

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pluvicto 1 000 MBq/ml šķīdums injekcijām/ infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens mililitrs šķīduma satur 1 000 MBq lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna (*lutetii (^{177}Lu) vipivotidi tetraxetanium*) kalibrēšanas dienā un laikā.

Radioaktivitātes kopējais apjoms vienas devas flakonā ir $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ ievadīšanas dienā un laikā. Ņemot vērā 1 000 MBq/ml fiksēto volumetrisko aktivitāti kalibrēšanas dienā un laikā, šķidruma tilpumu flakonā pielāgo no 7,5 ml līdz 12,5 ml, lai nodrošinātu nepieciešamo radioaktivitātes apjomu ievadīšanas dienā un laikā.

Fizikālās īpašības

Lutēcijs-177 sabrūk līdz stabilam hafnijam-177 ar fizisko pussabrukšanas periodu 6,647 dienas, emitējot negatīvu bēta starojumu ar maksimālo enerģiju 0,498 MeV (79%) un fotonu starojumu (gamma) ar 0,208 MeV (11%) un 0,113 MeV (6,4%).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs šķīduma mililitrs satur līdz 0,312 mmol (7,1 mg) nātrija. Katrs flakons satur līdz 88,75 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/ infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz viegli dzeltens šķīdums, pH no 4,5 līdz 7,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pluvicto kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) ar androgēnu receptoru (AR) ceļu inhibitoriem vai bez tiem ir indicēts progresējoša prostatas specifiskā membrānas antigēna (PSMA) pozitīva metastātiska, pret kastrāciju rezidenta prostatas vēža (mCRPC - *metastatic castration resistant prostate cancer*) terapijai pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar AR ceļu inhibitoriem un ķīmijterapiju ar taksāna grupas zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Svarīgi drošības norādījumi

Pluvicto drīkst ievadīt tikai personas, kuras ir pilnvarotas rīkoties ar radiofarmaceutiskiem preparātiem noteiktos klīniskajos apstākļos (skatīt 6.6. apakšpunktu) un pēc tam, kad pacientu ir izvērtējis kvalificēts ārsts.

Radiofarmaceutiskos preparātus, tajā skaitā Pluvicto, jālieto veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir kvalificēti ar īpašu apmācību un pieredzi radiofarmaceutisko līdzekļu drošā lietošanā un apstrādē un kuru pieredzi un apmācību apstiprinājusi attiecīgā valsts iestāde, kas pilnvarota licencēt radiofarmaceutisko preparātu lietošanu.

Pacienta identifikācija

Pacienti jāidentificē ārstēšanai, izmantojot PSMA attēlveidošanu.

Devas

Ieteicamā Pluvicto terapijas shēma ir 7 400 MBq, ievadot intravenozi ik pēc 6 nedēļām (\pm 1 nedēļa) līdz pat 6 devām, ja vien slimība neprogresē vai ir nepieņemama toksicitāte.

Ārstēšanas laikā pacientiem, kuri nav ķirurģiski kastrēti, jāturpina medicīniskā kastrācija ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH - *gonadotropin-releasing hormone*) analogu.

Terapijas kontrole

Pirms ārstēšanas ar Pluvicto uzsākšanas un tās laikā jāveic laboratoriskie izmeklējumi. Pamatojoties uz izmeklējumu rezultātiem, var būt nepieciešama dozēšanas pielāgošana (skatīt 1. tabulu).

- Hematoloģija (hemoglobīns, leikocītu skaits, absolūtais neitrofilu skaits, trombocītu skaits).
- Nieru darbība (kreatinīna līmenis serumā, kreatinīna klīrenss [KrKl]).
- Aknu darbība (alanīnaminotransferāze, aspartātaminotransferāze, sārmainā fosfatāze, asins seruma albumīns, kopējais bilirubīns asinīs).

Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Ieteicamās Pluvicto devas pielāgošanas nevēlamo blakusparādību gadījumā ir norādītas 1. tabulā. Smagu vai nepanesamu blakusparādību novēršanai var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana uz laiku (devu ievadīšanas intervāla pagarināšana par 4 nedēļām - no 6 nedēļām līdz 10 nedēļām), devas samazināšana vai Pluvicto terapijas pilnīga pārtraukšana. Ja nevēlamas reakcijas izraisīta ārstēšanas aizture saglabājas ilgāk par 4 nedēļām, Pluvicto terapija jāpārtrauc. Pluvicto devu var samazināt par 20% vienu reizi; devu nevajadzētu atkārtoti palielināt. Ja pacientam rodas citas nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ nepieciešama papildu devas samazināšana, ārstēšana ar Pluvicto jāpārtrauc.

1. tabula. Ieteicamās Pluvicto devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe^a	Devas pielāgošana
Sausa mute	3. pakāpe	Samaziniet Pluvicto devu par 20%.
Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte	≥3. pakāpe (nav piemērota medicīniska iejaukšanās)	Atlieciet Pluvicto lietošanu līdz uzlabojums sasniedz 2. pakāpi vai sākotnējo līmeni. Samaziniet Pluvicto devu par 20%.
Anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija, neitropēnija, pancitopēnija	2. pakāpe	Atlieciet Pluvicto lietošanu līdz uzlabojums sasniedz 1. pakāpi vai sākotnējo līmeni. Pārvaldiet tā, kā uzskatāt par vajadzīgu. Augšanas faktoru lietošana ir atļauta, taču tā jāpārtrauc, tiklīdz uzlabojums sasniedz 1. pakāpi vai sākotnējo līmeni. Tiek ieteikts pārbaudīt hematīna līmeni (dzelzs, B ₁₂ un folāts) un nodrošināt papildināšanu. Atkarībā no klīniskajām indikācijām var veikt transfūzijas.
	≥3. pakāpe	Atlieciet Pluvicto lietošanu līdz uzlabojums sasniedz 1. pakāpi vai sākotnējo līmeni. Samaziniet Pluvicto devu par 20%.
Nieru toksicitāte	Definē kā: <ul style="list-style-type: none"> • Apstiprināta seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanās (≥2. pakāpes) • Apstiprināts KrKl <50 ml/min; aprēķina pēc Kokrofta-Golta formulas ar faktisko ķermeņa masu. 	Pilnīgi pārtrauciet Pluvicto lietošanu.
	Definē kā: <ul style="list-style-type: none"> • Apstiprināts seruma kreatinīna līmeņa pieaugums par ≥ 40%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni <u>un</u> <ul style="list-style-type: none"> • Apstiprināts KrKl samazinājums par >40%, salīdzinot ar sākotnējo KrKl; aprēķina pēc Kokrofta-Golta formulas ar faktisko ķermeņa masu. 	Atlieciet Pluvicto lietošanu līdz stāvoklis uzlabojas vai atgriežas sākotnējā līmenī. Samaziniet Pluvicto devu par 20%.
	Atkārtota nieru toksicitāte (≥3. pakāpe)	Pilnīgi pārtrauciet Pluvicto lietošanu.
Muguras smadzeņu kompresija	Jebkura pakāpe	Atlieciet Pluvicto lietošanu līdz kompresija ir atbilstoši ārstēta un visas neiroloģiskās sekas un ECOG funkcionālais statuss ir stabilizējušās.
Svaru nesošo kaulu lūzumi	Jebkura pakāpe	Atlieciet Pluvicto lietošanu līdz lūzums ir atbilstoši stabilizēts/ārstēts un ECOG funkcionālais statuss ir stabilizējies.
Nogurums	≥3. pakāpe	Atlieciet Pluvicto lietošanu līdz uzlabojums sasniedz 2. pakāpi vai sākotnējo līmeni.

Elektrolītu vai metaboliskās novirzes	≥2. pakāpe	Atlieciet Pluvicto lietošanu līdz uzlabojums sasniedz 1. pakāpi vai sākotnējo līmeni.
Nehematoloģiska toksicitāte (klīniski nozīmīga, nav citādi noteikta)	≥2. pakāpe	Atlieciet Pluvicto lietošanu līdz uzlabojums sasniedz 1. pakāpi vai sākotnējo līmeni.
ASAT vai ALAT vērtību palielināšanās	ASAT vai ALAT vērtības > 5 reizes pārsniedz NAR, ja nav metastāžu aknās	Pilnīgi pārtrauciet Pluvicto lietošanu.
<p>Saīsinājumi: KrKl - kreatīna klīrens; ECOG - Austrumu Kooperatīvās Onkoloģijas Grupas (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) skala; ASAT - aspartātaaminotransferāze; ALAT - alanīnaaminotransferāze; NAR - normas augšējā robeža.</p> <p>Vērtējums saskaņā ar jaunākajiem Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (<i>CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).</p> <p>^a Tās pašas robežas ir piemērojamas arī sākotnējām vērtībām ar Pluvicto ārstēšanas uzsākšanas brīdī.</p>		

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem no 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ar sākotnējo KrKl ≥50 ml/min, aprēķinot pēc Kokrofta-Golta (*Cockcroft-Gault*) formulas devas pielāgošana nav nepieciešama. Ārstēšana ar Pluvicto nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem ar sākotnējo KrKl <50 ml/min vai nieru slimību terminālā stadijā, jo šiem pacientiem nav pētīta Pluvicto farmakokinētika un drošums (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pluvicto nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pluvicto nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā, lai ārstētu PSMA, kas izpaužas kā prostatas vēzis.

Lietošanas veids

Pluvicto ir lietošanai gatavs šķīdums injekcijām/infūzijām, paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Ievadīšanas norādījumi

Ieteicamo Pluvicto devu var ievadīt intravenozi injekcijas veidā, izmantojot vienreizējās lietošanas šļirci, kas aprīkota ar šļirces aizsargu (ar vai bez šļirces sūkņa), vai infūzijas veidā, izmantojot gravitācijas metodi (ar vai bez infūzijas sūkņa), vai infūzijas veidā, izmantojot flakonu (ar peristaltisko infūzijas sūkni).

Samazinātā Pluvicto deva jāievada, izmantojot šļirces metodi (ar vai bez šļirces sūkņa) vai flakona metodi (ar peristaltisko infūzijas sūkni). Lai ievadītu samazinātu Pluvicto devu, nav ieteicams lietot gravitācijas metodi, jo tā var izraisīt nepareiza Pluvicto tilpuma ievadīšanu, ja pirms ievadīšanas deva netiek pielāgota.

