

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 1000 MBq lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana ob datumu in uri umerjanja.

Skupna količina radioaktivnosti na vialo z enim odmerkom je  $7400 \text{ MBq} \pm 10 \%$  ob datumu in uri apliciranja. Glede na nespremenljivo volumetrično aktivnost  $1000 \text{ MBq/ml}$  ob datumu in uri umerjanja je volumen raztopine v viali lahko od  $7,5 \text{ ml}$  do  $12,5 \text{ ml}$  za zagotavljanje potrebne količine radioaktivnosti ob datumu in uri apliciranja.

### Fizikalne lastnosti

Lutecij-177 razpade na stabilni hafnij-177 s fizikalnim razpolovnim časom  $6,647$  dneva z oddajanjem beta-minus sevanja z največjo energijo  $0,498 \text{ MeV}$  ( $79 \%$ ) in sevanjem fotonov ( $\gamma$ ) z energijo  $0,208 \text{ MeV}$  ( $11 \%$ ) in  $0,113 \text{ MeV}$  ( $6,4 \%$ ).

### Pomožna snov z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje največ  $0,312 \text{ mmol}$  ( $7,1 \text{ mg}$ ) natrija. Ena viala vsebuje največ  $88,75 \text{ mg}$  natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna do nekoliko rumena raztopina, pH:  $4,5$  do  $7,0$ .

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pluvicto je v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (androgenska deprivacijska terapija – ADT) skupaj z antiandrogeni (zaviralci androgenskih receptorjev) ali brez njih indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, PSMA-pozitivnim (s prisotnim za prostato specifičnim membranskim antigenom), metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), in sicer za bolnike, ki so že prejeli antiandrogene in kemoterapijo s taksani (glejte poglavje 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Pomembna varnostna navodila

Zdravilo Pluvicto smejo aplicirati samo osebe, pooblašene za ravnanje z radiofarmaki v za to namenjenih kliničnih prostorih (glejte poglavje 6.6) in po tem, ko bolnika pregleda usposobljen zdravnik.

Radiofarmake, med katere sodi tudi zdravilo Pluvicto, smejo uporabljati oziroma morajo njihovo uporabo nadzorovati zdravstveni delavci, ki so bili posebej usposobljeni in imajo izkušnje na področju varne uporabe radiofarmakov ter ravnanja z njimi, katerih usposabljanje in izkušnost je odobrila ustrezna vladna agencija, pooblašena za izdajanje licenc za uporabo radiofarmakov.

### Identifikacija ustreznih bolnikov

Bolnike, ki so primerni za zdravljenje, je treba identificirati s pomočjo slikanja za odkrivanje prisotnosti PSMA.

### Odmerjanje

Priporočeni režim zdravljenja z zdravilom Pluvicto je 7400 MBq intravensko enkrat na 6 tednov ( $\pm 1$  teden) do skupno 6 odmerkov, razen v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Bolniki, pri katerih ni bila opravljena kirurška kastracija, morajo v času zdravljenja nadaljevati z medikamentno kastracijo z analogom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH – gonadotropin-releasing hormone).

### Spremljanje zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pluvicto in med njim je treba izvajati laboratorijske preiskave. Prilagoditev odmerjanja je lahko potrebna na osnovi izvidov naslednjih preiskav (glejte preglednico 1):

- hematološke preiskave (hemoglobin, število levkocitov, absolutno število nevtrofilcev, število trombocitov),
- preiskave ledvične funkcije (kreatinin v serumu in izračunan očistek kreatinina [CLCr]),
- preiskave jetrne funkcije (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza, albumin v serumu, celokupni bilirubin v krvi).

### Prilaganje odmerjanja v primeru neželenih učinkov

Priporočene spremembe odmerjanja zdravila Pluvicto v primeru neželenih učinkov so navedene v preglednici 1. Za obvladovanje hudih ali nevzdržnih neželenih učinkov je v nekaterih primerih treba začasno prekiniti odmerjanje (podaljšati odmerni interval za 4 tedne, s 6 tednov na 10 tednov), znižati odmerek ali dokončno ukiniti zdravljenje z zdravilom Pluvicto. Če odlog zdravljenja zaradi neželenega učinka traja več kot 4 tedne, je treba zdravljenje z zdravilom Pluvicto ukiniti. Odmerek zdravila Pluvicto je mogoče enkratno znižati za 20 %, znižanega odmerka pa se ne sme ponovno zvišati. Če pri bolniku pride do nadaljnjih neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba odmerjanje še znižati, je treba zdravljenje z zdravilom Pluvicto ukiniti.

**Preglednica 1 Priporočene spremembe odmerjanja zdravila Pluvicto v primeru neželenih učinkov**

Neželeni učinek	Izraženost <sup>a</sup>	Sprememba odmerjanja
suha usta	stopnja 3	Znižajte odmerek zdravila Pluvicto za 20 %.
gastrointestinalna toksičnost	stopnja $\geq 3$ (če je ni mogoče zdraviti)	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 2 ali izhodiščnih vrednosti. Znižajte odmerek zdravila Pluvicto za 20 %.
anemija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, pancitopenija	stopnja 2	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 1 ali izhodiščnih vrednosti. Ustrezno zdravite po svoji presoji. Uporaba rastnih dejavnikov je dovoljena, vendar jo je treba prekiniti, ko se stanje izboljša do stopnje 1 ali izhodiščnih vrednosti. Priporočeno je merjenje hematinskih parametrov (vrednosti železa, vitamina B12 in folata) in ustrezno nadomeščanje. Če je klinično indicirano, lahko bolnik prejme transfuzije.
	stopnja $\geq 3$	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 1 ali izhodiščnih vrednosti. Znižajte odmerek zdravila Pluvicto za 20 %.
ledvična toksičnost	opredeljena kot: <ul style="list-style-type: none"> <li>potrjeno zvišanje vrednosti kreatinina v serumu (stopnje <math>\geq 2</math>)</li> <li>potrjen očistek kreatinina <math>&lt; 50</math> ml/min z izračunom po Cockcroft-Gaultovi formuli z upoštevanjem dejanske telesne mase</li> </ul>	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja.
	opredeljena kot: <ul style="list-style-type: none"> <li>potrjeno zvišanje vrednosti kreatinina v serumu za <math>\geq 40</math> % od izhodiščne vrednosti</li> </ul> <b>in</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>potrjeno zmanjšanje očistka kreatinina za <math>&gt; 40</math> % od izhodiščne vrednosti z izračunom po Cockcroft-Gaultovi formuli z upoštevanjem dejanske telesne mase</li> </ul>	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja ali vrnitve do izhodiščnih vrednosti. Znižajte odmerek zdravila Pluvicto za 20 %.
	ponovitev ledvične toksičnosti (stopnje $\geq 3$ )	Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Pluvicto.
kompresija hrbtenjače	katerekoli stopnje	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler kompresija ni ustrezno zdravljena in dokler niso stabilizirane morebitne nevrološke posledice ter status zmogljivosti ECOG.

zlom nosilnih kosti	katerekoli stopnje	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler zlom ni ustrezno stabiliziran/zdravljen in dokler status zmogljivosti ECOG ni stabiliziran.
utrujenost	stopnja $\geq 3$	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 2 ali izhodiščnega stanja.
elektrolitske ali presnovne motnje	stopnja $\geq 2$	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 1 ali izhodiščnih vrednosti.
nehematološka toksičnost, ki ni drugače opredeljena (klinično pomembna)	stopnja $\geq 2$	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 1 ali izhodiščnih vrednosti.
zvišanje vrednosti AST ali ALT	vrednost AST ali ALT na $>5$ -kratnik ZMN ob odsotnosti metastaz v jetrih	Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Pluvicto.
<p>Kratice: ECOG: ocena na lestvici Eastern Cooperative Oncology Group; AST: aspartat aminotransferaza; ALT: alanin aminotransferaza; ZMN: zgornja meja normalnih vrednosti</p> <p>Stopnje so opredeljene po zadnji verziji dokumenta Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events).</p> <p><sup>a</sup> enake mejne vrednosti veljajo tudi za izhodiščne vrednosti v času začetka zdravljenja z zdravilom Pluvicto</p>		

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

Za bolnike, ki so stari 65 let ali več, ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov.

#### *Okvara ledvic*

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic z izhodiščnim očistkom kreatinina (CLcr – creatinine clearance)  $\geq 50$  ml/min po Cockcroft-Gaultovi formuli ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov. Za bolnike z zmerno do hudo okvaro ledvic z izhodiščnim CLcr  $< 50$  ml/min ali končno ledvično odpovedjo pa zdravljenje z zdravilom Pluvicto ni priporočeno, ker farmakokinetični profil in varnost uporabe zdravila Pluvicto pri teh bolnikih nista bila proučena (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Za bolnike z okvaro jeter ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter uporabe zdravila Pluvicto niso proučevali (glejte poglavje 5.2).

### Pediatrična populacija

Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja raka prostate z izražanjem PSMA.

### Način uporabe

Zdravilo Pluvicto je že pripravljena raztopina za injiciranje/infundiranje in je namenjeno samo za enkratno uporabo.

### Navodila za apliciranje

Priporočeni odmerek zdravila Pluvicto je mogoče aplicirati intravensko kot injekcijo z uporabo injekcijske brizge za enkratno uporabo z nameščeno zaščito za brizge (skupaj z injekcijsko črpalko ali brez nje), kot infuzijo z gravitacijsko metodo (skupaj z infuzijsko črpalko ali brez nje) ali kot infuzijo iz vial (skupaj s peristaltično infuzijsko črpalko).

Znižan odmerek zdravila Pluvicto je treba aplicirati z injekcijsko metodo (skupaj z injekcijsko črpalko ali brez nje) ali z metodo iz vial (skupaj s peristaltično infuzijsko črpalko). Infuzija z gravitacijsko metodo ni priporočena za apliciranje znižanega odmerka zdravila Pluvicto, ker lahko pride do vnosa napačnega volumna zdravila Pluvicto, če odmerek pred apliciranjem ni ustrezno prilagojen.

