

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pluvicto 1000 MBq/ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 1000 MBq de vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) à data e hora da calibração.

A quantidade total de radioatividade por frasco para injetáveis de dose única é de $7400 \text{ MBq} \pm 10\%$ à data e hora da administração. Tendo em conta a atividade volumétrica fixa de 1000 MBq/ml à data e hora da calibração, o volume da solução no frasco para injetáveis pode variar entre $7,5 \text{ ml}$ a $12,5 \text{ ml}$ de forma a proporcionar a quantidade necessária de radioatividade à data e hora da administração.

Características físicas

O lutécio-177 decai com uma semivida física de 6,647 dias para háfnio-177 estável, por emissão de radiação beta-menos com uma energia máxima de $0,498 \text{ MeV}$ (79%) e de radiação de fotões (γ) de $0,208 \text{ MeV}$ (11%) e $0,113 \text{ MeV}$ (6,4%).

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução contém até $0,312 \text{ mmol}$ ($7,1 \text{ mg}$) de sódio. Cada frasco para injetáveis contém até $88,75 \text{ mg}$ de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução límpida, incolor a ligeiramente amarela; pH: 4,5 a 7,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pluvicto em associação com terapêutica de privação androgénica (TPA) com ou sem inibição da via do recetor do androgénio (RA), é indicado no tratamento de doentes adultos com progressão do cancro da próstata resistente à castração metastático (CPRCm) positivo para o antigénio de membrana específico da próstata (PSMA), que foram tratados com inibição da via do RA e quimioterapia à base de taxanos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Instruções de segurança importantes

Pluvicto deve ser administrado apenas por pessoas autorizadas a manusear radiofármacos, em contextos clínicos designados para o efeito (ver secção 6.6) e após avaliação do doente por um médico qualificado.

Os radiofármacos, incluindo Pluvicto, devem ser utilizados por ou sob o controlo de profissionais de saúde qualificados, com formação específica e experiência na utilização e manipulação segura de radiofármacos, e cuja experiência e formação tenham sido aprovadas pelas agências governamentais apropriadas autorizadas a licenciar a utilização de radiofármacos.

Identificação do doente

Os doentes devem ser identificados para tratamento através de técnicas de imagem de medicina nuclear dirigidas ao PSMA.

Posologia

O regime de tratamento recomendado de Pluvicto é 7400 MBq por via intravenosa a cada 6 semanas (± 1 semana) até um total de 6 doses, a não ser que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Durante o tratamento em doentes que não tenham sido submetidos a castração cirúrgica deve ser mantida castração médica com um análogo da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH).

Monitorização do tratamento

Devem ser realizadas análises laboratoriais antes e durante o tratamento com Pluvicto. Pode ser necessário modificar a dosagem com base nos resultados das análises (ver Tabela 1).

- Hematologia (hemoglobina, contagem de glóbulos brancos, contagem de neutrófilos absoluta contagem de plaquetas)
- Função renal (creatinina sérica, cálculo de depuração da creatinina [CLCr])
- Função hepática (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina albumina sérica, bilirrubina sérica total)

Modificações de dose para reações adversas

As modificações de dose de Pluvicto recomendadas para reações adversas estão descritas na Tabela 1. A gestão de reações adversas graves ou intoleráveis pode necessitar de interrupção temporária da dose (prolongamento do intervalo de administração em 4 semanas de 6 semanas para até 10 semanas), redução de dose ou descontinuação permanente do tratamento com Pluvicto. Se devido a uma reação adversa persistir um atraso no tratamento >4 semanas, o tratamento com Pluvicto tem que ser descontinuado. A dose de Pluvicto pode ser reduzida em 20% numa única vez; a dose não deve voltar a ser aumentada. Se um doente desenvolver outras reações adversas que necessitem de uma redução de dose adicional, o tratamento com Pluvicto tem que ser descontinuado.

Tabela 1 Modificações de dose de Pluvicto recomendadas para reações adversas

Reação adversa	Gravidade^a	Modificação de dose
Boca seca	Grau 3	Reduzir a dose de Pluvicto em 20%.
Toxicidade gastrointestinal	Grau ≥ 3 (não passível de intervenção médica)	Suspender Pluvicto até melhoria para grau 2 ou estado inicial. Reduzir dose de Pluvicto em 20%.
Anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia	Grau 2	Suspender Pluvicto até melhoria para grau 1 ou estado inicial. Gerir conforme considerado apropriado. A utilização de fatores de crescimento é permitida, mas deve ser descontinuada assim que ocorra melhoria para grau 1 ou estado inicial. Preconiza-se a verificação dos níveis hemáticos (ferro, B12 e folato) e suplementação. Podem ser realizadas transfusões conforme clinicamente indicado.
	Grau ≥ 3	Suspender Pluvicto até melhoria para grau 1 ou estado inicial. Reduzir a dose Pluvicto em 20%.
Toxicidade renal	Definida como: <ul style="list-style-type: none"> • Confirmação de aumento de creatinina sérica (grau ≥ 2) • Confirmação de CLcr < 50 ml/min; calculada utilizando Cockcroft-Gault com peso corporal real 	Suspender Pluvicto até melhoria.
	Definida como: <ul style="list-style-type: none"> • Confirmação de aumento do valor inicial de creatinina sérica $\geq 40\%$ e <ul style="list-style-type: none"> • Confirmação de diminuição do valor inicial de CLcr $> 40\%$; calculada utilizando Cockcroft-Gault com peso corporal real 	Suspender Pluvicto até melhoria ou regresso ao estado inicial. Reduzir a dose Pluvicto em 20%.
	Toxicidade renal recorrente (grau ≥ 3)	Descontinuar Pluvicto permanentemente.
Compressão da medula espinal	Qualquer	Suspender Pluvicto até que a compressão tenha sido adequadamente tratada e que qualquer sequela neurológica tenha sido estabilizada e o estado de desempenho ECOG tenha estabilizado.
Fratura nos ossos que suportam o peso	Qualquer	Suspender Pluvicto até que a fratura tenha sido adequadamente estabilizada/tratada e o estado de desempenho ECOG tenha estabilizado.
Fadiga	Grau ≥ 3	Suspender Pluvicto até melhoria para grau 2 ou regresso ao estado inicial.

Alterações dos eletrólitos ou metabólicas	Grau ≥ 2	Suspender Pluvicto até melhoria para grau 1 ou regresso ao estado inicial.
Toxicidade não-hematológica (cl clinicamente significativa, não descrita anteriormente)	Grau ≥ 2	Suspender Pluvicto até melhoria para grau 1 ou regresso ao estado inicial.
Aumento de AST ou ALT	AST ou ALT >5 vezes LSN na ausência de metástases no fígado	Descontinuar Pluvicto permanentemente.
<p>Abreviaturas: CLcr, depuração da creatinina; ECOG, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; LSN, limite superior normal.</p> <p>Grau de acordo com a mais recente <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE).</p> <p>^a Os mesmos limites são também aplicáveis aos valores iniciais no momento do início do tratamento com Pluvicto.</p>		

Populações especiais

Idosos

Não se recomenda ajuste de dose em doentes com 65 anos de idade ou mais.

Compromisso renal

Não se recomenda ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado com CLcr inicial ≥ 50 ml/min por Cockcroft-Gault. O tratamento com Pluvicto não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado a grave com CLcr <50 ml/min ou doença renal terminal uma vez que o perfil farmacocinético e segurança de Pluvicto não foram estudados nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não se recomenda ajuste de dose nos doentes com compromisso hepático. Pluvicto não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 5.2)

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Pluvicto na população pediátrica para a indicação tratamento de cancro da próstata que expressa PSMA.

Modo de administração

Pluvicto é uma solução injetável ou para perfusão pronta a utilizar para utilização única apenas.

Instruções de administração

A dose recomendada de Pluvicto pode ser administrada por via intravenosa, como uma injeção utilizando uma seringa descartável contendo uma proteção de seringa (com ou sem uma bomba de seringa), como uma perfusão utilizando o método de gravidade (com ou sem uma bomba de perfusão), ou como uma perfusão utilizando o frasco para injetáveis (com uma bomba de perfusão peristáltica).

Uma dose reduzida de Pluvicto deve ser administrada utilizando o método da seringa (com ou sem uma bomba de seringa) ou o método do frasco para injetáveis (com uma bomba de perfusão peristáltica). Não se recomenda a utilização do método de gravidade para administrar uma dose reduzida de Pluvicto uma vez que pode resultar na disponibilização de um volume incorreto de Pluvicto se a dose não for ajustada antes da administração.