Pirms ievadīšanas intravenozo katetru, ko izmanto tikai Pluvicto ievadīšanai, izskalojiet ar ≥10 ml sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai nodrošinātu caurlaidību un samazinātu ekstravazācijas risku. Ekstravazācijas gadījumi jāpārvalda saskaņā ar iestādes vadlīnijām. Pacientiem jāiesaka nodrošināt labu hidratāciju un bieži urinēt pirms un pēc Pluvicto ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un intravenozas ievadīšanas metodēm skatīt 12. apakšpunktā.

Informāciju par pacienta sagatavošanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Individuāla pacienta ieguvuma/riska pamatojums

Katram pacientam pakļaušana starojumam ir jāpamato ar iespējamo ieguvumu. Katrā gadījumā ievadītajai aktivitātei jābūt tik zelai, cik praktiski iespējams, lai iegūtu nepieciešamo terapeitisko efektu.

Jonizējošās radiācijas iedarbības risks

Pluvicto veicina pacienta kopējo ilgtermiņa kumulatīvo starojuma iedarbību. Ilgtermiņa kumulatīvā starojuma iedarbība ir saistīta ar paaugstinātu vēža risku.

Pluvicto terapijas laikā un pēc tās pacientu, medicīnas personāla un māsasimniecības kontaktpersonu pakļaušana starojumam ir jāsamazina līdz minimumam saskaņā ar iestādes labas radiācijas drošības praksi, pacientu aprūpes procedūrām un norādījumiem pacientam par turpmāko aizsardzību pret jonizējošo starojumu mājās.

Pacienta sagatavošana

Pacienti jāmudina palielināt iekšķīgi lietojamo šķidrumu daudzumu un jāiesaka urinēt pēc iespējas biežāk, lai samazinātu urīnpūšļa starojumu, īpaši pēc lielo aktivitāšu ievadīšanas, piemēram, radionuklīdu terapijas gadījumā.

Pēc procedūras

Pirms pacienta izrakstīšanas ārstam radiologam vai veselības aprūpes speciālistam jāizskaidro nepieciešamie pasākumi, kas nodrošinās aizsardzību pret radioaktīvo starojumu, kurus pacientam jāievēro, lai līdz minimumam samazinātu starojuma iedarbību uz citiem cilvēkiem.

Pēc katras Pluvicto ievadīšanas pacientiem var apsvērt sekojošus vispārīgus ieteikumus kopā ar valsts, vietējām un iestāžu procedūrām un noteikumiem.

- Ierobežot ciešu saskari (tuvāk par 1 metru) ar citiem tās pašas māsasimniecības locekļiem 2 dienas vai ar bērniem un grūtniecēm 7 dienas;
- 7 dienas atturēties no seksuālām aktivitātēm;
- 3 dienas gulēt atsevišķā guļamistabā no citiem tās pašas māsasimniecības locekļiem, 7 dienas - no bērniem un 15 dienas - no grūtniecēm.

Mielosupresija

VISION pētījumā mielosupresija, tajā skaitā letāli gadījumi biežāk novērota pacientiem, kuri saņēma Pluvicto kopā ar vislabāko standarta aprūpi (BSoC - *best standard of care*), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai BSoC (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms Pluvicto ārstēšanas uzsākšanas un tās laikā jāveic hematoloģiskie laboratoriskie izmeklējumi, tajā skaitā hemoglobīna, balto asins šūnu skaita, absolūtā neitrofilo leukocītu skaita un trombocītu skaita noteikšana. Pluvicto lietošana jāpārtrauc, deva jāsamazina vai lietošana pilnīgi jāpārtrauc un pacienti klīniski jāārstē, kā uzskata par piemērotu atkarībā no mielosupresijas smaguma pakāpes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru toksicitāte

VISION pētījumā nieru toksicitāti biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma Pluvicto kopā ar vislabāko standarta aprūpi (BSoC), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai BSoC (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms un pēc Pluvicto ievadīšanas pacienti jānodrošina palielināt iekšķīgi lietojamo šķidrumu daudzumu un jāiesaka urinēt pēc iespējas biežāk, īpaši pēc lielo aktivitāšu ievadīšanas, piemēram, radionuklīdu terapijas gadījumā. Pirms Pluvicto ārstēšanas uzsākšanas un tās laikā jāveic nieru darbības laboratoriskie izmeklējumi, tajā skaitā kreatinīna līmeņa serumā noteikšana un KrKl aprēķināšana. Pamatojoties uz nieru toksicitātes smagumu, Pluvicto lietošana jāpārtrauc, deva jāsamazina vai lietošana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru/aknu darbības traucējumi

Šādiem pacientiem rūpīgi jāapsver ieguvuma un riska attiecība, jo ir iespējama pastiprināta starojuma iedarbība.

Paredzams, ka lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna iedarbība (AUC) palielināsies līdz ar nieru darbības traucējumu pakāpi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem var būt lielāks toksicitātes risks. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bieži jākontrolē nieru darbība un nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšana ar Pluvicto nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ar sākotnējo KrKl <50 ml/min vai nieru slimību terminālā stadijā.

Fertilitāte

Lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna starojumam var būt toksiska ietekme uz vīriešu dzimumdziedzeriem un spermatoģenēzi. Pluvicto ieteicamā kumulatīvā deva 44 400 MBq izraisa sēklinieku starojuma absorbēto devu diapazonā, kurā Pluvicto var izraisīt neauglību. Ja pacients pēc ārstēšanas vēlas bērnus, ieteicama ģenētiskā konsultācija. Pirms ārstēšanas vīriešu kārtas pacientiem kā iespēju var apspriest spermas kriokonservēšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Kontracepcija vīriešiem

Vīriešu kārtas pacientiem ieteicams nekļūt par bērna tēvu un dzimumakta laikā lietot prezervatīvu Pluvicto terapijas laikā un 14 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Īpaši brīdinājumi

Nātrija saturs

Šīs zāles satur līdz 3,9 mmol (88,75 mg) nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 4,4% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Piesardzības pasākumus attiecībā uz apkārtējo vidi skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem

Tā kā lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna starojums ir saistīts ar iespējamo ietekmi uz spermatoģenēzi, vīriešu kārtas pacientiem ieteicams nekļūt par bērna tēvu un dzimumakta laikā lietot prezervatīvu Pluvicto terapijas laikā un 14 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Pluvicto nav indicēts lietošanai sievietēm. Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem, izmantojot lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetānu, lai novērtētu tā ietekmi uz mātišu reprodukciju un embrija augļa attīstību. Tomēr, lietojot grūtniecības laikā, visi radiofarmaceutiskie līdzekļi, tajā skaitā Pluvicto, var nodarīt kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Pluvicto nav indicēts lietošanai sievietēm. Nav datu par lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna klātbūtni mātes pienā vai tā ietekmi uz ar krūti baroto jaundzimušo/zīdaini vai piena izdalīšanu.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna ietekmi uz auglību. Lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna starojumam var būt toksiska ietekme uz vīriešu dzimumdziedzeriem un spermatoģenēzi. Pluvicto ieteicamā kumulatīvā deva 44 400 MBq izraisa sēklinieku starojuma absorbēto devu diapazonā, kurā Pluvicto var izraisīt neauglību. Ja pacients pēc ārstēšanas vēlas bērnus, ieteicama ģenētiskā konsultācija. Pirms ārstēšanas vīriešu kārtas pacientiem kā iespēju var apspriest spermas kriokonservēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pluvicto var maz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ja nav norādīts citādi, uzskaitīto blakusparādību biežums ir balsfīts uz VISION pētījuma datiem, kurā 529 pacienti saņēma vismaz vienu 7 400 MBq devu (devu skaita mediāna bija pieci).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija: nogurums (43,1%), sausa mute (39,3%), slikta dūša (35,3%), anēmija (31,8%), samazināta ēstgriba (21,2%) un aizcietējums (20,2%). Visbiežāk sastopamās 3. līdz 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija: anēmija (12,9%), trombocitopēnija (7,9%), limfopēnija (7,8%) un nogurums (5,9%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības (2. tabulā) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc sastopamības biežuma, vispirms norādot visbiežāk sastopamās blakusparādības. Turklāt, katrai blakusparādībai atbilstošā biežuma kategorija ir balstīta uz šādu biežuma iedalījumu (CIOMS III): ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100 līdz <1/10), retāk (>1/1 000 līdz <1/100), reti (>1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000).

2. tabula. Biežāk novērotās blakusparādības VISION pētījumā pacientiem, kuri saņēma Pluvicto kopā ar BSoC, salīdzinot ar novērotas tikai BSoC grupā^a

