και το μη ραδιενεργό λουτέσιο (^{175}Lu) vipivotide tetraxetan δεσμεύονται το καθένα κατά 60% ως 70% σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος.

Πρόσληψη οργάνων

Η βιοκατανομή του λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan επιδεικνύει κύρια πρόσληψη στους δακρυγόνους αδένες, τους σιελογόνους αδένες, τους νεφρούς, το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, το ήπαρ, το λεπτό έντερο και το παχύ έντερο (αριστερό και δεξί κόλον).

Αποβολή

Η γεωμετρική μέση κάθαρση (CL) για το λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan είναι 2,04 L/h (CV 31,5%).

Το λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan απομακρύνεται κυρίως από τα νεφρά.

Ημιζωή

Το Pluvicto εμφανίζει διπλή εκθετική απέκκριση με γεωμετρική μέση τελική ημιζωή αποβολής ($t_{1/2}$) 41,6 ωρών (CV 68,8%).

Βιομετασχηματισμός

Το λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan δεν μεταβολίζεται μέσα από το ήπαρ ή τους νεφρούς.

Αξιολόγηση της πιθανότητας αλληλεπίδρασης φαρμάκων *in vitro*

Ενζύμα CYP450

Το vipivotide tetraxetan δεν είναι υπόστρωμα των ενζύμων του κυτταροχρώματος P450 (CYP450). Δεν επάγει το κυτόχρωμα P450 (CYP) 1A2, 2B6 ή 3A4 και δεν αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ή 3A4/5 *in vitro*.

Μεταφορείς

Το νιρινotide tetraxetan δεν είναι υπόστρωμα των BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ή OCT2, και δεν είναι αναστολέας των BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 or OCT2 *in vitro*.

Ειδικοί πληθυσμοί

Επιπτώσεις της ηλικίας και του σωματικού βάρους

Δεν αναγνωρίστηκε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του λουτέσιο (^{177}Lu) νιρινotide tetraxetan για τις ακόλουθες συμμεταβλητές που αξιολογήθηκαν σε 30 ασθενείς στη φάση III υπομελέτη VISION: ηλικία (διάμεση: 67 έτη, εύρος: 52 ως 80 έτη) και σωματικό βάρος (διάμεσο: 88,8 kg, εύρος: 63,8 ως 143,0 kg).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση (AUC) του λουτέσιο (^{177}Lu) νιρινotide tetraxetan αυξήθηκε κατά 20% σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ημιζωή της νεφρικής δοσιμετρίας αυξήθηκε επίσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 51 ώρες έναντι 37 ωρών, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με CL_{Cr} αρχικής εκτίμησης <50 mL/min ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικές επιδράσεις σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας ή τοξικότητας μονής δόσης σε αρουραίους και μικρά γουρούνια στα οποία χορηγήθηκε μη ραδιενεργό σκεύασμα που περιέχει μη σημασμένο νιρινotide tetraxetan και λουτέσιο (^{175}Lu) νιρινotide tetraxetan, ή σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους που χορηγήθηκε μη σημασμένο νιρινotide tetraxetan.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογόνος δράση

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης και μακροπρόθεσμης καρκινογένεσης με το λουτέσιο (^{177}Lu) νιρινotide tetraxetan. Ωστόσο, η ραδιενέργεια είναι καρκινογόνος και μεταλλαξιογόνος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ
Νάτριο οξικό
Γεντισικό οξύ
Νάτριο ασκορβικό
Πεντετικό οξύ
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2 και 12.

6.3 Διάρκεια ζωής

120 ώρες (5 ημέρες) από την ημέρα και ώρα της βαθμονόμησης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την ιονίζουσα ακτινοβολία (προστατευτικό από μόλυβδο).

Η φύλαξη των ραδιοφαρμάκων πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγές, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφραγίδα αλουμινίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει έναν όγκο διαλύματος που μπορεί να κυμαίνεται από 7,5 mL ως 12,5 mL αντίστοιχα με την ραδιενέργεια των 7.400 MBq \pm 10% κατά την ημέρα και ώρα της χορήγησης.

Το φιαλίδιο είναι κλεισμένο μέσα σε περιέκτη από μόλυβδο για προστατευτική θωράκιση.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενική προειδοποίηση

Τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται, να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα σε καθορισμένο κλινικό περιβάλλον. Η παραλαβή, αποθήκευση, χρήση, μεταφορά και απόρριψή τους υπόκεινται σε κανονισμούς ή/και ενδεικνυόμενες άδειες του υπεύθυνου επίσημου οργανισμού.

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να προετοιμάζονται με τρόπο που να καλύπτει τόσο την ασφάλεια κατά της ραδιενέργειας όσο και τις φαρμακευτικές απαιτήσεις ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνονται οι ενδεικνυόμενες άσηπτες προφυλάξεις.

Για οδηγίες για την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 12.

Αν οποιαδήποτε στιγμή κατά την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος τεθεί σε κίνδυνο η ακεραιότητα του περιέκτη από μόλυβδο ή του φιαλιδίου δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Οι διαδικασίες χορήγησης πρέπει να διενεργούνται με τρόπο που να ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μόλυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος και ακτινοβόλησης των χειριστών. Είναι υποχρεωτική η επαρκής προστασία.