Antes da administração, lave o cateter intravenoso usado exclusivamente para administração de Pluvicto com ≥ 10 ml de solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), para assegurar permeabilidade e para minimizar o risco de extravasamento. Os casos de extravasamento devem ser geridos de acordo com orientações institucionais. Os doentes devem ser aconselhados a manter-se bem hidratados e a urinar frequentemente antes e após administração de Pluvicto (ver secção 4.4).

Para instruções acerca do método de preparação e dos métodos de administração por via intravenosa, ver secção 12.

Para a preparação do doente, ver secção 4.4.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Justificação da relação benefício/risco individual

Em cada doente, a exposição à radiação deve ser justificável pelo benefício provável. A atividade administrada deve, em todos os casos, ser tão baixa quanto razoavelmente possível para obter o efeito terapêutico necessário.

Risco decorrente da exposição à radiação

Pluvicto contribui para a exposição total cumulativa a longo prazo do doente à radiação. A exposição cumulativa a longo prazo à radiação está associada a um risco aumentado de cancro.

A exposição à radiação pelos doentes, pessoal médico, e membros do agregado familiar deve ser minimizada durante e após tratamento com Pluvicto, de acordo com boas práticas de segurança de radiação institucionais, procedimentos de gestão do doente e instruções ao doente para continuação de proteção da radiação em casa.

Preparação do doente

Os doentes devem ser encorajados a aumentar a ingestão de líquidos e incentivados a urinar tão frequentemente quanto possível para reduzir a exposição da bexiga à radiação, especialmente para atividades elevadas, por ex. terapêutica com radionuclídeos.

Após o procedimento

Antes de ser dada alta ao doente, o médico de medicina nuclear ou o profissional de saúde deve explicar as precauções de radioproteção necessárias que o doente deve seguir para minimizar a exposição dos outros à radiação.

Após cada administração de Pluvicto, devem ser consideradas as seguintes recomendações gerais para os doentes, em conjunto com os procedimentos e regulamentos nacionais, locais e institucionais.

- Limitar o contacto próximo (menos de 1 metro) com outros no seu agregado familiar durante 2 dias ou com crianças e mulheres grávidas durante 7 dias.
- Abster-se de atividade sexual durante 7 dias.
- Dormir num quarto separado de outros no seu agregado familiar durante 3 dias, de crianças durante 7 dias, ou de mulheres grávidas durante 15 dias.

Mielossupressão

No estudo VISION ocorreu mielossupressão, incluindo casos fatais, mais frequentemente nos doentes que receberam Pluvicto mais o melhor tratamento padrão (BSoC, *best standard of care*) comparativamente com os doentes que receberam BSoC isoladamente (ver secção 4.8).

As análises laboratoriais hematológicas, incluindo hemoglobina, contagem de glóbulos brancos, contagem de neutrófilos absoluta e contagem de plaquetas, deve ser realizada antes e durante o tratamento com Pluvicto. Pluvicto deve ser suspenso, ter a sua dose reduzida ou descontinuado permanentemente e a gestão clínica do doente deve ser a apropriada com base na gravidade da mielossupressão (ver secção 4.2).

Toxicidade renal

No estudo VISION, ocorreu toxicidade renal mais frequentemente nos doentes que receberam Pluvicto mais BSoC comparativamente com os doentes que receberam BSoC isoladamente (ver secção 4.8).

Antes e após administração de Pluvicto, os doentes devem ser encorajados a aumentar a ingestão de líquidos e incentivados a urinar tão frequentemente quanto possível, especialmente para atividades elevadas, por ex. terapêutica com radionuclídeos. Os exames laboratoriais à função renal, incluindo creatinina sérica e CLcr calculada, devem ser realizados antes e durante o tratamento com Pluvicto. Pluvicto deve ser suspenso, ter a sua dose reduzida ou descontinuado permanentemente com base na gravidade da toxicidade renal (ver secção 4.2).

Compromisso renal/hepático

Nestes doentes é necessário considerar cuidadosamente a razão benefício-risco uma vez que é possível um aumento da exposição à radiação.

É esperado que a exposição (AUC) do vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) aumente com o grau de compromisso renal (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado podem estar em maior risco de toxicidade. A função renal e as reações adversas devem ser monitorizadas frequentemente em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secção 4.2). O tratamento com Pluvicto não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado a grave com CLcr inicial <50 ml/min ou doença renal terminal.

Fertilidade

As radioações de vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) podem potencialmente ter efeitos tóxicos nas gónadas masculinas e na espermatogénese. A dose cumulativa recomendada de 44 400 MBq de Pluvicto resulta numa dose de radiação absorvida pelos testículos dentro de um intervalo no qual Pluvicto pode causar infertilidade. Recomenda-se consulta genética se o doente quiser ter filhos após o tratamento. Para os doentes do sexo masculino pode ser discutida a opção de criopreservação antes do tratamento (ver secção 4.6).

Contraceção em homens

Os doentes do sexo masculino são aconselhados a não conceber um filho e a usar preservativo nas relações sexuais durante o tratamento com Pluvicto e durante 14 semanas após a última dose (ver secção 4.6).

Advertências específicas

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém até 3,9 mmol (88,75 mg) de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 4,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g sódio para um adulto.

Para precauções relacionadas com perigos para o ambiente ver secção 6.6.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens

Devido aos potenciais efeitos na espermatogénese associados às radiações de vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu), os doentes do sexo masculino são aconselhados a não conceber um filho e a usar preservativo nas relações sexuais, durante o tratamento com Pluvicto e durante 14 semanas após a última dose (ver secção 4.4).

Gravidez

Pluvicto não é indicado para utilização em mulheres. Não foram realizados estudos em animais utilizando vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) para avaliar o seu efeito na reprodução feminina e no desenvolvimento embriofetal. No entanto, todos os radiofármacos, incluindo Pluvicto, têm potencial para causar danos fetais quando administrados a uma mulher grávida.

Amamentação

Pluvicto não é indicado para utilização em mulheres. Não existem dados sobre a presença de vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) no leite humano ou os seus efeitos no recém-nascido ou criança lactente ou na produção de leite.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para determinar os efeitos de vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) na fertilidade. As radiações de vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) podem potencialmente ter efeitos tóxicos nas gónadas masculinas e na espermatogénese. A dose cumulativa recomendada de 44 400 MBq de Pluvicto resulta numa dose de radiação absorvida pelos testículos dentro de um intervalo no qual Pluvicto pode causar infertilidade. Recomenda-se consulta genética se o doente quiser ter filhos após o tratamento. Para os doentes do sexo masculino pode ser discutida a opção de criopreservação antes do tratamento (ver secção 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pluvicto sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Salvo indicação em contrário, a frequência das reações adversas listadas é baseada nos dados do estudo VISION no qual 529 doentes receberam pelo menos uma dose de 7400 MBq (a mediana do número de doses foi cinco).

As reações adversas mais frequentes incluem: fadiga (43,1%), boca seca (39,3%), náuseas (35,3%), anemia (31,8%), diminuição do apetite (21,2%) e obstipação (20,2%). As reações adversas mais frequentes de grau 3 a 4 incluem: anemia (12,9%), trombocitopenia (7,9%), linfopenia (7,8%) e fadiga (5,9%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas (Tabela 2) estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Em cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são categorizadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2 Reações adversas que ocorreram com incidência mais elevada em doentes que receberam Pluvicto mais BSoC comparativamente com BSoC isoladamente no VISION^a

Classe de sistema de órgãos Reação adversa	Categoria de frequência	Todos os graus n (%)	Graus 3 a 4 ^b n (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Muito frequentes	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombocitopenia	Muito frequentes	91 (17,2)	42 (7,9)
Leucopenia ^c	Muito frequentes	83 (15,7)	22 (4,2)
Linfopenia	Muito frequentes	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancitopenia ^d	Frequentes	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas	Frequentes	44 (8,3)	5 (0,9)
Cefaleia	Frequentes	37 (7,0)	4 (0,8)
Disgeusia ^e	Frequentes	37 (7,0)	0 (0,0)
Afeções oculares			
Olho seco	Frequentes	16 (3,0)	0 (0,0)
Afeções do ouvido e do labirinto			
Vertigens	Frequentes	11 (2,1)	0 (0,0)
Doenças gastrointestinais			
Boca seca ^f	Muito frequentes	208 (39,3)	0 (0,0)
Náuseas	Muito frequentes	187 (35,3)	7 (1,3)
Obstipação	Muito frequentes	107 (20,2)	6 (1,1)
Vômitos ^g	Muito frequentes	101 (19,1)	5 (0,9)
Diarreia	Muito frequentes	100 (18,9)	4 (0,8)
Dor abdominal ^h	Muito frequentes	59 (11,2)	6 (1,1)
Doenças renais e urinárias			
Infeção do trato urinário ⁱ	Muito frequentes	61 (11,5)	20 (3,8)
Lesão renal aguda ^j	Frequentes	45 (8,5)	17 (3,2)
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga	Muito frequentes	228 (43,1)	31 (5,9)
Diminuição do apetite	Muito frequentes	112 (21,2)	10 (1,9)
Diminuição do peso	Muito frequentes	57 (10,8)	2 (0,4)
Edema periférico ^k	Frequentes	52 (9,8)	2 (0,4)
Pirexia	Frequentes	36 (6,8)	2 (0,4)

Abreviatura: BSoC, melhor tratamento padrão.