Orgānu sistēmu klase Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija	Visas pakāpes n (%)	3. līdz 4. ^b pakāpe n (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija	ļoti bieži	168 (31,8)	68 (12,9)
Thrombocitopēnija	ļoti bieži	91 (17,2)	42 (7,9)
Leikopēnija ^c	ļoti bieži	83 (15,7)	22 (4,2)
Limfopēnija	ļoti bieži	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancitopēnija ^d	bieži	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Nervu sistēmas traucējumi			
Reibonis	bieži	44 (8,3)	5 (0,9)
Galvassāpes	bieži	37 (7,0)	4 (0,8)
Disgeizija ^e	bieži	37 (7,0)	0 (0,0)
Acu bojājumi			
Sausa acs	bieži	16 (3,0)	0 (0,0)
Ausu un labirinta bojājumi			
Vertigo	bieži	11 (2,1)	0 (0,0)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Sausa mute ^f	ļoti bieži	208 (39,3)	0 (0,0)
Slikta dūša	ļoti bieži	187 (35,3)	7 (1,3)
Aizcietējums	ļoti bieži	107 (20,2)	6 (1,1)
Vemšana ^g	ļoti bieži	101 (19,1)	5 (0,9)
Caureja	ļoti bieži	100 (18,9)	4 (0,8)
Sāpes vēderā ^h	ļoti bieži	59 (11,2)	6 (1,1)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Urīnceļu infekcijas ⁱ	ļoti bieži	61 (11,5)	20 (3,8)
Akūts nieru bojājums ^j	bieži	45 (8,5)	17 (3,2)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
Nogurums	ļoti bieži	228 (43,1)	31 (5,9)
Samazināta ēstgriba	ļoti bieži	112 (21,2)	10 (1,9)
Ķermeņa masas samazinājums	ļoti bieži	57 (10,8)	2 (0,4)
Perifērā tūska ^k	bieži	52 (9,8)	2 (0,4)
Pireksija	bieži	36 (6,8)	2 (0,4)
Saīsinājums: BSoC (<i>best standard of care</i>) - vislabākais aprūpes standarts.			
^a Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji (<i>CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), Nacionālais Vēža institūts (<i>NCI - National Cancer Institute</i>), 5.0. versija			
^b Attiecas tikai uz 3. līdz 4. pakāpes blakusparādībām, izņemot pancitopēniju. Ziņots par 5. pakāpes (letālu) pancitopēniju 2 pacientiem, kuri saņēma Pluvicto un BSoC.			
^c Leikopēnija ietver leikopēniju un neutropēniju.			
^d Pancitopēnija ietver pancitopēniju un bicitopēniju.			
^e Disgeizija ietver disgeiziju un garšas traucējumus.			
^f Sausa mute ietver sausu muti, aptialismu un sausu rīkli.			
^g Vemšana ietver vemšanu un atraugas.			
^h Sāpes vēderā ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, diskomfortu vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, jutīgums vēderā un sāpes kuņģa-zarnu traktā.			
ⁱ Urīnceļu infekcija ietver urīnceļu infekciju, cistītu un bakteriālu cistītu.			
^j Akūts nieru bojājums ietver paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs, akūtu nieru bojājumu, nieru mazspēju un paaugstinātu urīnvielas līmeni asinīs.			
^k Perifērā tūska ietver perifēro tūsku, šķidruma aizturi un šķidruma pārslodzi.			

Atlasīto nevēlamo blakusparādību raksturojums

Mielosupresija

Mielosupresija VISION pētījumā biežāk novērota pacientiem, kuri saņēma Pluvicto kopā ar vislabāko standarta aprūpi, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai BSoC (visas pakāpes/ ≥ 3 . pakāpes): anēmija (31,8%/12,9%) salīdzinot ar (13,2%/4,9%); trombocitopēnija (17,2%/7,9%) salīdzinot ar (4,4%/1,0%); leikopēnija (12,5%/2,5%) salīdzinot ar (2,0%/0,5%); limfopēnija (14,2%/7,8%) salīdzinot ar (3,9%/0,5%); neutropēnija (8,5%/3,4%) salīdzinot ar (1,5%/0,5%); pancitopēnija (1,5%/1,1%) salīdzinot ar (0%/0%), tajā skaitā divi letāli pancitopēnijas gadījumi pacientiem, kuri saņēma Pluvicto kopā ar BSoC; un bicitopēnija (0,2%/0,2%) salīdzinot ar (0%/0%).

Mielosupresijas blakusparādības, kas izraisīja zāļu lietošanas pilnīgu pārtraukšanu $\geq 0,5\%$ pacientu, kuri saņēma Pluvicto kopā ar BSoC, bija šādas: anēmija (2,8%), trombocitopēnija (2,8%), leikopēnija (1,3%), neutropēnija (0,8%) un pancitopēnija (0,6%). Mielosupresijas nevēlamās blakusparādības, kas izraisīja devas lietošanas pārtraukšanu/devas samazināšanu $\geq 0,5\%$ pacientu, kuri saņēma Pluvicto un BSoC, bija šādas: anēmija (5,1%/1,3%), trombocitopēnija (3,6%/1,9%), leikopēnija (1,5%/0,6%) un neutropēnija (0,8%/0,6%).

Nieru toksicitāte

VISION pētījumā nieru toksicitāti biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma Pluvicto un BSoC, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai BSoC (visas pakāpes/3. līdz 4. pakāpes): paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (5,3%/0,2%), salīdzinot ar (2,4%/0,5%); akūts nieru bojājums (3,6%/3,0%) salīdzinot ar (3,9%/2,4%); nieru mazspēja (0,2%/0%) salīdzinot ar (0%/0%); un paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs (0,2%/0%) salīdzinot ar (0%/0%).

Nieru nevēlamā blakusparādība, kas izraisīja zāļu lietošanas pilnīgu pārtraukšanu $\geq 0,2\%$ pacientu, kuri saņēma Pluvicto un BSoC, bija paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (0,2%). Nieru nevēlamās blakusparādības, kas izraisīja devas lietošanas pārtraukšanu/devas samazināšanu $\geq 0,2\%$ pacientu, kuri saņēma Pluvicto un BSoC, bija šādas: paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (0,2%/0,4%) un akūts nieru bojājums (0,2%/0%).

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Jonizējošā starojuma iedarbība ir saistīta ar ļaundabīgu audzēju indukciju un iespējamu iedzimtu defektu attīstību. Radiācijas deva pēc terapeitiskās iedarbības var palielināt ļaundabīgu audzēju un mutāciju sastopamības biežumu. Visos gadījumos jānodrošina, lai starojuma riski būtu mazāki par pašas slimības risku. Tā kā Pluvicto veicina pacienta vispārējo ilgtermiņa starojuma iedarbību, kas ir saistīta ar paaugstinātu vēža risku (skatīt 4.4. apakšpunktu), nevar izslēgt potenciālu otra primārā ļaundabīgā audzēja risku saistībā ar radiofarmaceutiskajiem preparātiem, piemēram, Pluvicto. VISION primārās analīzes laikā (2021. gada 27. janvāris) plakanšūnu karcinomas (4 pacienti; 0,8%) un bazālo šūnu karcinomas, ļaundabīgas melanomas un ādas plakanšūnu karcinomas gadījumi (1 pacients katrā gadījumā; 0,2% katrā gadījumā) tika ziņoti pacientiem, kuri saņēma Pluvicto plus BSoC.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pluvicto starojuma pārdozēšanas gadījumā pacientam pēc iespējas jāsamazina absorbētā deva, palielinot radionuklīda izvadīšanu no organisma, bieži urinējot vai ar piespiedu diurēzi un biežu urīnpūšļa iztukšošanu. Varētu būt lietderīgi izvērtēt izmantoto efektīvo devu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: terapeitiskie radiofarmaceutiskie līdzekļi, citi terapeitiskie radiofarmaceutiskie līdzekļi, ATĶ kods: V10XX05

Darbības mehānisms

Pluvicto aktīvā daļa ir radionuklīds lutēcijs-177, kas ir piesaistīts zemas molekulasmasas ligandam, kas mērķē un ar augstu afinitāti saistās ar PSMA, transmembrānas proteīnu, kas ir izteikti ekspresēts tieši prostatas vēža, tajā skaitā mCRPC, gadījumā. Pluvicto saistoties ar PSMA ekspresējošām vēža šūnām, negatīvā bēta starojuma emisija no lutēcija-177 nodrošina terapeitisko starojumu mērķa šūnai, kā arī apkārtējām šūnām, un izraisa DNS bojājumus, kas var izraisīt šūnu nāvi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Neiezīmētam vipivotīda tetraksetānam nepiemīt farmakodinamiska aktivitāte.

Klīniskā efektivitāte un drošums

VISION

Pluvicto efektivitāte pacientiem ar progresējošu, PSMA pozitīvu mCRPC tika novērtēta VISION, randomizētā, daudzcentru, atklātā III fāzes pētījumā. Astoņsimt trīsdesmit viens (N=831) pieaugušais pacients tika randomizēts (2:1), lai saņemtu vai nu Pluvicto 7 400 MBq ik pēc 6 nedēļām kopumā līdz 6 devām kopā ar vislabāko aprūpes standartu (BSoC) (N=551) vai tikai BSoC vienu pašu (N=280). Pacientiem, kuri saņēma četras Pluvicto devas, atkārtoti novērtēja atbildes reakciju, paliekošās slimības pazīmes un panesamību, un pēc ārsta ieskatiem viņi varēja saņemt līdz 2 papildu devām.

Lai saglabātu kastrācijas statusu, visi pacienti turpināja saņemt GnRH analogu vai viņiem bija iepriekš veikta divpusēja orhiektomija. Kritērijiem atbilstoši pacientiem bija jābūt progresējošam, PSMA pozitīvam mCRPC, Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (ECOG) funkcionālajam statusam (PS - *performance status*) no 0 līdz 2, vismaz vienam metastātiskam bojājumam redzamam datortomogrāfijā (CT - *computed tomography*), magnētiskās rezonanses attēlveidošanā (MRI - *magnetic resonance imaging*) vai kaulu skenēšanas attēlveidošanā un atbilstoši nieru, aknu un hematoloģiskai funkcijai.

Kritērijiem atbilstoši pacientiem bija arī jāsaņem vismaz viens androgēnu receptoru ceļa inhibitors, piemēram, abiraterona acetāts vai enzalutamīds, un 1 vai 2 iepriekš veiktas ķīmijterapijas ar taksānu (ar shēmu, kas definēta kā minimālā 2 taksāna ciklu iedarbība). Pacienti, kuri iepriekš saņēma tikai vienu taksānu saturošu ķīmijterapijas shēmu, bija piemēroti, ja pacients nevēlējās vai ārsts uzskatīja, ka pacients nav piemērots otras shēmas saņemšanai. Pacienti ar nestabilām simptomātiskām centrālās nervu sistēmas metastāzēm vai simptomātisku vai klīniski/radioloģiski draudošu muguras smadzeņu kompresiju nebija piemēroti pētījumam. Pacientiem tika veikta gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) skenēšana, lai novērtētu PSMA ekspresiju bojājumos, kuri noteikti pēc centrālajiem nolasīšanas kritērijiem. Atbilstoši pacienti bija ar PSMA pozitīvu mCRPC, definētu kā tādu, kad vismaz viens ar gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda uzņemts audzēja bojājums ir lielāks nekā normālās aknās. Pacienti tika izslēgti, ja kādi bojājumi, kas pārsniedza lieluma kritērijus īsajā asī (orgāni ≥ 1 cm, limfmezgli $\geq 2,5$ cm, kauli [mīksto audu komponents] ≥ 1 cm), bija mazāki vai vienādi ar uzņemtiem normālās aknās.

