

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 1 000 MBq lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu v deň a čase kalibrácie.

Celkové množstvo rádioaktivity v jednodávkovej injekčnej liekovke je $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ v deň a čase podania. Vzhľadom na stanovenú volumetrickú aktivitu 1 000 MBq/ml v deň a čase kalibrácie môže byť objem roztoku v injekčnej liekovke v rozmedzí od 7,5 ml do 12,5 ml, aby sa zabezpečilo požadované množstvo rádioaktivity v deň a čase podania.

Fyzikálne vlastnosti

Lutécium-177 sa rozpadá na stabilné hafnium-177 s fyzikálnym polčasom 6,647 dní, pričom emituje žiarenie beta-mínus s maximálnou energiou 0,498 MeV (79 %) a fotónové žiarenie (γ) 0,208 MeV (11 %) a 0,113 MeV (6,4 %).

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 0,312 mmol (7,1 mg) sodíka. Každá liekovka obsahuje až 88,75 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až nažltlý roztok, pH: 4,5 až 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pluvicto je v kombinácii s androgén-deprivačnou terapiou (ADT) s inhibíciou alebo bez inhibície dráhy androgénového receptora indikované na liečbu dospelých pacientov s progresívnym metastatickým kastrochémne rezistentným karcinómom prostaty (*metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) pozitívnym na prostatický špecifický membránový antigén (PSMA), ktorí boli liečení inhibíciou dráhy AR a chemoterapiou založenou na taxánoch (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dôležité bezpečnostné pokyny

Pluvicto majú podávať len osoby oprávnené na manipuláciu s rádiofarmakami v klinických zariadeniach určených na tento účel (pozri časť 6.6) a po vyhodnotení stavu pacienta kvalifikovaným lekárom.

Rádiofarmaká vrátane Pluvicta majú používať zdravotnícki pracovníci alebo použitie má byť pod dohľadom zdravotníckych pracovníkov, ktorí sú na základe osobitného zaškolenia a skúseností kvalifikovaní pre bezpečné použitie a manipuláciu s rádiofarmakami, a ktorých skúsenosti a zaškolenie boli schválené príslušnou štátnou agentúrou oprávnenou vydávať povolenia na používanie rádiofarmák.

Identifikácia pacienta

Pacienti majú byť identifikovaní na liečbu na základe PSMA zobrazovacieho vyšetrenia.

Dávkovanie

Odporúčaný liečebný režim Pluvicta je 7 400 MBq podávaných intravenózne každých 6 týždňov (± 1 týždeň) až do celkovo 6 dávok, pokiaľ nedošlo k progresii choroby, alebo neprijateľným toxickým účinkom.

Medikamentózna kastrácia s analógom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH) má pokračovať u pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní.

Monitorovanie liečby

Laboratórne testy sa majú vykonávať pred a počas liečby Pluvictom. Dávkovanie môže byť potrebné upraviť podľa výsledkov testov (pozri Tabuľku 1).

- Hematológia (hemoglobín, počet bielych krviniek, absolútny počet neutrofilov, počet trombocytov)
- Funkcia obličiek (kreatinín v sére, vypočítaný klírens kreatinínu [*calculated creatinine clearance*, KKr])
- Funkcia pečene (alanínaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, alkalická fosfatáza, sérový albumín v krvi, celkový bilirubín v krvi)

Úpravy dávkovania pre nežiaduce reakcie

Úpravy dávkovania Pluvicta odporúčané pri nežiaducich reakciách sú uvedené v Tabuľke 1. Zvládnutie závažných alebo neprijateľných nežiaducich reakcií si môže vyžadovať dočasné prerušenie podávania (predĺženie intervalu medzi podaniami o 4 týždne, zo 6 týždňov až na 10 týždňov), zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby Pluvictom. Ak odkladanie liečby pre nežiaducu reakciu trvá > 4 týždne, liečba Pluvictom sa musí ukončiť. Dávka Pluvicta sa môže jedenkrát znížiť o 20 %; dávka sa nemá opätovne zvýšiť. Ak sa u pacienta vyskytnú ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré by si vyžiadali dodatočné zníženie dávky, liečba Pluvictom sa musí ukončiť.

Tabuľka 1 Odporúčané úpravy dávkovania Pluvicta pre nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ^a	Úprava dávkovania
Suchosť v ústach	Stupeň 3	Znížte dávku Pluvicta o 20 %.
Gastrointestinálna toxicita	Stupeň ≥ 3 (nedá sa zmierniť lekársnym zákrokom)	Vysaďte Pluvicto až do zlepšenia na stupeň 2 alebo na východiskový stav. Znížte dávku Pluvicta o 20 %.
Anémia, trombocytopenia, leukopénia, neutropénia, pancytopenia	Stupeň 2	Vysaďte Pluvicto až do zlepšenia na stupeň 1 alebo na východiskový stav. Podajte liečbu podľa uváženia. Použitie rastových faktorov je povolené, ale má sa ukončiť pri zlepšení stavu na stupeň 1 alebo na východiskový stav. Odporúča sa stanoviť koncentráciu látok ovplyvňujúcich tvorbu hematínu (železo, B12 a kyselina listová) a zabezpečiť suplementáciu. Transfúzie možno podať, ak je to klinicky indikované.
	Stupeň ≥ 3	Vysaďte Pluvicto až do zlepšenia na stupeň 1 alebo na východiskový stav. Znížte dávku Pluvicta o 20 %.
Nefrotoxicita	Definované ako: <ul style="list-style-type: none"> • Potvrdené zvýšenie kreatinínu v sére (stupeň ≥ 2) • Potvrdený KKr <50 ml/min; vypočítajte pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca pre aktuálnu telesnú hmotnosť 	Vysaďte Pluvicto až do zlepšenia stavu.
	Definované ako: <ul style="list-style-type: none"> • Potvrdené zvýšenie kreatinínu v sére ≥ 40 % oproti východiskovej hodnote ^a <ul style="list-style-type: none"> • Potvrdené zníženie KKr > 40 % oproti východiskovej hodnote; vypočítajte pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca pre aktuálnu telesnú hmotnosť 	Vysaďte Pluvicto až do zlepšenia stavu alebo návratu na východiskovú hodnotu. Znížte dávku Pluvicta o 20 %.
	Rekurentná nefrotoxicita (stupeň ≥ 3)	Trvalo ukončíte liečbu Pluvictom.
Kompresia miechy	Akákolvek	Vysaďte Pluvicto až do podania patričnej liečby kompresie miechy a stabilizovania akýchkoľvek neurologických následkov a stabilizovania stavu výkonnosti podľa ECOG.
Zlomenina nosných kostí	Akákolvek	Vysaďte Pluvicto až do primeraného stabilizovania/liečby zlomeniny a stabilizovania stavu výkonnosti podľa ECOG.

Únava	Stupeň ≥ 3	Vysaďte Pluvicto až do zlepšenia na stupeň 2 alebo na východiskovú hodnotu.
Elektrolytové alebo metabolické abnormality	Stupeň ≥ 2	Vysaďte Pluvicto až do zlepšenia na stupeň 1 alebo na východiskovú hodnotu.
Nehematologická toxicita (klinicky významná, inak neuvedená)	Stupeň ≥ 2	Vysaďte Pluvicto až do zlepšenia na stupeň 1 alebo na východiskovú hodnotu.
Zvýšenie AST alebo ALT	AST alebo ALT > 5 -násobok ULN bez metastáz v pečeni	Trvalo ukončíte liečbu Pluvictom.
Skratky: KKr, klírens kreatinínu; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AST, aspartátaminotransferáza; ALT, alanínaminotransferáza; ULN, horná hranica normy. Hodnotenie podľa najnovšej verzie Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). ^a Rovnaké prahové hodnoty sa vzťahujú aj na východiskové hodnoty v čase začatia liečby Pluvictom.		

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Úprava dávkovania sa neodporúča u pacientov vo veku 65 rokov a starších.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky sa neodporúča u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (s východiskovým KKr ≥ 50 ml/min podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca). Liečba Pluvictom sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (s východiskovým KKr < 50 ml/min) alebo chorobou obličiek v terminálnom štádiu, pretože farmakokinetický profil a bezpečnosť Pluvicta sa u týchto pacientov neskúmali (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Úprava dávkovania sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pluvicto sa neskúmalo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie Pluvicta sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu liečby karcinómu prostaty s expresiou PSMA.

Spôsob podávania

Pluvicto je injekčný/infúzny roztok pripravený na použitie a určený len na jednorazové použitie.

Pokyny na podávanie

Odporúčaná dávka Pluvicta sa môže podať intravenózne ako injekcia pomocou jednorazovej injekčnej striekačky vybavenej tieniacim krytom (s injekčnou pumpou alebo bez nej), ako infúzia gravitačnou metódou (s infúznou pumpou alebo bez nej), alebo ako infúzia z injekčnej liekovky (s peristaltickou infúznou pumpou).

Znížená dávka Pluvicta sa má podávať metódou injekčnej striekačky (s injekčnou pumpou alebo bez nej) alebo injekčnej liekovky (s peristaltickou infúznou pumpou). Použitie gravitačnej metódy na podanie zníženej dávky Pluvicta sa neodporúča, pretože môže dôjsť k podaniu nesprávneho objemu Pluvicta, ak sa dávka pred podaním neupraví.

Pred podaním prepláchnite intravenózny katéter použitý výlučne na podanie Pluvicta s ≥ 10 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zaistila priechodnosť a minimalizovalo sa riziko extravazácie. V prípadoch extravazácie sa má postupovať podľa smerníc zdravotníckeho zariadenia. Pacientom sa má odporučiť, aby pred a po podaní Pluvicta boli dostatočne hydratovaní a často močili (pozri časť 4.4).