Η χορήγηση ραδιοφαρμάκων δημιουργεί κινδύνους για άλλα άτομα από την εξωτερική ραδιενέργεια ή την μόλυνση από διαρροή ούρων, εμετό, κτλ. Επομένως, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την προστασία από την ραδιενέργεια σε συμφωνία με τους εθνικούς κανονισμούς.

Αυτή η προετοιμασία είναι πιθανό να οδηγήσει σε σχετικά υψηλή δόση ραδιενέργειας στους περισσότερους ασθενείς. Η χορήγηση του Pluvicto μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό περιβαλλοντικό κίνδυνο. Αυτό μπορεί να απασχολήσει την άμεση οικογένεια των ατόμων που υποβάλλονται σε θεραπεία ή το γενικό κοινό ανάλογα με το επίπεδο ενέργειας που χορηγείται. Πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς σχετικά με την ενέργεια που εκλύεται από τους ασθενείς ώστε να αποφευχθεί τυχόν διαμόλυνση.

Το λουτέσιο-177 για το Pluvicto μπορεί να προετοιμάζεται με τη χρήση δύο διαφορετικών πηγών σταθερών ισοτόπων (είτε λουτέσιο-176 ή ytterbium-176). Το λουτέσιο 177 για το Pluvicto που προετοιμάζεται με χρήση του σταθερού ισοτόπου λουτέσιο 176 (“προστίθεται μεταφορέας”) απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά τη διαχείριση των απορριμμάτων λόγω της παρουσίας της μακρόβιας μετασταθερής πρόσμειξης λουτέσιο 177 (^{177m}Lu) με χρόνο ημιζωής 160,4 ημέρες. Το λουτέσιο-177 για το Pluvicto προετοιμάζεται με τη χρήση ytterbium-176 (“δεν προστίθεται μεταφορέας”) εκτός αν αναφέρεται κάτι διαφορετικό στο πιστοποιητικό απελευθέρωσης παρτίδας του προϊόντος. Ο χρήστης πρέπει να συμβουλευτεί το πιστοποιητικό απελευθέρωσης παρτίδας του προϊόντος που παρέχεται πριν από τη χρήση του Pluvicto για να διασφαλίσει την κατάλληλη διαχείριση των απορριμμάτων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1703/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

09 Δεκεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Η δόση ραδιενέργειας σε συγκεκριμένα όργανα που μπορεί να μην είναι όργανα στόχος της θεραπείας μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά από παθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από την πορεία της νόσου. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χρήση των ακόλουθων πληροφοριών.

Η δοσιμετρία του λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan συλλέχθηκε σε 29 ασθενείς στην υπομελέτη φάσης III VISION ώστε να υπολογιστεί η δοσιμετρία της ραδιενέργειας ολόκληρου του σώματος και των οργάνων. Η μέση και σταθερή απόκλιση (SD) των εκτιμώμενων δόσεων που απορροφούνται σε διαφορετικά όργανα για ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν Pluvicto παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Τα όργανα που απορροφούν τις υψηλότερες δόσεις είναι οι δακρυγόνοι αδένες και οι σιελογόνοι αδένες.

Η μέγιστη διείσδυση του λουτέσιο-177 στον ιστό είναι περίπου 2 mm και η μέση διείσδυση είναι 0,67 mm.

Πίνακας 4 Εκτιμώμενη δόση απορρόφησης για το Pluvicto στην υπομελέτη VISION

Όργανο	Δόση απορρόφησης ανά δραστηριότητα μονάδας (mGy/MBq) ^a (N=29)		Υπολογισμός απορρόφησης δόσης για χορήγηση 7 400 MBq (Gy) ^a		Υπολογισμός απορρόφησης δόσης για 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq σωρευτική δραστηριότητα) (Gy) ^a	
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD
Επινεφρίδια	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Εγκέφαλος	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Οφθαλμοί	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Τοίχωμα χοληδόχου κύστης	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Τοίχωμα καρδιάς	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Νεφροί	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Δακρυγόνοι αδένες	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Αριστερό κόλον	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Ήπαρ	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Πνεύμονες	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Οισοφάγος	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Οστεογονικά κύτταρα	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Πάγκρεας	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Προστάτης	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Ερυθρός μυελός	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Ορθό	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Δεξιό κόλον	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Σιελογόνοι αδένες	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Λεπτό έντερο	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Σπλήνας	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Στομαχικό τοίχωμα	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Όρχεις	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Θύμος αδένας	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Θυρεοειδής	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Συνολικό σώμα	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Τοίχωμα ουροδόχου κύστης	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Αποτελεσματική δόση ^b	0.120 mSv/MBq	0.043 mSv/MBq	0.886 Sv	0.315 Sv	5.319 Sv	1.892 Sv

^a Οι εκτιμήσεις της απορροφούμενης δόσης προέκυψαν χρησιμοποιώντας το OLINDA v2.2. Οι τιμές έχουν υπολογιστεί με βάση τις εκτιμήσεις δοσιμετρίας με πλήρη ακρίβεια και στρογγυλοποιημένες στα σχετικά ψηφία.