BSoC, ko lietoja pēc ārsta ieskatiem, ietvēra: atbalsta pasākumus, tajā skaitā sāpju mazināšanu, hidratāciju, asins pārliešanu utt.; ketokonazolu; staru terapiju (tajā skaitā brahiterapiju [*seed form*] vai jebkādu ārēju staru terapiju [tajā skaitā stereotaksisku ķermeņa staru terapiju un paliatīvo ārējo staru]) lokalizēta prostatas vēža mērķa ārstēšanai; kaulus ietekmējoši līdzekļi, tajā skaitā zoledronskābe, denosumabs un jebkuri bisfosfonāti; androgēnu daudzuma samazināšanas līdzekļi, tajā skaitā GnRH analogi, jebkāds kortikosteroīds un 5-alfa reduktāzes; AR ceļa inhibitori. BSoC neietver izmeklēšanas līdzekļus, citotoksisko ķīmijterapiju, imūnterapiju, citus sistēmiskus radioizotopus un staru terapiju vienai ķermeņa pusei (*hemi-body radiotherapy*) ārstēšanu.

Pacienti turpināja randomizētu ārstēšanu līdz brīdim, kad bija iegūti pierādījumi par audzēja progresēšanu (pamatojoties uz pētnieka novērtējumu saskaņā ar 3. Prostatas vēža darba grupas [PCWG3 - *Prostate Cancer Working Group 3*] kritērijiem), nepieņemamu toksicitāti, aizliegtas ārstēšanas lietošanu, neatbilstību vai lietošanas pārtraukšanu, vai klīniska ieguvuma trūkumu.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*) un dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS - *radiographic progression-free survival*), kā noteikts izmantojot maskētu neatkarīgu centrālo pārskatu (BICR - *blinded independent central review*) atbilstoši PCWG3 kritērijiem. Starp sekundārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem bija kopējais atbildes reakcijas līmenis (ORR - *overall response rate*) kā noteikts pēc BICR uz atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem cietajos audzējos (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1 un laiks līdz pirmajam simptomātiskajam ar skeletu saistītajam notikumam (SSE - *symptomatic skeletal event*), kas definēts kā pirmais jauns simptomātisks patoloģisks kaulu lūzums, muguras smadzeņu kompresija, ar audzēju saistīta ortopēdiska ķirurģiska iejaukšanās, nepieciešamība pēc staru terapijas, lai mazinātu kaulu sāpes, vai nāve jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas iestājās pirmais. Rentgenogrāfiskā attēlveidošana audzēja novērtēšanai (CT ar kontrasta MRI/attēlveidošanu un kaulu skenēšanu) tika veikta ik pēc 8 nedēļām (± 4 dienām) pēc pirmās devas pirmās 24 nedēļās (neatkarīgi no devas aizkavēšanās), pēc tam ik pēc 12 nedēļām (± 4 dienas).

Demogrāfiskās un sākotnējās slimības īpašības bija līdzsvarotas starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 71 gads (diapazons no 40 līdz 94 gadiem); 86,8% baltās rases pārstāvju; 6,6% melnās rases pārstāvju vai afroamerikāņu; 2,4% aziātu; 92,4% bija ECOG PS0-1; 7,6% bija ECOG PS2. Randomizēšana tika stratificēta pēc sākotnējās laktātdehidrogenāzes aktivitātes (LDH ≤ 260 SV/l salīdzinot ar >260 SV/l), aknu metastāžu klātbūtnes (jā salīdzinot ar nē), ECOG PS punktu skaita (0 vai 1 salīdzinot ar 2) un AR ceļa inhibitora iekļaušanu kā BSoC daļu randomizācijas laikā (jā salīdzinot ar nē). Randomizācijas laikā visi pacienti (100,0%) bija iepriekš saņēmuši vismaz vienu ķīmijterapijas shēmu ar taksānu, bet 41,2% pacientu bija saņēmuši divus; 97,1% pacientu bija saņēmuši docetakselu un 38,0% pacientu bija saņēmuši kabazitakselu. Randomizācijas laikā 51,3% pacientu iepriekš bija saņēmuši vienu AR ceļa inhibitoru, 41,0% pacientu bija saņēmuši 2 un 7,7% pacientu bija saņēmuši 3 vai vairāk. Randomizētā ārstēšanas periodā 52,6% pacientu Pluvicto kopā ar BSoC grupā un 67,8% pacientu tikai BSoC grupā saņēma vismaz vienu AR ceļa inhibitoru.

VISION efektivitātes rezultāti ir parādīti 3. tabulā un 1. un 2. attēlā. OS un rPFS galīgās analīzes tika balstītas uz notikumiem un tika veiktas pēc attiecīgi 530 nāves gadījumiem un 347 notikumiem.

3. tabula. VISION pētījuma efektivitātes rezultāti

Efektivitātes rādītājs	Pluvicto kopā ar BsoC	Tikai BSoC
Alternatīvie primārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Kopējā dzīvildze (OS)^a	N=551	N=280
Nāves gadījumi, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Mediāna, mēneši (95% TI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
P-vērtība ^d	<0,001	
Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS)^{e,f}	N=385	N=196
Notikums (slimības progresēšana vai nāve), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Radioloģiski apstiprināta progresēšana, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Nāves gadījumi, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Mediāna, mēneši (99,2% TI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Riska attiecība (99,2% TI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
P-vērtība ^d	<0,001	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Laiks līdz pirmajam simptomātiskajam ar skeletu saistītajam notikumam (SSE)^f	N=385	N=196
Notikums (SSE vai nāve), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
SSEs, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Nāves gadījumi, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Mediāna, mēneši (95% TI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
P-vērtība ^g	<0,001	
Labākā kopējā atbildes reakcija (BOR - best overall response)		
Pacienti ar novērtējamu slimību sākotnējā stāvoklī	N=319	N=120
Pilnīga atbilde (CR - complete response), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Daļēja atbilde (PR - partial response), n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Kopējais atbildes reakcijas līmenis (ORR)^{h,i}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
P-vērtība ^j	<0,001	
Atbildes reakcijas ilgums (DOR - duration of response)^h		
Mediāna, mēneši (95% TI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC - vislabākais aprūpes standarts; TI – ticamības intervāls; NE (*not evaluable*) – nav novērtējams; BICR - maskēts neatkarīgs centrālais pārskats; PCWG3 - 3. Prostatas vēža darba grupa; RECIST - atbildes reakcijas novērtēšanas kritēriji cietajos audzējos.

^a Analizēts, pamatojoties uz paredzēto ārstējamo pacientu skaitu (ITT – *intent to treat*) visiem randomizētiem pacientiem.

^b Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) aprēķinu.

^c Riska attiecība, pamatojoties uz stratificēto Cox PH modeli. Riska attiecība <1 liecina par labu Pluvicto kopā ar BSoC grupai.

^d Stratificētā *log-rank* testa vienpusējā p-vērtība.

^e Pēc BICR atbilstoši PCWG3 kritērijiem. Primārā rPFS analīze ietvēra to pacientu cenzēšanu, kuriem tieši pirms progresēšanas vai nāves bija ≥ 2 secīgi izlaisti audzēja novērtējumi. rPFS rezultāti ar neveiktu novērtējumu cenzēšanu un bez tās bija konsekventi.

^f Analizēja, pamatojoties uz ITT visiem pacientiem, kuri tika randomizēti pēc 05.03.2019., kad tika veiktas darbības, lai mazinātu agrīnu izstāšanos no BSoC grupas.

^g Stratificētā *log-rank* testa divpusējā p-vērtība.

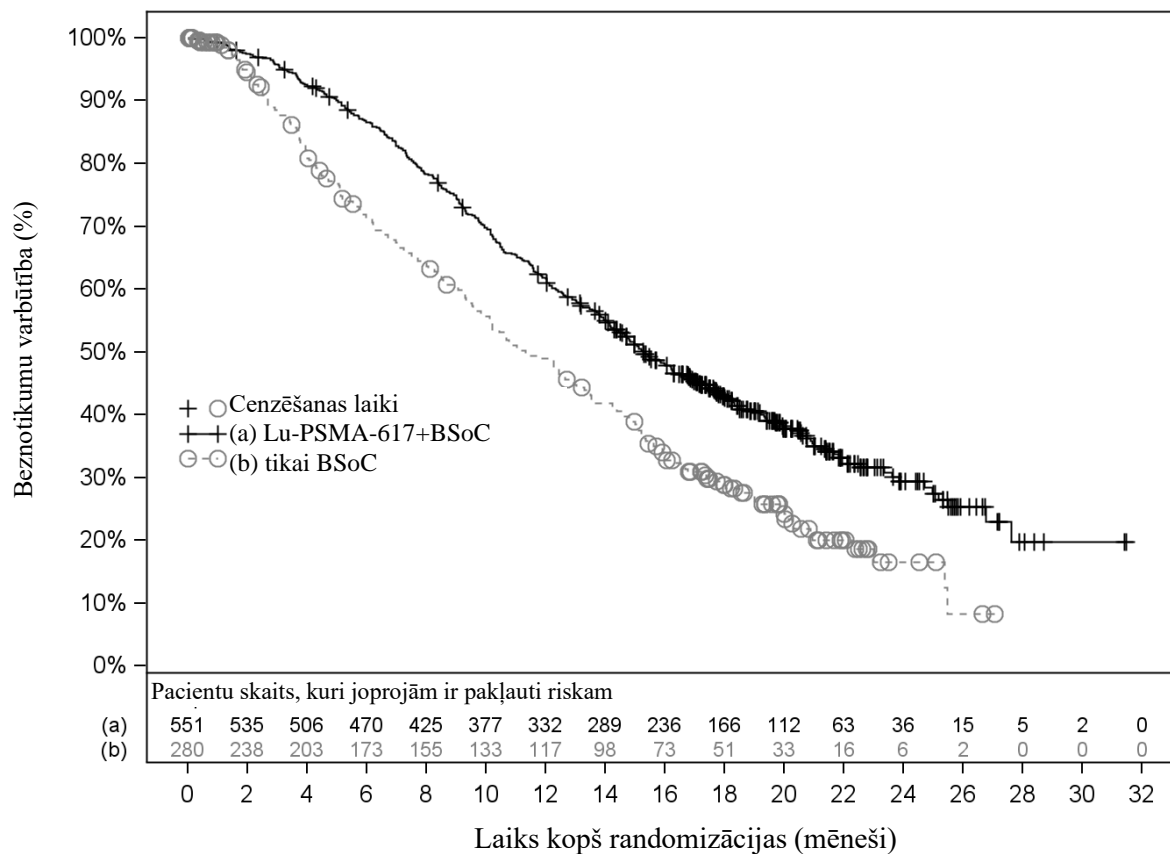
^h Ar BICR atbilstoši RECIST v1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Apstiprināta atbilde uz CR un PR.