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

^b Inclui apenas reações adversas de grau 3 a 4, com exceção de pancitopenia. Foi notificada pancitopenia de grau 5 (fatal) em 2 doentes que receberam Pluvicto mais BSoC.

^c Leucopenia inclui leucopenia e neutropenia.

^d Pancitopenia inclui pancitopenia e bicitopenia.

^e Disgeusia inclui disgeusia e alteração do paladar.

^f Boca seca inclui boca seca, apertalismo e garganta seca.

^g Vômitos inclui vômitos e reflexo de vômito.

^h Dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, dor abdominal inferior, sensibilidade abdominal e dor gastrointestinal.

ⁱ Infeção do trato urinário inclui, cistite e cistite bacteriana.

^j Lesão renal aguda inclui aumento da creatinina sérica, lesão renal aguda, insuficiência renal e aumento da ureia sérica.

^k Edema periférico inclui edema periférico, retenção de líquidos e excesso de líquidos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Mielossupressão

No estudo VISION, ocorreu mielossupressão mais frequentemente nos doentes que receberam Pluvicto mais BSoC comparativamente com os doentes que receberam BSoC isoladamente (todos os graus/grau ≥ 3): anemia (31,8%/12,9%) *versus* (13,2%/4,9%); trombocitopenia (17,2%/7,9%) *versus* (4,4%/1,0%); leucopenia (12,5%/2,5%) *versus* (2,0%/0,5%); linfopenia (14,2%/7,8%) *versus* (3,9%/0,5%); neutropenia (8,5%/3,4%) *versus* (1,5%/0,5%); pancitopenia (1,5%/1,1%) *versus* (0%/0%) incluindo dois acontecimentos fatais de pancitopenia em doentes que receberam Pluvicto mais BSoC e bicitopenia (0,2%/0,2%) *versus* (0%/0%).

As reações adversas de mielossupressão que conduziram à descontinuação permanente em $\geq 0,5\%$ dos doentes que receberam Pluvicto mais BSoC incluíram: anemia (2,8%), trombocitopenia (2,8%), leucopenia (1,3%), neutropenia (0,8%) e pancitopenia (0,6%). As reações adversas de mielossupressão que conduziram a interrupções de dose/reduções de dose em $\geq 0,5\%$ dos doentes que receberam Pluvicto mais BSoC incluíram: anemia (5,1%/1,3%), trombocitopenia (3,6%/1,9%), leucopenia (1,5%/0,6%) e neutropenia (0,8%/0,6%).

Toxicidade renal

No estudo VISION, ocorreu toxicidade renal mais frequentemente em doentes que receberam Pluvicto mais BSoC comparativamente com os doentes que receberam BSoC isoladamente (todos os graus/graus 3 a 4): aumento da creatinina sérica (5,3%/0,2%) *versus* (2,4%/0,5%); lesão renal aguda (3,6%/3,0%) *versus* (3,9%/2,4%); insuficiência renal (0,2%/0%) *versus* (0%/0%); e aumento da ureia sérica (0,2%/0%) *versus* (0%/0%).

As reações adversas renais que conduziram à descontinuação permanente em $\geq 0,2\%$ dos doentes que receberam Pluvicto mais BSoC incluíram: aumento da creatinina sérica (0,2%). Reações adversas renais que conduziram a interrupções de dose/reduções de dose em $\geq 0,2\%$ dos doentes que receberam Pluvicto mais BSoC incluíram: aumento da creatinina sérica (0,2%/0,4%) e lesão renal aguda (0,2%/0%).

Outros tumores malignos primários

A exposição à radiação ionizante está associada à indução do cancro e ao potencial de desenvolvimento de defeitos hereditários. A dose de radiação que decorre da exposição terapêutica pode resultar em incidência mais elevada de cancro e mutações. De qualquer forma, é necessário assegurar que os riscos da radiação são menores que os da própria doença. Uma vez que Pluvicto contribui para a exposição total a longo prazo do doente à radiação, o que está associada a um risco aumentado de cancro (ver secção 4.4), não pode ser excluído um potencial risco de outros tumores malignos primários para radiofármacos como Pluvicto. No momento da análise primária do VISION (data de *cut-off* dos dados 27-Jan-2021), tinham sido notificados casos de carcinoma de células escamosas (4 doentes; 0,8%) e carcinoma de células basais, melanoma maligno e carcinoma de células escamosas da pele (1 doente cada; 0,2% cada) em doentes que receberam Pluvicto mais BSoC.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

No caso de administração de uma sobredosagem de radiação com Pluvicto, a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida, sempre que possível, aumentando a eliminação do radionuclídeo pelo organismo, por meio de micção frequente ou por diurese forçada e esvaziamento frequente da bexiga. Pode ser útil estimar a dose efetiva que foi administrada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros radiofármacos terapêuticos, código ATC: V10XX05

Mecanismo de ação

A substância ativa de Pluvicto é o radionuclídeo lutécio-177 que está conectado a um pequeno ligando molecular que direciona e se liga com grande afinidade ao PSMA, uma proteína transmembranar com expressão elevada no cancro da próstata, incluindo CPRCm. Após ligação de Pluvicto às células cancerígenas que expressam PSMA, a emissão beta-menos do lutécio-177 fornece a radiação terapêutica à célula-alvo, bem como às células circundantes, e induz lesão no ADN que pode levar à morte da célula.

Efeitos farmacodinâmicos

O vipivotido tetraxetano sem marcação radioativa não tem qualquer atividade farmacodinâmica.

Eficácia e segurança clínicas

VISION

A eficácia de Pluvicto nos doentes com progressão de CPRCm positivo para o PSMA foi avaliada no VISION, um estudo de fase III, aberto, aleatorizado, multicêntrico. Oitocentos e trinta e um (N=831) doentes adultos foram aleatorizados (2:1) a receber Pluvicto 7400 MBq a cada 6 semanas até um total de 6 doses mais o melhor tratamento padrão (BSoC) (N=551) ou BSoC isoladamente (N=280). Os doentes que receberam 4 doses de Pluvicto foram reavaliados em relação a evidência de resposta, sinais de doença residual, e tolerabilidade e puderam receber até 2 doses adicionais de acordo com a decisão do médico.

De forma a manter o estado de castração, todos os doentes continuaram a receber um análogo da GnRH ou fizeram uma orquiectomia bilateral prévia. Os doentes elegíveis tinham que ter progressão de CPRCm positivo para o PSMA, estado de desempenho (*Performance status* - PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 2, pelo menos uma lesão metastática presente em tomografia computadorizada (TAC), ressonância magnética (RM) ou cintigrafia óssea e função renal, hepática e hematológica adequadas.

Os doentes elegíveis necessitaram também de ter recebido pelo menos um inibidor da via RA, como acetato de abiraterona ou enzalutamida, e 1 ou 2 regimes prévios de quimioterapia à base de taxanos (regime definido como uma exposição mínima de 2 ciclos de um taxano). Os doentes tratados com apenas 1 regime prévio de quimioterapia à base de taxanos eram elegíveis se o doente não pretendesse ou o médico não considerasse adequado que o doente recebesse um segundo regime. Os doentes com metástases sintomáticas instáveis no sistema nervoso central ou compressão da medula espinal sintomática ou clinicamente/radiologicamente iminente não eram elegíveis para o estudo. Os doentes realizaram um exame de tomografia de emissão de positrões (PET) com gozetotido de gálio (^{68}Ga) para avaliar a expressão do PSMA nas lesões definidas por critérios de revisão centralizada. Os doentes elegíveis necessitavam de ter CPRCm positivo para o PSMA, definido como tendo pelo menos uma lesão tumoral com captação de gozetotido de gálio (^{68}Ga) maior do que no fígado normal. Os doentes foram excluídos se quaisquer lesões que excedessem o critério de tamanho do eixo curto (órgãos ≥ 1 cm, nódulos linfáticos $\geq 2,5$ cm, ossos [componente de tecido mole] ≥ 1 cm) tivessem uma captação menor ou igual à captação normal no fígado.