^b Προέρχεται σύμφωνα με το ICRP Publication 103.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ο χρήστης πρέπει να συμβουλευέται το πιστοποιητικό απελευθέρωσης παρτίδας του προϊόντος που δίνεται πριν τη χρήση του Pluvicto για να διασφαλίσει την κατάλληλη διαχείριση των απορριμμάτων (βλ. παράγραφο 6.6).

Η απόσυρση του υγρού πρέπει να γίνεται υπό άσηπτες συνθήκες. Τα φιαλίδια δεν πρέπει να ανοίγονται αν δεν γίνει απολύμανση του πώματος, το διάλυμα πρέπει να απορροφάται μέσω του πώματος με τη χρήση σύριγγας μονής δόσης στην οποία να έχει ενσωματωθεί κατάλληλο προστατευτικό για προφύλαξη και στείρα βελόνα μιας χρήσης ή με τη χρήση εγκεκριμένου αυτοματοποιημένου συστήματος εφαρμογής.

Οδηγίες προετοιμασίας

- Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική και προστασία από τη ραδιενέργεια κατά το χειρισμό ή τη χορήγηση του Pluvicto, με τη χρήση λαβίδων όπως απαιτείται για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε ραδιενέργεια.
- Επιθεωρήστε οπτικά το φιαλίδιο κάτω από προστατευτική οθόνη για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Απορρίψτε το φιαλίδιο αν υπάρχουν σωματίδια ή/και αποχρωματισμός.
- Μην κάνετε απευθείας ένεση του διαλύματος Pluvicto σε κανένα άλλο ενδοφλέβιο διάλυμα.
- Επιβεβαιώστε την ποσότητα ραδιενέργειας που αποδίδεται στον ασθενή με βαθμονομητήρα για την ενδεικνυόμενη βαθμονομημένη δόση πριν και μετά τη χορήγηση του Pluvicto.

Μέθοδοι ενδοφλέβιας χορήγησης

Οδηγίες για τη μέθοδο με σύριγγα (με ή χωρίς αντλία σύριγγας)

- Μετά την απολύμανση του πώματος του φιαλιδίου, απορροφήστε τον ενδεικνυόμενο όγκο διαλύματος Pluvicto για να χορηγήσετε την επιθυμητή ραδιενέργεια χρησιμοποιώντας σύριγγα μιας χρήσης με ενσωματωμένο προστατευτικό σύριγγας και στείρα βελόνα μιας χρήσης.
- Χορηγείστε το Pluvicto στον ασθενή με αργή ενδοφλέβια ώθηση εντός περίπου 1 ως 10 λεπτών (είτε με αντλία σύριγγας ή χειροκίνητα χωρίς αντλία σύριγγας) μέσω ενδοφλέβιου καθετήρα που είναι προγεμισμένος με στείρο διάλυμα με χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9%) για ένεση και που χρησιμοποιείται αποκλειστικά για τη χορήγηση Pluvicto στον ασθενή.
- Όταν έχει χορηγηθεί η επιθυμητή ραδιενέργεια Pluvicto κάντε ένα ενδοφλέβιο ξέπλυμα με ≥ 10 mL στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για ένεση μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα στον ασθενή.

Οδηγίες για τη μέθοδο της βαρύτητας (με ή χωρίς αντλία έγχυσης)

- Εισάγετε μια βελόνα 2,5 cm, 20 gauge (κοντή βελόνα) στο φιαλίδιο του Pluvicto και συνδέστε μέσω καθετήρα σε στείρο διάλυμα για ενέσεις 500 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) (χρησιμοποιείται για τη μεταφορά του διαλύματος Pluvicto κατά τη διάρκεια της έγχυσης). Βεβαιωθείτε ότι η κοντή βελόνα δεν αγγίζει το διάλυμα Pluvicto στο φιαλίδιο και μην συνδέσετε την κοντή βελόνα απευθείας με τον ασθενή. Μην αφήσετε το στείρο διάλυμα για ένεση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) να κυλήσει μέσα στο φιαλίδιο του Pluvicto πριν από την έναρξη της έγχυσης με Pluvicto και μην κάνετε ένεση με το διάλυμα Pluvicto μέσα στο στείρο διάλυμα για ενέσεις χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).
- Εισάγετε δεύτερη βελόνα που είναι 9 cm, 18 gauge (μακριά βελόνα) μέσα στο φιαλίδιο του Pluvicto, διασφαλίζοντας ότι η μακριά βελόνα αγγίζει και είναι ασφαλισμένη στο κάτω μέρος του φιαλιδίου του Pluvicto κατά τη διάρκεια ολόκληρης της έγχυσης. Συνδέστε την μακριά βελόνα στον ασθενή μέσω ενδοφλέβιου καθετήρα που είναι προγεμισμένος με στείρο διάλυμα για ενέσεις με χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9%) και χρησιμοποιείται αποκλειστικά για έγχυση του Pluvicto στον ασθενή.
- Χρησιμοποιήστε λαβίδα ή αντλία έγχυσης για να ρυθμίσετε τη ροή του στείρου διαλύματος για ένεση με χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9%) μέσω της κοντής βελόνας μέσα στο φιαλίδιο Pluvicto (το στείρο διάλυμα για ένεση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) που εισάγεται στο φιαλίδιο μέσω της κοντής βελόνας θα μεταφέρει το διάλυμα Pluvicto από το φιαλίδιο στον ασθενή μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα που συνδέεται με την μακριά βελόνα εντός περίπου 30 λεπτών).
- Κατά τη διάρκεια της έγχυσης διασφαλίστε ότι το επίπεδο του διαλύματος στο φιαλίδιο του Pluvicto παραμένει σταθερό.
- Αποσυνδέστε το φιαλίδιο από τη γραμμή της μακριάς βελόνας και στερεώστε με σφιγκτήρα τη γραμμή χλωριούχου νατρίου μόλις το επίπεδο της ραδιενέργειας είναι σταθερό για τουλάχιστον πέντε λεπτά.
- Μετά την έγχυση κάντε ενδοφλέβια πλύση με ≥ 10 mL στείρου διαλύματος για ένεση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα στον ασθενή.