^j Stratificētā Valda Či kvadrāta (*Wald's Chi-square*) testa divpusējā p-vērtība.

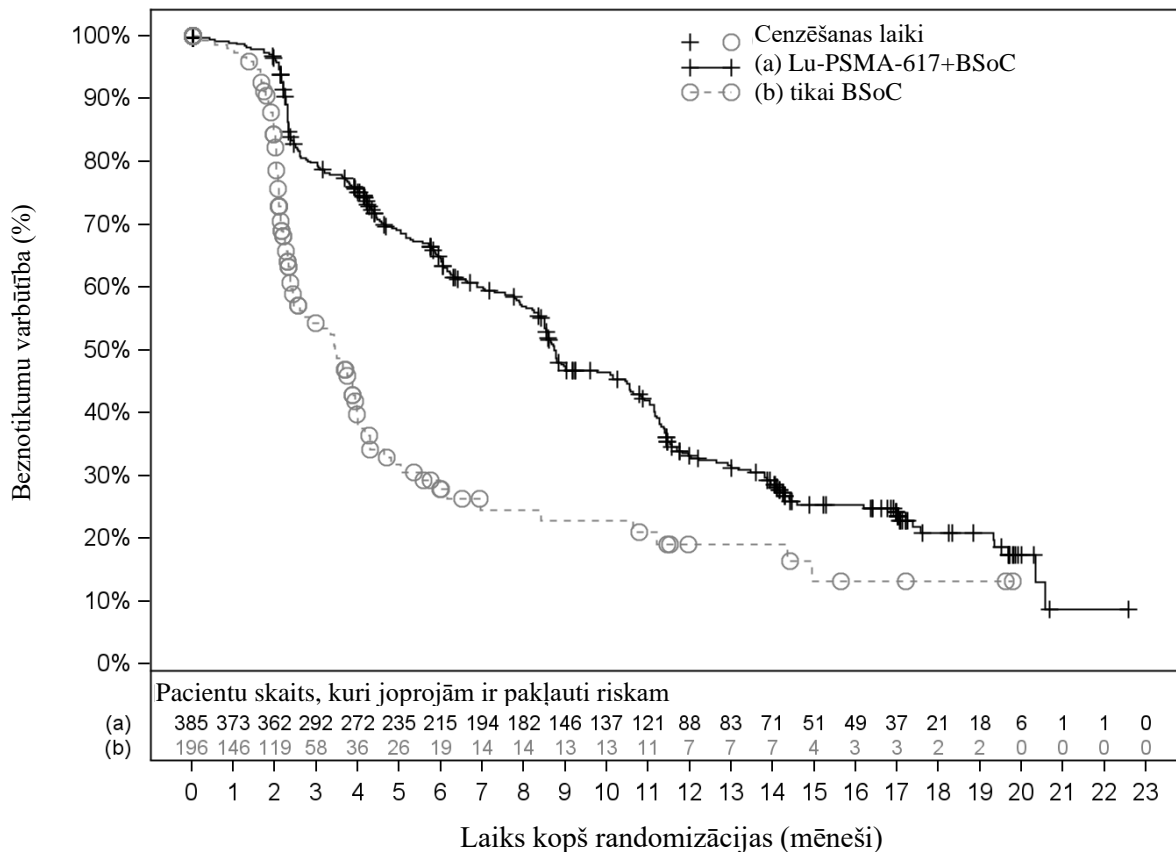
^k Mediāna DOR tikai BSoC grupā nebija uzticama, jo tikai 1 no 2 pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija, bija RECIST v1.1 radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana vai nāve.

1. attēls. Kaplāna-Meijera līknes OS VISION pētījumā



Stratificēts *log-rank* tests un stratificēts *Cox* modelis, izmantojot interaktīvās atbildes reakcijas tehnoloģijas (IRT - *Interactive Response Technology*) stratus, ko nosaka LDH līmenis, aknu metastāžu klātbūtne, ECOG rādītājs un AR ceļa inhibitora iekļaušana BSoC randomizācijas laikā.
 n/N - notikumu skaits/pacientu skaits ārstēšanas grupā.

2. attēls. Kaplāna-Meijera līknes ar BICR novērtētas rPFS VISION pētījumā



Stratificēts *log-rank* tests un stratificēts *Cox* modelis, izmantojot stratus uz IRT, ko nosaka LDH līmenis, aknu metastāžu klātbūtne, ECOG rādītājs un AR ceļa inhibitora iekļaušana BSoC randomizācijas laikā.
 n/N - notikumu skaits/pacientu skaits ārstēšanas grupā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pluvicto pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās PSMA ekspresējoša prostatas vēža ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna farmakokinētika tika raksturota 30 pacientiem III fāzes VISION apakšpētījumā.

Uzsūkšanās

Pluvicto ievada intravenozi, un tas ir nekavējoties un pilnībā biopieejams.

Ģeometriskā vidējā iedarbība asinīs (laukums zem līknes [AUC_{inf}]) lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetānam ieteicamajā devā ir 52,3 ng·h/ml (ģeometriskais vidējais variācijas koeficients [CV] 31,4%). Lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna ģeometriskā vidējā maksimālā koncentrācija asinīs (C_{max}) ir 6,58 ng/ml (CV 43,5%).

Izkliede

Lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna ģeometriskais vidējais izkļedes tilpums (V_z) ir 123 l (CV 78,1%).

Neiezīmētais vipivotīda tetraksetāns un neradioaktīvais lutēcija (^{175}Lu) vipivotīda tetraksetāns katrs par 60% līdz 70% saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām.

Saistīšanās orgānos

Lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna bioloģiska izkļiede liecina par primāro uzsūkšanos asaru dziedzeros, siekalu dziedzeros, nierēs, urīnpūšļa sienīnās, aknās, tievajās zarnās un resnajā zarnā (resnas zarnas kreisajā un labajā daļā).

Eliminācija

Lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāna ģeometriskais vidējais klīrenss (CL) ir 2,04 l/h (CV 31,5%).

Lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāns galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm.

Eliminācijas pusperiods

Pluvicto uzrāda bieksponeciālu elimināciju ar vidējo ģeometrisko terminālo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$) 41,6 stundas (CV 68,8%).

Biotransformācija

Lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetāns netiek metabolizēts aknās vai nierēs.

Zāļu mijiedarbības potenciāla izvērtējums *in vitro*

CYP450 enzīmi

Vipivotīda tetraksetāns nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu substrāts. *In vitro* tas neinducē citohroma P450 (CYP) 1A2, 2B6 vai 3A4, kā arī neinhibē citohroma P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vai 3A4/5.

Transportvielas

Vipivotīda tetraksetāns nav BCRP, P-gp, MATE1, MATE2 K, OAT1, OAT3 vai OCT2 substrāts, un *in vitro* tas nav BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2 K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 vai OCT2 inhibitors.

Īpašas populācijas

Vecuma un ķermeņa masas ietekme

III fāzes VISION apakšpētījumā klīniski nozīmīga ietekme uz lutēcija (¹⁷⁷Lu) vipivotīda tetraksetāna farmakokinētiskajiem parametriem netika konstatēta šādiem 30 pacientiem novērtētiem kovariātiem: vecums (mediāna 67 gadi; diapazons no 52 līdz 80 gadiem) un ķermeņa masa (mediāna 88,8 kg; diapazons 63,8–143,0 kg).

Nieru darbības traucējumi

Lutēcija (¹⁷⁷Lu) vipivotīda tetraksetāna iedarbība (AUC) palielinājās par 20% pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar normālu nieru darbību. Nieru dozimetrijas pusperiods palielinājās arī pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar normālu nieru darbību, attiecīgi 51 stunda salīdzinot ar 37 stundām. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem var būt lielāks toksicitātes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav pieejami dati par farmakokinētiku pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ar sākotnējo KrKl <50 ml/min vai nieru slimību terminālā stadijā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos par farmakoloģisko drošumu vai vienas devas toksicitāti žurkām un minicūciņām, kuriem ievadīja neradioaktīvu zāļu formu, kas satur neiezīmētu vipivotīda tetraksetānu un lutēcija (¹⁷⁵Lu) vipivotīda tetraksetānu, vai atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām, ievadot neiezīmētu vipivotīda tetraksetānu, toksikoloģiska ietekme netika novērota.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Mutagenitātes un ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi ar lutēcija (¹⁷⁷Lu) vipivotīda tetraksetānu nav veikti, tomēr starojums ir kancerogēns un mutagēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Etīkskābe
Nātrija acetāts
Gentizīnskābe
Nātrija askorbāts
Pentētīnskābe
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 4.2. un 12. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

120 stundas (5 dienas) kopš kalibrācijas datuma un laika.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no jonizējošās radiācijas (svina aizsargslānis).

Radiofarmaceutisko preparātu uzglabāšanai jāatbilst valsts noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs, bezkrāsains I klases stikla flakons, noslēgts ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Katrs flakons satur 7,5 ml līdz 12,5 ml šķīduma, kas atbilst $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ radioaktivitātei ievadīšanas datumā un laikā.

Flakons ir ievietots svina aizsargkonteinerā, kas nodrošina aizsargekrānu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārējs brīdinājums

Radiofarmaceutiskos preparātus drīkst saņemt, lietot un ievadīt tikai pilnvarotas personas noteiktos klīniskajos apstākļos. To saņemšanu, uzglabāšanu, lietošanu, pārvietošanu un likvidēšanu regulē normatīvie akti un/vai atbildīgo institūciju izsniegtas attiecīgās licences.

Radiofarmaceutiskie preparāti jāgatavo veidā, kas atbilst noteikumiem par radiācijas drošumu un prasībām par radiofarmaceutisko preparātu kvalitāti. Jāveic piemēroti aseptiskās drošības pasākumi.