O BSoC administrado por escolha do médico incluiu: medidas de suporte incluindo gestão da dor, hidratação, transfusões sanguíneas, etc.; cetoconazol; radioterapia (incluindo na forma de implantes ou qualquer radioterapia de feixe externo [incluindo radioterapia corporal estereotáctica e de feixe externo paliativa]) para cancro da próstata localizado; agentes direcionados aos ossos incluindo ácido zoledrónico, denosumab e quaisquer bisfosfonatos; agentes redutores do androgénio incluindo análogos da GnRH, qualquer corticosteroide e redutases 5-alfa; inibidores da via RA. O BSoC excluiu medicamentos experimentais, quimioterapia citotóxica, imunoterapia, outros radioisótopos sistémicos e radioterapia hemicorporal.

Os doentes continuaram o tratamento aleatorizado até evidência de progressão do tumor (com base na avaliação do investigador de acordo com os critérios do *Prostate Cancer Working Group 3* [PCWG3]), toxicidade inaceitável, utilização de tratamento proibido, não-adesão ao protocolo ou abandono do estudo, ou ausência de benefício clínico.

Os objetivos primários de eficácia foram a sobrevivência global (SG) e a sobrevivência livre de progressão radiográfica (SLPr), determinadas por revisão central independente sob ocultação (*blinded independent central review* -BICR), de acordo com os critérios PCWG3. Entre os objetivos secundários de eficácia estavam a taxa de resposta global (TRG) determinada por BIRC de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 e o tempo até ao primeiro acontecimento ósseo sintomático (AOS) definido como a primeira nova fratura óssea patológica sintomática, compressão da medula espinal, intervenção cirúrgica ortopédica relacionada com o tumor, necessidade de radioterapia para alívio de dor óssea, ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro. A imagiologia radiográfica para avaliação do tumor (TAC com contraste/RM/cintigrafia óssea) foi realizada a cada 8 semanas (± 4 dias) após a primeira dose durante as primeiras 24 semanas (independentemente de atrasos de dose) e, depois, a cada 12 semanas (± 4 dias).

As características demográficas e de doença no início do estudo estavam equilibradas entre os grupos de tratamento. A idade mediana foi de 71 anos (intervalo: 40 a 94 anos); 86,8% Caucasianos; 6,6% Negros ou Afro-americanos; 2,4% Asiáticos; 92,4% tinham ECOG PS0-1; 7,6% tinham ECOG PS2. A aleatorização foi estratificada no início do estudo de acordo com lactato desidrogenase (LDH ≤ 260 IU/L vs. >260 IU/L), presença de metástases no fígado (sim vs. não), ECOG PS (0 ou 1 vs. 2), e inclusão de um inibidor da via do RA como parte do BSoC no momento da aleatorização (sim vs. não). Aquando da aleatorização, todos os doentes (100,0%) tinham recebido previamente pelo menos um regime de quimioterapia à base de taxanos e 41,2% dos doentes tinha recebido dois; 97,1% dos doentes tinha recebido docetaxel e 38,0% dos doentes tinha recebido cabazitaxel. Aquando da aleatorização, 51,3% dos doentes tinha recebido previamente um inibidor da via do RA, 41,0% dos doentes tinha recebido 2, e 7,7% dos doentes tinha recebido 3 ou mais. Durante o período de tratamento aleatorizado, 52,6% dos doentes no grupo Pluvicto mais BSoC e 67,8% dos doentes no grupo BSoC isoladamente receberam pelo menos um inibidor da via do RA.

Os resultados de eficácia do VISION estão apresentados na Tabela 3 e Figuras 1 e 2. A análise final de SG e SLPr foi orientada por acontecimentos e realizada após a ocorrência de 530 mortes e 347 acontecimentos, respetivamente.

Tabela 3 Resultados de eficácia no VISION

Parâmetros de eficácia	Pluvicto mais BSoC	BSoC
Objetivos primários de eficácia alternativos		
Sobrevivência global (SG)^a	N=551	N=280
Mortes, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Mediana, meses (IC 95%) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
Valor-p ^d	<0,001	
Sobrevivência livre de progressão radiográfica (SLPr)^{e,f}	N=385	N=196
Acontecimentos (progressão ou morte), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Progressões radiográficas, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Mortes, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Mediana, meses (IC 99,2%) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
<i>Hazard ratio</i> (IC 99,2%) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
Valor-p ^d	<0,001	
Objetivos secundários de eficácia		
Tempo até primeiro acontecimento ósseo sintomático (AOS)^f	N=385	N=196
Acontecimentos (AOS ou morte), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
AOS, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Mortes, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Mediana, meses (IC 95%) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
Valor-p ^g	<0,001	
Melhor resposta global (MRG)		
Doentes com doença mensurável inicial	N=319	N=120
Resposta completa (RC), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Resposta parcial (RP), n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Taxa de resposta global (TRG)^{h,i}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
Valor-p ^j	<0,001	
Duração de resposta (DR)^h		
Mediana, meses (IC 95%) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NA; NA) ^k

BSoC: Melhor tratamento padrão; IC: Intervalo de confiança; NA: Não avaliável; BICR: Revisão central independente em ocultação; PCWG3: *Prostate Cancer Working Group 3*; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos.

^a Analisado com base na intenção de tratar (ITT) em todos os doentes aleatorizados.

^b Com base em estimativa de Kaplan-Meier.

^c *Hazard ratio* baseada no modelo Cox PH estratificado. *Hazard ratio* <1 favorece Pluvicto mais BSoC.

^d Valor-p por teste log-rank estratificado unilateral.

^e Pelo BICR de acordo com os critérios PCWG3. A análise primária da SLPr incluiu a censura de doentes que tiveram ≥ 2 avaliações de tumor em falta imediatamente antes da progressão ou morte. Os resultados para a SLPr foram consistentes com ou sem a censura das avaliações em falta.

^f Analisado com base em ITT em todos os doentes em ou após 05-Mar-2019, data em que medidas foram implementadas para mitigar o abandono precoce do grupo BSoC.

^g Valor-p por teste log-rank estratificado bilateral.

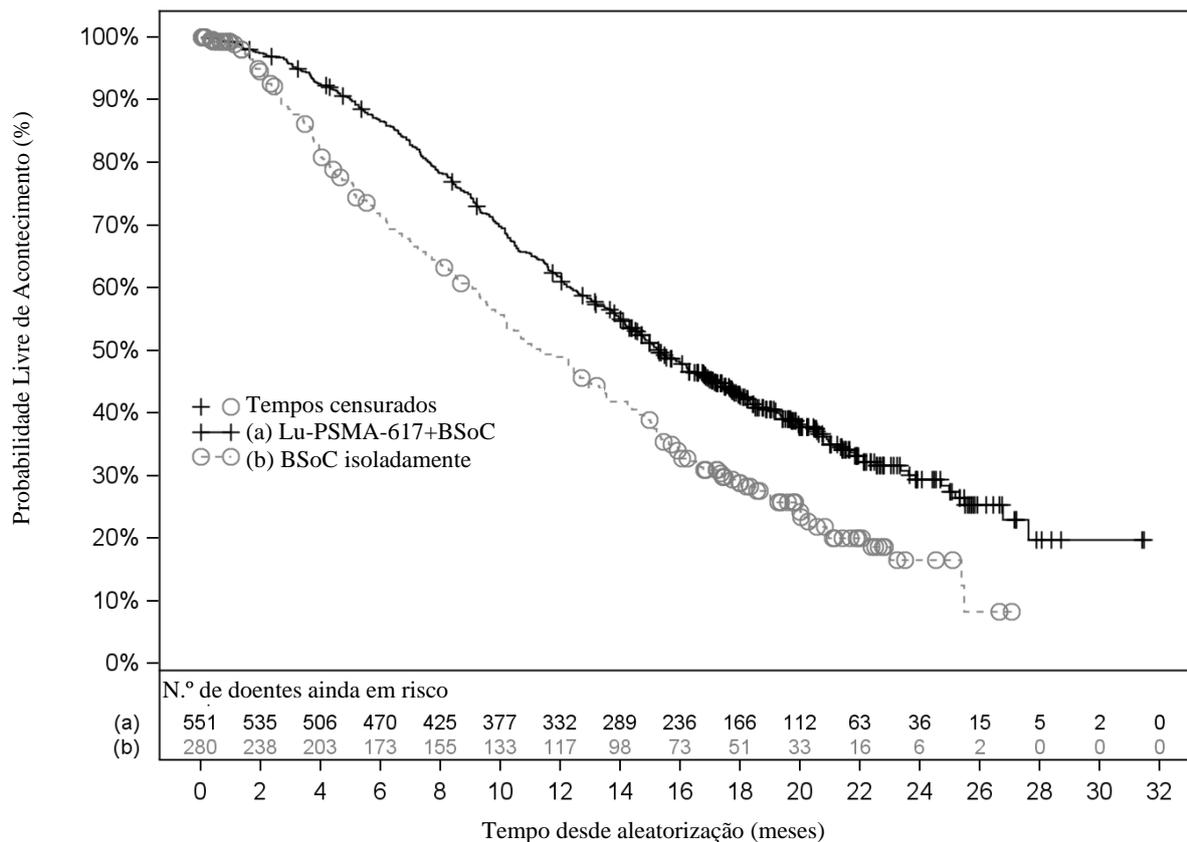
^h Pelo BICR de acordo com o RECIST v1.1.

