

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pluvicto 1 000 MBq/ml инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml разтвор съдържа 1 000 MBq лутециев (¹⁷⁷Lu) випивотид тетраксетан (lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan) към датата и часа на калибриране.

Общото количество радиоактивност на едnodозов флакон е 7 400 MBq ± 10% към датата и часа на приложението. Като се има предвид фиксираната активност на обем, 1 000 MBq/ml, към датата и часа на калибриране, обемът на разтвора във флакона може да бъде в диапазон от 7,5 ml до 12,5 ml, за да се осигури необходимото количество радиоактивност към датата и часа на приложението.

Физични характеристики

Лутеций-177 се разпада до стабилен хафний-177 с физически полуживот 6,647 дни чрез излъчване на бета-минус радиация с максимална енергия 0,498 MeV (79%) и фотонна радиация (γ) 0,208 MeV (11%) и 0,113 MeV (6,4%).

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml разтвор съдържа до 0,312 mmol (7,1 mg) натрий. Всеки флакон съдържа до 88,75 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор, рН: 4,5 до 7,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Pluvicto в комбинация с андроген-депривационна терапия (ADT) със или без инхибиране на андроген-рецепторния (AR) път е показан за лечение на възрастни пациенти с прогресивен, положителен за простатно-специфичен мембранен антиген (PSMA), резистентен на кастрация метастатичен рак на простатата (mCRPC), които са лекувани чрез инхибиране на AR пътя и химиотерапия, базирана на таксани (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Важни указания, свързани с безопасността

Pluvicto трябва да се прилага само от лица, упълномощени да боравят с радиофармацевтици, в предназначени за целта клинични условия (вж. точка 6.6) и след оценка на пациента от квалифициран лекар.

Радиофармацевтиците, включително Pluvicto, трябва да се използват от или под контрола на квалифицирани, специално обучени медицински специалисти с опит в безопасното използване и боравене с радиофармацевтици, чийто опит и обучение са одобрени от съответната държавна агенция, упълномощена да лицензира използването на радиофармацевтици.

Идентифициране на пациента

Пациентите трябва да бъдат идентифицирани за лечение чрез образно изследване за PSMA.

Дозировка

Препоръчителният режим на лечение с Pluvicto е 7 400 MBq интравенозно на всеки 6 седмици (± 1 седмица) до общо 6 дози, освен ако има прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Медицинската кастрация с аналог на гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH) трябва да бъде продължена по време на лечението при пациенти, които не са хирургично кастрирани.

Проследяване на лечението

Преди започване на лечението и по време на лечението с Pluvicto трябва да се извършват лабораторни изследвания. Може да се наложи коригиране на дозата въз основа на резултатите от изследванията (вж. Таблица 1).

- Хематология (хемоглобин, брой левкоцити, абсолютен брой неутрофили, брой тромбоцити)
- Бъбречна функция (серумен креатинин, изчислен креатининов клирънс [CLCr])
- Чернодробна функция (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, алкална фосфатаза, серумен албумин в кръвта, общ билирубин в кръвта)

Коригиране на дозата при нежелани реакции

Препоръчителните корекции на дозата Pluvicto при нежелани реакции са представени в Таблица 1. Овлабяването на тежки или непоносими нежелани реакции може да наложи временно прекъсване на лечението (удължаване на дозовия интервал с 4 седмици - от 6 седмици на 10 седмици), намаляване на дозата или окончателно прекратяване на лечението с Pluvicto. Ако отлагането на лечението поради нежелана реакция продължава >4 седмици, лечението с Pluvicto трябва да се прекрати. Дозата Pluvicto може да се намали еднократно с 20%; дозата не трябва да се повишава отново. Ако пациентът има и други нежелани реакции, които изискват допълнително намаляване на дозата, лечението с Pluvicto трябва да се прекрати.