Pokyny na spôsob prípravy a metódy intravenózneho podania, pozri časť 12.

Príprava pacienta, pozri časť 4.4.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Individuálne odôvodnenie prínosu/rizika

Expozícia žiareniu u každého pacienta musí byť odôvodnená pravdepodobným prínosom. Podaná rádioaktivita má byť v každom prípade taká nízka, aká sa dá racionálne dosiahnuť pri získaní požadovaného terapeutického účinku.

Riziko expozície žiareniu

Pluvicto prispieva k celkovej dlhodobej kumulatívnej expozícii pacienta žiareniu. Dlhodobá kumulatívna expozícia žiareniu je spojená so zvýšeným rizikom karcinómu.

Expozícia žiareniu u pacientov, zdravotníckych pracovníkov a členov spoločnej domácnosti sa má minimalizovať počas a po liečbe Pluvictom v súlade s predpismi správnej radiačnej bezpečnostnej praxe zdravotníckeho zariadenia, postupmi pri starostlivosti o pacienta a pokynmi pacientovi pre následnú ochranu pred žiarením doma.

Príprava pacienta

Pacientom je potrebné odporučiť, aby pili viac tekutín, a zdôrazniť, aby močili tak často, ako je to možné, čím sa zníži žiarenie v močovom mechúre najmä po vysokých dávkach rádioaktivity, napr. Pri rádionuklidovej liečbe.

Po ukončení procedúry

Pred prepustením pacienta má lekár alebo zdravotnícky pracovník špecializujúci sa na nukleárnu medicínu vysvetliť pacientovi potrebné bezpečnostné opatrenia na ochranu pred žiarením, ktoré má pacient dodržiavať, aby u iných minimalizoval expozíciu žiareniu.

Po každom podaní Pluvicta sa môžu zväziť nasledujúce všeobecné odporúčania pre pacientov spolu s národnými, miestnymi a inštitucionálnymi postupmi a predpismi.

- Obmedziť blízky kontakt (menej ako 1 meter) s členmi domácnosti počas 2 dní alebo s deťmi a gravidnými ženami počas 7 dní.
- Zdržať sa sexuálnej aktivity počas 7 dní.
- Spať sám v spálni oddelene od iných členov domácnosti počas 3 dní, oddelene od detí počas 7 dní a od gravidných žien počas 15 dní.

Myelosupresia

V štúdií VISION sa myelosupresia, vrátane smrteľných prípadov, vyskytla častejšie u pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s najlepšou štandardnou liečbou (*best standard of care*, BSoC) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali len BSoC (pozri časť 4.8).

Hematologické laboratórne testy, vrátane hemoglobínu, počtu bielych krviniek, absolútneho počtu neutrofilov a počtu trombocytov, sa majú vykonať pred a počas liečby Pluvictom. Podávanie Pluvicta sa má prerušiť, dávka sa má znížiť alebo sa liečba má trvalo ukončiť a pacienti majú dostať klinickú starostlivosť, ktorá sa považuje za primeranú vzhľadom na závažnosť myelosupresie (pozri časť 4.2).

Nefrotoxicita

V štúdií VISION sa nefrotoxicita vyskytla častejšie u pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali len BSoC (pozri časť 4.8).

Pacientom je potrebné odporučiť, aby pred a po podaní Pluvicta pili viac tekutín, a zdôrazniť, aby močili tak často, ako je to možné, najmä pri vysokých dávkach rádioaktivity, napr. pri rádionuklidovej liečbe. Laboratórne testy funkcie obličiek, vrátane sérového kreatinínu a vypočítaného KKr, sa majú vykonať pred a počas liečby Pluvictom. Podávanie Pluvicta sa má prerušiť, dávka sa má znížiť alebo sa liečba má trvalo ukončiť na základe závažnosti nefrotoxicity (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek/pečene

U týchto pacientov sa vyžaduje starostlivé zváženie pomeru prínosu a rizika, keďže je možná zvýšená expozícia žiareniu. Očakáva sa zvyšovanie expozície (AUC) lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu so stupňom poruchy funkcie obličiek (pozri časť 5.2). U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek môže byť vyššie riziko toxických účinkov. Funkcia obličiek a nežiaduce reakcie sa majú často kontrolovať u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Liečba Pluvictom sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek s východiskovým KKr < 50 ml/min alebo chorobou obličiek v terminálnom štádiu.

Fertilita

Žiarenie lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu môže mať potenciálne toxické účinky na mužské gonády a spermatogézu. Odporúčaná kumulatívna dávka Pluvicta 44 400 MBq má za následok dávku žiarenia absorbovanú semenníkmi v rozmedzí, kde Pluvicto môže spôsobiť neplodnosť. Odporúča sa genetická konzultácia, ak si pacient želá mať po liečbe deti. U pacientov pred liečbou sa môže ako možnosť prediskutovať kryoprezervácia spermií (pozri časť 4.6).

Antikoncepcia u mužov

Pacientom sa odporúča nesplodiť dieťa a používať kondóm pri pohlavnom styku počas liečby Pluvictom a počas 14 týždňov od poslednej dávky (pozri časť 4.6).

Osobitné upozornenia

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 3,9 mmol (88,75 mg) sodíka v každej liekovke, čo zodpovedá 4,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Bezpečnostné opatrenia v súvislosti s ohrozením životného prostredia, pozri časť 6.6.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nevykonali sa klinické štúdie liekových interakcií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov

Vzhľadom na možné účinky na spermatogézu spojené so žiarením lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu sa pacientom odporúča nespložiť dieťa a používať kondóm pri pohlavnom styku počas liečby Pluvictom a počas 14 týždňov od poslednej dávky (pozri časť 4.4).

Gravidita

Pluvicto nie je indikované na použitie u žien. S lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanom sa nevykonali žiadne štúdie na zvieratách na vyhodnotenie jeho účinku na reprodukčnú schopnosť žien a vývin embrya a fétu. Všetky rádiofarmaká, vrátane Pluvicta, však majú potenciál spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podajú gravidnej žene.

Dojčenie

Pluvicto nie je indikované na použitie u žien. Nie sú žiadne údaje o prítomnosti lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu v ľudskom mlieku alebo o jeho účinkoch na dojčeného novorodenca/dieťa alebo na tvorbu mlieka.

Fertilita

Nevykonali sa žiadne štúdie na stanovenie účinkov lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu na fertilitu. Žiarenie lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu môže mať potenciálne toxické účinky na mužské gonády a spermatogézu. Odporúčaná kumulatívna dávka Pluvicta 44 400 MBq má za následok dávku žiarenia absorbovanú semenníkmi v rozmedzí, kde Pluvicto môže spôsobiť neplodnosť. Odporúča sa genetická konzultácia, ak si pacient želá mať po liečbe deti. U pacientov pred liečbou sa môže ako možnosť prediskutovať kryoprezervácia spermií (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pluvicto môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Pokiaľ nie je uvedené inak, frekvencie nežiaducich účinkov v zozname vychádzajú z údajov zo štúdie VISION, v ktorej 529 pacientov dostalo aspoň jednu dávku 7 400 MBq (medián počtu dávok bol päť).

K najčastejším nežiaducim reakciám patria: únava (43,1 %), suchosť v ústach (39,3 %), nauzea (35,3 %), anémia (31,8 %), znížená chuť do jedenia (21,2 %) a zápcha (20,2 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňov 3 až 4 zahŕňajú: anémia (12,9 %), trombocytopénia (7,9 %), lymfopénia (7,8 %) a únava (5,9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie (Tabuľka 2) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, s najčastejšími reakciami ako prvými. Okrem toho je zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu založená na nasledujúcej konvencii (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa vyššou incidenciou u pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC v porovnaní so samotnou BSoC v štúdiu VISION^a

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Katégoria frekvencie	Všetky stupne n (%)	Stupne 3 až 4 ^b n (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	Veľmi časté	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombocytopénia	Veľmi časté	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopénia ^c	Veľmi časté	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymfopénia	Veľmi časté	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancytopenia ^d	Časté	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Poruchy nervového systému			
Závraty	Časté	44 (8,3)	5 (0,9)
Bolesť hlavy	Časté	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgeúzia ^e	Časté	37 (7,0)	0 (0,0)
Poruchy oka			
Suchosť očí	Časté	16 (3,0)	0 (0,0)
Poruchy ucha a labyrintu			
Vertigo	Časté	11 (2,1)	0 (0,0)
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Suchosť v ústach ^f	Veľmi časté	208 (39,3)	0 (0,0)
Nauzea	Veľmi časté	187 (35,3)	7 (1,3)
Zápcha	Veľmi časté	107 (20,2)	6 (1,1)
Vracanie ^g	Veľmi časté	101 (19,1)	5 (0,9)
Hnačka	Veľmi časté	100 (18,9)	4 (0,8)
Bolesť brucha ^h	Veľmi časté	59 (11,2)	6 (1,1)
Poruchy obličiek a močových ciest			
Infekcia močových ciest ⁱ	Veľmi časté	61 (11,5)	20 (3,8)
Akútne poškodenie obličiek ^j	Časté	45 (8,5)	17 (3,2)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Únava	Veľmi časté	228 (43,1)	31 (5,9)
Znížená chuť do jedenia	Veľmi časté	112 (21,2)	10 (1,9)
Pokles telesnej hmotnosti	Veľmi časté	57 (10,8)	2 (0,4)
Periférny edém ^k	Časté	52 (9,8)	2 (0,4)
Pyrexia	Časté	36 (6,8)	2 (0,4)
Skratka: BSoC, najlepšia štandardná liečba.			
^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) verzia 5.0.			
^b Zahŕňa len nežiaduce reakcie stupňov 3 až 4, s výnimkou pancytopenie. Pancytopenia stupňa 5 (fatálna) bola hlásená u 2 pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC.			
^c Leukopénia zahŕňa leukopéniu a neutropéniu.			
^d Pancytopenia zahŕňa pancytopeniu a bicytopeniu.			
^e Dysgeúzia zahŕňa dysgeúziu a poruchu chuti.			
^f Suchosť v ústach zahŕňa suchosť v ústach, aptyalizmus a suchosť hrdla.			
^g Vracanie zahŕňa vracanie a napínanie na vracanie.			
^h Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, nepríjemný pocit v bruchu, bolesť v dolnej časti brucha, citlivosť brucha na tlak a gastrointestinálnu bolesť.			
ⁱ Infekcia močových ciest zahŕňa infekciu močových ciest, cystitídu a bakteriálnu cystitídu.			
^j Akútne poškodenie obličiek zahŕňa zvýšenie kreatinínu v krvi, akútne poškodenie obličiek, zlyhanie obličiek a zvýšenie močoviny v krvi.			
^k Periférny edém zahŕňa periférny edém, retenciu tekutiny a hyperhydratáciu.			