Instrukcijas par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas skatīt 12. apakšpunktā.

Ja kādā brīdī šo zāļu sagatavošanas procesā tiek bojāts svina konteinerā vai flakona hermētiskums, zāles lietot nedrīkst.

Ievadišanas procedūras ir jāveic tā, lai pēc iespējas samazinātu zāļu piesārņošanas un operatoru apstarošanas risku. Obligāti jālieto atbilstoši aizsarglīdzekļi.

Radiofarmaceutisku līdzekļu lietošana rada risku citām personām no ārējās radiācijas vai kontakta ar urīnu, atvemtajām masām u.c. Tādēļ jāievēro pretradiācijas aizsardzības pasākumi saskaņā ar valsts noteikumiem.

Šīs zāles visdrīzāk radīs relatīvi augstu radiācijas devu lielākajai daļai pacientu. Pluvicto ievadīšana var radīt būtisku apdraudējumu videi. Atkarībā no ievadītās aktivitātes daudzuma tas var būt nozīmīgi ārstēšanu saņēmušo pacientu citām vienā mājāsaimniecībā dzīvojošām personām vai plašākai sabiedrībai. Lai izvairītos no jebkādas piesārņošanas, jāievēro piemēroti piesardzības pasākumi atbilstoši valsts noteikumiem attiecībā uz aktivitāti, ko izvada pacienti.

Lutēciju-177 var pagatavot, izmantojot divus dažādus stabilu izotopu avotus (lutēciju-176 vai iterbiju-176). Pluvicto lutēcijam-177, kas sagatavots, izmantojot stabilu izotopu lutēcijs-176 (“pievienots nesējs”), ir jāpievērš īpaša uzmanība atkritumu apsaimniekošanai, jo tajā ir ilglaicīgs metastabils lutēcija-177 (^{177m}Lu) piemaisījums ar pussabrukšanas periodu 160,4 dienas. Pluvicto lutēciju-177 pagatavo, izmantojot iterbiju-176 (“nav pievienots nesējs”), ja vien produkta sērijas izlaides sertifikātā nav norādīts citādi. Pirms Pluvicto lietošanas lietotājam ir jāiepazīstas ar izsniegto produkta sērijas izlaides sertifikātu, lai nodrošinātu atbilstošu atkritumu apsaimniekošanu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1703/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2022. gada 9. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11. DOZIMETRIJA

Radiācijas deva atsevišķiem orgāniem, kas var nebūt terapijas mērķa orgāns, var būtiski ietekmēt slimības procesa izraisītās patofizioloģiskās izmaiņas. Tas jāņem vērā, izmantojot tālāk sniegto informāciju.

Lutēcija (¹⁷⁷Lu) vipivotīda tetraksetāna dozimetrija tika apkopota 29 pacientiem III fāzes VISION apakšpētījumā, lai aprēķinātu visa ķermeņa un orgānu starojuma dozimetriju. Aprēķinātā absorbēto devu vidējā un standartnovirze (SD) dažādiem orgāniem pieaugušiem pacientiem, kuri saņem Pluvicto, ir parādīti 4. tabulā. Orgāni ar lielākajām absorbētajām devām ir asaru dziedzeri un siekalu dziedzeri.

Maksimālā lutēcija-177 iespiešanās audos ir aptuveni 2 mm, un vidējā iespiešanās ir 0,67 mm.

4. tabula. Pluvicto aprēķinātā absorbētā deva VISION apakšpētījumā

Orgāns	Absorbētā deva uz aktivitātes vienību (mGy/MBq) ^a (N=29)		Aprēķinātā absorbētā deva 7 400 MBq ievadīšanai (Gy) ^a		Aprēķinātā absorbētā deva 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq kumulatīvā aktivitāte) (Gy) ^a	
	Vidējā	SD	Vidējā	SD	Vidējā	SD
Virsnieres	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Galvas smadzenes	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Acis	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Žultspūšļa sienīņa	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Sirds sienīņa	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Nieres	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Asaru dziedzeri	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Resnās zarnas kreisā puse	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Aknas	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Plaušas	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Barības vads	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Osteogēnās šūnas	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Aizkuņģa dziedzeris	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Prostata	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Sarkanās kaulu smadzenes	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Taisnā zarna	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Resnās zarnas labā puse	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Siekalu dziedzeri	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Tievās zarnas	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Liesa	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Kuņģa sienīņa	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Sēklinieki	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Aizkrūts dziedzeris	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Vairogdziedzeris	0,26	0,37	1,8	2,7	11	1,6
Viss organisms	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Urīnpūšļa sienīņa	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Efektīvā deva ^b	0,120	0,043	0,886	0,315	5,319	1,892
	mSv/MBq	mSv/MBq	Sv	Sv	Sv	Sv

^a Absorbētās devas aprēķini tika iegūti, izmantojot OLINDA v2.2. Vērtības ir aprēķinātas, pamatojoties uz dozimetrijas aprēķiniem ar pilnu precizitāti, un noapaļotas līdz attiecīgiem cipariem.

^b Atvasināts saskaņā ar ICRP publikāciju 103.

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Pirms Pluvicto lietošanas lietotājam ir jāiepazīstas ar izsniegto produkta sērijas izlaides sertifikātu (skatīt 6.6. apakšpunktu), lai nodrošinātu atbilstošu atkritumu apsaimniekošanu.

Šķīduma izņemšana jāveic aseptiskos apstākļos. Flakonus nedrīkst atvērt pirms aizbāžņa dezinficēšanas, šķīdums jāievelk caur aizbāzni, izmantojot vienai devai paredzētu šļirci, aprīkotu ar piemērotu aizsargu un vienreiz lietojamu sterilu adatu, vai izmantojot apstiprinātu automatizētu lietošanas sistēmu.

Sagatavošanas norādījumi

- Rīkojoties ar Pluvicto vai to ievadot, izmantojiet aseptisku tehniku un starojuma aizsegu, pēc vajadzības izmantojiet standziņas, lai samazinātu starojuma iedarbību.
- Pirms ievadīšanas flakonu vizuāli pārbaudiet zem aizsegta ekrāna, vai tajā nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Ja tajā ir redzamas daļiņas un/vai mainījusies krāsa, flakonu iznīciniet.
- Pluvicto šķīdumu neievadiet tieši nevienā citā intravenozā šķīdumā.
- Pirms un pēc Pluvicto ievadīšanas pacientam piegādāto radioaktivitātes daudzumu apstipriniet ar atbilstoši kalibrētu devas kalibratoru.

Intravenozas ievadīšanas metodes

Norādījumi par ievadīšanu, pielietojot šļirci (ar vai bez šļirces sūkņa)

- Pēc flakona aizbāžņa dezinficēšanas, izmantojot vienreizējās lietošanas šļirci, kas aprīkota ar šļirces aizsargu, un vienreizējās lietošanas sterilu adatu, ievelciet atbilstošu Pluvicto šķīduma daudzumu, lai nodrošinātu vēlamo radioaktivitāti.
- Ievadiet Pluvicto pacientam ar lēnu intravenozu injekciju aptuveni 1 līdz 10 minūšu laikā (vai nu ar šļirces sūkni, vai manuāli bez šļirces sūkņa), izmantojot intravenozo katetru, kas ir iepriekš piepildīts ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un tiek izmantots tikai Pluvicto ievadīšanai pacientam.
- Kad vēlamā Pluvicto radioaktivitātes deva ir ievadīta, caur intravenozo katetru ievadiet pacientam ≥ 10 ml sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Norādījumi par ievadīšanu, pielietojot gravitācijas metodi (ar vai bez infūzijas sūkņa)

- Pluvicto flakonā ievietojiet 2,5 cm garu 20. izmēra adatu (īsu adatu) un caur katetru pievienojiet 500 ml sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (izmanto Pluvicto šķīduma pārnēsāšanai infūzijas laikā). Pārliedzinieties, vai īsā adata nepieskaras Pluvicto šķīdumam flakonā, un nepievienojiet īso adatu tieši pacientam. Neļaujiet sterilajam 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām ieplūst Pluvicto flakonā pirms Pluvicto infūzijas uzsākšanas un neinjicējiet Pluvicto šķīdumu tieši sterilā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām.
- Pluvicto flakonā ievietojiet otru 9 cm garu 18. izmēra adatu (garu adatu), nodrošinot, ka garā adata pieskaras un visas infūzijas laikā ir nostiprināta pie Pluvicto flakona apakšējās daļas. Pievienojiet garo adatu pacientam, izmantojot intravenozu katetru, kas ir iepriekš piepildīts ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un tiek izmantots tikai Pluvicto infūzijai pacientam.
- Lietojiet skavu vai infūzijas sūkni, lai regulētu sterilā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām plūsmu caur īso adatu Pluvicto flakonā (sterilais 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, ko ievada flakonā caur īso adatu, Pluvicto šķīdumu no flakona izvadīs pacientam caur intravenozo katetru, kas savienots ar garo adatu aptuveni 30 minūšu laikā).
- Infūzijas laikā pārliedzinieties, ka šķīduma līmenis Pluvicto flakonā paliek nemainīgs.
- Atvienojiet flakonu no garās adatas līnijas un savienojiet ar nātrija hlorīda līniju, kad radioaktivitātes līmenis ir stabils vismaz piecas minūtes.
- Pēc infūzijas caur intravenozo katetru ievadiet pacientam ≥ 10 ml sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Norādījumi par ievadīšanu, pielietojot flakona metodi (ar peristaltisko infūzijas sūkni)