Таблица 1 Препоръчително коригиране на дозата Pluvicto при нежелани реакции

Нежелана реакция	Тежест ^a	Коригиране на дозата
Сухота в устата	Степен 3	Намалете дозата Pluvicto с 20%.
Стомашно-чревна токсичност	Степен ≥ 3 (не се повлиява от медицинска интервенция)	Прекъснете лечението с Pluvicto до подобрене до степен 2 или до изходно ниво. Намалете дозата Pluvicto с 20%.
Анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, панцитопения	Степен 2	Прекъснете лечението с Pluvicto до подобрене до степен 1 или до изходно ниво. Приложете подходящо лечение. Употребата на растежни фактори е позволена, но трябва да се прекрати веднага след подобрене до степен 1 или до изходно ниво. Препоръчва се да се проверяват нивата на желязо, В12 и фолати в кръвта и да се приложат добавки. Може да се приложи кръвопреливане, ако е клинично показано.
	Степен ≥ 3	Прекъснете лечението с Pluvicto до подобрене до степен 1 или до изходно ниво. Намалете дозата Pluvicto с 20%.
Бъбречна токсичност	Дефинирана като: <ul style="list-style-type: none"> Потвърдено повишаване на серумния креатинин (степен ≥ 2) Потвърден CLcr < 50 ml/min; изчислен по формулата на Cockcroft-Gault с действителното телесно тегло 	Прекъснете лечението с Pluvicto до подобрене.
	Дефинирана като: <ul style="list-style-type: none"> Потвърдено повишаване на серумния креатинин $\geq 40\%$ от изходното ниво и <ul style="list-style-type: none"> Потвърдено понижаване на CLcr с $> 40\%$ от изходното ниво; изчислен по формулата на Cockcroft-Gault с действителното телесно тегло 	Прекъснете лечението с Pluvicto до подобрене или до възстановяване до изходното ниво. Намалете дозата Pluvicto с 20%.
	Повтаряща се бъбречна токсичност (степен ≥ 3)	Спрете окончателно Pluvicto.

Компресия на гръбначния мозък	Всяка	Прекъснете лечението с Pluvicto, докато компресията бъде подходящо лекувана и всички неврологични последици са стабилизиращи, и функционалното състояние по ECOG се стабилизира.
Фрактури на големите кости	Всяка	Прекъснете лечението с Pluvicto, докато фрактурата е подходящо стабилизирана/лекувана и функционалното състояние по ECOG се стабилизира.
Умора	Степен ≥ 3	Прекъснете лечението с Pluvicto до подобрене до степен 2 или до изходно ниво.
Електролитни или метаболитни отклонения	Степен ≥ 2	Прекъснете лечението с Pluvicto до подобрене до степен 1 или до изходно ниво.
Нехематологична токсичност (клинично значима, когато не е посочено друго)	Степен ≥ 2	Прекъснете лечението с Pluvicto до подобрене до степен 1 или до изходно ниво.
Повишаване на AST или ALT	AST или ALT > 5 пъти ГГН при липса на метастази в черния дроб	Спрете окончателно Pluvicto.
<p>Съкращения: CLcr – креатининов клирънс; ECOG – Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group); AST – аспартатаминотрансфераза; ALT – аланинаминотрансфераза; ГГН – горна граница на нормата.</p> <p>Степен, съгласно настоящите общи терминологични критерии за нежелани реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).</p> <p>^a Същите прагове са приложими и за стойностите на изходно ниво към момента на започване на лечение с Pluvicto.</p>		

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години или повече.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека до умерено тежка степен на бъбречно увреждане с изходно ниво на CLcr ≥ 50 ml/min по Cockcroft-Gault. Не се препоръчва лечение с Pluvicto при пациенти с умерено тежка до тежка степен на бъбречно увреждане с CLcr < 50 ml/min на изходно ниво или с терминална бъбречна недостатъчност, тъй като фармакокинетичният профил и безопасността на Pluvicto не са проучени при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Pluvicto не е проучен при пациенти с умерено тежка до тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Pluvicto в педиатричната популация за показанието лечение на рак на простатата, експресиращ PSMA.

Начин на приложение

Pluvicto е готов за употреба инжекционен/инфузионен разтвор само за еднократно приложение.

Указания за приложение

Препоръчителната доза Pluvicto може да се приложи интравенозно като инжекция, като се използва спринцовка за еднократна употреба, снабдена със защитен екран за спринцовка (със или без перфузор), като инфузия с използване на гравитационния метод (със или без инфузионна помпа), или като инфузия с използване на флакона (с перисталтична инфузионна помпа).