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Myelosupresia

V štúdií VISION sa myelosupresia vyskytovala častejšie u pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali samotnú BSoC (všetky stupne/stupeň ≥ 3): anémia (31,8 %/12,9 %) oproti (13,2 %/4,9 %); trombocytopenia (17,2 %/7,9 %) oproti (4,4 %/1,0 %); leukopénia (12,5 %/2,5 %) oproti (2,0 %/0,5 %); lymfopénia (14,2 %/7,8 %) oproti (3,9 %/0,5 %); neutropénia (8,5 %/3,4 %) oproti (1,5 %/0,5 %); pancytopenia (1,5 %/1,1 %) oproti (0 %/0 %) vrátane dvoch fatálnych udalostí pancytopenie u pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC; a bicytopenia (0,2 %/0,2 %) oproti (0 %/0 %).

Nežiaduce reakcie myelosupresie, ktoré mali za následok trvalé ukončenie účasti v štúdií u $\geq 0,5$ % pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC, zahŕňali: anémia (2,8 %), trombocytopenia (2,8 %), leukopénia (1,3 %), neutropénia (0,8 %) a pancytopenia (0,6 %). Nežiaduce reakcie myelosupresie, ktoré mali za následok prerušenie podávania/zníženie dávky u $\geq 0,5$ % pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC, zahŕňali: anémia (5,1 %/1,3 %), trombocytopenia (3,6 %/1,9 %), leukopénia (1,5 %/0,6 %) a neutropénia (0,8 %/0,6 %).

Nefrotoxicita

V štúdií VISION sa nefrotoxicita vyskytovala častejšie u pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali samotnú BSoC (všetky stupne/stupne 3 až 4): zvýšenie kreatinínu v krvi (5,3 %/0,2 %) oproti (2,4 %/0,5 %); akútne poškodenie obličiek (3,6 %/3,0 %) oproti (3,9 %/2,4 %); zlyhanie obličiek (0,2 %/0 %) oproti (0 %/0 %); a zvýšenie močoviny v krvi (0,2 %/0 %) oproti (0 %/0 %).

Nežiaduce reakcie týkajúce sa obličiek, ktoré mali za následok trvalé ukončenie účasti v štúdií u $\geq 0,2$ % pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC, zahŕňali: zvýšenie kreatinínu v krvi (0,2 %). Nežiaduce reakcie týkajúce sa obličiek, ktoré mali za následok prerušenie podávania/zníženie dávky u $\geq 0,2$ % pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC, zahŕňali: zvýšenie kreatinínu v krvi (0,2 %/0,4 %) a akútne poškodenie obličiek (0,2 %/0 %).

Druhé primárne malignity

Expozícia ionizujúcemu žiareniu je spojená s indukciou zhubných nádorov a potenciálom pre vznik dedičných chýb. Dávka žiarenia pri terapeutickú expozíciu môže mať za následok vyššiu incidenciu zhubných nádorov a mutácií. Vo všetkých prípadoch je potrebné zabezpečiť, aby riziká žiarenia boli menšie ako riziká samotnej choroby. Keďže Pluvicto prispieva k celkovej dlhodobej expozícii pacienta žiareniu, ktorá môže byť spojená so zvýšeným rizikom rakoviny (pozri časť 4.4), nemožno vylúčiť potenciálne riziko druhých primárnych malignít pre rádiofarmaká ako je Pluvicto. V čase primárnej analýzy štúdie VISION (k dátumu ukončenia 27-Jan-2021) boli hlásené prípady skvamocelulárneho karcinómu (4 pacienti; 0,8 %) a bazocelulárneho karcinómu, malígneho melanómu a skvamocelulárneho karcinómu kože (po 1 pacientovi; po 0,2 %) u pacientov, ktorí dostali Pluvicto spolu s BSoC.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade podania príliš vysokej dávky žiarenia s Pluvictom sa má absorbovaná dávka pacientom znížiť, pokiaľ je to možné, zvýšením vylučovania rádionuklidu z tela častým močením alebo nútenou diurézou a častým vyprázdňovaním močového mechúra. Môže byť užitočné odhadnúť skutočnú dávku, ktorá bola podaná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Terapeutické rádiofarmaká, iné terapeutické rádiofarmaká, ATC kód: V10XX05

Mechanizmus účinku

Aktívna zložka Pluvicta je rádionuklid lutécium-177 naviazaný na malomolekulový ligand, ktorý sa zameriava a viaže s vysokou afinitou na PSMA, transmembránový proteín s vysokou expresiou pri karcinóme prostaty, vrátane mCRPC. Po naviazaní sa Pluvicta na nádorové bunky exprimujúce PSMA je emisia beta-mínus z lutécia-177 zdrojom terapeutického žiarenia na zacielenú bunku, ako aj na okolité bunky, a vyvoláva poškodenie DNA, ktoré môže viesť k bunkovej smrti.

Farmakodynamické účinky

Neoznačený vipivotid tetraxetan nemá žiadne farmakodynamické účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

VISION

Účinnosť Pluvicta u pacientov s progresívnym mCRPC pozitívnym na PSMA sa vyhodnotila vo VISION, randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdií fázy III. Osemstotridsaťjeden (N=831) dospelých pacientov bolo randomizovaných (2:1) na podanie buď Pluvicta 7 400 MBq každých 6 týždňov až do celkovo 6 dávok spolu s najlepšou štandardnou liečbou (BSoC) (N=551), alebo len na samotnú BSoC (N=280). U pacientov, ktorí dostali 4 dávky Pluvicta, sa opätovne vyhodnotili údaje o odpovedi, prejavoch reziduálnej choroby a znášanlivosti, a títo pacienti mohli podľa uváženia lekára dostať až 2 ďalšie dávky.

Na udržiavanie stavu kastrácie všetci pacienti naďalej dostávali analóg GnRH alebo podstúpili predtým bilaterálnu orchietómiu. Pacienti vhodní na zaradenie mali mať progresívny mCRPC pozitívny na PSMA, stav výkonnosti (PS) podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 až 2, najmenej jednu metastatickú léziu prítomnú na zobrazení počítačovou tomografiou (CT), magnetickou rezonanciou (MRI) alebo pri skenovaní kostí a primeranú renálnu, hepatálnu a hematologickú funkciu.

U pacientov vhodných na zaradenie sa tiež požadovalo, aby dostali najmenej jeden inhibítor dráhy AR, napr. abiraterón-acetát alebo enzalutamid, a 1 alebo 2 režimy chemoterapie na báze taxánov (s režimom definovaným ako podanie minimálne 2 cyklov taxánu). Pacienti liečení predtým len 1 režimom chemoterapie na báze taxánov boli vhodní na zaradenie, ak pacient nebol ochotný alebo lekár nepovažoval pacienta za schopného dostať druhý režim. Pacienti s nestabilnými symptomatickými metastázami v centrálnom nervovom systéme alebo symptomatickou alebo klinicky/rádiologicky potvrdenou hroziacou kompresiou miechy neboli vhodní na zaradenie do štúdie. U pacientov sa vykonalo zobrazovacie vyšetrenie pozitronovou emisnou tomografiou (PET) s gálium (⁶⁸Ga) gozetotidom na vyhodnotenie expresie PSMA v léziách, ktoré sa riadilo kritériami centrálného hodnotenia. U pacientov vhodných na zaradenie sa požadovalo, aby mali mCRPC pozitívny na PSMA definovanú ako prítomnosť najmenej jednej nádorovej lézie s absorpciou gálium (⁶⁸Ga) gozetotidu väčšou ako v normálnej pečeni. Pacienti boli vylúčení, ak ktorékoľvek z lézií presahujúcich kritériá pre veľkosť krátkej osi (orgány ≥ 1 cm, lymfatické uzliny $\geq 2,5$ cm, kosti [časť tvorená mäkkým tkanivom] ≥ 1 cm) mali absorpciu nižšiu alebo rovnakú, ako bola absorpcia v normálnej pečeni.