Οδηγίες για τη μέθοδο με το φιαλίδιο (με περισταλτική αντλία έγχυσης)

- Εισάγετε βελόνα 2,5 cm, 20 gauge (κοντή βελόνα με οπή εξαερισμού) μέσα στο φιαλίδιο του Pluvicto. Διασφαλίστε ότι η κοντή βελόνα δεν αγγίζει το διάλυμα Pluvicto στο φιαλίδιο και μην συνδέσετε την κοντή βελόνα απευθείας στον ασθενή ή στην περισταλτική αντλία έγχυσης.
- Εισάγετε δεύτερη βελόνα που είναι 9 cm, 18 gauge (μακριά βελόνα) στο φιαλίδιο Pluvicto, διασφαλίζοντας ότι η μακριά βελόνα αγγίζει και είναι ασφαλισμένη στο κάτω μέρος του φιαλιδίου Pluvicto κατά τη διάρκεια ολόκληρης της έγχυσης. Συνδέστε την μακριά βελόνα και ένα στείρο διάλυμα για ένεση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) σε βαλβίδα με τρίοδη στρόφιγγα μέσω του ενδεικνυόμενου σωλήνα.
- Συνδέστε την έξοδο της βαλβίδας με τρίοδη στρόφιγγα στον σωλήνα που έχει τοποθετηθεί στην πλευρά εξόδου της περισταλτικής αντλίας έγχυσης ακολουθώντας τις οδηγίες του παρασκευαστή.
- Προγεμίστε τη γραμμή ανοίγοντας τη βαλβίδα με τρίοδη στρόφιγγα και αντλώντας το διάλυμα Pluvicto μέσω του σωλήνα μέχρι να φτάσει στην έξοδο της βαλβίδας.
- Προγεμίστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα που θα συνδεθεί στον ασθενή ανοίγοντας την βαλβίδα με τρίοδη στρόφιγγα στο στείρο διάλυμα για ένεση 9 mg/mL (0,9%) και αντλώντας το στείρο διάλυμα για ένεση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) μέχρι να βγει στο τέλος του σωλήνα του καθετήρα.
- Συνδέστε τον προγεμισμένο ενδοφλέβιο καθετήρα στον ασθενή και τοποθετήστε τη βαλβίδα με τρίοδη στρόφιγγα έτσι ώστε το διάλυμα Pluvicto να συνδεθεί με την περισταλτική αντλία έγχυσης.
- Κάντε έγχυση του ενδεικνυόμενου όγκου διαλύματος Pluvicto σε περίπου 25 mL/h για να χορηγήσετε την επιθυμητή ραδιενέργεια.
- Όταν έχει αποδοθεί η επιθυμητή ραδιενέργεια Pluvicto, σταματήστε την περισταλτική αντλία έγχυσης και έπειτα αλλάξτε τη θέση της βαλβίδας με τρίοδη στρόφιγγα ώστε η περισταλτική αντλία έγχυσης να συνδεθεί με το στείρο διάλυμα για ένεση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Ξεκινήστε εκ νέου την περισταλτική αντλία έγχυσης και κάντε έγχυση ενδοφλέβιας πλύσης ≥ 10 mL στείρου διαλύματος για ενέσεις χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα στον ασθενή.

Έλεγχος ποιότητας

Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για βλάβη και μόλυνση πριν από τη χρήση και μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς ορατά σωματίδια πρέπει να χρησιμοποιούνται. Η οπτική επιθεώρηση του διαλύματος πρέπει να διενεργείται κάτω από προστατευτική οθόνη για σκοπούς ραδιοπροστασίας. Το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανοίγεται.

Αν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος ο περιέκτης από μόλυβδο ή το φιαλίδιο τεθεί σε κίνδυνο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Πρέπει να γίνεται μέτρηση της ποσότητας ραδιενέργειας στο φιαλίδιο πριν από τη χορήγηση με τη χρήση κατάλληλου συστήματος βαθμονόμησης της ραδιενέργειας ώστε να επιβεβαιώνεται ότι η πραγματική ποσότητα ραδιενέργειας που θα χορηγηθεί είναι ίση με την προγραμματισμένη ποσότητα κατά τη χρονική στιγμή χορήγησης.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Pluvicto σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή (ΕΑΑ) για το περιεχόμενο και τη μορφή του οδηγού του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, του τρόπου διανομής και οποιουδήποτε άλλου θέματος του προγράμματος.