Намалена доза Pluvicto трябва да се прилага чрез метода със спринцовка (със или без перфузор) или чрез метода с флакона (с перисталтична инфузионна помпа). За приложение на намалена доза Pluvicto не се препоръчва използване на гравитационния метод, тъй като това може да доведе до прилагане на неправилен обем Pluvicto, ако дозата не е коригирана преди приложение.

Преди приложение промийте интравенозния катетър, който се използва единствено за приложение на Pluvicto, с ≥ 10 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се осигури проходимост и да се сведе до минимум рискът от екстравазация. Случаите на екстравазация трябва да се лекуват съгласно указанията на здравното заведение. Пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат добре хидратирани и да уринират често преди и след приложение на Pluvicto (вж. точка 4.4).

За указания относно метода на приготвяне и интравенозния метод на приложение вижте точка 12.

За подготовка на пациента вижте точка 4.4.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Индивидуална обосновка на съотношението полза/риск

За всеки пациент експозицията на радиация трябва да е обоснована от вероятната полза. Приложената радиоактивност във всеки случай трябва да бъде толкова ниска, колкото е най-разумно за получаването на необходимия терапевтичен ефект.

Риск от експозиция на радиация

Pluvicto допринася за обща продължителна кумулативна експозиция на радиация на пациента. Продължителната кумулативна експозиция на радиация се свързва с повишен риск от рак.

Експозицията на радиация на пациентите, медицинския персонал и на хората, с които пациентът контактува в домакинството, трябва да бъдат сведени до минимум по време на и след лечение с Pluvicto в съответствие с одобрените добри практики на здравното заведение за радиационна безопасност, процедури за лечение на пациента и указания към пациента за последваща защита от радиация вкъщи.

Подготовка на пациента

Пациентите трябва да бъдат насърчавани да увеличат приема на течности и приканвани да уринират колкото може по-често, за да се намали радиацията в пикочния мехур, особено след висока активност, напр. при радионуклидна терапия.

След процедурата

Преди пациентът да бъде изписан, лекарят по нуклеарна медицина или медицинският специалист трябва да разясни необходимите предпазни мерки за радиационна защита, които пациентът трябва да спазва, за да се сведе до минимум експозицията на радиация на други хора.

След всяко приложение на Pluvicto може да се имат предвид следните общи препоръки за пациентите заедно с националните, местните и на здравното заведение процедури и регламенти.

- Да ограничат близкия контакт (по-малко от 1 метър) с други хора в домакинството за 2 дни или за 7 дни с деца и бременни жени.
- Да се въздържат от сексуална активност за 7 дни.
- Да спят в самостоятелна спалня, отделно от другите хора в домакинството, за 3 дни, отделно от деца за 7 дни или от бременни жени за 15 дни.

Миелосупресия

В проучването VISION миелосупресия, включително случаи с летален изход, възниква по-често при пациенти, които получават Pluvicto плюс най-добрия стандарт за лечение (BSoC) в сравнение с пациенти, които получават само BSoC (вж. точка 4.8).

Преди и по време на лечението с Pluvicto трябва да се провеждат хематологични лабораторни изследвания, включващи хемоглобин, брой левкоцити, абсолютен брой на неутрофилите и брой на тромбоцитите. Pluvicto трябва временно да се спре, да се намали дозата или окончателно да се преустанови, а пациентите да бъдат подходящо клинично лекувани, въз основа на тежестта на миелосупресията (вж. точка 4.2).

Бъбречна токсичност

В проучването VISION бъбречна токсичност възниква по-често при пациенти, които получават Pluvicto плюс BSoC в сравнение с пациенти, които получават само BSoC (вж. точка 4.8).

Преди и след приложение на Pluvicto, пациентите трябва да бъдат насърчавани да увеличат приема на течности и приканвани да уринират колкото може по-често, особено след висока активност, напр. при радионуклидна терапия. Лабораторни изследвания на бъбречната функция, включващи серумен креатинин и изчислен CL_{cr}, трябва да се извършват преди и по време на лечението с Pluvicto. Pluvicto трябва временно да се спре, да се намали дозата или окончателно да се преустанови въз основа на тежестта на бъбречната токсичност (вж. точка 4.2).

Бъбречно/чернодробно увреждане

Изисква се внимателна преценка на съотношението полза/риск при тези пациенти, тъй като е възможна повишена експозиция на радиация.