BSoC podávaná na základe rozhodnutia lekára zahŕňala: podporné opatrenia vrátane liekov proti bolesti, hydratácia, transfúzie krvi, atď.; ketokonazol; rádioterapia (vrátane zrnovej formy alebo akejkoľvek vonkajšej lúčovej rádioterapie [vrátane stereotaktickej telovej rádioterapie a paliatívneho externého lúča]) na lokalizovanie cieľov pri karcinóme prostaty; látky cieliace na kosti vrátane kyseliny zoledrónovej, denosumabu a akýchkoľvek bisfosfonátov; látky znižujúce hladinu androgénov vrátane analógov GnRH, akýchkoľvek kortikosteroidov a 5-alfa reduktáz; inhibítory dráhy AR. Z BSoC boli vylúčené skúšané lieky, cytotoxická chemoterapia, imunoterapia, iné systémové rádioizotopy a rádioterapia polovice tela.

Pacienti pokračovali v randomizovanej liečbe až do preukázania progresie nádoru (na základe hodnotenia skúšajúceho lekára podľa kritérií Prostate Cancer Working Group 3 [PCWG3]), do výskytu neprijateľnej toxicity, použitia zakázanej liečby, nedodržania požiadaviek alebo vystúpenia zo štúdie, alebo do nedostatočného klinického prínosu.

Primárne koncové ukazovatele boli celkové prežívanie (OS) a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS) určené zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (BICR) v súlade s kritériami PCWG3. K sekundárnym cieľom účinnosti patrili celková miera odpovedí (ORR) určená BICR v súlade s Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 a čas do prvej symptomatickej udalosti týkajúcej sa skeletu (SSE), ktorá bola definovaná ako prvá nová symptomatická patologická zlomenina kosti, kompresia miechy, ortopedický chirurgický zákrok súvisiaci s nádorom, potreba radiačnej liečby na zmiernenie bolesti kostí, alebo smrť z akejkoľvek príčiny, čokoľvek nastalo ako prvé. Rádiografické zobrazovacie vyšetrenie na hodnotenie nádoru (CT s kontrastným MRI/zobrazovacie vyšetrenie a skenovanie kostí) sa vykonalo každých 8 týždňov (± 4 dni) po prvej dávke počas prvých 24 týždňov (bez ohľadu na oneskorenia dávky), potom každých 12 týždňov (± 4 dni).

Demografické znaky a východiskový stav choroby boli vyvážené medzi obidvomi skupinami liečby. Medián veku bol 71 rokov (rozmedzie: 40 až 94 rokov); 86,8 % belosi; 6,6 % černosi alebo Afroameričania; 2,4 % Ázijci; 92,4 % malo PS 0-1 podľa ECOG; 7,6 % malo PS 2 podľa ECOG. Randomizácia bola stratifikovaná podľa východiskovej hodnoty laktátdehydrogenázy (LDH ≤ 260 IU/l oproti >260 IU/l), prítomnosti metastáz v pečeni (áno oproti nie), skóre PS podľa ECOG (0 alebo 1 oproti 2) a použitie inhibítora dráhy AR ako súčasť BSoC v čase randomizácie (áno oproti nie). V čase do randomizácie všetci pacienti (100,0 %) dostali najmenej jeden režim chemoterapie založenej na taxánoch, 41,2 % pacientov dostalo dva; 97,1 % pacientov dostalo docetaxel a 38,0 % pacientov dostalo kabazitaxel. V čase do randomizácie dostalo 51,3 % pacientov jeden inhibítor dráhy AR, 41,0 % pacientov dostalo 2 a 7,7 % pacientov dostalo 3 alebo viac. Počas obdobia randomizovanej liečby dostalo 52,6 % pacientov v skupine Pluvicta spolu s BSoC a 67,8 % pacientov v skupine samotnej BSoC najmenej jeden inhibítor dráhy AR.

Výsledky účinnosti vo VISION sú uvedené v Tabuľke 3 a na Obrázkoch 1 a 2. Konečné analýzy OS a rPFS záviseli od výskytu udalostí a vykonali sa, až keď došlo k 530 úmrtiam a vyskytlo sa 347 udalostí.

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti vo VISION

Parametre účinnosti	Pluvicto spolu s BSoC	BSoC
Alternatívne primárne koncové ukazovatele		
Celkové prežívanie (OS)^a	N=551	N=280
Úmrtia, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
Medián, mesiace (95 % IS) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Pomer rizík (95 % IS) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
Hodnota p ^d	< 0,001	
Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS)^{e,f}	N=385	N=196
Udalosti (progresia alebo úmrtie), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
Rádiografické progresie, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
Úmrtia, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
Medián, mesiace (99,2 % IS) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Pomer rizík (99,2 % IS) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
Hodnota p ^d	< 0,001	
Sekundárne ciele účinnosti		
Čas do prvej symptomatickej udalosti týkajúcej sa skeletu (SSE)^f	N=385	N=196
Udalosti (SSE alebo úmrtie), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
SSE, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
Úmrtia, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
Medián, mesiace (95 % IS) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Pomer rizík (95 % IS) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
Hodnota p ^g	< 0,001	
Najlepšia celková odpoveď (BOR)		
Pacienti s vyhodnotiteľným východiskovým stavom choroby	N=319	N=120
Kompletná odpoveď (CR), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
Čiastočná odpoveď (PR), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
Celková miera odpovede (ORR)^{h,i}	95 (29,8 %)	2 (1,7 %)
Hodnota p ^j	< 0,001	
Trvanie odpovede (DOR)^h		
Medián, mesiace (95 % IS) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC: Najlepšia štandardná liečba; IS: Interval spoľahlivosti; NE: Nevhodnotiteľné; BICR: Zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3; RECIST: Kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch.

^a Analyzované podľa liečebného zámeru (ITT) u všetkých randomizovaných pacientov.

^b Na základe odhadu podľa Kaplan-Meiera.

^c Pomer rizík na základe stratifikovaného modelu Cox PH. Pomer rizík < 1 svedčí v prospech Pluvicto spolu s BSoC.

^d Hodnota p jednostranného stratifikovaného log-rank testu.

^e BICR podľa kritérií PCWG3. Primárna analýza rPFS zahŕňala cenzurovanie pacientov, u ktorých došlo k vynechaniu ≥ 2 po sebe nasledujúcich hodnotení nádoru bezprostredne pred progresiou alebo úmrtím. Výsledky rPFS s cenzurovaním pre vynechané hodnotenia alebo bez neho boli zhodné.

^f Analyzované na základe ITT u všetkých pacientov randomizovaných 05. marca 2019 alebo neskôr, keď boli zavedené opatrenia na zníženie predčasného ukončenia účasti v skupine BSoC.

^g Hodnota p dvojstranného stratifikovaného log-rank testu.

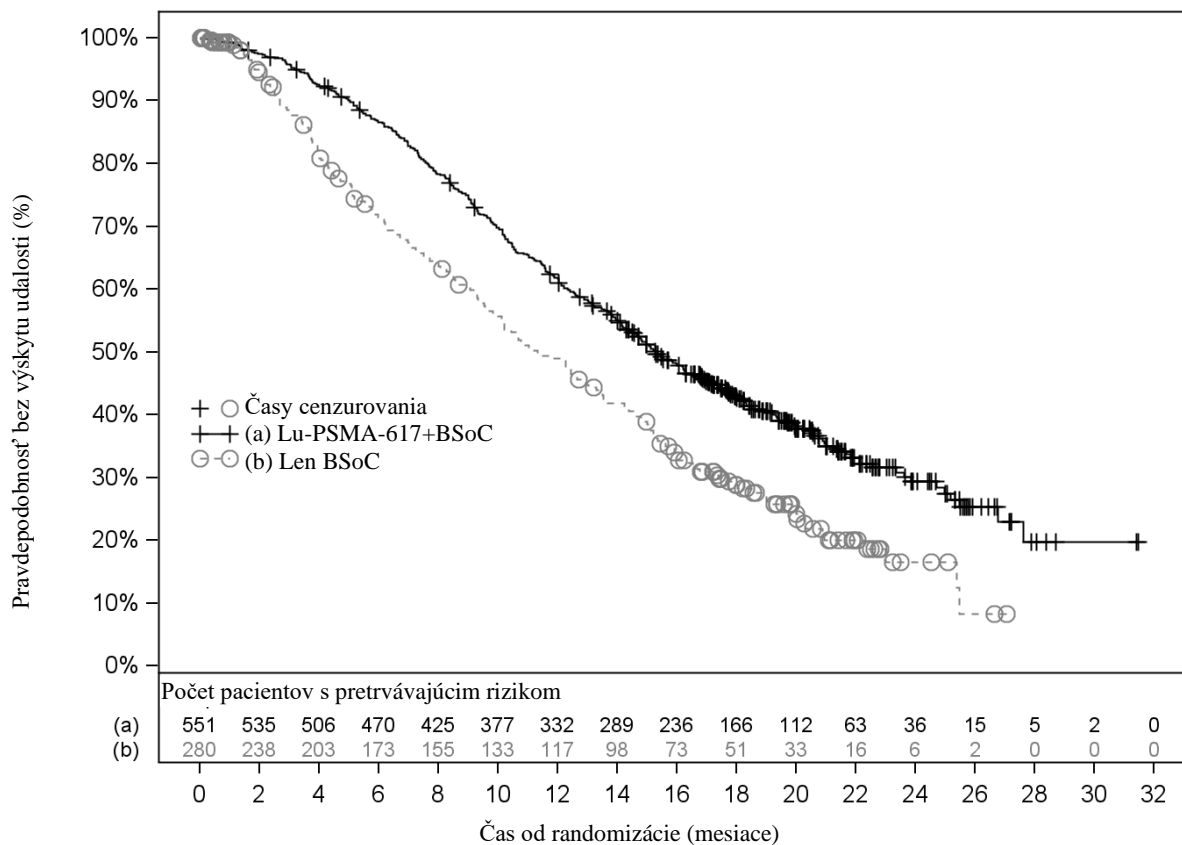
^h BICR podľa RECIST v1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Potvrdená odpoveď CR a PR.