- Pluvicto flakonā ievietojiet 2,5 cm garu 20. izmēra adatu (īsu ventilācijas adatu). Pārliecinieties, vai īsā adata nepieskaras Pluvicto šķīdumam flakonā un nepievienojiet īso adatu tieši pacientam vai peristaltiskajam infūzijas sūknim.
- Pluvicto flakonā ievietojiet otru 9 cm garu 18. izmēra adatu (garu adatu), nodrošinot, ka garā adata pieskaras un visas infūzijas laikā ir nostiprināta pie Pluvicto flakona apakšējās daļas. Savienojiet garo adatu un sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ar 3 virzienu noslēgkrāna vārstam, izmantojot atbilstošu caurulīti.
- Pievienojiet 3 virzienu noslēgkrāna vārsta izvadi caurulei, kas uzstādīta peristaltiskā infūzijas sūkņa ievades pusē, ievērojot sūkņa ražotāja norādījumus.
- Uzpildiet līniju, atverot 3 virzienu noslēgkrāna vārstu un izsūknējot Pluvicto šķīdumu caur caurulīti, līdz tas sasniedz vārsta izeju.
- Uzpildiet intravenozo katetru, kas tiks pievienots pacientam, atverot 3 virzienu noslēgkrāna vārstu sterilam 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām un sūknējot sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, līdz tas iziet no katetra caurulītes gala.
- Pievienojiet pacientam iepriekš uzpildīto intravenozo katetru un iestatiet 3 virzienu noslēgkrāna vārstu tā, lai Pluvicto šķīdums būtu vienā līnijā ar peristaltisko infūzijas sūkni.
- Ievadiet piemērotu Pluvicto šķīduma tilpumu ar ātrumu aptuveni 25 ml/h, lai nodrošinātu vēlamās radioaktivitātes saņemšanu.
- Kad ir ievadīta vēlamā Pluvicto radioaktivitāte, apturiet peristaltiskās infūzijas sūkņa darbību un pēc tam mainiet 3 virzienu noslēgkrāna vārsta stāvokli tā, lai peristaltiskais infūzijas sūknis būtu savienots ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Restartējiet peristaltisko infūzijas sūkni un caur intravenozo katetru ievadiet pacientam ≥ 10 ml sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Kvalitātes kontrole

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tas nav bojāts un piesārņots, un jāizmanto tikai dzidri šķīdumi bez redzamām daļiņām. Šķīduma vizuālā pārbaude jāveic izmantojot aizsargekrānu, kas paredzēts aizsardzībai pret radiāciju. Flakonu nedrīkst atvērt.

Ja jebkurā brīdī šo zāļu pagatavošanas procesā tiek traucēta svina konteīnera vai flakona integritāte, zāles lietot nedrīkst.

Radioaktivitātes daudzums flakonā pirms ievadīšanas ir jāizmēra, izmantojot piemērotu radioaktivitātes kalibrēšanas sistēmu, lai pārlicinātos, ka faktiskais ievadāmās radioaktivitātes daudzums ir vienāds ar plānoto daudzumu ievadīšanas laikā.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Pluvicto palaišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi (VKI) par vadlīniju pacientam saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un citus programmas aspektus.

Vadlīniju pacientam mērķis ir samazināt nejaušas apstarošanas risku.

RAĪ nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots Pluvicto, pacientiem ir pieejamas vadlīnijas pacientam.

Pluvicto vadlīnijas pacientam satur sekojošos galvenos elementus:

- kas ir Pluvicto un kā tas darbojas;
- riska vadlīniju apraksts par:
 - hidratāciju;
 - ciešu kontaktu;
 - aprūpētājiem;
 - seksuālo aktivitāti un kontracepciju;
 - tualetes lietošanu;
 - mazgāšanos un veļu;
 - atkritumu apsaimniekošanu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SVINA AIZSARGKONTEINERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pluvicto 1 000 MBq/ml šķīdums injekcijām/ infūzijām
lutetii (¹⁷⁷Lu) vipivotidi tetraxetanium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens mililitrs šķīduma satur 1 000 MBq lutēcija (¹⁷⁷Lu) vipivotīda tetraksetāna kalibrēšanas laikā.
Volumetriskā aktivitāte kalibrēšanas laikā: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrija acetāts, gentizīnskābe, nātrija askorbāts, pentetīnskābe, ūdens injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/ infūzijām

1 vienas devas flakons.

Flakons nr.: {X}

Tilpums: {Y} ml

Aktivitāte ievadīšanas laikā: {Z} MBq - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no jonizējošās radiācijas (svina aizsargslānis).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1703/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pluvicto 1 000 MBq/ml šķīdums injekcijām/ infūzijām
lutetii (¹⁷⁷Lu) vipivotidi tetraxetanium
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Vienas devas flakons

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP: {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Flakons nr.: {X}
Tilpums: {Y} ml
Volumetriskā aktivitāte kalibrēšanas laikā: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}
Aktivitāte ievadīšanas laikā: {Z} MBq - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

6. CITA



Ražotājs

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

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Pluvicto 1 000 MBq/ml šķīdums injekcijām/ infūzijām *lutetii (¹⁷⁷Lu) vipivotidi tetraxetanium*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam-radiologam, kas pārraudzīs procedūru.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu-radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pluvicto un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pluvicto lietošanas
3. Kā lieto Pluvicto
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabā Pluvicto
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pluvicto un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Pluvicto

Pluvicto satur lutēcija (¹⁷⁷Lu) vipivotīda tetraksetānu. Šīs zāles ir radiofarmaceutisks līdzeklis, kas paredzēts tikai terapijai.

Kādam nolūkam lieto Pluvicto

Pluvicto lieto, lai ārstētu pieaugušos ar progresējošu pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi, kas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām (metastātisks) un jau ir ārstēts ar citām pretvēža zālēm. Kastrācijas rezistents prostatas vēzis ir prostatas (vīriešu reproduktīvās sistēmas dziedzerā) vēzis, kas nereaģē uz ārstēšanu, kas samazina vīrišķo hormonu līmeni. Pluvicto lieto, ja uz prostatas vēža šūnu virsmas ir proteīns, ko sauc par prostatas specifisko membrānas antigēnu (PSMA).

Kā darbojas Pluvicto

Pluvicto saistās ar PSMA uz prostatas vēža šūnu virsmas. Pēc piesaistīšanās Pluvicto saturošā radioaktīvā viela lutēcija-177 izdala starojumu, kas izraisa prostatas vēža šūnu nāvi.

Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai PSMA atrodas uz vēža šūnu virsmas. Jūsu vēzis, visticamāk, reaģēs uz ārstēšanu ar Pluvicto, ja izmeklējuma rezultāts ir pozitīvs.

Pluvicto lietošana paredz, ka Jūs būsit pakļauts noteiktai radioaktivitātes daudzuma iedarbībai. Jūsu ārsts un ārsts-radiologs ir uzskatījuši, ka klīniskais ieguvums, ko Jūs iegūsiet no procedūras ar radiofarmaceutisko preparātu, ir lielāks par starojuma radīto risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Pluvicto darbību vai kāpēc šīs zāles Jums ir parakstītas, jautājiet ārstam-radiologam.

2. Kas Jums jāzina pirms Pluvicto lietošanas

Rūpīgi ievērojiet visus ārsta-radiologa norādījumus. Tie var atšķirties no vispārējās informācijas, kas ietverta šajā instrukcijā.

Pluvicto nedrīkst lietot

- ja Jums ir alerģija pret lutēcija (^{177}Lu) vipivotīda tetraksetānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Pluvicto lietošanas pastāstiet par to savam ārstam-radiologam:

- ja Jums ir mazs noteiktu asins šūnu skaits asinīs (sarkanās asins šūnas, baltās asins šūnas, neitrofilo leikocītu skaits, trombocīti);
- ja Jums ir vai ir bijis nogurums, vājums, bāla āda, elpas trūkums, asiņošana vai zilumi, kas rodas vieglāk nekā parasti, vai ilgāka asiņošana kā normāli, vai biežas infekcijas ar tādām pazīmēm kā drudzis, drebuļi, sāpes rīklē vai čūlas mutē (iespējamās mielosupresijas [stāvoklis, kad kaulu smadzenes nespēj ražot pietiekami daudz asins šūnu] pazīmes);
- ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai ir bijis kāds cita veida vēzis vai cits vēža ārstēšanas veids, jo Pluvicto veicina kopējo ilgtermiņa kumulatīvo starojuma iedarbību.

Pirms Pluvicto ievadīšanas Jums:

- jāizdzer daudz ūdens, lai saglabātu hidratāciju un urinētu pēc iespējas biežāk pirmajās stundās pēc ievadīšanas.

Bērni un pusaudži

Šo zāļu drošums un efektivitāte nav pierādīta bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Šīs zāles nedrīkst dot bērniem vai pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo nav pieejami dati par šo vecuma grupu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pluvicto nav paredzēts lietošanai sievietēm.

Pirms Pluvicto lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja esat seksuāli aktīvs, jo visi radiofarmaceitiskie līdzekļi, tajā skaitā Pluvicto, var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušam bērnam.

Fertilitāte

Pluvicto var izraisīt neauglību. Lūdzu, pajautāriet ārstam, kā tas var ietekmēt Jūs, īpaši, ja plānojat nākotnē radīt bērnus. Pirms ārstēšanas uzsākšanas, iespējams, vēlēšities lūgt padomu par spermas saglabāšanu.

Kontracepcija vīriešiem

- Izvairieties no seksuālām aktivitātēm 7 dienas pēc Pluvicto ievadīšanas.
- Ārstēšanas ar Pluvicto laikā un 14 nedēļas pēc pēdējās devas Jums nevajadzētu kļūt par tēvu, un dzimumakta laikā jālieto prezervatīvs.
- Nekavējoties pastāstiet savam ārstam-radiologam, ja jebkurā šī perioda laikā esat kļuvis par tēvu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tiek uzskatīts, ka maz ticams, ka Pluvicto ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Pluvicto satur nātriju

Šīs zāles satur līdz 88,75 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 4,4% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lieto Pluvicto

Radiofarmaceutisko preparātu lietošanu, rīkošanos ar tiem un to iznīcināšanu nosaka stingri likumi. Pluvicto tiks lietots tikai īpašās kontrolētās zonās. Ar šo radiofarmaceutisko preparātu rīkosies un to Jums ievadīs tikai cilvēki, kas ir apmācīti un kvalificēti to darīt drošā veidā. Šie cilvēki īpaši rūpēsies par šī radiofarmaceutiskā preparāta drošu lietošanu un informēs Jūs par savām darbībām.

Kāds daudzums Pluvicto tiek ievadīts

Pluvicto ieteicamā ārstēšanas shēma ir 7 400 MBq (megabekereli - vienības, kurās izsaka radioaktivitātes daudzumu), ko ievada aptuveni ik pēc 6 nedēļām līdz kopumā 6 devām.

Pluvicto ievadīšana un procedūras veikšana

Pluvicto ievada tieši vēnā.