Очаква се експозицията (AUC) на лутециев (¹⁷⁷Lu) вивопотид тетраксетан да се увеличава в зависимост от степента на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Пациенти с лека или умерено тежка степен на бъбречно увреждане може да са изложени на по-висок риск от токсичност. Бъбречната функция и нежеланите реакции трябва да бъдат проследявани често при пациенти с лека до умерено тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Не се препоръчва лечение с Pluvicto при пациенти с умерено тежка до тежка степен на бъбречно увреждане с CL_{cr} <50 ml/min на изходно ниво или с терминална бъбречна недостатъчност.

Фертилитет

Радиацията от лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан може потенциално да има токсични ефекти върху мъжките полови жлези и сперматогенезата. Препоръчителната кумулативна доза Pluvicto 44 400 MBq води до абсорбирана доза радиация в тестисите в диапазон, при който Pluvicto може да доведе до безплодие. Препоръчва се генетична консултация, ако пациентът желае да има деца след лечението. При пациентите от мъжки пол като вариант може да се обсъди криопрезервация на сперма преди лечението (вж. точка 4.6).

Контрацепция при мъже

Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат съветвани да не създават дете и да използват презерватив по време на полов акт по време на лечението с Pluvicto и за 14 седмици след последната доза (вж. точка 4.6).

Специални предупреждения

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа до 3,9 mmol (88,75 mg) натрий на флакон, които са еквивалентни на 4,4% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

За предпазни мерки по отношение опасността за околната среда вижте точка 6.б.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже

Поради потенциалните ефекти върху сперматогенезата, свързани с радиацията от лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан, на пациентите от мъжки пол се препоръчва да не създават дете и да използват презерватив при полов акт по време на лечението с Pluvicto и за 14 седмици след последната доза (вж. точка 4.4).

Бременност

Pluvicto не е предназначен за употреба при жени. Не са провеждани проучвания при животни с лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан, за да се оцени ефектът върху репродукцията при жени и ембриофеталното развитие. Въпреки това всички радиофармацевтици, включително Pluvicto, имат потенциал да причинят увреждане на фетуса, когато се прилагат при бременни жени.

Кърмене

Pluvicto не е предназначен за употреба при жени. Липсват данни за наличието на лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан в кърмата или за неговите ефекти върху кърменото новородено/кърмачето или върху лактацията.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за установяване на ефектите на лутециев (^{177}Lu) випивотид тетракетан върху фертилитета. Радиацията от лутециев (^{177}Lu) випивотид тетракетан може потенциално да има токсични ефекти върху мъжките полови жлези и сперматогенезата. Препоръчителната кумулативна доза Pluvicto 44 400 MBq води до абсорбирана доза радиация в тестисите в диапазон, при който Pluvicto може да доведе до безплодие. Препоръчва се генетична консултация, ако пациентът желае да има деца след лечението. При пациентите от мъжки пол като вариант може да се обсъди криопрезервация на сперма преди лечението (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pluvicto може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Ако не е посочено друго, честотата на изброените нежелани реакции се базира на данни от проучването VISION, в което 529 пациенти са получили поне една доза 7 400 MBq (медианата на броя дози е пет).

Най-честите нежелани реакции включват: умора (43,1%), сухота в устата (39,3%), гадене (35,3%), анемия (31,8%), намален апетит (21,2%) и констипация (20,2%). Най-честите нежелани реакции степен 3 до 4 включват: анемия (12,9%), тромбоцитопения (7,9%), лимфопения (7,8%) и умора (5,9%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции (Таблица 2) са изброени според системно-органен клас по MedDRA. Във всеки системно-органен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като първи са най-честите реакции. Освен това съответната категория по честота на всяка нежелана реакция се основава на следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 2 Нежелани реакции, които възникват с по-висока честота при пациенти, получаващи Pluvicto плюс BSoC в сравнение със само BSoC във VISION^a

Системо-органен клас Нежелана реакция	Категория по честота	Всички степен n(%)	Степен 3 до 4 ^b n (%)
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Много чести	168 (31,8)	68 (12,9)
Тромбоцитопения	Много чести	91 (17,2)	42 (7,9)
Левкопения ^b	Много чести	83 (15,7)	22 (4,2)
Лимфопения	Много чести	75 (14,2)	41 (7,8)
Панцитопения ^c	Чести	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Нарушения на нервната система			
Замаяност	Чести	44 (8,3)	5 (0,9)
Главоболие	Чести	37 (7,0)	4 (0,8)
Дисгеузия ^d	Чести	37 (7,0)	0 (0,0)
Нарушения на очите			
Сухо око	Чести	16 (3,0)	0 (0,0)