^j Hodnota p dvojstranného stratifikovaného Waldovho chí-kvadrát testu.

^k Medián DOR v skupine samotnej BSoC nebol spoľahlivý, pretože len u 1 z 2 pacientov s odpoveďou došlo k rádiografickej progresii podľa RECIST v1.1 alebo k úmrtiu.

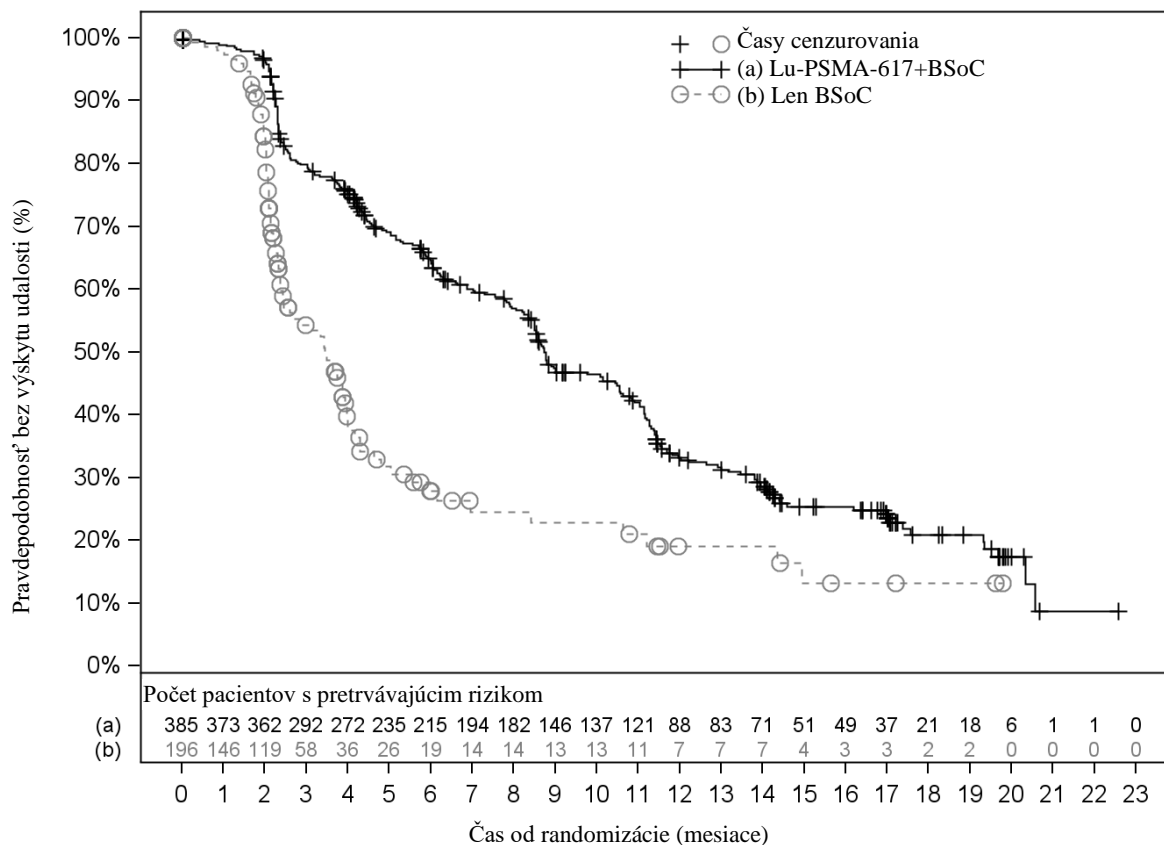
Obrázok 1 Krivka podľa Kaplan-Meiera pre OS vo VISION



Stratifikovaný log-rank test a Coxov model používajúci stratifikáciu podľa Interaktívnej technológie odozvy(IRT) definovanú hladinou LDH, prítomnosťou metastáz v pečeni, skóre podľa ECOG a zahrnutím inhibítora dráhy AR do BSoC v čase randomizácie.

n/N: Počet udalostí/počet pacientov v skupine liečby.

Obrázok 2 Krivka podľa Kaplan-Meiera pre rPFS hodnotenej BICR vo VISION



Stratifikovaný log-rank test a Coxov model používajúci stratifikáciu podľa IRT definovanú hladinou LDH, prítomnosťou metastáz v pečeni, skóre podľa ECOG a zahrnutím inhibítora dráhy AR do BSoC v čase randomizácie.

n/N: Počet udalostí/počet pacientov v skupine liečby.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Pluvictom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe karcinómu prostaty s expresiou PSMA (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu sa skúmala u 30 pacientov v podštúdií fázy III VISION.

Absorpcia

Pluvicto sa podáva intravenózne a je okamžité a úplne biologicky dostupné.

Geometrický priemer expozície v krvi (plocha pod krivkou [AUC_{inf}]) lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu pri odporúčanej dávke je 52,3 ng.h/ml (geometrický priemer variačného koeficientu [CV] 31,4 %). Geometrický priemer maximálnej koncentrácie v krvi (C_{max}) lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu je 6,58 ng/ml (CV 43,5 %).

Distribúcia

Geometrický priemer distribučného objemu (V_z) lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu je 123 l (CV 78,1 %).

Na bielkoviny ľudskej plazmy sa viaže 60 % až 70 % neoznačeného vipivotid tetraxetanu aj nerádioaktívneho lutécium (^{175}Lu) vipivotid tetraxetanu.

Absorpcia orgánmi

Pri biodistribúcii lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu sa primárna absorpcia pozoruje v slzných žľazách, slinných žľazách, obličkách, stenách močového mechúra, pečeni, tenkom čreve a hrubom čreve (pravá a ľavá časť hrubého čreva).

Eliminácia

Geometrický priemer klírensu (CL) lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu je 2,04 l/h (CV 31,5 %).

Lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetan sa vylučuje primárne obličkami.

Polčas

Pluvicto vykazuje biexponenciálnu elimináciu s geometrickým priemerom terminálneho polčasu eliminácie ($T_{1/2}$) 41,6 hodín (CV 68,8 %).

Biotransformácia

Lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetan nie je metabolizovaný v pečeni ani v obličkách.

Hodnotenie potenciálu iekových interakcií *in vitro*

Enzýmy CYP450

Vipivotid tetraxetan nie je substrát enzýmov cytochrómu P450 (CYP450). Neindukuje cytochróm P450 (CYP) 1A2, 2B6 alebo 3A4 a neinhibuje cytochróm P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4/5 *in vitro*.

Transportéry

Vipivotid tetraxetan nie je substrát BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 alebo OCT2 a nie je inhibítor BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 alebo OCT2 *in vitro*.

Osobitné skupiny pacientov

Vplyv veku a telesnej hmotnosti

Žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetické parametre lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu sa nezistili pri nasledujúcich kovariantách vyhodnotených u 30 pacientov v podštúdií fázy III VISION: vek (medián: 67 rokov; rozmedzie: 52 až 80 rokov) a telesná hmotnosť (medián: 88,8 kg; rozmedzie: 63,8 až 143,0 kg).

Porucha funkcie obličiek

Expozícia (AUC) lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu sa zvýšila o 20% u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s normálnou funkciou obličiek. Počas dozimetrie sa tiež zvýšil u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s normálnou funkciou obličiek, 51 hodín verus 37 hodín, v uvedenom poradí. Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek môžu mať väčšie riziko toxicity (pozri časť 4.4). Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek s vychodíkovým $\text{KCr} < 50 \text{ ml/min}$ alebo chorobou obličiek v terminálnom štádiu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Žiadne toxikologické účinky sa nepozorovali v štúdiách farmakologickej bezpečnosti alebo v štúdiách toxicity po jednorazovom podaní na potkanoch a miniprasiatkach, ktorým sa podal nerádioaktívny prípravok obsahujúci neoznačený vipivotid tetraxetan a lutécium (^{175}Lu) vipivotid tetraxetan, alebo v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch, ktorým sa podával neoznačený vipivotid tetraxetan.

Karcinogenita a mutagenita

Štúdie mutagenity a dlhodobé štúdie karcinogenity sa s lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanom nevykonali; žiarenie je však karcinogénne a mutagénne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina octová
octan sodný
kyselina gentisová
askorbát sodný
kyselina pentetová
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v častiach 4.2 a 12.

6.3 Čas použiteľnosti

120 hodín (5 dní) od dátumu a času kalibrácie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred ionizujúcim žiarením (tienenie olovom).

Uchovávanie rádiofarmák má byť v súlade s národnými predpismi pre rádioaktívne materiály.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho, bezfarebného skla typu I, uzavretá brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým tesniacim viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje objem roztoku, ktorý môže byť v rozmedzí od 7,5 ml do 12,5 ml, zodpovedajúci rádioaktivite $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ v deň a čas podania.

Injekčná liekovka je uzavretá v olovenej nádobe použitej na ochranné tienenie.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné upozornenie

Rádiofarmaká majú preberať, používať a podávať len oprávnené osoby v určených klinických zariadeniach. Ich prevzatie, uchovávanie, používanie, presun a likvidácia podliehajú predpisom a/alebo príslušným povoleniam kompetentnej oficiálnej organizácie.

Rádiofarmaká sa majú pripravovať spôsobom, ktorý zodpovedá požiadavkám na radiačnú bezpečnosť a kvalitu lieku. Majú sa dodržiavať príslušné aseptické opatrenia.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 12.