Ο οδηγός του ασθενούς στοχεύει στη μείωση του κινδύνου ακούσιας έκθεσης στη ραδιενέργεια.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το Pluvicto κυκλοφορεί, οι ασθενείς έχουν πρόσβαση στον οδηγό του ασθενούς.

Ο οδηγός του ασθενούς του Pluvicto περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Τι είναι το Pluvicto και πώς λειτουργεί
- Περιγραφή των οδηγιών σε σχέση με του κινδύνους στα παρακάτω:
 - Ενυδάτωση
 - Στενές επαφές
 - Φροντιστές
 - Σεξουαλική δραστηριότητα και αντισύλληψη
 - Χρήση τουαλέτας
 - Ντους και πλύσιμο ρούχων
 - Διάθεση απορριμμάτων

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΥ ΑΠΟ ΜΟΛΥΒΔΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pluvicto 1.000 MBq/mL διάλυμα για ένεση/έγχυση
λουτέσιο (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα mL περιέχει 1.000 MBq λουτέσιο (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan κατά τη βαθμονόμηση.
Όγκομετρική δραστηριότητα κατά τη βαθμονόμηση: 1.000 MBq/mL - {HH/MM/EEEE ωω:λλ UTC}

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Οξικό οξύ, νάτριο οξικό, γεντισικό οξύ, νάτριο ασκορβικό, πεντετικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα. **Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.**

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση

1 φιαλίδιο μονής δόσης

Αρ. φιαλιδίου: {X}

Όγκος: {Y} mL

Δραστηριότητα κατά τη χορήγηση: {Z} MBq - {HH/MM/EEEE ωω:λλ UTC}

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)



8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ ωω:λλ UTC}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την ιονίζουσα ακτινοβολία (προστατευτικό από μόλυβδο).

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1703/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Pluvicto 1.000 MBq/mL διάλυμα για ένεση/έγχυση
λουτέσιο (¹⁷⁷Lu) virivotide tetraxetan
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Φιαλίδιο μονής δόσης

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP: {HH/MM/YYYY ωω:λλ UTC}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Αρ. φιαλίδιου: {X}
Όγκος: {Y} mL
Ογκομετρική δραστηριότητα κατά τη βαθμονόμηση: 1.000 MBq/mL - {HH/MM/YYYY ωω:λλ UTC}
Δραστηριότητα κατά τη χορήγηση: {Z} MBq - {HH/MM/YYYY ωω:λλ UTC}

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ



Παρασκευαστής

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

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

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Pluvicto 1.000 MBq/mL διάλυμα για ένεση/έγχυση λουτέσιο (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον πυρηνικό γιατρό ο οποίος θα επιβλέπει τη διαδικασία.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Pluvicto και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν τη χρήση του Pluvicto
3. Πώς χρησιμοποιείται το Pluvicto
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pluvicto
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pluvicto και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Pluvicto

Το Pluvicto περιέχει λουτέσιο (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan. Το παρόν φάρμακο είναι ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν μόνο για θεραπεία.

Ποια είναι η χρήση του Pluvicto

Το Pluvicto χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με εξελισσόμενο ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατικός) και έχει ήδη αντιμετωπιστεί θεραπευτικά με άλλες θεραπείες για τον καρκίνο. Ο ευνοχοάντοχος καρκίνος του προστάτη είναι ένας καρκίνος του προστάτη (ένας αδένας του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος) που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία που μειώνει τις ανδρικές ορμόνες. Το Pluvicto χρησιμοποιείται εάν τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη έχουν μια πρωτεΐνη στην επιφάνειά τους που ονομάζεται ειδικό προστατικό αντιγόνο μεμβράνης (PSMA).

Πώς δρα το Pluvicto

Το Pluvicto δεσμεύει την PSMA που εντοπίζεται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων του προστάτη. Μόλις δεσμευτεί, η ραδιενεργή ουσία στο Pluvicto, λουτέσιο 177, εκπέμπει ραδιενέργεια που προκαλεί τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων του προστάτη.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για να διαπιστώσει αν η PSMA είναι παρούσα στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Ο καρκίνος σας είναι περισσότερο πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία με το Pluvicto αν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι θετικό.

Η χρήση του Pluvicto περιλαμβάνει έκθεση σε ποσότητες ραδιενέργειας. Ο γιατρός σας και ο πυρηνικός γιατρός έχουν αναλογιστεί ότι το κλινικό όφελος που θα αποκομίσετε από τη διαδικασία με το ραδιοφαρμακευτικό προϊόν υπερτερεί του κινδύνου λόγω της ραδιενέργειας.

Εάν έχετε τυχόν ερωτήσεις για το πώς λειτουργεί το Pluvicto ή γιατί αυτό το φάρμακο έχει συνταγογραφηθεί για εσάς, ρωτήστε τον πυρηνικό γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν τη χρήση του Pluvicto

Ακολουθήστε όλες τις οδηγίες που θα σας δώσει ο πυρηνικός γιατρός σας προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φυλλάδιο.