Pred apliciranjem zdravila je treba intravenski kateter, ki je v uporabi samo za apliciranje zdravila Pluvicto, sprati z  $\geq 10$  ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje za zagotavljanje prehodnosti in zmanjševanje tveganja za ekstravazacijo. V primeru ekstravazacije je treba ravnati v skladu z navodili, ki so predpisana v ustanovi. Bolniku je treba naročiti, naj ostane dobro hidriran in naj pogosto urinira pred prejemom zdravila Pluvicto in po njem (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede načina priprave in metod intravenskega apliciranja glejte poglavje 12.

Za navodila glede priprave bolnika glejte poglavje 4.4.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Presoja tveganja in koristi pri posameznem bolniku

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetno koristjo. V vsakem primeru je treba uporabiti čim manjšo radioaktivnost, ki še omogoča doseganje potrebnih terapevtskih učinkov.

#### Tveganje zaradi izpostavljenosti sevanju

Izpostavljenost zdravilu Pluvicto prispeva k skupni dolgoročni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju. Dolgoročna kumulativna izpostavljenost sevanju je povezana s povečanim tveganjem za razvoj raka.

Pri bolnikih, medicinskem osebju in osebah v istem gospodinjstvu je treba poskrbeti za kar najmanjše izpostavljanje sevanju v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto in po njem v skladu z dobro prakso varstva pred sevanjem v ustanovi, predpisanimi postopki za obravnavo bolnikov in navodili, ki jih mora bolnik upoštevati za nadaljnjo zaščito pred sevanjem doma.

#### Priprava bolnika

Bolnike je treba spodbujati k povečanju peroralnega vnosa tekočin in jim naročiti, naj karseda pogosto urinirajo, da zmanjšajo izpostavljenost sečnega mehurja sevanju, zlasti po izpostavljenosti visoki radioaktivnosti, na primer pri zdravljenju z radionuklidi.

#### Po zaključenem postopku

Zdravnik specialist nuklearne medicine ali drug zdravstveni delavec mora bolniku pred odpustom razložiti potrebna pravila za zaščito pred sevanjem, ki jih mora ta upoštevati, da zmanjša izpostavljenost drugih oseb sevanju.

Poleg nacionalnih, lokalnih in institucionalnih predpisanih postopkov in predpisov velja vsakokrat po prejemu zdravila Pluvicto upoštevati še naslednja splošna priporočila za bolnike:

- omejitev tesnih stikov (na razdalji manj kot 1 meter) z drugimi ljudmi, in sicer za 2 dni z vsemi ljudmi v istem gospodinjstvu in za 7 dni z otroki in nosečnicami,
- odpoved spolnim aktivnostim za 7 dni,
- spanje v ločeni spalnici, in sicer naj bolnik 3 dni spi v drugi spalnici kot vsi drugi člani gospodinjstva, 7 dni v drugi spalnici kot otroci in 15 dni v drugi spalnici kot nosečnice.

#### Mielosupresija

V študiji VISION je do mielosupresije, vključno s smrtnimi primeri, prišlo pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, kot pri bolnikih, ki so prejeli samo najboljšo standardno oskrbo (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom in v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto je treba izvajati hematološke laboratorijske preiskave, kar vključuje določanje vrednosti hemoglobina, števila levkocitov, absolutnega števila nevtrofilcev in števila trombocitov. Glede na izraženost mielosupresije je treba odmerjanje zdravila Pluvicto odložiti, znižati odmerek ali zdravljenje dokončno ukiniti in bolnika po presoji klinično zdraviti (glejte poglavje 4.2).

#### Ledvična toksičnost

V študiji VISION je do ledvične toksičnosti prišlo pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, kot pri bolnikih, ki so prejeli samo najboljšo standardno oskrbo (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom in v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto je treba bolnike spodbujati k povečanju peroralnega vnosa tekočin in jim naročiti, naj karseda pogosto urinirajo, zlasti po izpostavljenosti visoki radioaktivnosti, na primer pri zdravljenju z radionuklidi. Pred začetkom in v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto je treba izvajati laboratorijske preiskave ledvične funkcije, kar vključuje določanje vrednosti kreatinina v serumu in izračunane vrednosti očistka kreatinina. Glede na izraženost ledvične toksičnosti je treba odmerjanje zdravila Pluvicto odložiti, znižati odmerek ali zdravljenje dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

#### Ledvična/jetrna okvara

Pri teh bolnikih obstaja možnost povečane izpostavljenosti sevanju, zato je treba skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji.

Izpostavljenost (AUC) lutecijevemu ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetanu se predvidoma povečuje s stopnjo ledvične okvare (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic je tveganje za toksičnost lahko povečano. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic je treba pogosto preverjati ledvično funkcijo in prisotnost neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje z zdravilom Pluvicto ni priporočeno za bolnike z zmerno do hudo okvaro ledvic z izhodiščnim  $\text{CL}_{\text{Cr}} < 50 \text{ ml/min}$  ali končno ledvično odpovedjo.

#### Plodnost

Sevanje lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana lahko deluje toksično na moške spolne žleze in spermatogenezo. Pri priporočenem kumulativnem odmerku zdravila Pluvicto 44 400 MBq je absorbirani odmerek sevanja v testisih v okviru, v katerem zdravilo Pluvicto lahko povzroča neplodnost. Če želi bolnik po zdravljenju imeti otroke, je priporočljivo genetsko svetovanje. Z bolniki se je mogoče pred zdravljenjem pogovoriti o možnosti krioprezervacije sperme (glejte poglavje 4.6).

#### Kontracepcija pri moških

Za bolnike moškega spola velja priporočilo, naj ne zaplodijo otroka in naj pri spolnih odnosih uporabljajo kondom v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto in še 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka (glejte poglavje 4.6).

#### Posebna opozorila

##### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje do 3,9 mmol (88,75 mg) natrija na vialo, kar je enako 4,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Previdnostni ukrepi glede nevarnosti za okolje so navedeni v poglavju 6.6.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvajali.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Kontracepcija pri moških

Zaradi možnih učinkov na spermatogenezo, povezanih z sevanjem lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana, za bolnike moškega spola velja priporočilo, naj ne zaplodijo otroka in naj pri spolnih odnosih uporabljajo kondom v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto in še 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka (glejte poglavje 4.4).

### Nosečnost

Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri ženskah. Z lutecijevim ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetanom niso izvajali študij na živalih za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja pri ženskah in na embriofetalni razvoj. Sicer pa velja, da vsi radiofarmaki, vključno z zdravilom Pluvicto, lahko škodujejo plodu, če jih prejemajo nosečnice.

### Dojenje

Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri ženskah. O prisotnosti lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana v materinem mleku in njegovih učinkih na dojenega novorojenčka/otroka oziroma o vplivu na nastajanje mleka ni podatkov.

### Plodnost

Študij za ugotavljanje vpliva lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana na plodnost niso izvajali. Sevanje lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana lahko deluje toksično na moške spolne žleze in spermatogenezo. Pri priporočenem kumulativnem odmerku zdravila Pluvicto 44 400 MBq je absorbirani odmerek sevanja v testisih v okviru, v katerem zdravilo Pluvicto lahko povzroča neplodnost. Če želi bolnik po zdravljenju imeti otroke, je priporočljivo genetsko svetovanje. Z bolniki se je mogoče pred zdravljenjem pogovoriti o možnosti krioprezervacije sperme (glejte poglavje 4.4).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pluvicto ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Če ni navedeno drugače, temelji pogostnost naštetih neželenih učinkov na podatkih študije VISION, v kateri je 529 bolnikov prejelo najmanj en odmerek 7400 MBq (mediano število prejetih odmerkov je bilo pet).

Med najpogostejšimi neželenimi učinki so: utrujenost (43,1 %), suha usta (39,3 %), navzea (35,3 %), anemija (31,8 %), zmanjšan apetit (21,2 %) in obstipacija (20,2 %). Med najpogostejšimi neželenimi učinki stopnje 3 do 4 so: anemija (12,9 %), trombocitopenija (7,9 %), limfopenija (7,8 %) in utrujenost (5,9 %).

### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki (preglednica 2) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ).



**Preglednica 2** Neželeni učinki, ki so se v študiji VISION pri bolnikih z zdravilom Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo pojavljali bolj pogosto kot pri bolnikih, ki so prejeli samo najboljšo standardno oskrbo<sup>a</sup>