Ak sa kedykoľvek počas prípravy tohto lieku poruší celistvosť olovenej nádoby alebo injekčnej liekovky, liek sa nemá použiť.

Pri podaní lieku sa má postupovať tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie lieku a ožiarenia pracovníkov. Povinné je patričné tienenie žiarenia.

Pri podávaní rádiofarmák vzniká riziko vonkajšieho ožiarenia ďalších osôb alebo kontaminácie z vyliateho moču, zvratkov, atď. Je preto potrebné dodržiavať bezpečnostné opatrenia na ochranu pred žiarením v súlade s národnými smernicami.

Tento liek môže mať za následok pomerne vysokú dávku žiarenia u väčšiny pacientov. Podanie Pluvicta môže predstavovať významné ohrozenie životného prostredia. Môže to byť problém pre rodinných príslušníkov osôb, ktoré podstupujú liečbu, alebo pre širšiu verejnosť v závislosti od dávky podanej aktivity. V súlade s národnými smernicami je potrebné prijať primerané bezpečnostné opatrenia týkajúce sa aktivity vylučovanej pacientmi, aby sa zabránilo akejkoľvek kontaminácii.

Na prípravu lutécia-177 pre Pluvicto sa môžu použiť dva rôzne zdroje stabilných izotopov (buď lutécium-176, alebo yterbium-176). Lutécium-177 pripravené pre Pluvicto použitím stabilného izotopu lutécium-176 (“pridaný nosič”) vyžaduje osobitnú pozornosť s ohľadom na zaobchádzanie s odpadom kvôli prítomnosti dlho žijúcej metastabilnej nečistoty lutécium-177 (^{177m}Lu) s polčasom rozpadu 160,4 dní. Lutécium-177 pre Pluvicto sa pripravuje z yterbia-176 („bez pridaného nosiča“), pokiaľ v certifikáte na uvoľnenie šarže produktu nie je uvedené inak. Používateľ musí pred použitím Pluvicta konzultovať poskytnuté osvedčenie o uvoľnení šarže, aby sa zabezpečilo správne zaobchádzanie s odpadom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1703/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

09. december 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11. DOZIMETRIA

Dávka žiarenia absorbovaná jednotlivými orgánmi, ktoré nemusia byť cieľovým orgánom liečby, môže byť významne ovplyvnená patofyziologickými zmenami vyvolanými chorobným procesom. Je potrebné to zohľadniť pri použití nasledujúcich informácií.

Dozimetrické údaje pre lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetan sa získali u 29 pacientov v podštúdiu fázy III VISION, aby sa vypočítala dozimetria žiarenia pre celé telo a orgány. Priemer a smerodajná odchýlka (SD) odhadovaných absorbovaných dávok jednotlivými orgánmi dospelých pacientov, ktorým sa podá Pluvicto, sú uvedené v Tabuľke 4. Orgány s najvyššími absorbovanými dávkami sú slzné žľazy a slinné žľazy.

Maximálny prienik lutécia-177 do tkaniva je približne 2 mm a priemerný prienik je 0,67 mm.

Tabuľka 4 Odhadovaná absorbovaná dávka pri Pluvicte v podštúdii VISION

Orgán	Absorbovaná dávka na jednotku rádioaktivity (mGy/MBq) ^a (N=29)		Vypočítaná absorbovaná dávka pri podaní 7 400 MBq (Gy) ^a		Vypočítaná absorbovaná dávka pri 6 x 7 400 MBq (kumulatívna rádioaktivita 44 400 MBq) (Gy) ^a	
	Priemer	SD	Priemer	SD	Priemer	SD
Nadobličky	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Mozog	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Oči	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Stena žľníka	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Stena srdca	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Obličky	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Slzné žľazy	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Ľavá časť hrubého čreva	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Pečeň	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Plúca	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Pažerák	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Osteogénne bunky	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Pankreas	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
Červená kostná dreň	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Rektum	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Pravá časť hrubého čreva	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Slinné žľazy	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Tenké črevo	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Slezina	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Stena žalúdka	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Semenníky	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Týmus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Štítina žľaza	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Celé telo	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Stena močového mechúra	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Účinná dávka ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv

^a Odhady absorbovanej dávky boli odvodené s použitím OLINDA v2.2. Hodnoty boli vypočítané s úplnou presnosťou na základe dozimetrických odhadov a zaokrúhlené na patričné číslice.

^b Odvodené podľa publikácie ICRP 103.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Používateľ musí pred použitím Pluvicta konzultovať poskytnuté osvedčenie o uvoľnení šarže, aby sa zabezpečilo správne zaobchádzanie s odpadom (pozri časť 6.6).

Odoberania roztoku sa majú vykonať za aseptických podmienok. Injekčné liekovky sa nesmú otvoriť pred dezinfikovaním zátky, roztok sa má odobrať cez zátku pomocou jednodávkovvej injekčnej striekačky vybavenej vhodným ochranným krytom a jednorazovou sterilnou ihlou alebo pomocou schváleného automatizovaného aplikačného systému.

Pokyny na prípravu

- Pri manipulácii s Pluvictom alebo pri jeho podávaní použite aseptické postupy a ochranu pred žiarením a podľa potreby sa majú používať kliešte, aby sa minimalizovala expozícia žiareniu.
- Vizualne skontrolujte injekčnú liekovku pred podaním pod tieniacou clonou na prítomnosť viditeľných častíc a zmenu sfarbenia. Zlikvidujte injekčnú liekovku, ak sú prítomné viditeľné častice a/alebo zmena sfarbenia.
- Neinjekujte roztok Pluvicta priamo do akéhokoľvek iného intravenózneho roztoku.
- Množstvo rádioaktivity podané pacientovi potvrdíte pomocou patrične kalibrovaného merača dávky pred a po podaní Pluvicta.

Metódy intravenózneho podania

Pokyny pre metódu injekčnej striekačky (so striekačkovou pumpou alebo bez nej)

- Po dezinfikovaní zátky injekčnej liekovky odoberte príslušný objem roztoku Pluvicta na podanie potrebnej rádioaktivity pomocou jednorazovej injekčnej striekačky vybavenej tieniacim krytom a sterilnou jednorazovou ihlou.
- Podajte Pluvicto pacientovi intravenózne pomalým vstrekaním trvajúcim približne 1 až 10 minút (buď striekačkovou pumpou, alebo manuálne bez striekačkovej pumpy) cez intravenózne katéter, ktorý bol vopred naplnený sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a ktorý sa použije výlučne na podanie Pluvicta pacientovi.
- Po podaní požadovanej rádioaktivity Pluvicta prepláchnite ≥ 10 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktoré podajte cez intravenózne katéter do žily pacienta.

Pokyny pre gravitačnú metódu (s infúznou pumpou alebo bez nej)

- Zavedte 2,5 cm ihlu o veľkosti 20 G (krátku ihlu) do injekčnej liekovky Pluvicta a spojte ju katétrom s 500 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (použitého na presun roztoku Pluvicta počas infúzie). Zabezpečte, aby sa krátka ihla nedotýkala roztoku Pluvicta v injekčnej liekovke a neprepojte krátku ihlu priamo s pacientom. Nedovoľte, aby sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) vtekol do injekčnej liekovky Pluvicta pred začiatkom infúzie Pluvicta a neinjekujte roztok Pluvicta priamo do sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- Zavedte druhú 9 cm ihlu o veľkosti 18 G (dlhú ihlu) do injekčnej liekovky Pluvicta a zabezpečte, aby sa dlhá ihla dotýkala dna injekčnej liekovky Pluvicta a bola zaistená proti posunutiu počas celej infúzie. Nasadte dlhú ihlu pacientovi cez intravenózne katéter, ktorý bol vopred naplnený sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a ktorý sa použije výlučne na infúziu Pluvicta pacientovi.
- Použite svorku alebo infúznou pumpu na regulovanie prietoku sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) cez krátku ihlu do injekčnej liekovky Pluvicta (sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý vtečie do injekčnej liekovky cez krátku ihlu, prenesie roztok Pluvicta z injekčnej liekovky k pacientovi cez intravenózne katéter spojený s dlhou ihlou približne do 30 minút).
- Počas infúzie dbajte o to, aby hladina roztoku v injekčnej liekovke Pluvicta zostala konštantná.
- Odpojte injekčnú liekovku od hadičky s dlhou ihlou a zasvorkujte prívod chloridu sodného, keď hladina rádioaktivity bude stabilná najmenej päť minút.
- Po infúzii prepláchnite ≥ 10 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktoré podajte cez intravenózne katéter do žily pacienta.

Pokyny pre metódu injekčnej liekovky (s peristaltickou infúznou pumpou)

- Zaveďte 2,5 cm ihlu o veľkosti 20 G (krátku ventilačnú ihlu) do injekčnej liekovky Pluvicta. Zabezpečte, aby sa krátka ihla nedotýkala roztoku Pluvicta v injekčnej liekovke a neprepojte krátka ihlu priamo s pacientom alebo s peristaltickou infúznou pumpou.
- Zaveďte druhú 9 cm ihlu o veľkosti 18 G (dlhú ihlu) do injekčnej liekovky Pluvicta a zabezpečte, aby sa dlhá ihla dotýkala dna injekčnej liekovky Pluvicta a bola zaistená proti posunutiu počas celej infúzie. Pripojte dlhú ihlu a sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na 3-cestný uzatvárací ventil vhodnou hadičkou.
- Pripojte výstup 3-cestného uzatváracieho ventilu na hadičku inštalovanú na vstupnej strane peristaltickej infúznej pumpy podľa pokynov výrobcu pumpy.
- Vopred naplňte hadičku otvorením 3-cestného uzatváracieho ventilu a pumpovaním roztoku Pluvicta cez hadičku, až dosiahne výstup ventilu.
- Vopred naplňte intravenózne katéter, ktorý bude nasadený pacientovi, otvorením 3-cestného uzatváracieho ventilu pre sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a pumpovaním sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), až kým vytečie na konci hadičky katétra.
- Nasadte vopred naplnený intravenózne katéter pacientovi a nastavte 3-cestný uzatvárací ventil, aby bol roztok Pluvicta spojený s peristaltickou infúznou pumpou.
- Podajte infúziu zodpovedajúci objem roztoku Pluvicta s požadovanou rádioaktivitou rýchlosťou približne 25 ml/h.
- Po podaní požadovanej rádioaktivity Pluvicta zastavte peristaltickú infúznou pumpu a potom zmeňte polohu 3-cestného uzatváracieho ventilu, aby peristaltická infúzna pumpa bola spojená so sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Znovu spustíte peristaltickú infúznou pumpu a prepláchnite ≥ 10 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktoré podajte pacientovi cez intravenózne katéter.