Μην χρησιμοποιήσετε το Pluvicto

- σε περίπτωση αλλεργίας στο λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν κάτι από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό σας πριν λάβετε το Pluvicto:

- εάν έχετε χαμηλά επίπεδα ορισμένων τύπων κυττάρων στο αίμα (ερυθρα αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, ουδετερόφιλα, αιμοπετάλια)
- εάν έχετε ή είχατε κούραση, αδυναμία, χλωμό δέρμα, δύσπνοια, αιμορραγία ή εμφάνιση μώλωπα πιο εύκολα από το κανονικό ή αιμορραγία περισσότερο από το κανονικό ή συχνές λοιμώξεις με σημεία όπως πυρετός, ρίγη, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη (πιθανά σημάδια μυελοκαταστολής [μια κατάσταση κατά την οποία ο μυελός των οστών δεν μπορεί να παράγει αρκετά αιμοσφαίρια])
- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα με τους νεφρούς
- εάν έχετε ή είχατε οποιοδήποτε τύπο καρκίνου ή λάβατε θεραπεία για καρκίνο, καθώς το Pluvicto συμβάλλει στη συνολική μακροχρόνια σωρευτική έκθεση σε ραδιενέργεια.

Πριν από τη χορήγηση του Pluvicto πρέπει να:

- πιείτε πολύ νερό ώστε να παραμείνετε ενυδατωμένοι και να ουρείτε όσο πιο συχνά γίνεται κατά τις πρώτες ώρες μετά τη χορήγηση

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών γιατί δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Pluvicto δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

Πριν λάβετε Pluvicto, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό σας αν είστε ενεργοί σεξουαλικά καθώς όλα τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου του Pluvicto, μπορούν να βλάψουν ένα αγέννητο βρέφος.

Γονιμότητα

Το Pluvicto μπορεί να προκαλέσει στειρότητα. Ρωτήστε τον πυρηνικό γιατρό σας πώς μπορεί να σας επηρεάσει αυτό, ειδικά εάν σχεδιάζετε να κάνετε παιδιά στο μέλλον. Μπορεί να επιθυμείτε να αναζητήσετε συμβουλές για τη διατήρηση σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Αντισύλληψη στους άντρες

- Θα πρέπει να αποφεύγετε τη σεξουαλική δραστηριότητα για 7 ημέρες μετά τη χορήγηση του Pluvicto
- Δεν πρέπει να αποκτήσετε παιδί και πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής καθ'όλη τη διάρκεια της θεραπείας με Pluvicto και για 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σας.
- Ενημερώστε αμέσως τον πυρηνικό γιατρό σας εάν κάνετε παιδί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν θεωρείται πιθανό το Pluvicto να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

Το Pluvicto περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει έως και 88,75 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 4,4% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς χρησιμοποιείτε το Pluvicto

Υπάρχουν αυστηροί νόμοι για τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων. Το Pluvicto θα χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικά ελεγχόμενες περιοχές. Αυτό το ραδιοφαρμακευτικό προϊόν πρέπει να το χειρίζονται και να σας το χορηγούν μόνο άτομα που είναι εκπαιδευμένα και πιστοποιημένα για να το χρησιμοποιούν με ασφάλεια. Αυτά τα άτομα θα προσέξουν ιδιαίτερα την ασφαλή χρήση αυτού του ραδιοφαρμακευτικού προϊόντος και θα σας ενημερώνουν για τις πράξεις τους.

Πόσο Pluvicto χορηγείται

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα του Pluvicto είναι 7.400 MBq (μεγαμπεκερέλ, η μονάδα που χρησιμοποιείται για την έκφραση της ραδιενέργειας), η οποία χορηγείται περίπου κάθε 6 εβδομάδες για συνολικά έως 6 δόσεις.

Χορήγηση του Pluvicto και διενέργεια της διαδικασίας

Το Pluvicto χορηγείται απευθείας σε φλέβα.

Διάρκεια της διαδικασίας

Ο πυρηνικός γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τη συνήθη διάρκεια της διαδικασίας.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το πόσο καιρό θα λαμβάνετε το Pluvicto, επικοινωνήστε με τον πυρηνικό γιατρό σας.

Παρακολούθηση θεραπείας

Ο πυρηνικός γιατρός σας θα κάνει αιματολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελέγξει την κατάστασή σας και για να εντοπίσει τυχόν παρενέργειες το συντομότερο δυνατό. Με βάση τα αποτελέσματα, ο πυρηνικός γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει, να αλλάξει ή να σταματήσει τη θεραπεία σας με Pluvicto αν είναι απαραίτητο.

Μετά την χορήγηση του Pluvicto, πρέπει να:

- πείτε πολύ νερό για 2 ημέρες ώστε να παραμείνετε ενυδατωμένοι και να ουρείτε όσο πιο συχνά γίνεται για να απομακρύνεται το ραδιοφαρμακευτικό προϊόν από το σώμα σας

Επειδή το εν λόγω φάρμακο είναι ραδιενεργό, θα πρέπει να ακολουθείτε τις οδηγίες που περιγράφονται παρακάτω προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η ακτινοβολία σε άλλους εκτός εάν σας υποδείξει διαφορετικά ο πυρηνικός γιατρός σας.