Organski sistem Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti	Vse stopnje n (%)	Stopnje 3 do 4 <sup>b</sup> n (%)
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
anemija	zelo pogosti	168 (31,8)	68 (12,9)
trombocitopenija	zelo pogosti	91 (17,2)	42 (7,9)
levkopenija <sup>c</sup>	zelo pogosti	83 (15,7)	22 (4,2)
limfopenija	zelo pogosti	75 (14,2)	41 (7,8)
pancitopenija <sup>d</sup>	pogosti	9 (1,7)	7 (1,3) <sup>b</sup>
<b>Bolezni živčevja</b>			
omotičnost	pogosti	44 (8,3)	5 (0,9)
glavobol	pogosti	37 (7,0)	4 (0,8)
disgevizija <sup>e</sup>	pogosti	37 (7,0)	0 (0,0)
<b>Očesne bolezni</b>			
suho oko	pogosti	16 (3,0)	0 (0,0)
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			
vrtočlavinica	pogosti	11 (2,1)	0 (0,0)
<b>Bolezni prebavil</b>			
suha usta <sup>f</sup>	zelo pogosti	208 (39,3)	0 (0,0)
navzea	zelo pogosti	187 (35,3)	7 (1,3)
obstipacija	zelo pogosti	107 (20,2)	6 (1,1)
bruhanje <sup>g</sup>	zelo pogosti	101 (19,1)	5 (0,9)
diareja	zelo pogosti	100 (18,9)	4 (0,8)
bolečine v trebuhu <sup>h</sup>	zelo pogosti	59 (11,2)	6 (1,1)
<b>Bolezni sečil</b>			
okužba sečil <sup>i</sup>	zelo pogosti	61 (11,5)	20 (3,8)
akutna okvara ledvic <sup>j</sup>	pogosti	45 (8,5)	17 (3,2)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
utrujenost	zelo pogosti	228 (43,1)	31 (5,9)
zmanjšan apetit	zelo pogosti	112 (21,2)	10 (1,9)
zmanjšanje telesne mase	zelo pogosti	57 (10,8)	2 (0,4)
periferni edemi <sup>k</sup>	pogosti	52 (9,8)	2 (0,4)
zvišana telesna temperatura	pogosti	36 (6,8)	2 (0,4)
Kratice: BSoC – najboljša standardna oskrba (BSoC - best standard of care)			
<sup>a</sup> na osnovi dokumenta Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke ameriškega onkološkega inštituta (NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) verzija 5.0			
<sup>b</sup> vključuje samo neželene učinke stopnje 3 do 4 z izjemo pancitopenije: o pancitopeniji stopnje 5 (s smrtnim izidom) so poročali pri 2 bolnikih, ki sta prejela zdravilo Pluvicto skupaj z BSoC			
<sup>c</sup> izraz levkopenija vključuje levkopenijo in nevtropenijo			
<sup>d</sup> izraz pancitopenija vključuje pancitopenijo in bicitopenijo			
<sup>e</sup> izraz disgevizija vključuje disgevizijo in motnjo okušanja			
<sup>f</sup> izraz suha usta vključuje suha usta, asialijo in suho žrelo in grlo			
<sup>g</sup> izraz bruhanje vključuje bruhanje in spahovanje brez bruhanja			
<sup>h</sup> izraz bolečine v trebuhu vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, neprijeten občutek v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, povečano občutljivost trebuha in gastrointestinalne bolečine			
<sup>i</sup> izraz okužbe sečil vključuje okužbe sečil, vnetje sečnega mehurja (cistitis) in bakterijski cistitis			
<sup>j</sup> izraz akutna okvara ledvic vključuje zvišano vrednost kreatinina v krvi, akutno okvaro ledvic, odpoved ledvic in zvišano vrednost sečnine v krvi			
<sup>k</sup> izraz periferni edemi vključuje periferne edeme, zastajanje tekočin in preobremenitev s tekočino			

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Mielosupresija

V študiji VISION je do mielosupresije prišlo pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, kot pri bolnikih, ki so prejeli samo najboljšo standardno oskrbo (vse stopnje/stopnje  $\geq 3$ ): anemija (31,8 %/12,9 % v primerjavi s 13,2 %/4,9 %), trombocitopenija (17,2 %/7,9 % v primerjavi s 4,4 %/1,0 %), levkopenija (12,5 %/2,5 % v primerjavi z 2,0 %/0,5 %), limfopenija (14,2 %/7,8 % v primerjavi s 3,9 %/0,5 %), nevtropenija (8,5 %/3,4 % v primerjavi z 1,5 %/0,5 %), pancitopenija (1,5 %/1,1 % v primerjavi z 0 %/0 %), kar vključuje dva primera pancitopenije s smrtnim izidom pri bolnikih, ki sta prejela zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo in primer bicitopenije (0,2 %/0,2 % v primerjavi z 0 %/0 %).

Med neželenimi učinki mielosupresije, zaradi katerih je zdravljenje dokončno prekinilo  $\geq 0,5$  % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, so bili: anemija (2,8 %), trombocitopenija (2,8 %), levkopenija (1,3 %), nevtropenija (0,8 %) in pancitopenija (0,6 %). Med neželenimi učinki mielosupresije, zaradi katerih je bilo treba odmerjanje prekiniti/znižati odmerek pri  $\geq 0,5$  % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, so bili: anemija (5,1 %/1,3 %), trombocitopenija (3,6 %/1,9 %), levkopenija (1,5 %/0,6 %) in nevtropenija (0,8 %/0,6 %).

### Ledvična toksičnost

V študiji VISION je do ledvične toksičnosti prišlo pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, kot pri bolnikih, ki so prejeli samo najboljšo standardno oskrbo (vse stopnje/stopnje 3 do 4): zvišana vrednost kreatinina v krvi (5,3 %/0,2 % v primerjavi z 2,4 %/0,5 %), akutna okvara ledvic (3,6 %/3,0 % v primerjavi s 3,9 %/2,4 %), odpoved ledvic (0,2 %/0 % v primerjavi z 0 %/0 %) in zvišana vrednost sečnine v krvi (0,2 %/0 % v primerjavi z 0 %/0 %).

Med ledvičnimi neželenimi učinki, zaradi katerih je zdravljenje dokončno prekinilo  $\geq 0,2$  % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, je bilo zvišanje vrednosti kreatinina v krvi (0,2 %). Med ledvičnimi neželenimi učinki, zaradi katerih je bilo treba odmerjanje prekiniti/znižati odmerek pri  $\geq 0,2$  % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, sta bila: zvišana vrednost kreatinina v krvi (0,2 %/0,4 %) in akutna okvara ledvic (0,2 %/0 %).

### Druge primarne maligne bolezni

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar. Odmerek sevanja zaradi terapevtske izpostavljenosti lahko povzroči večjo pojavnost rakavih obolenj in mutacij. V vseh primerih je treba zagotoviti, da je tveganje zaradi izpostavljenosti sevanju manjše kot pri sami bolezni. Ker zdravilo Pluvicto prispeva k skupni dolgoročni izpostavljenosti bolnika sevanju, kar je povezano s povečanim tveganjem za razvoj raka (glejte poglavje 4.4), ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za druge primarne maligne bolezni pri radiofarmakih, kot je zdravilo Pluvicto. V času primarne analize študije VISION (presečni datum 27. januar 2021) so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, poročali o primerih ploščatoceličnega karcinoma (4 bolniki; 0,8 %) in bazalnoceličnega karcinoma, malignega melanoma in ploščato celičnega karcinoma kože (po 1 bolnik; 0,2 % vsak).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru uporabe prevelikega odmerka sevanja z zdravilom Pluvicto je treba absorbirani odmerek zmanjšati, kadar je to mogoče, s povečanim izločanjem radionuklida iz telesa bolnika s pogostim uriniranjem ali s forsirano diurezo in pogostim praznjenjem mehurja. Morda bi bilo koristno oceniti učinkovni uporabljeni odmerek.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Radioterapevtiki, drugi radioterapevtiki, oznaka ATC: V10XX05

#### Mehanizem delovanja

Aktivna učinkovina v zdravilu Pluvicto je radionuklid lutecij-177, vezan pa je na nizkomolekularen ligand, ki se usmerjeno in z visoko afiniteto veže na PSMA, transmembranski protein, ki ga obsežno izražajo celice raka prostate, tudi celice metastatskega na kastracijo odpornega raka prostate (mKORP). Po vezavi zdravila Pluvicto na tumorske celice, ki izražajo PSMA, beta-minus emisija iz lutecija-177 omogoča terapevtsko obsevanje ciljanih in sosednjih celic ter povzroči poškodbe DNA, zaradi katerih pride do celične smrti.

#### Farmakodinamični učinki

Neoznačen vipivotid tetraksetan nima farmakodinamične aktivnosti.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Študija VISION

Učinkovitost zdravila Pluvicto pri bolnikih s progresivnim PSMA-pozitivnim metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) so ocenjevali v študiji VISION, randomizirani, multicentrični, odprti študiji faze III. Osemsto enaintrideset (N=831) odraslih bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali tako, da so prejeli bodisi zdravilo Pluvicto 7400 MBq enkrat na 6 tednov do skupno 6 odmerkov skupaj z najboljšo standardno oskrbo (N=551) ali samo najboljšo standardno oskrbo (N=280). Bolnike, ki so prejeli 4 odmerke zdravila Pluvicto, so ponovno pregledali in ocenili odziv na zdravljenje, znake rezidualne bolezni in prenašanje zdravljenja, po zdravnikovi presoji pa so lahko prejeli še največ 2 dodatna odmerka.

Da bi ohranili status kastracije, so vsi bolniki še naprej prejeli analog GnRH oziroma so jim predhodno izvedli bilateralno orhiektomijo. Za zdravljenje so bili primerni bolniki, ki so imeli progresivni PSMA-pozitivni mKORP, oceno stanja zmogljivosti (PS – performance status) po lestvici Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 do 2, najmanj eno metastatsko lezijo na posnetku z računalniško tomografijo (CT), magnetno resonančnim (MR) slikanjem ali pri scintigrafiji skeleta ter primerno ledvično, jetrno in hematološko funkcijo.

Za zdravljenje primerni bolniki so morali predhodno že prejemati najmanj en antiandrogen, kot sta abirateron acetat ali enzalutamid, in 1 ali 2 predhodna režima kemoterapije s taksanom (pri čemer je režim opredeljen kot izpostavljenost najmanj 2 cikloma odmerjanja taksana). Bolniki, ki so predhodno prejeli samo en režim kemoterapije s taksanom, so bili primerni za zdravljenje, če bolnik ni želel prejeti drugega režima ali če je njegov zdravnik menil, da bolnik ni primeren za prejem drugega režima. Za študijo niso bili primerni bolniki, ki so imeli nestabilne simptomatske metastaze v centralnem živčevju ali simptomatsko ali klinično/radiološko grozečo kompresijo hrbtenjače. Bolnike so slikali s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) z galijevim (<sup>68</sup>Ga) gozetotidom za oceno izražanja PSMA v lezijah po merilih centralnega odčitavanja. Primerni bolniki so morali imeti PSMA-pozitivni mKORP, kar je bilo opredeljeno kot najmanj ena tumorska lezija s privzemom galijevega (<sup>68</sup>Ga) gozetotida, ki je večji kot v normalnih jetrih. Bolniki so bili izključeni iz študije, če

je imela katera od lezij, ki je presegala kriterij velikosti krajšega premera (za organe  $\geq 1$  cm, za bezgavke  $\geq 2,5$  cm, za kosti [mehkotivna komponenta]  $\geq 1$  cm), privzem, ki je bil manjši ali enak privzemu v normalnih jetrih.