Kontrola kvality

Roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať pre prípadné poškodenie a kontamináciu, a použiť sa majú len číre roztoky bez viditeľných častíc. Vizuálna kontrola sa má vykonať pod tieniacou clonou určenou na ochranu pred žiarením. Injekčná liekovka sa nesmie otvoriť.

Ak sa kedykoľvek počas prípravy tohto lieku poruší celistvosť olovenej nádoby alebo injekčnej liekovky, liek sa nemá použiť.

Množstvo rádioaktivity v injekčnej liekovke sa pred podaním musí odmerať pomocou vhodného kalibračného systému na meranie rádioaktivity, aby sa potvrdilo, že skutočné množstvo podanej rádioaktivity sa rovná plánovanému množstvu v čase podania.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) sa musí pred uvedením Pluvicto na trh v každom členskom štáte dohodnúť na obsahu a formáte príručky pre pacienta vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s príslušným vnútroštátnym orgánom.

Príručka pre pacienta je zameraná na zníženie rizika neúmyselného vystavenia žiareniu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Pluvicto uvádza na trh, mali pacienti prístup k príručke pre pacienta.

Príručka pre pacienta lieku Pluvicto obsahuje nasledujúce kľúčové prvky:

- Čo je Pluvicto a načo sa používa
- Popis usmernení o rizikách týkajúcich sa:
 - Hydratácie
 - Blízkych osôb
 - Opatrovateľov
 - Sexuálnej aktivity a antikoncepcie
 - Použitia toalety
 - Sprchovania a prania
 - Likvidácie odpadu

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OLOVENÁ TIENIACA NÁDOBA

1. NÁZOV LIEKU

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekčný/infúzny roztok
lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetan

2. LIEČIVO

Jeden ml obsahuje 1 000 MBq lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu v čase kalibrácie.
Volumetrická aktivita v čase kalibrácie: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, octan sodný, kyselina gentisová, askorbát sodný, kyselina pentetová, voda na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok

1 jednodávková injekčná liekovka

Č. injekčnej liekovky: {X}

Objem: {Y} ml

Aktivita v čase podania: {Z} MBq - {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ



8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred ionizujúcim žiarením (tienenie olovom).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1703/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekčný/infúzny roztok
lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotid tetraxetan
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Jednodávková injekčná liekovka

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Č. injekčnej liekovky: {X}
Objem: {Y} ml
Volumetrická aktivita v čase kalibrácie: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}
Aktivita v čase podania: {Z} MBq - {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

6. INÉ



Výrobca

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

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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekčný/infúzny roztok lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotid tetraxetan

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára špecializujúceho sa na nukleárnu medicínu, ktorý bude dohliadať na procedúru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho svojho lekára špecializujúceho sa na nukleárnu medicínu. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pluvicto a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Pluvicto
3. Ako sa používa Pluvicto
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa uchováva Pluvicto
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pluvicto a na čo sa používa

Čo je Pluvicto

Pluvicto obsahuje lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotid tetraxetan. Tento liek je rádiofarmakum a je určený len na liečbu.

Na čo sa Pluvicto používa

Pluvicto sa používa na liečbu dospelých s progresívnym kastrochne rezistentným nádorovým ochorením prostaty, ktoré sa rozšírilo do iných častí tela (metastatické) a ktoré už bolo liečené inými liekmi proti nádorovému ochoreniu. Kastrochne rezistentné nádorové ochorenie prostaty je nádorové ochorenie prostaty (žľaza v mužskom reprodukčnom systéme), ktoré neodpovedá na liečbu, ktorá znižuje množstvo mužských hormónov. Pluvicto sa používa, ak majú nádorové bunky prostaty na svojom povrchu proteín nazývaný špecifický membránový antigén prostaty (PSMA).

Ako účinkuje Pluvicto

Pluvicto sa viaže na PSMA nachádzajúci sa na povrchu nádorových buniek prostaty. Po naviazaní, vyžaruje rádioaktívna látka v Pluvicte, lutécium-177, žiarenie, ktoré spôsobuje odumieranie nádorových buniek prostaty.

Váš lekár vykoná testy, aby zistil, či je PSMA prítomný na povrchu nádorových buniek. Ak to výsledok testu potvrdí, je pravdepodobnejšie, že liečbou Pluvictom sa vo vašom prípade dosiahne účinok proti nádorovému ochoreniu.

Použitie Pluvicta zahŕňa vystavenie sa rádioaktivite. Váš lekár a lekár špecializujúci sa na nukleárnu medicínu usúdili, že klinický prínos procedúry s rádiofarmakom prevažuje nad rizikom v dôsledku žiarenia.

Ak máte akékoľvek otázky o účinku Pluvicta alebo o tom, prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára špecializujúceho sa na nukleárnu medicínu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Pluvicto

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré ste dostali od vášho lekára špecializujúceho sa na nukleárnu medicínu. Môžu sa líšiť od všeobecných údajov v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Pluvicto sa nesmie použiť

- ak ste alergický na lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Ak sa vás týka čokoľvek z uvedeného, povedzte o tom svojmu lekárovi špecializujúcemu sa na nukleárnu medicínu skôr, ako vám podajú Pluvicto:

- ak máte nízke počty určitých typov buniek v krvi (červené krvinky, biele krvinky, neutrofil, krvné doštičky)
- ak máte alebo ste mali ťažkosti ako únava, slabosť, bledosť, dýchavičnosť, krvácanie alebo vznik podliatin, ku ktorým dochádza ľahšie ako normálne, alebo krvácanie s dlhším trvaním ako normálne, alebo časté infekcie s príznakmi ako horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach (možné prejavy myelosupresie [stav, pri ktorom kostná dreň nedokáže tvoriť dostatok krviniek])
- ak máte alebo ste mali ťažkosti s obličkami
- ak máte alebo ste mali akýkoľvek iný druh nádorového ochorenia alebo ste dostali inú liečbu nádorového ochorenia, pretože Pluvicto zvýši celkovú dlhodobú súhrnnú dávku žiarenia, ktorému ste boli vystavený

Pred podaním Pluvicta

- vypite veľké množstvo vody, aby ste zostali hydratovaný a močili tak často, ako je to možné počas prvých hodín po podaní

Deti a dospelávajúci

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku sa nestanovili u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov. Tento liek sa nemá podávať deťom alebo dospelávajúcim mladším ako 18 rokov, pretože v tejto vekovej skupiny nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Pluvicto nie je určené na použitie u žien.

Pred podaním Pluvicta povedzte svojmu lekárovi špecializujúcemu sa na nukleárnu medicínu, či ste sexuálne aktívny, keďže všetky rádiofarmaká, vrátane Pluvicta, môžu poškodiť nenarodené dieťa.

Plodnosť

Pluvicto môže spôsobiť neplodnosť. Opýtajte sa svojho lekára, ako by vás to mohlo ovplyvniť, najmä ak plánujete mať v budúcnosti deti. Pred začatím liečby by ste sa možno mali poradiť o uchovaní spermií.

Antikoncepcia u mužov

- Mali by ste sa vyhnúť sexuálnej aktivite počas 7 dní po podaní Pluvicta.
- Nemali by ste počať dieťa a mali by ste používať kondóm počas pohlavného styku pri liečbe Pluvictom a počas 14 týždňov od poslednej dávky.
- Ak splodíte dieťa kedykoľvek počas tohto obdobia, okamžite to povedzte lekárovi špecializujúcemu sa na nukleárnu medicínu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepovažuje sa za pravdepodobné, že by Pluvicto ovplyvnilo schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Pluvicto obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 88,75 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 4,4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa používa Pluvicto

Použitie rádiofarmák, manipulácia s nimi a ich likvidácia sa riadia prísnymi predpismi. Pluvicto sa bude používať len v špeciálnych kontrolovaných priestoroch. S týmto rádiofarmakom budú manipulovať a podávať vám ho iba osoby, ktoré sú vyškolené a kvalifikované na jeho bezpečné použitie. Tieto osoby budú venovať mimoriadnu pozornosť bezpečnému použitiu tohto rádiofarmaka a budú vás informovať o svojich postupoch.

Aké množstvo Pluvicta sa podáva

Odporúčaný dávkovací režim Pluvicta je 7 400 MBq (megabecquerel je jednotka, ktorá sa používa na vyjadrenie rádioaktivity), ktorý sa podáva približne každých 6 týždňov až do celkovo 6 dávok.

Podanie Pluvicta a vykonanie procedúry

Pluvicto sa podáva priamo do žily.