ⁱ TRG: RC+RP. Resposta confirmada para RC e RP.

^j Valor-p bilateral por teste Qui-quadrado de Wald estratificado.

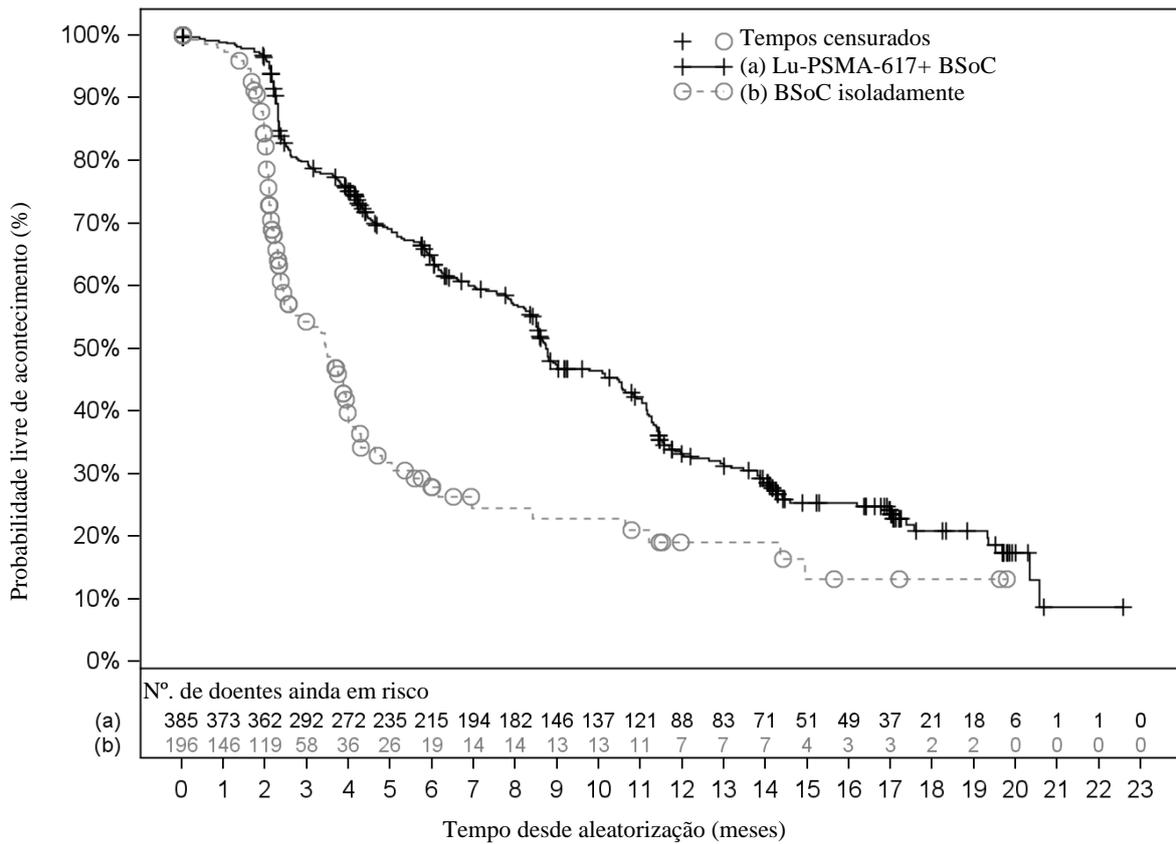
^k DR mediana no grupo BSoC isoladamente não foi fiável, uma vez que apenas 1 dos 2 doentes que responderam tiveram progressão radiográfica de acordo com o RECIST v1.1 ou morreram.

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier da SG no VISION



Teste log-rank estratificado e modelo de Cox estratificado utilizando estratos do sistema de aleatorização Tecnologia de Resposta Interativa (IRT) definidos pelos níveis de LDH, presença de metástases no fígado, classificação ECOG e inclusão de um inibidor da via do RA no BSoC aquando da aleatorização.
 n/N: Número de acontecimentos/número de doentes no grupo de tratamento.

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da SLPr avaliada por BIRC no VISION



Teste log-rank estratificado e modelo Cox estratificado utilizando estratos de acordo com IRT definidos pelo nível de LDH, presença de metástases do fígado, estado de desempenho ECOG e inclusão de um inibidor da via do RA no BSoC aquando da aleatorização.

n/N: Número de acontecimentos/número de doentes no grupo de tratamento.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Pluvicto em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do cancro da próstata que expressa PSMA (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) foi caracterizada em 30 doentes no sub-estudo de fase III VISION.

Absorção

Pluvicto é administrado por via intravenosa e fica completa e imediatamente biodisponível.

A média geométrica da exposição sanguínea (área sobre a curva [AUC_{inf}]) para o vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) na dose recomendada é 52,3 ng.h/ml (coeficiente de variação [CV] da média geométrica 31,4%). A média geométrica da concentração sanguínea máxima (C_{max}) para o vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) é 6,58 ng/ml (CV 43,5%).

Distribuição

A média geométrica do volume de distribuição (V_z) para o vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) é 123 L (CV 78,1%).

O vipivotido tetraxetano não-radiomarcado e o vipivotido tetraxetano de lutécio não-radioativo (^{175}Lu) ligam-se cada um 60% a 70% às proteínas plasmáticas humanas.

Captação pelos órgãos

A biodistribuição do vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) evidencia captação primária nas glândulas lacrimais, glândulas salivares, rins, parede da bexiga, fígado, intestino delgado e intestino grosso (cólon esquerdo e direito).

Eliminação

A média geométrica da depuração (CL) para o vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) é 2,04 L/h (CV 31,5%).

O vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) é principalmente eliminado por via renal.

Semivida

Pluvicto demonstra uma eliminação biexponencial com uma média geométrica da semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) de 41,6 horas (CV 68,8%).

Biotransformação

O vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) não sofre metabolismo hepático ou renal.

Avaliação *in vitro* do potencial de interação medicamentosa

Enzimas CYP450

O vipivotido tetraxetano não é um substrato as enzimas citocromo P450 (CYP450). Não induz a citocromo P450 (CYP) 1A2, 2B6 ou 3A4, e não inibe a citocromo P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5 *in vitro*.

Transportadores

O vipivotido tetraxetano não é um substrato da BCRP, gp-P, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ou OCT2, e não é um inibidor da BCRP, gp-P, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ou OCT2 *in vitro*.

Populações especiais

Efeitos da idade e peso corporal

Não foram identificados efeitos clinicamente significativos nos parâmetros farmacocinéticos do vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) para as seguintes covariáveis, avaliadas em 30 doentes num sub-estudo de fase III VISION: idade (mediana: 67 anos; intervalo: 52 a 80 anos) e peso corporal (mediana: 88,8 kg; intervalo: 63,8 a 143,0 kg).

Compromisso renal

A exposição (AUC) ao vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) aumentou em 20% nos doentes com compromisso renal ligeiro em comparação com a função renal normal. A dosimetria da semivida nos rins também aumentou nos doentes com compromisso renal ligeiro em comparação com a função renal normal, 51 horas *vs.* 37 horas, respetivamente. Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado podem estar sujeitos a maior risco de toxicidade (ver secção 4.4). Não estão disponíveis dados de farmacocinética para os doentes com compromisso renal moderado a grave com CLcr inicial <50 ml/min ou doença renal terminal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram observados efeitos toxicológicos nos estudos de farmacologia de segurança ou de toxicidade de dose única em ratos e leitões administrados com uma formulação não-radioativa contendo vipivotido tetraxetano sem marcação radioativa e vipivotido tetraxetano de lutécio (^{175}Lu), ou em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos administrados com vipivotido tetraxetano sem marcação radioativa.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade a longo prazo com vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu); no entanto, a radiação é carcinogénica e mutagénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético
Acetato de sódio
Ácido gentísico
Ascorbato de sódio
Ácido pentético
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados nas secções 4.2 e 12.

6.3 Prazo de validade

120 horas (5 dias) a partir da data e hora da calibração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da radiação ionizante (proteção de chumbo).

A conservação dos radiofármacos deve ser realizada de acordo com os regulamentos nacionais sobre materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I transparente, incolor, fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e selo de alumínio.

Cada frasco para injetáveis contém um volume de solução que pode variar de 7,5 ml a 12,5 ml, correspondente a uma atividade de 7400 MBq \pm 10% à data e hora da administração.