Najboljša standardna oskrba po izboru zdravnika je lahko vključevala: podporno zdravljenje, vključno z lajšanjem bolečine, hidracijo bolnika, krvne transfuzije in podobno, ketokonazol, obsevanje lokaliziranih in lokalno napredovalih rakov prostate (vključno z notranjim obsevanjem ali katerokoli obliko zunanje obsevanja [kar vključuje stereotaktično in paliativno zunanje obsevanje]), zdravila, ki delujejo na kosti, kar vključuje zoledronsko kislino, denosumab in katerikoli bisfosfonat, zdravila, ki znižujejo raven androgenov, kar vključuje analoge GnRH, katerikoli kortikosteroid ali zaviralce 5-alfa reduktaze in antiandrogene. Najboljša standardna oskrba ni smela vključevati raziskovalnih zdravil, citotoksične kemoterapije, imunoterapije in drugih sistemskih terapij z radioizotopi ali z obsevanjem polovice telesa.

Bolniki so z randomiziranim zdravljenjem nadaljevali do znakov napredovanja raka (na osnovi ocene raziskovalca po kriterijih delovne skupine za raka prostate [PCWG3 - Prostate Cancer Working Group]), nesprejemljive toksičnosti, uporabe prepovedanega načina zdravljenja, neupoštevanja navodil, prekinitve sodelovanja ali odsotnosti kliničnih koristi za bolnika.

Primarna cilja opazovanja za oceno učinkovitosti sta bila celokupno preživetje (OS - overall survival) in radiografsko izmerjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS - radiographic progression-free survival), ki so ju ugotavljali s slepo neodvisno centralno presojo (BICR - blinded independent central review) na osnovi kriterijev PCWG3. Med sekundarnimi cilji opazovanja za oceno učinkovitosti so bili stopnja celokupnega odziva (ORR - overall response rate), ki so ga ugotavljali s slepo neodvisno centralno presojo na osnovi kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih v1.1 (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), in čas do prvega simptomatskega skeletnega dogodka (SSE - symptomatic skeletal event), ki je bil opredeljen kot prvi pojav novega simptomatskega patološkega zloma kosti, kompresija hrbtenjače, z rakom povezan ortopedski kirurški poseg, potreba po obsevanju za lajšanje bolečin v kosteh ali smrt iz kateregakoli vzroka, kar od navedenega se zgodi prej. Radiografsko slikanje za oceno tumorja (CT s kontrastnim sredstvom/MR slikanje in scintigrafijo skeleta) so v prvih 24 tednih po prejemu prvega odmerka izvajali enkrat na 8 tednov ( $\pm 4$  dni) ne glede na zakasnitve odmerjanja in nato enkrat na 12 tednov ( $\pm 4$  dni).

Demografski podatki in izhodiščne karakteristike bolezni so bili dobro uravnoteženi pri obeh študijskih skupinah. Mediana starost je bila 71 let (od 40 do 94 let); 86,8 % je bilo belcev, 6,6 % črne ali afriško-ameriške rase in 2,4 % azijske rase; 92,4 % jih je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG 0-1, 7,6 % pa ECOG 2. Randomizacija je bila stratificirana glede na izhodiščno vrednost laktat dehidrogenaze (LDH  $\leq 260$  IU/l ali  $> 260$  IU/l), prisotnost jetrnih metastaz (da ali ne), oceno stanja zmogljivosti ECOG (0-1 ali 2) in vključenost antiandrogenov v najboljšo standardno oskrbo bolnika v času randomizacije (da ali ne). V času randomizacije so vsi bolniki (100,0 %) predhodno že prejeli najmanj en režim kemoterapije s taksanom, 41,2 % bolnikov je predhodno prejelo dva taka režima; 97,1 % bolnikov je predhodno prejelo docetaksel in 38,0 % bolnikov je predhodno prejelo kabazitaksel. V času randomizacije je 51,3 % bolnikov predhodno že prejelo en antiandrogen, 41,0 % je prejelo dva in 7,7 % bolnikov je predhodno prejelo 3 ali več antiandrogenov. V času randomiziranega zdravljenja je najmanj en antiandrogen prejelo 52,6 % bolnikov v skupini z zdravilom Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo in 67,8 % bolnikov v skupini, ki je prejela samo najboljšo standardno oskrbo.

Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji VISION so prikazani v preglednici 3 in na slikah 1 in 2. Končni analizi OS in rPFS sta bili odvisni od dogodkov, izvedli pa so ju po tem, ko je prišlo do 530 smrti oziroma 347 dogodkov.

**Preglednica 3 Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji VISION**

Parametri učinkovitosti	Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo	Najboljša standardna oskrba
<b>Enakovredna primarna cilja opazovanja za oceno učinkovitosti</b>		
<b>Celokupno preživetje (OS - overall survival)<sup>a</sup></b>	N=551	N=280
smrti, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
mediana vrednost, meseci (95-odstotni IZ) <sup>b</sup>	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) <sup>c</sup>	0,62 (0,52; 0,74)	
vrednost p <sup>d</sup>	<0,001	
<b>Radiografsko izmerjeno preživetje brez napredovanja boleznih (rPFS - radiographic progression-free survival)<sup>e,f</sup></b>	N=385	N=196
dogodki (napredovanje boleznih ali smrt), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
radiografsko izmerjeno napredovanje boleznih, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
smrti, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
mediana vrednost, meseci (99,2-odstotni IZ) <sup>b</sup>	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
razmerje ogroženosti (99,2-odstotni IZ) <sup>c</sup>	0,40 (0,29; 0,57)	
vrednost p <sup>d</sup>	<0,001	
<b>Sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti</b>		
<b>Čas do prvega simptomatskega skeletnega dogodka (SSE - symptomatic skeletal event)<sup>f</sup></b>	N=385	N=196
dogodki (simptomatski skeletni dogodek ali smrt), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
simptomatski skeletni dogodek, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
smrti, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
mediana vrednost, meseci (95-odstotni IZ) <sup>b</sup>	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) <sup>c</sup>	0,50 (0,40; 0,62)	
vrednost p <sup>g</sup>	<0,001	
<b>Najboljši dosežen skupen odziv (BOR - best overall response)</b>		
bolniki z merljivo boleznijo ob izhodišču	N=319	N=120
popolni odziv ( <i>complete response</i> , CR), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
delni odziv ( <i>partial response</i> , PR), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
<b>Stopnja celokupnega odziva (ORR - overall response rate)<sup>h,i</sup></b>	95 (29,8 %)	2 (1,7 %)
vrednost p <sup>j</sup>	<0,001	
<b>Trajanje odziva (DOR - duration of response)<sup>h</sup></b>		
mediana vrednost, meseci (95-odstotni IZ) <sup>b</sup>	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NMO; NMO) <sup>k</sup>

BSoC – najboljša standardna oskrba (BSoC - best standard of care); IZ – interval zaupanja; NMO – ni mogoče oceniti; BICR – slepa neodvisna centralna presoja (blinded independent central review); PCWG3 – delovna skupina za raka prostate 3 (Prostate Cancer Working Group 3); RECIST – kriteriji za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

<sup>a</sup> analiza na osnovi podatkov pri vseh randomiziranih bolnikih z namenom zdravljenja (ITT - intent-to-treat)

<sup>b</sup> na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene

<sup>c</sup> razmerje ogroženosti na osnovi stratificiranega Coxovega modela sorazmernostnih tveganj; razmerje ogroženosti <1 govori v prid uporabi zdravila Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo

<sup>d</sup> stratificiran log-rank test za enostransko vrednost p

<sup>e</sup> BICR na osnovi kriterijev PCWG3. Primarna analiza rPFS je vključevala cenzuriranje podatkov bolnikov, pri katerih je tik pred napredovanjem boleznih ali smrtjo  $\geq 2$ -krat zaporedoma prišlo do opustitve pregleda za oceno tumorja. Rezultati rPFS s cenzuriranjem podatkov ali brez cenzuriranja zaradi opustitve pregleda so bili podobni.

<sup>f</sup> analiza na osnovi populacije ITT pri vseh bolnikih, ki so bili randomizirani 5. maja 2019 ali po tem datumu, s katerim so uvedli ukrepe za zmanjšanje obsega predčasne prekinitve sodelovanja v skupini, v kateri so bolniki prejeli samo BSoC

<sup>g</sup> stratificiran log-rank test za dvostransko vrednost p

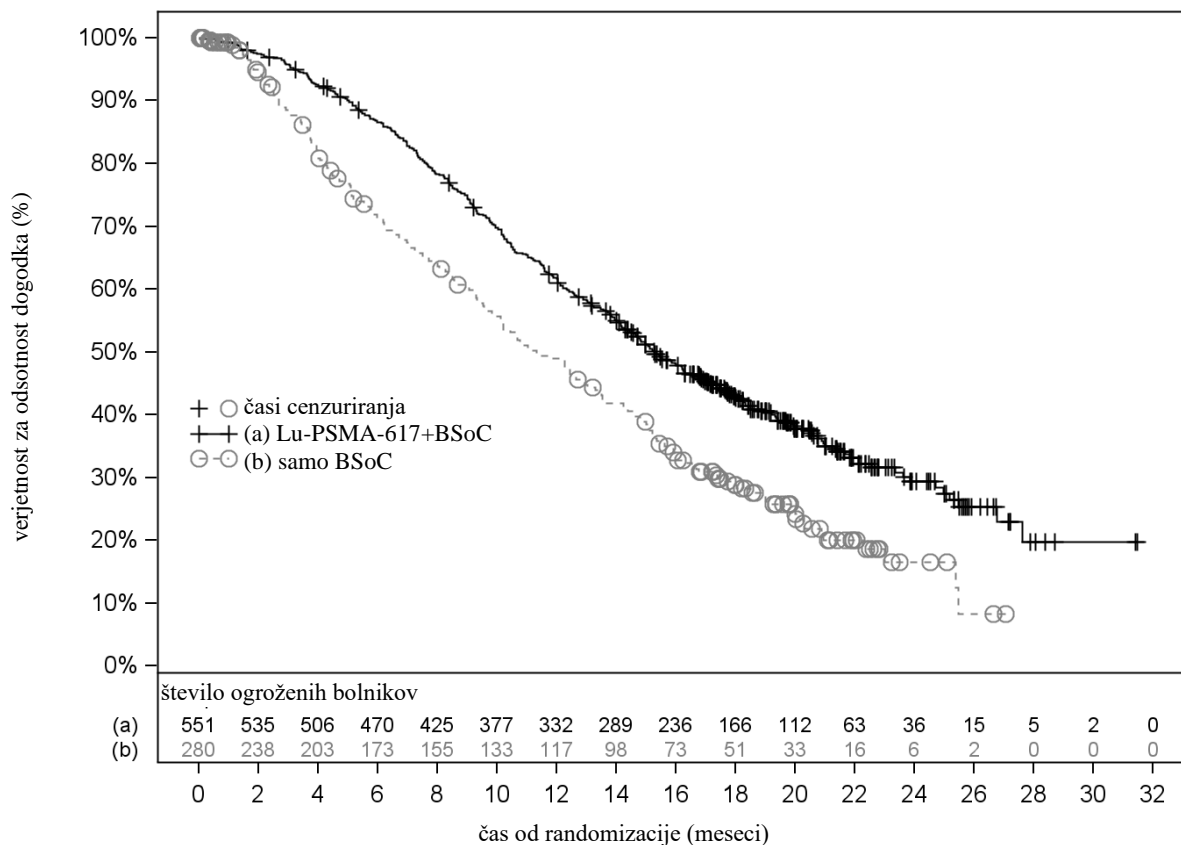
<sup>h</sup> BICR na osnovi kriterijev RECIST v1.1