Trvanie procedúry

Váš lekár špecializujúci sa na nukleárnu medicínu vás bude informovať o zvyčajnom trvaní procedúry.

Ak máte otázky o tom, ako dlho budete dostávať Pluvicto, porozprávajte sa so svojím lekárom špecializujúcim sa na nukleárnu medicínu.

Sledovanie liečby

Váš lekár špecializujúci sa na nukleárnu medicínu vám urobí krvné testy pred liečbou a počas nej, aby skontroloval váš zdravotný stav a aby čo najskôr zistil akékoľvek vedľajšie účinky. Na základe výsledkov váš lekár špecializujúci sa na nukleárnu medicínu môže rozhodnúť o odložení, upravení alebo ukončení vašej liečby Pluvictom, ak to bude potrebné.

Po podaní Pluvicta:

- pite veľa vody počas 2 dní, aby ste zostali hydratovaný a močili tak často ako to je možné, aby sa rádiofarmakum vylúčilo z vášho tela

Kedže je tento liek rádioaktívny, budete musieť dodržiavať pokyny opísané ďalej, aby sa minimalizovalo vystavenie ostatných tomuto lieku, pokiaľ váš lekár špecializujúci sa na nukleárnu medicínu nerozhodne inak.

Kontakt s inými členmi domácnosti, s deťmi a/alebo tehotnými ženami

- Obmedzte blízky kontakt (menej ako 1 meter) s:
 - členmi vašej domácnosti počas 2 dní
 - s deťmi a tehotnými ženami počas 7 dní
- Spite v osobitnej spálni oddelene od:
 - členov vašej domácnosti počas 3 dní
 - detí počas 7 dní
 - tehotných žien počas 15 dní
- Vyhýbajte sa sexuálnej aktivite počas 7 dní
- Snažte sa nespodiť dieťa a používajte kondóm počas pohlavného styku pri liečbe Pluvictom a počas 14 týždňov od poslednej dávky

Použitie záchodu

Buďte obzvlášť opatrný, aby ste zabránili kontaminácii počas 2 dní po podaní:

- Pri používaní záchoda musíte vždy sedieť.
- Je nevyhnutné, aby ste po každom použití záchoda použili toaletný papier.
- Vždy si po použití záchoda umyte ruky.
- Okamžite po použití spláchnite do záchoda všetky utierky a/alebo toaletný papier.
- Papierové vreckovky alebo akékoľvek iné predmety, ktoré obsahujú telesné výlučky, ako sú krv, moč a stolica spláchnite do záchoda. Predmety, ktoré nemožno spláchnuť do záchoda, ako sú obvazy, musíte umiestniť do oddelených odpadových plastových vriec (v súlade s časťou „Odporúčania týkajúce sa odpadu“ ďalej).
- V prípade použitia osobného zdravotného vybavenia, ktoré by mohlo byť kontaminované vašimi telesnými tekutinami (napr. katétre, kolostomické vrecká, posteľné misy, vodné dýzy), sa toto vybavenie musí okamžite vyprázdniť do záchoda a potom vyčistiť.

Sprchovanie a pranie bielizne

- Každý deň po dobu 7 dní po podaní sa sprchujte.
- Spodnú bielizeň, pyžamo, plachty a akékoľvek oblečenie, ktoré obsahuje pot, krv alebo moč perte oddelene od ostatnej bielizne ďalších členov vašej domácnosti s použitím štandardného pracieho cyklu. Nemusíte používať bielidlá a nepotrebuje oplachovanie navyše.

Opatrovatelia

Počas 2-3 dní po podaní:

- Ľudia, ktorí sú pripútaní na lôžko alebo majú zníženú pohyblivosť, budú potrebovať asistenciu opatrovateľa. Odporúča sa, aby opatrovateľ pri asistencii v kúpeľni nosil jednorazové rukavice.
- Opatrovatelia, ktorí pomáhajú čistiť zvratky, krv, moč alebo stolicu, majú nosiť plastové rukavice, ktoré sa potom majú zlikvidovať do oddelených odpadových plastových vriec (pozri „Odporúčania týkajúce sa odpadu“ ďalej).

Odporúčania týkajúce sa odpadu

- Všetky predmety určené na vyhodenie sa majú zlikvidovať v oddelených odpadových plastových vreciach, ktoré sa používajú len na tento účel.
- Plastové odpadové vrecia držte oddelene od ostatného odpadu z domácnosti a udržiavajte ich mimo dosahu detí a zvierat.
- Zamestnanec nemocnice vám povie, ako a kedy sa máte týchto odpadových vriec zbavovať.

Hospitalizácia a pohotovostné ošetrovanie

- Ak budete z akéhokoľvek dôvodu potrebovať pohotovostné ošetrovanie alebo vás neočakávane hospitalizujú počas prvých 7 dní po vašej liečbe, informujte zdravotníckych pracovníkov o názve, dátume a dávke vašej rádioaktívnej liečby.

Iné opatrenia

- Lekár špecializujúci sa na nukleárnu medicínu vás bude informovať, či máte po podaní tohto lieku dodržiavať nejaké osobitné bezpečnostné opatrenia. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára špecializujúceho sa na nukleárnu medicínu.

Ak vám podali viac Pluvicta, ako ste mali dostať

Predávkovanie je nepravdepodobné, lebo lekár, ktorý dohliada na postup, vám podá Pluvicto v dávkach, ktoré sú v kontrolovaných podmienkach. V prípade predávkovania sa vám však podá príslušná liečba.

Ak zabudnete na podanie Pluvicta

Ak vynecháte dohodnutú návštevu podania Pluvicta, čo najskôr sa spojte s vaším lekárom špecializujúcim sa na nukleárnu medicínu a dohodnite si nový termín návštevy.

Ak by ste mali akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Pluvicta, obráťte sa na svojho lekára špecializujúceho sa na nukleárnu medicínu, ktorý dohliada na procedúru.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi špecializujúcemu sa na nukleárnu medicínu.**

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- únava, slabosť, bledosť alebo dýchavičnosť (možné príznaky nízkeho počtu červených krviniek [*anémia*])
- krvácanie alebo vznik podliatin, ku ktorým dochádza ľahšie ako normálne alebo krvácanie s dlhším trvaním (možné prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek [*trombocytopenia*])
- časté infekcie s prejavmi ako horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach (možné prejavy nízkeho počtu bielych krviniek [*leukopénia, lymfopénia*])

Časté: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí

- močenie menej často alebo v oveľa menších množstvách ako obvykle (možný prejav ťažkostí s obličkami [*akútne poškodenie obličiek*])
- únava, slabosť, bledosť, dýchavičnosť, krvácanie alebo vznik podliatin, ku ktorým dochádza ľahšie ako normálne, alebo krvácanie s dlhším trvaním ako normálne alebo časté infekcie s príznakmi ako horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach (možné príznaky nízkeho počtu krviniek) [*pancytopénia*])

Iné možné vedľajšie účinky

Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak tieto vedľajšie účinky začnú byť závažné, prosím povedzte o tom svojmu lekárovi špecializujúcemu sa na nukleárnu medicínu.

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- únava (*vyčerpanosť*)
- suchosť v ústach
- nutkanie na vracanie
- strata chuti do jedenia
- zmeny činnosti čriev (zápcha alebo hnačka)
- vracanie
- časté močenie s bolesťou alebo pocitom pálenia (*infekcia močových ciest*)
- bolesť brucha
- zníženie telesnej hmotnosti

Časté: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí

- opuch rúk, členkov alebo chodidiel (*periférny edém*)
- krútenie hlavy
- bolesť hlavy
- porucha vnímania chuti (*dysgeúzia*)
- horúčka (*pyrexia*)
- suchosť očí
- závraty, s pocitom točenia (*vertigo*)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára špecializujúceho sa na nukleárnu medicínu. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako sa uchováva Pluvicto

Nebudete musieť uchovávať tento liek. Za uchovávanie tohto lieku vo vhodných priestoroch zodpovedá špecialista. Rádiofarmaká sa budú uchovávať v súlade s národnými predpismi pre rádioaktívne materiály.

Následná informácia je určená len pre špecialistu.

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neuchovávejte v mrazničke.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred ionizujúcim žiarením (tienenie olovom).
- Pluvicto sa nesmie použiť po dátume a čase expirácie, ktoré sú uvedené na štítku olovenej tieniacej nádoby a injekčnej liekovky po EXP.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pluvicto obsahuje

- Liečivo je lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetan. Jeden ml roztoku obsahuje 1 000 MBq lutécium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetanu v deň a čas kalibrácie.
- Ďalšie zložky sú: kyselina octová, octan sodný, kyselina gentisová, askorbát sodný, kyselina pentetová, voda na injekcie (pozri „Pluvicto obsahuje sodík“ v časti 2).

Ako vyzerá Pluvicto a obsah balenia

Pluvicto je číry, bezfarebný až nažltlý roztok, ktorý sa dodáva v injekčnej liekovke z číreho, bezfarebného skla typu I, uzavretá brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým tesniacim viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje objem roztoku, ktorý môže byť v rozmedzí od 7,5 ml do 12,5 ml, zodpovedajúci rádioaktivite $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ v deň a čas podania. Injekčná liekovka je uzavretá v olovenej nádobe použitej ako tieniaci kryt.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Úplný súhrn charakteristických vlastností lieku Pluvicto sa dodáva ako samostatný dokument v balení lieku a jeho účelom je poskytnúť zdravotníckym pracovníkom ďalšie doplňujúce vedecké a praktické informácie o podávaní a používaní tohto rádiofarmaka.

Prečítajte si, prosím, súhrn charakteristických vlastností lieku.