Procedūras ilgums

Ārsts-radiologs informēs Jūs par parasto procedūras ilgumu.

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi Jūs saņemsiet Pluvicto, konsultējieties ar ārstu-radiologu.

Ārstēšanas uzraudzība

Ārsts-radiologs veiks asins analīzes pirms ārstēšanas un tās laikā, lai pārbaudītu Jūsu stāvokli un pēc iespējas ātrāk atklātu jebkādas blakusparādības. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, ārsts-radiologs var izlemt atlikt, mainīt vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Pluvicto, ja nepieciešams.

Pēc Pluvicto ievadīšanas Jums vajadzētu:

- 2 dienas dzeriet pietiekoši daudz ūdens, lai uzturētu hidratāciju un urinētu cik bieži iespējams, lai izvadītu radiofarmaceutisko preparātu no organisma.

Tā kā šīs zāles ir radioaktīvas, Jums būs jāievēro tālāk minētie norādījumi, lai samazinātu radiācijas ietekmi uz citiem cilvēkiem, ja vien ārsts-radiologs nav noteicis citādi.

Saskarsme ar citiem Jūsu mājāsaimniecības locekļiem, bērniem un/vai grūtniecēm

- Ierobežot ciešu kontaktu (tuvāk par 1 metru) ar:
 - citiem cilvēkiem savā mājāsaimniecībā 2 dienas;
 - bērniem un grūtniecēm 7 dienas.
- Gulēt atsevišķā guļamistabā:
 - no citiem cilvēkiem savā mājāsaimniecībā 3 dienas;
 - no bērniem 7 dienas;
 - grūtniecēm 15 dienas.
- Izvairīties no seksuālas aktivitātes 7 dienas.
- Nekļūstiet par tēvu un lietojiet prezervatīvu dzimumakta laikā visā Pluvicto lietošanas laikā un 14 nedēļas pēc pēdējās devas.

Tualetes lietošana

2 dienas pēc zāļu ievadīšanas, ievērojiet īpašus piesardzības pasākumus, lai izvairītos no piesārņošanas:

- tualete vienmēr ir jālieto sēdus stāvoklī;
- izmantojot tualeti, katru reizi ir obligāti jālieto tualetes papīrs;
- pēc tualetes izmantošanas vienmēr rūpīgi nomazgājiet rokas;
- noskalojiet visas salvetes un/vai tualetes papīru klozetpodā tūlīt pēc lietošanas;
- noskalojiet klozetpodā visas salvetes un citus priekšmetus, kas satur Jūsu ķermeņa vielas, kā asinis, urīnu un izkārnījumus. Priekšmeti, kurus nevar noskalot klozetpodā, piemēram, pārsēji, ir jāieliek atsevišķā plastmasas atkritumu maisā (saskaņā ar ieteikumiem, kas minēti tālāk sadaļā "Atkritumu iznīcināšanas ieteikumi");
- ja tiek lietots īpašs medicīniskais aprīkojums, piemēram, katetri, kolostomas somiņas, pīle, noskalošanas sprausla vai cits aprīkojums, ko varētu piesārņot ar ķermeņa šķidrumiem, tas ir nekavējoties jāiztukšo tualetē un pēc tam jāiztīra.

Duša un veļas mazgāšana

- katru dienu vismaz 7 dienas pēc lietošanas nomazgājieties dušā;
- izmazgājiet apakšveļu, pidžamas, palagus un jebkuru apģērbu, kas satur sviedrus, asinis vai urīnu atsevišķi no mājtsaimniecības locekļu veļas, lietojot standarta mazgāšanas ciklu. Nav vajadzīgs lietot balinātāju un papildu skalošanas.

Aprūpes sniedzēji

2-3 dienas pēc zāļu ievadīšanas:

- cilvēkiem, kas piesaistīti gultai vai kuriem ir ierobežotas pārvietošanās spējas, vēlams saņemt aprūpes sniedzēja palīdzību. Aprūpētājam, sniedzot palīdzību tualetē, ir ieteikts valkāt vienreizlietojamus cimds;
- aprūpētājiem, kuriem jātīra vēmekļi, asinis, urīns vai izkārnījumi, jāvalkā plastmasas cimdi, kas jāizmet atsevišķā plastmasas atkritumu maisā (saskaņā ar ieteikumiem, kas minēti tālāk sadaļā "Atkritumu iznīcināšanas ieteikumi").

Atkritumu iznīcināšanas ieteikumi

- Visi priekšmeti, ko paredzēts izmest, jāsavāc atsevišķā plastmasas atkritumu maisā, ko izmanto tikai šim nolūkam.
- Glabājiet šos plastmasas atkritumu maisus atsevišķi no pārējiem mājtsaimniecības atkritumiem bērniem un dzīvniekiem nepieejamā vietā.
- Slimnīcas personāls Jums pateiks, kā un kad likvidēt šos atkritumu maisus.

Hospitalizācija un ārkārtas aprūpe

- Ja kāda iemesla dēļ 7 dienu laikā pēc zāļu saņemšanas Jums būs vajadzīga ārkārtas medicīniskā palīdzība vai Jūs neplānoti tiksiet hospitalizēts, Jums ir jāinformē medicīniskās aprūpes sniedzēji par radioaktīvās ārstēšanas nosaukumu, datumu un devu. Lai tas būtu vieglāk izdarāms, vienmēr nēsājiet līdzī slimnīcas izrakstu.

Citi piesardzības pasākumi

- Ārsts-radiologs Jūs informēs, ja pēc šo zāļu saņemšanas Jums būs jāveic kādi citi īpaši piesardzības pasākumi. Ja Jums ir kādi jautājumi, sazinieties ar ārstu-radiologu.

Ja esat saņēmis Pluvicto vairāk nekā noteikts

Pārdozēšana ir maz ticama, jo Jūs saņemsiet Pluvicto devas, kuras precīzi kontrolēs procedūru uzraugošais ārsts-radiologs. Tomēr pārdozēšanas gadījumā Jūs saņemsiet atbilstošu ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis saņemt Pluvicto

Ja nokavējat Pluvicto saņemšanas laiku, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu-radiologu, lai pārceltu laiku.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par Pluvicto lietošanu, jautājiet ārstam-radiologam, kurš uzrauga procedūru.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam-radiologam.**

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10

- nogurums, nespēks, bāla āda vai elpas trūkums (iespējamas maza sarkano asins šūnu skaita pazīmes [*anēmija*]);
- asiņošana vai zilumi, kas rodas vieglāk nekā parasti vai asiņošana ilgāk kā parasti (iespējamās trombocītu zema līmeņa pazīmes [*trombocitopēnija*]);
- biežas infekcijas ar tādām pazīmēm kā drudzis, rīkles iekaisums vai čūlas mutes dobumā (iespējamās leikocītu zema līmeņa pazīmes [*leikopēnija, limfopēnija*]).

Bieži: var rasties līdz 1 cilvēkam no 10

- urinēšanā retāk vai mazākā daudzumā nekā parasti (iespējama nieru darbības traucējumu pazīme [*akūts nieru bojājums*]);
- nogurums, nespēks, bāla āda, elpas trūkums, asiņošana vai zilumi, kas rodas vieglāk nekā parasti vai asiņošana ilgāk kā parasti un biežas infekcijas ar tādām pazīmēm kā drudzis, drebuļi, rīkles iekaisums vai čūlas mutes dobumā (iespējamās maza asins šūnu skaita pazīmes [*pancitopēnija*]).

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir uzskaitītas zemāk. Ja šīs blakusparādības izpaužas smagi, lūdzu pastāstiet par to ārstam-radiologam.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 cilvēkam no 10

- nogurums (*spēku izsīkums*),
- sausa mute,
- slikta dūša,
- ēstgribas zudums,
- zarnu kustību izmaiņas (aizcietējums vai caureja),
- vemšana,
- bieža urinēšana ar sāpēm vai dedzinošu sajūtu (*urīnceļu infekcija*),
- sāpes vēderā,
- svāra zudums.

Bieži: var skart līdz 1 cilvēkam no 10

- pietūkušas rokas, potītes vai pēdas (*perifērā tūska*),
- reibonis,
- galvassāpes,
- traucēta garšas sajūta (*disgeizija*),
- drudzis (*pireksija*),
- sausas acis,
- reibonis ar griešanās sajūtu (*vertigo*).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu-radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabā Pluvicto

Jums nebūs jāuzglabā šīs zāles. Šo zāļu uzglabāšana ir atbilstošās iestādes speciālista atbildība. Radiofarmaceutisko preparātu uzglabāšanai jāatbilst valsts noteikumiem par radioaktīvajiem materiāliem.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai speciālistam.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no jonizējošās radiācijas (svina aizsargslānis).
- Pluvicto nedrīkst lietot pēc derīguma datuma un laika beigām, kas norādīts uz konteinera svina aizsargslāņa un flakona etiķetēm pēc "EXP".
- Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pluvicto satur

- Aktīvā viela ir lutēcija (¹⁷⁷Lu) vipivotīda tetraksetāns. Viens ml šķīduma satur 1 000 MBq lutēcija (¹⁷⁷Lu) vipivotīda tetraksetāna kalibrēšanas datumā un laikā.
- Citas sastāvdaļas ir: etiķskābe, nātrija acetāts, gentizīnskābe, nātrija askorbāts, pentetīnskābe, ūdens injekcijām (skatīt "Pluvicto satur nātriju" 2. punktā).

Pluvicto ārējais izskats un iepakojums

Pluvicto ir dzidrs, bezkrāsains līdz viegli dzeltens šķīdums, kas pieejams caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases stikla flakonā, kas noslēgts ar brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Katrs flakons satur 7,5 ml līdz 12,5 ml šķīduma, kas atbilst 7 400 MBq ± 10% radioaktivitātei ievadīšanas datumā un laikā.

Flakons ir ievietots svina aizsargkonteinerā, kas nodrošina aizsargekrānu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Pilns Pluvicto zāļu apraksts ir pieejams zāļu iepakojumā kā atsevišķs dokuments, lai veselības aprūpes speciālistiem sniegtu papildu zinātnisku un praktisku informāciju par šī radiofarmaceutiskā līdzekļa ievadīšanu un lietošanu.

Lūdzu, skatiet zāļu aprakstu.