<sup>i</sup> ORR (stopnja celokupnega odziva): CR (popolni odziv) +PR (delni odziv), pri čemer za CR in PR velja potrjen odziv

<sup>j</sup> stratificiran Waldov test hi- kvadrat za dvostransko vrednost p

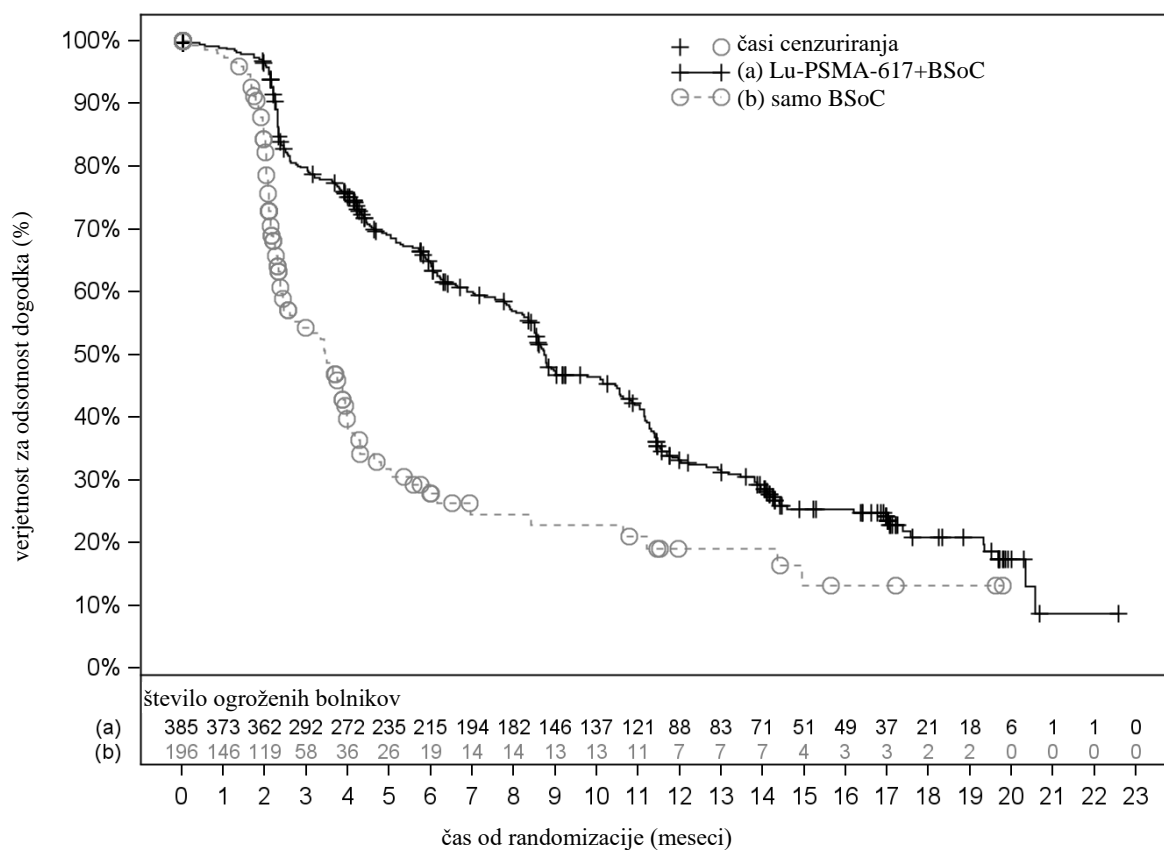
<sup>k</sup> izračun medianega trajanja odziva (DOR – duration of response) v skupini s samo BSoC ni zanesljiv, ker je samo pri enem od dveh bolnikov z odzivom prišlo do radiografsko opredeljenega napredovanja boleznih po kriterijih RECIST v1.1 ali smrti

**Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji VISION**



stratificiran log-rank test in stratificiran Coxov model s stratifikacijo glede na podatke, pridobljene s tehnologijo interaktivnega odzivnika (IRT - Interactive Response Technology) glede na vrednost laktat dehidrogenaze, prisotnost jetrnih metastaz, oceno ECOG in vključenost antiandrogena v BSoC bolnika v času randomizacije  
 n/N: število dogodkov/število bolnikov v študijski skupini

**Slika 2 Kaplan-Meierjevi krivulji radiografsko izmerjenega preživetja brez napredovanja bolezni (rPFS) na osnovi slepe neodvisne centralne presoje (BICR) v študiji VISION**



stratificiran log rank test in stratificiran Coxov model s stratifikacijo glede na podatke, pridobljene s tehnologijo interaktivnega odzivnika (IRT - Interactive Response Technology) glede na vrednost laktat dehidrogenaze, prisotnost jetrnih metastaz, oceno ECOG in vključenost antiandrogena v BSoC bolnika v času randomizacije n/N: število dogodkov/število bolnikov v študijski skupini

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pluvicto za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju raka prostate z izražanjem PSMA (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana so opredelili pri 30 bolnikih v podštudiji študije VISION faze III.

### Absorpcija

Zdravilo Pluvicto se aplicira intravensko in je takoj ter popolnoma biološko razpoložljivo.

Geometrično povprečje izpostavljenosti lutecijevemu ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetanu v krvi (površina pod krivuljo [ $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ]) pri priporočenem odmerjanju je 52,3 ng.h/ml (geometrično povprečje koeficienta variacije [CV] je 31,4 %). Geometrično povprečje najvišje koncentracije ( $C_{\text{max}}$ ) lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana v krvi je 6,58 ng/ml (koeficient variacije 43,5 %).

### Porazdelitev

Geometrično povprečje volumna porazdelitve ( $V_z$ ) lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana je 123 l (koeficient variacije 78,1 %).

Neoznačen vipivotid tetraksetan in neradioaktivni lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetan se v 60 % do 70 % vežeta na humane proteine v plazmi.

### Privzem v organih

Biološka porazdelitev lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana kaže, da prihaja do privzema prvenstveno v solznih žlezah, žlezah slinavkah, ledvicah, steni sečnega mehurja, jetrih, ter v tankem in debelem črevesu (levem in desnem delu debelega črevesa).

### Izločanje

Geometrično povprečje očistka (CL) lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana je 2,04 l/h (koeficient variacije 31,5 %).

Lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetan se primarno izloča skozi ledvice.

### Razpolovni čas

Zdravilo Pluvicto se izloča z dvoekspontno funkcijo upadanja z geometričnim povprečjem terminalnega razpolovnega časa izločanja ( $t_{1/2}$ ) 41,6 ure (koeficient variacije 68,8 %).

### Biotransformacija

Lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetan se ne presnavlja v jetrih ali ledvicah.

### *In vitro* vrednotenje potenciala za interakcije

#### *Encimi CYP450*

Vipivotid tetraksetan ni substrat encimov citokroma P450 (CYP450) in ne inducira encimov citokroma P450 (CYP) 1A2, 2B6 ali 3A4 ter ne zavira encimov citokroma P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4/5 *in vitro*.



### Prenašalci

Vipivotid tetraksetan ni substrat BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ali OCT2 in ni zaviralec BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ali OCT2 *in vitro*.

### Posebne skupine bolnikov

#### Vpliv starosti in telesne mase

Za naslednje sospremenljivke, ki so jih ocenjevali pri 30 bolnikih v podštudiji študije VISION faze III, niso opažali klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične parametre lutecijevega (<sup>177</sup>Lu) vipivotid tetraksetana: starost (mediana: 67 let; od 52 do 80 let) in telesna masa (mediana: 88,8 kg; od 63,8 do 143,0 kg).

#### Okvara ledvic

Izpostavljenost (AUC) lutecijevemu (<sup>177</sup>Lu) vipivotid tetraksetanu je bila pri bolnikih z blago okvaro ledvic za 20 % večja kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Tudi razpolovni čas pri dozimetriji ledvic je bil pri bolnikih z blago okvaro ledvic daljši kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, in sicer je bil 51 ur v primerjavi s 37 urami. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic je tveganje za toksičnost lahko povečano (glejte poglavje 4.4). Za bolnike z zmerno do hudo okvaro ledvic z izhodiščnim CL<sub>cr</sub> <50 ml/min ali končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih farmakokinetičnih podatkov.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksikoloških učinkov niso opažali niti v študijah farmakološke varnosti in toksičnosti enkratnega odmerka na podganah in pritlikavih prašičkih pri odmerjanju neradioaktivne formulacije, ki je vsebovala neoznačen vipivotid tetraksetan in lutecijev (<sup>175</sup>Lu) vipivotid tetraksetan, niti v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah, ki so jim aplicirali neoznačen vipivotid tetraksetan.