O frasco para injetáveis está encerrado num recipiente de chumbo para proteção.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Advertências de caráter geral

Os radiofármacos devem ser recebidos, utilizados e administrados apenas por pessoas autorizadas, em ambientes clínicos designados. A sua receção, armazenamento, utilização, transferência e eliminação estão sujeitos aos regulamentos e/ou licenças adequadas emitidas pela entidade oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de forma a satisfazerem os requisitos, tanto de segurança de radiação, como de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas adequadas.

Para instruções sobre a preparação do medicamento antes da administração, ver a secção 12.

Se, em qualquer momento durante a preparação deste medicamento, a integridade do recipiente protetor de chumbo ou do frasco para injetáveis for comprometida, o mesmo não deve ser usado.

Os procedimentos de administração devem ser realizados de forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e irradiação dos operadores. É obrigatória a utilização de proteção adequada.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas devido à radiação externa ou à contaminação por derrames de urina, vômitos, etc. Assim, devem tomar-se as precauções relativas à proteção contra radiação em conformidade com os regulamentos nacionais.

Esta preparação resulta provavelmente numa dose de radiação relativamente elevada para a maioria dos doentes. A administração de Pluvicto pode resultar em perigo ambiental significativo. Tal pode ser motivo de preocupação para a família mais próxima dos indivíduos submetidos a tratamento ou para o público geral, dependendo do nível de atividade administrado. Devem ser tomadas precauções adequadas em conformidade com a legislação nacional relativamente à atividade eliminada pelos doentes, de forma a evitar contaminações.

O lutécio-177 para o Pluvicto pode ser preparado utilizando isótopos estáveis de duas origens diferentes (lutécio-176 ou itérbio-176). O lutécio-177 para Pluvicto preparado utilizando o isótopo estável lutécio-176 (“transportador adicionado”) requer atenção especial no que diz respeito à gestão de resíduos devido à presença da impureza lutécio-177 metastável de semivida longa (^{177m}Lu) com uma semivida de 160,4 dias. O lutécio-177 para o Pluvicto é preparado utilizando itérbio-176 (sem adição de um transportador) a menos que seja mencionado outro modo no certificado de libertação de lote do produto. Antes de usar Pluvicto, o utilizador tem que consultar o certificado de libertação do lote disponibilizado para garantir uma gestão de resíduos apropriada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1703/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

09 de dezembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11. DOSIMETRIA

A dose de radiação absorvida por órgãos específicos, os quais podem não ser o órgão alvo da terapia, pode ser influenciada significativamente por alterações fisiopatológicas induzidas pelo processo da doença. Tal deve ser tido em consideração ao usar a informação seguinte.

A dosimetria do vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) foi recolhida em 29 doentes no sub-estudo do ensaio fase III VISION, de forma a calcular a dosimetria de radiação no organismo como um todo e nos órgãos. A média e desvio padrão (DP) das doses estimadas absorvidas pelos diferentes órgãos, em doentes adultos que receberam Pluvicto são apresentadas na Tabela 4. Os órgãos com as doses absorvidas mais altas são as glândulas lacrimais e as glândulas salivares.

A penetração máxima do lutécio-177 nos tecidos é aproximadamente 2 mm e a penetração média é 0,67 mm.

Tabela 4 Dose absorvida estimada de Pluvicto no sub-estudo do VISION

Órgão	Dose absorvida por unidade de atividade (mGy/MBq) ^a (N=29)		Dose absorvida calculada para a administração de 7400 MBq (Gy) ^a		Dose absorvida calculada para 6 x 7400 MBq (44 400 MBq atividade cumulativa) (Gy) ^a	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Glândulas suprarrenais	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Cérebro	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Olhos	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Parede da vesícula biliar	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Parede do coração	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Rins	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Glândulas lacrimais	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Cólon esquerdo	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Fígado	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Pulmões	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Esófago	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Células osteogénicas	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Pâncreas	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Próstata	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Medula óssea	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Reto	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Cólon direito	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Glândulas salivares	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Intestino delgado	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Baço	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Parede do estômago	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Testículos	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Timo	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Tiróide	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Organismo como um todo	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Parede da bexiga	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Dose efetiva ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv

^a As doses absorvidas estimadas foram obtidas utilizando o OLINDA v2.2. Os valores foram calculados com base em dosimetrias estimadas com elevada precisão e arredondados para os dígitos relevantes.

^b Derivado de acordo com a Publicação ICRP 103.

12. INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

O utilizador tem que consultar o certificado de libertação do lote do produto disponibilizado antes da utilização de Pluvicto para garantir uma gestão de resíduos apropriada (ver secção 6.6).

As extrações devem ser realizadas em condições assépticas. Os frascos para injetáveis não podem ser abertos antes de desinfetar a rolha, a solução deve ser extraída através da rolha utilizando uma seringa de dose única contendo uma proteção adequada e uma agulha estéril descartável ou um sistema automático de extração autorizado.

Instruções de preparação

- Utilize uma técnica asséptica e proteção contra a radiação, no manuseamento e administração de Pluvicto, utilizando pinças conforme necessário para minimizar a exposição à radiação.
- Inspeccione visualmente o frasco para injetáveis em relação à presença de partículas ou coloração, sob um ecrã de proteção. Elimine o frasco para injetáveis se estiverem presentes partículas e/ou coloração.
- Não injete a solução Pluvicto diretamente em qualquer outra solução intravenosa.
- Confirme a quantidade de radioatividade recebida pelo doente com um medidor de dose calibrado antes e após a administração de Pluvicto.

Métodos de administração intravenosa

Instruções para o método da seringa (com ou sem uma bomba de seringa)

- Após desinfetar a rolha do frasco para injetáveis, retire um volume apropriado de solução de Pluvicto para administrar a radioatividade pretendida, utilizando uma seringa descartável contendo uma proteção de seringa e uma agulha estéril descartável.
- Administre Pluvicto ao doente por injeção intravenosa lenta durante aproximadamente 1 a 10 minutos (com uma bomba de seringa ou manualmente sem uma bomba de seringa) utilizando um cateter intravenoso previamente cheio com solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) usada exclusivamente para administração de Pluvicto ao doente.
- Assim que a radioatividade de Pluvicto pretendida tenha sido administrada, realize uma lavagem intravenosa de ≥ 10 ml de solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) através do cateter intravenoso para o doente.

Instruções para o método da gravidade (com ou sem uma bomba de perfusão)

- Insira uma agulha de 2,5 cm, 20 gauge (agulha curta) no frasco para injetáveis de Pluvicto e faça a ligação através de um cateter a 500 ml de solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (usada para transportar a solução de Pluvicto durante a perfusão). Assegure que a agulha curta não toca na solução de Pluvicto no frasco para injetáveis e não faça a ligação da agulha curta diretamente no doente. Não permita o fluxo da solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para o frasco para injetáveis de Pluvicto antes do início da perfusão de Pluvicto e não injete a solução de Pluvicto diretamente na solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
- Insira uma segunda agulha de 9 cm, 18 gauge (agulha longa) no frasco para injetáveis de Pluvicto, assegurando que a agulha longa toca e fica segura no fundo do frasco para injetáveis de Pluvicto durante toda a perfusão. Faça a ligação da agulha longa ao doente através de um cateter intravenoso previamente cheio com solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e que é usado exclusivamente para a perfusão de Pluvicto no doente.
- Use um grampo ou uma bomba de perfusão para regular o fluxo da solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) através da agulha curta para o interior do frasco para injetáveis de Pluvicto (a solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) que entra no frasco para injetáveis através da agulha curta vai transportar a solução de Pluvicto do frasco para injetáveis para o doente através do cateter intravenoso ligado à agulha longa, em aproximadamente 30 minutos).
- Durante a perfusão, assegure que o nível da solução no frasco para injetáveis de Pluvicto permanece contante.
- Remova a ligação do frasco para injetáveis à linha da agulha longa e coloque um grampo na linha de cloreto de sódio assim que o nível de radioatividade esteja estável há pelo menos cinco minutos.
- No seguimento da perfusão realize uma lavagem intravenosa com ≥ 10 ml de solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) através do cateter intravenoso para o doente.