Επαφή με άλλα μέλη του νοικοκυριού σας, παιδιά ή/και έγκυες γυναίκες

- Περιορίσετε τη στενή επαφή (λιγότερο από 1 μέτρο) με:
 - άλλους στο σπίτι σας για 2 ημέρες
 - παιδιά και έγκυες γυναίκες για 7 ημέρες
- Κοιμηθείτε σε χωριστό υπνοδωμάτιο από:
 - άλλους στο σπίτι σας για 3 ημέρες
 - παιδιά για 7 ημέρες
 - έγκυες γυναίκες για 15 ημέρες
- Αποφύγετε τη σεξουαλική δραστηριότητα για 7 ημέρες
- Δεν πρέπει να αποκτήσετε παιδί και πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό καθή τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής καθ'όλη τη διάρκεια της θεραπείας με Pluvicto και για 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σας.

Χρήση τουαλέτας

Λάβετε ειδικές προφυλάξεις για να αποφύγετε τη μόλυνση για 2 ημέρες μετά τη χορήγηση:

- Πρέπει πάντα να κάθεστε όταν χρησιμοποιείτε την τουαλέτα.
- Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε χαρτί τουαλέτας κάθε φορά που χρησιμοποιείτε την τουαλέτα.
- Πλένετε πάντα καλά τα χέρια σας μετά τη χρήση της τουαλέτας.
- Πετάζτε στην τουαλέτα όλα τα υγρά μαντιλάκια ή/και το χαρτί τουαλέτας αμέσως μετά τη χρήση.
- Πετάζτε στην τουαλέτα οποιαδήποτε χαρτομάντιλα ή άλλα αντικείμενα που περιέχουν οτιδήποτε προέρχεται από το σώμα σας όπως αίμα, ούρα και κόπρανα. Αντικείμενα που δεν μπορούν να πεταχτούν στην τουαλέτα, όπως επίδεσμοι πρέπει να τοποθετούνται σε ειδικές πλαστικές σακούλες απορριμάτων (σύμφωνα με τις συστάσεις που αναφέρονται παρακάτω στην παράγραφο «Συστάσεις για τη διάθεση των απορριμμάτων»).
- Οποιοσδήποτε ειδικός ιατρικός εξοπλισμός που θα μπορούσε να επιμολυνθεί από τα σωματικά υγρά σας (π.χ. καθετήρες, σάκοι, σάκοι κολοστομίας, πάπιες, ακροφύσια νερού) θα πρέπει να αδειάζουν αμέσως στην τουαλέτα και έπειτα να καθαρίζονται.

Ντους και πλύσιμο ρούχων

- Κάντε ντους κάθε μέρα για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη χορήγηση.
- Πλένετε τα εσώρουχα, τις πυτζάμες, τα σεντόνια και κάθε ρούχο με ιδρώτα, αίμα ή ούρα χωριστά από τα ρούχα των άλλων μελών του νοικοκυριού σας, χρησιμοποιώντας τον συνήθη κύκλο πλύσης. Δεν χρειάζεται να χρησιμοποιήσετε χλωρίνη ή επιπλέον ξέπλυμα.

Φροντιστές

Για 2-3 ημέρες μετά τη χορήγηση:

- Τα άτομα που παραμένουν στο κρεβάτι ή έχουν μειωμένη κινητικότητα κατά προτίμηση θα λάβουν βοήθεια από φροντιστή. Κατά την παροχή βοήθειας στο μπάνιο συνιστάται ο φροντιστής να φορά γάντια μίας χρήσης.
- Φροντιστές που καθαρίζουν έμετο, αίμα, ούρα, ή κόπρανα θα πρέπει να φορούν πλαστικά γάντια, τα οποία θα πρέπει να απορρίπτονται σε ειδική πλαστική σακούλα απορριμάτων (βλέπε «Συστάσεις για τη διάθεση των απορριμμάτων» παρακάτω).

Συστάσεις για τη διάθεση των απορριμμάτων

- Όλα τα αντικείμενα που απορρίπτονται πρέπει να απορρίπτονται σε χωριστή πλαστική σακούλα απόρριψης αποβλήτων που θα χρησιμοποιείται μόνο για αυτό τον σκοπό.
- Διατηρείτε τις πλαστικές σακούλες απορριμμάτων ξεχωριστά από τα άλλα οικιακά απορρίματα και μακριά από παιδιά και ζώα.
- Ένα μέλος του προσωπικού του νοσοκομείου θα σας εξηγήσει πώς και πότε να απαλλαγείτε από αυτές τις σακούλες απορριμμάτων.

Νοσηλεία και επείγουσα περίθαλψη

- Εάν για οποιοδήποτε λόγο απαιτήσετε επείγουσα ιατρική βοήθεια ή απροσδόκητα εισαχθείτε στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών μετά τη χορήγηση, θα πρέπει να ενημερώσετε τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με το όνομα, την ημερομηνία και δόση της ραδιενεργής θεραπείας.

Άλλες προφυλάξεις

- Ο πυρηνικός γιατρός θα σας ενημερώσει αν χρειαστεί να λάβετε τυχόν άλλες ειδικές προφυλάξεις αφού λάβετε αυτό το φάρμακο. Επικοινωνήστε με τον πυρηνικό γιατρό σας αν έχετε κάποιο ερώτημα.