### Kancerogenost in mutagenost

Študij mutagenosti in dolgoročne kancerogenosti z lutecijevim (<sup>175</sup>Lu) vipivotid tetraksetanom niso izvajali, čeprav je sevanje kancerogeno in mutageno.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

očetna kislina  
natrijev acetat  
gentizinska kislina  
natrijev askorbat  
pentetinska kislina  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavjih 4.2 in 12.

### **6.3 Rok uporabnosti**

120 ur (5 dni) od datuma in ure umerjanja

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred ionizirajočim sevanjem (svinčena zaščita).

Radiofarmake je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zatesnjena z aluminijasto zaporko.

Ena viala vsebuje količino raztopine, ki variira od 7,5 ml do 12,5 ml, kar ustreza radioaktivnosti 7400 MBq  $\pm$ 10 % ob datumu in uri apliciranja.

Viala je zaprta v zaščitnem svinčenem vsebniku.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

### Splošna opozorila

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in aplicirati samo pooblaščen osebje v za to namenjenih kliničnih prostorih. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezne licence pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadostil zahtevam glede zaščite pred sevanjem in farmacevtske kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Za navodila glede priprave zdravila pred aplikacijo glejte poglavje 12.

Če je kadarkoli med pripravo tega zdravila ogrožena integriteta svinčenega vsebnika ali viala, zdravila ne smete uporabiti.

Postopke apliciranja je treba izvajati tako, da je tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje izvajalcev postopka čim manjše. Obvezna je uporaba ustrezne opreme za zaščito pred sevanjem.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi izpostavljenosti zunanjemu sevanju ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd. Zato je treba sprejeti varnostne ukrepe za zaščito pred sevanjem v skladu z nacionalnimi predpisi.

Ta pripravek bo verjetno povzročil relativno visoke odmerke sevanja večini bolnikov. Apliciranje zdravila Pluvicto lahko povzroči pomembno nevarnost za okolje. To lahko zadeva ožje družinske člane zdravljenih osebe ali splošno javnost, kar je odvisno od ravni aplicirane aktivnosti. Za preprečevanje kakršnekoli kontaminacije zaradi aktivnosti, ki jo izločijo bolniki, je treba izvajati ustrezne previdnostne ukrepe v skladu z nacionalnimi predpisi.

Lutecij-177 za zdravilo Pluvicto je mogoče pridobiti iz dveh različnih virov stabilnih izotopov (bodisi lutecija-176 ali iterbija-176). Lutecij-177 za zdravilo Pluvicto, pripravljen iz stabilnega izotopa lutecija-176 (carrier added – z dodanim nosilcem), zahteva posebno pozornost pri ravnanju z odpadki zaradi prisotnosti dolgožive metastabilne nečistote lutecija-177 ( $^{177m}\text{Lu}$ ) z razpolovnim časom 160,4 dneva. Lutecij-177 za zdravilo Pluvicto je pripravljen iz iterbija-176 (non-carrier added - brez dodanega nosilca), razen če je na potrdilu o sprostitvi serije zdravila navedeno drugače. Uporabnik mora pred uporabo zdravila Pluvicto preveriti priloženo potrdilo o sprostitvi serije zdravila, da zagotovi ustrezno ravnanje z odpadki.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/22/1703/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

09. december 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

## **11. DOZIMetriJA**

Patofiziološke spremembe, ki jih sproži bolezenski proces, lahko bistveno vplivajo na odmerek sevanja za posamezne organe, ki niso ciljni organi pri zdravljenju. Pri uporabi naslednjih informacij je treba to upoštevati.

Dozimetrične podatke lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana so pridobili pri 29 bolnikih v podštudiji študije VISION faze III za izračun dozimetrije za celo telo in za posamezne organe. V preglednici 4 so navedene povprečne vrednosti in standardni odkloni (SD - standard deviation) ocenjenih absorbiranih odmerkov v posameznih organih pri odraslih bolnikih, ki prejema zdravilo Pluvicto. Organi z najvišjimi absorbiranimi odmerki so solzne žleze in žleze slinavke.

Lutecij-177 doseže največjo globino penetracije v tkivo približno 2 mm, povprečna globina penetracije pa je 0,67 mm.

**Preglednica 4**      **Ocene absorbiranih odmerkov za zdravilo Pluvicto v podštudiji študije VISION**

Organ	Absorbirani odmerek na enoto aktivnosti (mGy/MBq) <sup>a</sup> (N=29)		Izračunan absorbirani odmerek za aplicirani odmerek 7400 MBq (Gy) <sup>a</sup>		Izračunan absorbirani odmerek za 6 x 7400 MBq (44 400 MBq kumulativne radioaktivnosti) (Gy) <sup>a</sup>	
	povprečje	SD	povprečje	SD	povprečje	SD
nadledvični žlezi	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
možgani	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 žolčnika	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
stena srca	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
ledvice	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
solzne žleze	2,1	0,47	15	3,4	92	21
levi del debelega črevesa	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
jetra	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
pljuča	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
požiralnik	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
osteogene celice	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
trebušna slinavka	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
rdeči kostni mozeg	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
danka	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
desni del debelega črevesa	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
žleze slinavke	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
tanko črevo	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
vranica	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
stena želodca	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
testisi	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
timus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
ščitnica	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
celo telo	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
stena sečnega mehurja	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
efektivni odmerek <sup>b</sup>	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv

<sup>a</sup> Ocene absorbiranih odmerkov so pridobili s pomočjo programske opreme OLINDA v2.2. Vrednosti so na osnovi dozimetričnih ocen izračunane povsem natančno in nato zaokrožene na ustrezno število decimalnih mest.

<sup>b</sup> Podatki pridobljeni v skladu s priporočili ICRP Publication 103.

## 12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Uporabnik mora pred uporabo zdravila Pluvicto preveriti potrdilo o sprostitvi serije zdravila, da zagotovi ustrezno ravnanje z odpadki (glejte poglavje 6.6).

Aspiriranje vsebine je treba izvajati v aseptičnih pogojih. Pred odprtjem vial je treba najprej razkužiti zamašek in šele nato raztopino aspirirati skozi zamašek s pomočjo injekcijske brizge za enkratno uporabo z nameščeno ustrezno zaščito za brizge in sterilno iglo za enkratno uporabo ali z odobrenim sistemom za avtomatsko apliciranje.

### Navodila za pripravo

- Pri rokovanju z zdravilom Pluvicto in apliciranju tega zdravila uporabljajte aseptične tehnike in opremo za zaščito pred sevanjem ter po potrebi prijemalke za zmanjšanje izpostavljenosti sevanju.
- Pred apliciranjem vizualno preglejte vsebino vial glede vsebnosti delcev in spremembe barve, pregled opravite pod zaščitnim zaslonom. Če so prisotni delci in/ali je spremenjena barva vsebine vial, vialo zavrzite.
- Raztopine z zdravilom Pluvicto ne injicirajte neposredno v katero koli drugo intravensko raztopino.
- Pred apliciranjem zdravila Pluvicto in takoj po njem preverite količino radioaktivnosti, ki jo prejme bolnik, z ustrezno umerjenim kalibratorjem odmerka.

### Načini intravenskega apliciranja

#### Navodila za apliciranje z injekcijsko brizgo (z uporabo injekcijske črpalke ali brez nje)

- Po razkuževanju zamaška vial, povlecite ustrezen volumen raztopine zdravila Pluvicto za odmerjanje zelene količine radioaktivnosti s pomočjo injekcijske brizge za enkratno uporabo z nameščeno ustrezno zaščito za brizge in sterilno iglo za enkratno uporabo.
- Bolniku aplicirajte zdravilo Pluvicto s počasno intravensko injekcijo, ki traja približno 1 do 10 minut (bodisi z injekcijsko črpalko ali ročno brez injekcijske črpalke) skozi intravenski kateter, ki je napolnjen s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in ga uporabljate samo za apliciranje zdravila Pluvicto bolniku.
- Ko bolnik prejme zeleno količino radioaktivnosti zdravila Pluvicto, izvedite intravensko izpiranje, in sicer je treba bolniku skozi intravenski kateter aplicirati  $\geq 10$  ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

#### Navodila za apliciranje z gravitacijsko metodo (z uporabo infuzijske črpalke ali brez nje)

- V vialo z zdravilom Pluvicto vstavite iglo dolžine 2,5 cm in premera 20 G (kratko iglo) in jo s katetrom priključite na 500 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (ki predstavlja nosilec raztopine zdravila Pluvicto med infundiranjem). Pazite, da se kratka igla ne dotika raztopine zdravila Pluvicto v viali in da kratke igle ne priključite neposredno na kateter, ki je vstavljen bolniku. Sterilna raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ne sme teči v vialo z zdravilom Pluvicto pred začetkom infundiranja. Raztopine z zdravilom Pluvicto ne smete injicirati neposredno v sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
- V vialo z zdravilom Pluvicto vstavite še drugo iglo dolžine 9 cm in premera 18 G (dolgo iglo) in poskrbite, da se dolga igla dotika dna vialo z zdravilom Pluvicto in je stabilno nameščena v tem položaju ves čas infundiranja. Dolgo iglo priključite na kateter, ki je vstavljen bolniku in je napolnjen s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, uporabljate pa ga samo za infundiranje zdravila Pluvicto bolniku.
- Z regulatorjem pretoka ali infuzijsko črpalko nastavite pretok sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje skozi kratko iglo v vialo z zdravilom Pluvicto (po sterilni raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki teče v vialo skozi kratko iglo, se bo prenašala raztopina z zdravilom Pluvicto od vialo do bolnika po intravenskem katetru, ki je priključen na dolgo iglo, kar bo trajalo približno 30 minut).
- Pazite, da bo med infundiranjem nivo gladine raztopine zdravila Pluvicto v viali ves čas enak.
- Ko raven radioaktivnosti ostane stabilna najmanj pet minut, izvlecite dolgo iglo iz vialo in zaprite dotok raztopine natrijevega klorida.
- Po infuziji izvedite intravensko izpiranje, in sicer je treba bolniku skozi intravenski kateter aplicirati  $\geq 10$  ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