Instruções para o método do frasco para injetáveis (com uma bomba de perfusão peristáltica)

- Insira uma agulha de 2,5 cm, 20 gauge (agulha curta com filtro de ventilação) no frasco para injetáveis de Pluvicto. Assegure que a agulha curta não toca na solução de Pluvicto no frasco para injetáveis e não faça a ligação da agulha curta diretamente ao doente ou à bomba de perfusão peristáltica.
- Insira uma segunda agulha de 9 cm, 18 gauge (agulha longa) no frasco para injetáveis de Pluvicto, assegurando que a agulha longa toca e fica segura no fundo do frasco para injetáveis de Pluvicto durante toda a perfusão. Faça a ligação da agulha longa e de uma solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) a uma válvula de torneira de 3 vias através de um tubo adequado.
- Faça a ligação da saída da válvula de torneira de 3 vias ao tubo colocado no lado da entrada da bomba de perfusão peristáltica de acordo com as instruções do fabricante da bomba.
- Preencha a linha abrindo a válvula de torneira de 3 vias e bombeando a solução de Pluvicto através do tubo até que atinja a saída da válvula.
- Preencha o cateter intravenoso que vai estar ligado ao doente abrindo a válvula de torneira de 3 vias para a solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e bombeando solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) até que saia no final do cateter.
- Faça a ligação ao doente do cateter intravenoso previamente preenchido e coloque a válvula de torneira de 3 vias de forma a que a solução de Pluvicto esteja alinhada com a bomba de perfusão peristáltica.
- Perfunda um volume apropriado de solução de Pluvicto aproximadamente a 25 ml/h para administrar a radioatividade pretendida.
- Quando a radioatividade de Pluvicto pretendida tiver sido administrada, pare a bomba de perfusão peristáltica e altere a posição da válvula de torneira de 3 vias de forma a que a bomba de perfusão peristáltica esteja alinhada com a solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Reinicie a bomba de perfusão peristáltica e perfunda uma injeção intravenosa de ≥ 10 ml solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) através do cateter intravenoso.

Controlo de qualidade

A solução deve ser inspecionada visualmente para a existência de danos e contaminação antes do uso e apenas soluções transparentes sem partículas visíveis devem ser usadas. A inspeção visual da solução deve ser realizada sob um ecrã protetor para fins de radioproteção. O frasco para injetáveis não deve ser aberto.

Se, em qualquer momento durante a preparação deste medicamento, a integridade do recipiente protetor de chumbo ou do frasco para injetáveis for comprometida, o mesmo não deve ser usado.

A quantidade de radioatividade no frasco deve ser medida antes da administração, recorrendo a um sistema de calibração de radioatividade adequado, para confirmar que a quantidade real de atividade a ser administrada é igual à quantidade planeada no momento da administração.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Pluvicto em cada Estado-Membro o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar acerca do conteúdo e formato do guia do doente, incluindo vias de comunicação e modalidades de distribuição, e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente (ANC).

O guia do doente tem como objetivo reduzir o risco de exposição inadvertida à radiação.

O TAIM deverá assegurar que em cada Estado-Membro onde Pluvicto está comercializado, os doentes têm acesso ao guia do doente.

O guia do doente para Pluvicto contém os seguintes elementos-chave:

- O que é Pluvicto e como funciona
- Descrição da orientação quanto ao risco sobre:
 - Hidratação
 - Contactos próximos
 - Cuidadores
 - Atividade sexual e contraceção
 - Uso de sanitas
 - Banho e lavagem de roupas
 - Eliminação de resíduos

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RECIPIENTE PROTETOR DE CHUMBO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pluvicto 1000 MBq/ml solução injetável ou para perfusão
vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 1000 MBq de vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) à hora da calibração.
Atividade volumétrica à hora da calibração: 1000 MBq/ml - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, acetato de sódio, ácido gentísico, ascorbato de sódio, ácido pentético, água para preparações injetáveis. Consulte o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável ou para perfusão

1 frasco para injetáveis de dose única

Frasco para injetáveis n.º: {X}

Volume: {Y} ml

Atividade à hora da administração: {Z} MBq - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO



8. PRAZO DE VALIDADE

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger de radiação ionizante (proteção de chumbo).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1703/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pluvicto 1000 MBq/ml solução injetável ou para perfusão
vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu)
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Frasco para injetáveis de dose única

3. PRAZO DE VALIDADE

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

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frasco para injetáveis n.º: {X}
Volume: {Y} ml
Atividade volumétrica à hora da calibração: 1000 MBq/ml - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}
Atividade à hora da administração: {Z} MBq - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

6. OUTROS



Fabricante

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

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Pluvicto 1000 MBq/ml solução injetável ou para perfusão vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser dado este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico de medicina nuclear que irá supervisionar o procedimento.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico de medicina nuclear. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Pluvicto e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Pluvicto ser utilizado
3. Como Pluvicto é utilizado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como Pluvicto é conservado
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pluvicto e para que é utilizado

O que é Pluvicto

Pluvicto contém vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu). Este medicamento é um produto radiofarmacêutico apenas para tratamento.

Para que é utilizado Pluvicto

Pluvicto é utilizado para tratar adultos com cancro da próstata progressivo resistente à castração que se espalhou para outras partes do corpo (metastático) e que já foi tratado com outros tratamento para o cancro. O cancro da próstata resistente à castração é um cancro da próstata (uma glândula do sistema reprodutivo masculino) que não responde ao tratamento que reduz as hormonas masculinas. Pluvicto é utilizado se as células do cancro da próstata têm uma proteína à sua superfície chamada antigénio de membrana específico da próstata (PSMA).

Como funciona Pluvicto

Pluvicto liga-se ao PSMA encontrado na superfície das células do cancro da próstata. Uma vez ligado, a substância radioativa no Pluvicto, o lutécio-177, liberta radiação que causa a morte das células do cancro da próstata.

O seu médico vai realizar exames para ver se o PSMA está presente na superfície das células do cancro. O seu cancro irá mais provavelmente responder ao tratamento com Pluvicto se os resultados dos exames forem positivos.

A utilização de Pluvicto envolve exposição a uma quantidade de radioatividade. O seu médico assistente e o médico de medicina nuclear consideraram que o benefício clínico que irá obter com o procedimento com o radiofármaco é superior ao risco devido à radiação.

Se tiver quaisquer questões sobre como o Pluvicto funciona ou sobre a razão pela qual lhe foi prescrito este medicamento, fale com o seu médico de medicinal nuclear.

2. O que precisa de saber antes de Pluvicto ser utilizado

Siga cuidadosamente as instruções dadas pelo seu médico de medicina nuclear. Elas podem ser diferentes da informação geral contida neste folheto.

Pluvicto não pode ser utilizado

- se tem alergia ao vipivotido tetraxetano de lutécio (¹⁷⁷Lu) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Se algum destes se aplicar a si, fale com o seu médico de medicina nuclear antes de receber Pluvicto:

- se tem níveis baixos de certos tipos de células do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, neutrófilos, plaquetas)
- se tem ou teve cansaço, fraqueza, palidez, falta de ar, sangramento ou aparecimento de nódos negros mais facilmente do que o habitual ou sangramento mais longo que o habitual, ou infecções frequentes com sinais como febre, arrepios, dor de garganta ou aftas (sinais possíveis de mielossupressão [uma condição na qual a medula óssea não consegue produzir glóbulos vermelhos suficientes])
- se tem ou teve problemas nos rins
- se tem ou teve qualquer outro tipo de cancro ou tratamento para o cancro, uma vez que Pluvicto contribui para a sua exposição à radiação total cumulativa a longo prazo.

Antes da administração de Pluvicto deve:

- beber bastante água para manter-se hidratado e urinar o mais frequentemente possível durante as primeiras horas após a administração

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia deste medicamento não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Este medicamento não deve ser dado a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos porque não existem dados neste grupo de idade.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Pluvicto não é para utilização em mulheres.

Antes de receber Pluvicto, informe o seu médico de medicina nuclear se for sexualmente ativo, uma vez que todos os radiofármacos, incluindo Pluvicto, têm potencial para causar danos ao bebé em gestação.

Fertilidade

Pluvicto pode causar infertilidade. Pergunte ao seu médico de medicina nuclear como esta situação pode afetá-lo, especialmente se estiver a planear ter filhos no futuro. Pode desejar procurar aconselhamento sobre preservação do esperma antes de iniciar o tratamento.

Contraceção em homens

- Deve evitar atividade sexual durante 7 dias após administração de Pluvicto.
- Não deve conceber um filho e deve usar preservativo durante as relações sexuais enquanto decorre o tratamento com Pluvicto e durante 14 semanas após a última dose.
- Fale com o seu médico de medicina nuclear imediatamente se conceber um filho em qualquer altura durante este período de tempo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Considera-se improvável que Pluvicto afete a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Pluvicto contém sódio

Este medicamento contém até 88,75 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 4,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como Pluvicto é utilizado

Existe legislação restrita sobre a utilização, manuseamento e eliminação de radiofármacos. Pluvicto apenas será usado em áreas especiais controladas. Este radiofármaco apenas será manuseado e administrado a si por pessoas formadas e qualificadas para a sua utilização segura. Estas pessoas terão especial cuidado para a utilização segura deste radiofármaco e irão mantê-lo informado das suas ações.