Εάν σας χορηγηθεί περισσότερο Pluvicto από ό,τι πρέπει

Η υπερδοσολογία δεν είναι πιθανή διότι θα λάβετε Pluvicto μόνο σε δόσεις οι οποίες είναι ελεγχόμενες με ακρίβεια από τον πυρηνικό γιατρό που επιβλέπει τη διαδικασία. Ωστόσο, στην περίπτωση υπερδοσολογίας θα λάβετε την κατάλληλη θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να λάβετε Pluvicto

Εάν χάσετε ένα ραντεβού για να λάβετε Pluvicto, επικοινωνήστε με τον πυρηνικό γιατρό σας το συντομότερο δυνατό για να το προγραμματίσετε εκ νέου.

Εάν έχετε τυχόν περαιτέρω ερωτήσεις για τη χρήση του Pluvicto, παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον πυρηνικό γιατρό σας ο οποίος επιβλέπει την διαδικασία.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες παρενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές

Εάν βιώσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές παρενέργειες, **ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό σας αμέσως**.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- κούραση, αδυναμία, χλωμό δέρμα ή δύσπνοια (πιθανά σημάδια χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοσφαιρίων [*αναιμία*])
- αιμορραγία ή δημιουργία μώλωπα πιο εύκολα από το φυσιολογικό ή αιμορραγία για περισσότερο από το κανονικό (πιθανά σημάδια χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων [*θρομβοπενία*])
- συχνές λοιμώξεις με σημάδια όπως πυρετός, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη (πιθανά σημάδια χαμηλών επιπέδων λευκών αιμοσφαιρίων [*λευκοπενία, λεμφοπενία*])

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους

- σύρση λιγότερο συχνά ή σε πολύ μικρότερες ποσότητες από το συνηθισμένο (πιθανό σημάδι προβλημάτων στους νεφρούς [*οξεία νεφρική βλάβη*])
- κούραση, αδυναμία, χλωμό δέρμα, δύσπνοια, αιμορραγία ή εμφάνιση μώλωπα πιο εύκολα από το κανονικό ή αιμορραγία για περισσότερο από το κανονικό ή συχνές λοιμώξεις με σημάδια όπως πυρετός, ρίγη, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη (πιθανά σημάδια χαμηλών επιπέδων αιμοσφαιρίων [*πανκυτταροπενία*])

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τις ακόλουθες που αναφέρονται παρακάτω. Αν αυτές οι παρενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλώ ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό σας.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- κούραση (*κόπωση*)
- ξηροστομία
- ναυτία
- απώλεια όρεξης
- μεταβολές στις εντερικές κενώσεις (δυσκοιλιότητα ή διάρροια)
- έμετος
- συχνουρία με πόνο ή αίσθημα καύσου (*ουρολοίμωξη*)
- κοιλιακό άλγος
- απώλεια βάρους

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 σε κάθε 10 ανθρώπους

- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια (*περιφερικό οίδημα*)
- ζάλη
- κεφαλαλγία
- διαταραχή της αίσθησης της γεύσης (*δυσγευσία*)
- πυρετός (*πυρέξια*)
- ξηροφθαλμία
- ζάλη, με αίσθηση περιστροφής (*ίλιγγος*)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pluvicto

Δεν θα χρειαστεί να αποθηκεύσετε αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο φυλάσσεται υπό την ευθύνη του ειδικού σε ενδεικνύομενες εγκαταστάσεις. Η φύλαξη των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων θα είναι σε συμφωνία με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

Οι ακόλουθες πληροφορίες προορίζονται μόνο για τον ειδικό:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την ιονίζουσα ακτινοβολία (προστατευτικό από μόλυβδο).
- Το Pluvicto δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης και το χρόνο που δηλώνονται στις ετικέτες του προστατευτικού περιέκτη από μόλυβδο και του φιαλιδίου μετά το EXP.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pluvicto

- Η δραστική ουσία είναι λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan. Ένα mL διαλύματος περιέχει 1.000 MBq λουτέσιο (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan κατά την ημέρα και ώρα της βαθμονόμησης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: οξικό οξύ, νάτριο οξικό, γεντισικό οξύ, νάτριο ασκορβικό, πεντετικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα (βλέπε “Το Pluvicto περιέχει νάτριο” στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Pluvicto και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pluvicto είναι ένα διαυγές, άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο διάλυμα που παρέχεται σε διαυγές, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, κλεισμένο με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου και σφραγίδα αλουμινίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει έναν όγκο διαλύματος που μπορεί να κυμαίνεται από 7,5 mL ως 12,5 mL που αντιστοιχούν σε ραδιενέργεια 7.400 MBq $\pm 10\%$ κατά την ημέρα και ώρα της χορήγησης.

Το φιαλίδιο είναι κλεισμένο μέσα σε περιέκτη από μόλυβδο για προστατευτική θωράκιση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

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

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

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

Slovenija

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

Ísland
SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

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

Κύπρος
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

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

Suomi/Finland
SAM Nordic
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 8 720 58 22

Sverige
SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Η πλήρης ΠΧΠ του Pluvicto παρέχεται σε χωριστό έγγραφο στη συσκευασία του προϊόντος και στόχος είναι η παροχή στους επαγγελματίες υγείας άλλων επιπρόσθετων επιστημονικών και πρακτικών πληροφοριών για τη χορήγηση και τη χρήση αυτού του ραδιοφαρμάκου.

Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε την ΠΧΠ.