#### Navodila za infuzijo iz vialo (skupaj s peristaltično infuzijsko črpalko)

- V vialo z zdravilom Pluvicto vstavite iglo dolžine 2,5 cm in premera 20 G (kratko odzračevalno iglo). Pazite, da se kratka igla ne dotika raztopine zdravila Pluvicto v viali in da kratke igle ne priključite neposredno na kateter, ki je vstavljen bolniku ali priključen na peristaltično infuzijsko črpalko.
- V vialo z zdravilom Pluvicto vstavite še drugo iglo dolžine 9 cm in premera 18 G (dolgo iglo) in poskrbite, da se dolga igla dotika dna vialo z zdravilom Pluvicto in je stabilno nameščena v tem položaju ves čas infundiranja. Dolgo iglo in sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje z ustreznim cevnim sistemom priključite na trosmerni nepovratni ventil.
- En izhod trosmernega nepovratnega ventila priključite na cevni sistem, ki je povezan z vhodnim delom peristaltične infuzijske črpalke po navodilih proizvajalca.
- Odprite trosmerni nepovratni ventil in dovolite, da raztopina zdravila Pluvicto teče v infuzijsko linijo, dokler ne doseže izhoda ventila.
- Intravenski kateter, ki bo vstavljen bolniku, napolnite s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje tako, da odprete trosmerni nepovratni ventil in dovolite dotok sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje do konca katetskega sistema.
- Napolnjen intravenski kateter vstavite bolniku in trosmerni nepovratni ventil nastavite tako, da bo raztopina zdravila Pluvicto v liniji s peristaltično infuzijsko črpalko.
- Za vnos želenega odmerka radioaktivnosti infundirajte ustrezen volumen raztopine zdravila Pluvicto s hitrostjo približno 25 ml/h.
- Po prejemu želenega odmerka radioaktivnosti zdravila Pluvicto ustavite peristaltično infuzijsko črpalko in spremenite nastavev trosmernega nepovratnega ventila tako, da bo peristaltična infuzijska črpalka v liniji s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Vklopite peristaltično infuzijsko črpalko in izvedite intravensko izpiranje, in sicer je treba bolniku skozi intravenski kateter aplicirati  $\geq 10$  ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

## Nadzor kakovosti

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati glede znakov kvarjenja ali kontaminacije. Uporabiti se sme le bistro raztopino brez prisotnih vidnih delcev. Vizualni pregled raztopine je treba opraviti pod zaščitnim zaslonom za zaščito pred sevanjem. Viale se ne sme odpirati.

Če je kadarkoli med pripravo tega zdravila ogrožena integriteta svinčenega vsebnika ali vial, zdravila ne smete uporabiti.

Radioaktivnost v viali je treba pred apliciranjem bolniku izmeriti z ustreznim umerjenim sistemom za merjenje radioaktivnosti in s tem potrditi, da je količina radioaktivnosti, ki je namenjena apliciranju, enaka količini, ki je bila načrtovana za apliciranje ob določenem času.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Pluvicto na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike vodnika za bolnike, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Cilj tega vodnika za bolnike je zmanjšati tveganje nenamerne izpostavljenosti sevanju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Pluvicto na trgu, vodnik za bolnike na voljo bolnikom.

Vodnik za bolnike o zdravilu Pluvicto vsebuje naslednje ključne elemente:

- Kaj je zdravilo Pluvicto in kako deluje
- Opis smernic glede tveganj za:
  - hidracijo
  - tesne stike
  - skrbnike
  - spolne aktivnosti in kontracepcijo
  - uporabo stranišča
  - tuširanje in pranje perila
  - odstranjevanje odpadkov

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### SVINČEN ZAŠČITNI VSEBNIK

#### 1. IME ZDRAVILA

Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje  
lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetan

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 1000 MBq lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana v času umerjanja.  
Volumetrična aktivnost v času umerjanja: 1000 MBq/ml - {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ocetna kislina, natrijev acetat, gentizinska kislina, natrijev askorbat, pentetinska kislina, voda za injicije. Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

1 enodmerna viala

Viala št.: {X}

Prostornina: {Y} ml

Aktivnost v času apliciranja: {Z} MBq - {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred ionizirajočim sevanjem (svinčena zaščita).

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/22/1703/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje  
lutecijev (<sup>177</sup>Lu) vipivotid tetraksetan  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

enoodmerna viala

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

Viala št.: {X}

Prostornina: {Y} ml

Volumetrična aktivnost v času umerjanja: 1000 MBq/ml - {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

Aktivnost v času apliciranja: {Z} MBq - {DD/MM/LLLL uu:mm UTC}

**6. DRUGI PODATKI**



**Proizvajalec**

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.R.L.

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italija



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

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje lutecijev (<sup>177</sup>Lu) vipivotid tetraksetan

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred prejemom zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom specialistom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom specialistom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Pluvicto in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Pluvicto
3. Kako uporabljati zdravilo Pluvicto
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pluvicto
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Pluvicto in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Pluvicto**

Zdravilo Pluvicto vsebuje lutecijev (<sup>177</sup>Lu) vipivotid tetraksetan. To zdravilo je radiofarmak, ki je namenjen samo za zdravljenje bolnikov.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Pluvicto**

Zdravilo Pluvicto uporabljamo za zdravljenje odraslih z napredovalim na kastracijo odpornim rakom prostate, ki se je razširil na druge dele telesa (je metastatski), in so že prejeli druga protitumorska zdravila. Na kastracijo odporen rak prostate je rak prostate (prostata je žleza reproduktivnega sistema pri moških), ki se ne odziva na zdravljenje, s katerim želimo zmanjšati količino moških spolnih hormonov. Zdravilo Pluvicto uporabljamo pri tistih bolnikih, ki imajo na površni celic raka prostate prisotno beljakovino z imenom za prostato specifičen membranski antigen (PSMA).

##### **Kako deluje zdravilo Pluvicto**

Zdravilo Pluvicto se veže na beljakovino PSMA, ki je prisotna na površini celic raka prostate. Ko se zdravilo veže, radioaktivna snov v zdravilu Pluvicto, to je lutecij-177, oddaja sevanje, ki povzroči, da celice raka prostate odmrejo.

Vaš zdravnik bo izvedel preiskave za ugotavljanje, ali je beljakovina PSMA prisotna na površini tumorskih celic. Pozitiven rezultat te preiskave pomeni večjo verjetnost, da se bo rak dobro odzval na zdravljenje z zdravilom Pluvicto.

Uporaba zdravila Pluvicto vključuje izpostavljenost določenim količinam radioaktivnosti. Vaš izbrani zdravnik in zdravnik specialist nuklearne medicine sta presodila, da klinične koristi tega postopka z radiofarmakom pri vas odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

Če imate kakršnakoli vprašanja glede tega, kako zdravilo Pluvicto deluje ali zakaj so vam ga predpisali, se obrnite na zdravnika specialista nuklearne medicine.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Pluvicto**

Natančno upoštevajte navodila zdravnika specialista nuklearne medicine. Ta se lahko razlikujejo od splošnih navodil v tem navodilu za uporabo.

### **Zdravila Pluvicto ne smete prejeti**

- če ste alergični na lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden prejmete zdravilo Pluvicto, obvestite zdravnika specialista nuklearne medicine, če za vas velja karkoli od naslednjega:

- če imate znižano število določenih vrst celic v krvi (rdečih krvnih celic, belih krvnih celic, število nevtrofilcev ali trombocitov)
- če opazate ali ste kdaj prej opazili utrujenost, šibkost, bledico, zadihanost, krvavitve ali podplutbe, ki nastanejo lažje kot običajno, ali krvavitve, ki trajajo dlje kot običajno, ali pogoste okužbe z znaki, kot so zvišana telesna temperatura, mrazenje, vneto grlo ali žrelo ali razjede v ustih (kar so lahko znaki mielosupresije [to je motnja, pri kateri kostni mozeg ne more izdelovati dovolj krvnih celic])
- če imate ali ste imeli kdaj prej težave z ledvicami
- če imate ali ste imeli katerega od drugih rakov ali ste prestali zdravljenje raka, saj zdravilo Pluvicto poveča skupno dolgoročno kumulativno izpostavljenost bolnika sevanju

### **Pred prejmem zdravila Pluvicto:**

- pijte veliko vode, da boste dovolj hidrirani in boste lahko v prvih urah po prejemu zdravila čim pogosteje urinirali

### **Otroci in mladostniki**

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Tega zdravila se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, ki so stari manj kot 18 let, ker za to starostno skupino ni na voljo nobenih podatkov.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri ženskah.

Preden prejmete zdravilo Pluvicto, povejte zdravniku specialistu nuklearne medicine, če ste spolno aktivni, saj tako kot vsi radiofarmaki lahko tudi zdravilo Pluvicto škoduje nerojenemu otroku.

### **Plodnost**

Zdravilo Pluvicto lahko povzroča neplodnost. Pri zdravniku specialistu nuklearne medicine se pozanimajte, kaj lahko to pomeni v vašem primeru, zlasti če želite imeti v prihodnje otroke. Posvetujte se o možnosti shranjevanja sperme pred začetkom zdravljenja.

### **Kontracepcija pri moških**

- 7 dni po prejemu zdravila Pluvicto se odpovejte spolnim aktivnostim.
- Paziti morate, da ne zaplodite otroka in da pri spolnih odnosih uporabljate kondom, kar velja za ves čas zdravljenja z zdravilom Pluvicto in še 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka.
- Takoj obvestite svojega zdravnika specialista nuklearne medicine, če se kadarkoli v tem obdobju zgodi, da zaplodite otroka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi imelo zdravilo Pluvicto vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

### **Zdravilo Pluvicto vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje do 88,75 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 4,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

### **3. Kako uporabljati zdravilo Pluvicto**

Obstajajo strogi zakoni o uporabi in odstranjevanju radiofarmaceutskih zdravil ter ravnanju z njimi. Zdravilo Pluvicto bo uporabljeno samo v posebno nadzorovanih prostorih. S tem radiofarmaceutskim zdravilom bodo rokovale in vam ga dajale samo osebe, usposobljene in kvalificirane za njegovo varno uporabo. Te osebe bodo posebej pozorne na varno uporabo radiofarmaceutskega zdravila in vas bodo sproti obveščale o svojem ravnanju.