Quanto Pluvicto é administrado

O regime de tratamento de Pluvicto recomendado é de 7400 MBq (a unidade utilizada para expressar radioatividade), administrado aproximadamente a cada 6 semanas até um total de 6 doses.

Administração de Pluvicto e realização do procedimento

Pluvicto é administrado diretamente numa veia.

Duração do procedimento

O seu médico de medicina nuclear irá informá-lo sobre a duração habitual do procedimento.

Se tiver questões sobre durante quanto tempo irá receber Pluvicto, fale com o seu médico de medicina nuclear.

Monitorização do tratamento

O seu médico de medicina nuclear vai realizar-lhe análises ao sangue antes e durante o tratamento para verificar o seu estado de saúde e para detetar quaisquer efeitos indesejáveis o mais cedo possível. Com base nos resultados, o seu médico de medicina nuclear pode decidir atrasar, alterar ou parar o seu tratamento com Pluvicto, se necessário.

Após administração de Pluvicto, deve:

- beber bastante água durante 2 dias para manter-se hidratado e urinar tantas vezes quanto possível para eliminar o radiofármaco do seu organismo

Como este medicamento é radioativo, terá de seguir as instruções descritas de seguida para minimizar a exposição de outros à radiação, a não ser que o seu médico de medicina nuclear lhe dê outras instruções.

Contacto com outras pessoas que vivem na mesma casa, crianças e/ou mulheres grávidas

- Limitar o contacto próximo (menos de 1 metro) com:
 - as pessoas que vivem na mesma casa durante 2 dias
 - crianças e mulheres grávidas durante 7 dias
- Dormir num quarto separado de:
 - outras pessoas que vivem na mesma casa durante 3 dias
 - crianças durante 7 dias
 - mulheres grávidas durante 15 dias
- Evitar atividade sexual durante 7 dias
- Não conceber um filho e usar preservativo durante as relações sexuais enquanto decorre o tratamento com Pluvicto e durante 14 semanas após a última dose

Uso de sanitas

Deve ter precauções especiais durante 2 dias após a administração para evitar a contaminação:

- Deve sentar-se sempre quando utiliza a sanita.
- É essencial que use sempre papel higiénico cada vez que utilizar a sanita.
- Lave sempre bem as mãos após utilizar a sanita.
- Elimine na sanita todos os toalhetes e/ou papel higiénico imediatamente após utilização.
- Elimine na sanita quaisquer lenços ou outros artigos que contenham resíduos corporais, como sangue, urina e fezes. Os artigos que não possam ser colocados na sanita, como pensos, devem ser colocados em sacos de lixo de plástico separados (de acordo com a recomendação indicada na secção “Recomendações para eliminação de resíduos” abaixo).
- Qualquer equipamento especial, que possa ser contaminado pelos seus fluidos corporais (por ex. bolsas de drenagem, bolsas de colostomia, arrastadeiras, bocais), deve ser despejado de imediato na sanita e depois limpo.

Banho e lavagem de roupas

- Tome banho diariamente durante pelo menos 7 dias após a administração.
- Lave a sua roupa interior, pijamas, lençóis e roupas que tenham suor, sangue ou urina separadamente da roupa de outras pessoas com quem vive, utilizando um ciclo de lavagem regular. Não é necessário utilizar lixívia e não é necessário recorrer a lavagens adicionais.

Prestadores de cuidados

Durante 2-3 dias após a administração:

- As pessoas que estejam acamadas ou que tenham mobilidade reduzida irão receber preferencialmente assistência de um prestador de cuidados. Recomenda-se que, quando em assistência na casa de banho, o prestador de cuidados utilize luvas descartáveis.
- Os cuidadores que limpem vomitado, sangue, urina ou fezes devem utilizar luvas de plástico, as quais devem ser colocadas num saco de lixo de plástico separado (ver “Recomendações para eliminação de resíduos” abaixo).

Recomendações para eliminação de resíduos

- Todos os artigos a deitar fora devem ser eliminados em saco de lixo de plástico separado, a usar apenas para este fim.
- Mantenha os sacos de lixo de plástico separados dos restantes resíduos da casa e afastados de crianças e animais.
- Um membro da equipa hospitalar irá dizer-lhe como e quando deve eliminar estes sacos de eliminação de resíduos.

Hospitalização e cuidados de emergência

- Se, por qualquer razão, necessitar de assistência médica de emergência ou ficar inesperadamente em internamento hospitalar, durante os primeiros 7 dias após a administração, deve informar os profissionais de saúde acerca do nome, data e dosagem do tratamento radioativo.

Outras precauções

- O médico de medicina nuclear irá informá-lo se necessitar de tomar quaisquer outras precauções especiais após receber este medicamento. Contacte o seu médico de medicina nuclear se tiver quaisquer questões.

Se lhe foi administrado mais Pluvicto do que deveria

Uma sobredosagem é improvável porque irá receber Pluvicto apenas em doses rigorosamente controladas pelo médico de medicina nuclear que supervisiona o procedimento. No entanto, na eventualidade de uma sobredosagem, irá receber o tratamento adequado.

Se se esqueceu de receber Pluvicto

Se faltar a uma marcação para receber Pluvicto, contacte o seu médico de medicina nuclear o mais cedo possível para fazer a remarcação.

Se tiver quaisquer outras questões sobre a utilização de Pluvicto, pergunte ao médico de medicina nuclear que supervisionará o procedimento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves

Se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves, **informe imediatamente o seu médico de medicina nuclear.**

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- cansaço, fraqueza, palidez ou falta de ar (sinais possíveis de níveis baixos de glóbulos vermelhos no sangue [*anemia*])
- sangramento ou aparecimento de nódos negros mais facilmente do que o habitual ou sangramento mais longo que o habitual (sinais possíveis de níveis baixos de plaquetas [*trombocitopenia*])
- infeções frequentes com sinais como febre, dor de garganta ou aftas (sinais possíveis de níveis baixos de glóbulos brancos no sangue [*leucopenia, linfopenia*])

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- urinar menos frequentemente ou em quantidades muito mais pequenas que o habitual (sinais possíveis de problemas nos rins [*lesão renal aguda*])
- cansaço, fraqueza, palidez, falta de ar, sangramento ou aparecimento de nódos negros mais facilmente do que o habitual ou sangramento mais longo que o habitual ou infeções frequentes com sinais como febre, arrepios, dor de garganta ou aftas (sinais possíveis de nível baixo de células do sangue [*pancitopenia*])

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Outros efeitos indesejáveis incluem os seguintes listados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, informe, por favor, o seu médico de medicina nuclear.

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- cansaço (*fadiga*)
- boca seca
- náuseas
- perda de apetite
- alterações dos movimentos do intestino (prisão de ventre ou diarreia)
- vómitos
- urinar frequentemente com dor ou sensação de ardor (*infeção do trato urinário*)
- dor abdominal
- perda de peso

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- inchaço das mãos, tornozelos ou pés (*edema periférico*)
- tonturas
- dor de cabeça
- alteração do paladar (*disgeusia*)
- febre (*pirexia*)
- olho seco
- tonturas, com a sensação de andar à roda (*vertigens*)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico de medicina nuclear. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como Pluvicto é conservado

Não terá de conservar este medicamento. Este medicamento é conservado sob a responsabilidade do especialista, em instalações adequadas. A conservação dos radiofármacos será feita de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

A informação seguinte destina-se somente ao especialista:

- Mantenha este medicamento fora da vista e alcance de crianças.
- Não congelar.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da radiação ionizante (proteção de chumbo).
- Pluvicto não pode ser utilizado depois da data e hora de validade impressa nos rótulos do recipiente protetor de chumbo e do frasco para injetáveis após EXP.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pluvicto

- A substância ativa é vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu). Um ml de solução contém 1000 MBq de vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu) à data e hora da calibração.
- Os outros componentes são: ácido acético, acetato de sódio, ácido gentísico, ascorbato de sódio, ácido pentético, água para preparações injetáveis (ver “Pluvicto contém sódio” na secção 2).

Qual o aspeto de Pluvicto e conteúdo da embalagem

Pluvicto é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarela, fornecida num frasco para injetáveis de vidro tipo I transparente incolor, fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e selo de alumínio.

Cada frasco para injetáveis contém um volume de solução que pode variar de 7,5 ml a 12,5 ml, correspondente a uma atividade de 7400 MBq \pm 10% à data e hora da administração.

O frasco para injetáveis está encerrado num recipiente de chumbo para proteção.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) completo de Pluvicto é fornecido como documento separado na embalagem do produto, com o objetivo de fornecer outras informações científicas e práticas adicionais aos profissionais de saúde sobre a administração e utilização deste radiofármaco.

Por favor consulte o RCM.