#### **Koliko zdravila Pluvicto je treba dati**

Priporočeni režim zdravljenja z zdravilom Pluvicto je 7400 MBq (megabequerel je enota za izražanje radioaktivnosti), kar prejme bolnik približno enkrat na 6 tednov, največ 6 odmerkov.

#### **Apliciranje zdravila Pluvicto in izvajanje postopka**

Zdravilo Pluvicto vam injicirajo neposredno v veno.

#### **Trajanje postopka**

Zdravnik specialist nuklearne medicine vam bo povedal, koliko časa običajno traja postopek.

Če vas zanima, kako dolgo boste prejeli zdravilo Pluvicto, se pogovorite z zdravnikom specialistom nuklearne medicine.

#### **Spremljanje zdravljenja**

Zdravnik specialist nuklearne medicine vas bo napotil na preiskave krvi pred in med zdravljenjem, da bo lahko spremljal vašo bolezen in čimprej odkril morebitne neželene učinke. Na podlagi izvidov se lahko zdravnik specialist nuklearne medicine odloči za odložitev, spremembo ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Pluvicto, če je to potrebno.

#### **Po prejemu zdravila Pluvicto:**

- 2 dni pijte veliko vode, da boste dobro hidrirani in boste čimbolj pogosto urinirali, tako da se bo radiofarmak lahko izločil iz telesa

To zdravilo je radioaktivno, zato boste morali upoštevati spodaj navedena navodila za zmanjšanje izpostavljenosti drugih ljudi sevanju, razen če vam bo zdravnik specialist nuklearne medicine naročil drugače.

#### **Stiki z drugimi osebami v istem gospodinjstvu, z otroki in/ali nosečnicami**

- Omejite tesne stike (na razdalji manj kot 1 meter) z drugimi ljudmi, in sicer:
  - za 2 dni z vsemi ljudmi v istem gospodinjstvu,
  - za 7 dni z otroki in nosečnicami.
- Spite v ločeni spalnici, in sicer:
  - 3 dni spite v drugi spalnici kot vse druge osebe v istem gospodinjstvu,
  - 7 dni v drugi spalnici kot otroci,
  - 15 dni v drugi spalnici kot nosečnice.
- Za 7 dni se odpovejte spolnim aktivnostim.
- Pazite, da ne zaplodite otroka, zato pri spolnih odnosih uporabljajte kondom, kar velja za ves čas zdravljenja z zdravilom Pluvicto in še 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka.

### Uporaba stranišča

2 dni po prejemu zdravila izvajajte posebne previdnostne ukrepe, da ne pride do kontaminacije:

- Pri uporabi stranišča se morate vedno uvesti na školjko.
- Pri uporabi stranišča vsakokrat obvezno uporabite toaletni papir.
- Po uporabi stranišča si vedno dobro umijte roke.
- Vse robčke in/ali ves toaletni papir takoj po uporabi odplaknite v stranišče.
- V stranišče odplaknite vse robčke in vse ostale predmete, ki vsebujejo karkoli iz vašega telesa, na primer kri, urin in blato. Predmete, ki jih ni mogoče odplakniti v stranišče, kot so povoji, je treba odložiti v ločene plastične vrečke za odpadke (v skladu s priporočili pod naslovom "Priporočila za odstranjevanje odpadkov" spodaj).
- Kakršnekoli medicinske pripomočke ali opremo, kot so urinske vrečke, vrečke za kolostomo, nočne posode, vodne šobe ali karkoli, kar bi lahko kontaminirali z vašimi telesnimi tekočinami, je treba takoj izprazniti v stranišče in nato očistiti.

### Tuširanje in perilo

- V obdobju najmanj 7 dni po prejemu zdravila se vsak dan tuširajte.
- Svoje spodnje perilo, pižame, posteljnino in vsa oblačila, ki vsebujejo znoj, kri ali urin, operite ločeno od perila drugih članov gospodinjstva z običajnim programom pranja. Ni vam treba uporabljati belila ali dodatnega izpiranja.

### Skrbniki

2-3 dni po prejemu zdravila:

- Osebe, ki so nepokretne ali imajo omejeno mobilnost, bodo verjetno potrebovale pomoč skrbnika. Priporočljivo je, da skrbnik pri zagotavljanju pomoči v kopalnici nosi rokavice za enkratno uporabo.
- Skrbniki, ki čistijo bruhanje, kri, urin ali blato, morajo nositi plastične rokavice, ki jih je treba nato zavreči v ločeno plastično vrečko za odpadke (v skladu s priporočili pod naslovom "Priporočila za odstranjevanje odpadkov" spodaj).

### Priporočila za odstranjevanje odpadkov

- Vse predmete, ki jih je treba zavreči, zavrzite v ločeno plastično vrečko za odpadke, ki se uporablja samo v ta namen.
- Plastične vrečke za odpadke hranite ločeno od drugih gospodinjskih odpadkov in nedosegljivo otrokom in živalim.
- Član bolnišničnega osebja vam bo povedal, kako in kdaj se znebiti teh vrečk za odpadke.

### Hospitalizacija in nega na urgenci

- Če boste v 7 dneh po prejemu zdravila iz kakršnega koli razloga potrebovali nujno medicinsko pomoč ali boste nepričakovano sprejeti v bolnišnico, morate zdravstvene delavce obvestiti o nazivu, datumu in odmerku vašega radioaktivnega zdravljenja.

### Drugi previdnostni ukrepi

- Zdravnik specialist nuklearne medicine vas bo obvestil, če boste po prejemu tega zdravila morali upoštevati še kakršnekoli druge posebne previdnostne ukrepe. Če imate kakršnakoli vprašanja, se obrnite na zdravnika specialista nuklearne medicine.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila Pluvicto, kot kot bi smeli**

Preveliko odmerjanje ni verjetno, ker boste zdravilo Pluvicto prejeli samo v odmerkih, ki bodo pod natančnim nadzorom zdravnika specialista nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek aplikacije. Če kljub temu pride do prevelikega odmerjanja, boste prejeli ustrezno zdravljenje.

### **Če ste pozabili priti na odmerjanje zdravila Pluvicto**

Če ne uspete priti k zdravniku na prejem zdravila Pluvicto, čimprej pokličite zdravnika specialista nuklearne medicine, da se boste dogovorili za nov datum.

Če imate kakršnakoli dodatna vprašanja o uporabi zdravila Pluvicto, se posvetujte z zdravnikom specialistom nuklearne medicine, ki nadzoruje postopek.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni**

Če pride do katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika specialista nuklearne medicine.**

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb

- utrujenost, šibkost, bledica ali zadihanost (kar so lahko znaki znižanega števila rdečih krvnih celic [*anemija*])
- krvavitve ali podplutbe, ki nastanejo lažje kot običajno, ali krvavitve, ki trajajo dlje kot običajno (kar so lahko znaki znižanega števila trombocitov [*trombocitopenija*])
- pogoste okužbe z znaki, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali žrelo ali razjede v ustih (kar so lahko znaki znižanega števila belih krvnih celic [*levkopenija, limfopenija*])

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- odvajanje urina manj pogosto ali v precej manjših količinah kot običajno (to je lahko znak motenj delovanja ledvic [*akutna okvara ledvic*])
- utrujenost, šibkost, bledica, zadihanost, krvavitve ali podplutbe, ki nastanejo lažje kot običajno, ali krvavitve, ki trajajo dlje kot običajno, ali pogoste okužbe z znaki, kot so zvišana telesna temperatura, mraženje, vneto grlo ali žrelo ali razjede v ustih (kar so lahko znaki znižanega števila vseh krvnih celic [*pancitopenija*])

##### **Drugi možni neželeni učinki**

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo spodaj naštet. Če kateri od njih postane močno izražen, prosimo obvestite zdravnika specialista nuklearne medicine.

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb

- utrujenost (*izčrpanost*)
- suha usta
- navzea (občutek siljenja na bruhanje)
- izguba apetita
- spremembe odvajanja blata (zaprtje ali diareja)
- bruhanje
- pogosto uriniranje z bolečinami ali pekočim občutkom (*okužba sečil*)
- bolečine v trebuhu
- hujšanje

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- otekanje rok, gležnjev ali stopal (*periferni edemi*)
- omotičnost
- glavobol
- motnje okušanja (*disgevzija*)
- zvišana telesna temperatura (*vročina*)
- suhe oči
- omotičnost z občutkom vrtenja (*vrtoглаvica*)

##### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom specialistom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Pluvicto

Tega zdravila vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila v ustreznih prostorih bo poskrbel specialist. Radiofarmake bodo shranjevali v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Naslednje informacije so namenjene samo specialistom:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred ionizirajočim sevanjem (svinčena zaščita).
- Zdravila Pluvicto ne smete uporabljati po datumu in uri izteka roka uporabnosti, ki sta navedena na nalepkah na svinčenem zaščitnem vsebniku in viali poleg oznake EXP.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Pluvicto

- Učinkovina je lutecijev ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetan. En mililiter raztopine vsebuje 1000 MBq lutecijevega ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotid tetraksetana ob datumu in uri umerjanja.
- Druge sestavine so: očetna kislina, natrijev acetat, gentizinska kislina, natrijev askorbat, pentetinska kislina, voda za injekcije (glejte "Zdravilo Pluvicto vsebuje natrij" v poglavju 2).

### Izgled zdravila Pluvicto in vsebina pakiranja

Zdravilo Pluvicto je bistra, brezbarvna do nekoliko rumena raztopina, ki je na voljo v viali iz prozornega brezbarvnega stekla tipa I, zaprti z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zatesnjeni z aluminijasto zaporko.

Ena viala vsebuje količino raztopine, ki variira od 7,5 ml do 12,5 ml, kar ustreza radioaktivnosti 7400 MBq  $\pm$ 10 % ob datumu in uri apliciranja.

Viala je zaprta v zaščitnem svinčenem vsebniku.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

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



Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Pluvicto je na voljo kot ločen dokument v pakiranju zdravila, njegov cilj pa je zdravstvenim delavcem ponuditi druge dodatne znanstvene in praktične informacije o aplikaciji in uporabi tega radiofarmaka.

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.