Нарушения на ухото и лабиринта			
Вертиго	Чести	11 (2,1)	0 (0,0)
Стомашно-чревни нарушения			
Сухота в устата ^с	Много чести	208 (39,3)	0 (0,0)
Гадене	Много чести	187 (35,3)	7 (1,3)
Констипация	Много чести	107 (20,2)	6 (1,1)
Повръщане ^ж	Много чести	101 (19,1)	5 (0,9)
Диария	Много чести	100 (18,9)	4 (0,8)
Болка в корема ^з	Много чести	59 (11,2)	6 (1,1)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Инфекция на пикочните пътища ^и	Много чести	61 (11,5)	20 (3,8)
Остро бъбречно увреждане ^й	Чести	45 (8,5)	17 (3,2)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора	Много чести	228 (43,1)	31 (5,9)
Намален апетит	Много чести	112 (21,2)	10 (1,9)
Понижаване на телесното тегло	Много чести	57 (10,8)	2 (0,4)
Периферен оток ^к	Чести	52 (9,8)	2 (0,4)
Пирексия	Чести	36 (6,8)	2 (0,4)
Съкращения: BSoC - най-добър стандарт за лечение			
^а Общи терминологични критерии за нежелани събития на националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) версия 5.0.			
^б Включва само нежелани реакции степен 3 до 4 с изключение на панцитопения. Съобщена е панцитопения степен 5 (с летален изход) при 2 ^{-ма} пациенти, които са получавали Pluvicto плюс BSoC.			
^в Левкопения включва левкопения и неутропения.			
^г Панцитопения включва панцитопения и бицитопения.			
^д Дисгеузия включва дисгеузия и нарушение на вкуса.			
^с Сухота в устата включва сухота в устата, аптиализъм и сухо гърло.			
^ж Повръщане включва повръщане и гадене.			
^з Болка в корема включва болка в корема, болка в горната част на корема, коремен дискомфорт, болка в долната част на корема, чувствителност на корема и стомашно-чревна болка.			
^и Инфекция на пикочните пътища включва инфекция на пикочните пътища, цистит и бактериален цистит.			
^й Остро бъбречно увреждане включва повишен креатинин в кръвта, остро бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност и повишена урея в кръвта.			
^к Периферен оток включва периферен оток, задръжка на течности и претоварване с течности.			

Описание на избрани нежелани реакции

Миелосупресия

В проучването VISION миелосупресия възниква по-често при пациенти, които получават Pluvicto плюс BSoC в сравнение с пациенти, които получават само BSoC (всички степени/степен ≥ 3): анемия (31,8%/12,9%) спрямо (13,2%/4,9%); тромбоцитопения (17,2%/7,9%) спрямо (4,4%/1,0%); левкопения (12,5%/2,5%) спрямо (2,0%/0,5%); лимфопения (14,2%/7,8%) спрямо (3,9%/0,5%); неутропения (8,5%/3,4%) спрямо (1,5%/0,5%); панцитопения (1,5%/1,1%) спрямо (0%/0%), включително две събития на панцитопения с летален изход при пациенти, получавали Pluvicto плюс BSoC; и бицитопения (0,2%/0,2%) спрямо (0%/0%).

Нежеланите реакции на миелосупресия, водещи до окончателно прекратяване на лечението при $\geq 0,5\%$ от пациентите, които получават Pluvicto плюс BSoC, включват: анемия (2,8%), тромбоцитопения (2,8%), левкопения (1,3%), неутропения (0,8%) и панцитопения (0,6%).
Нежеланите реакции на миелосупресия, водещи до прекъсване на лечението/намаляване на дозата при $\geq 0,5\%$ от пациентите, които получават Pluvicto плюс BSoC, включват: анемия (5,1%/1,3%), тромбоцитопения (3,6%/1,9%), левкопения (1,5%/0,6%) и неутропения (0,8%/0,6%).

Бъбречна токсичност

В проучването VISION бъбречна токсичност възниква по-често при пациенти, които получават Pluvicto плюс BSoC в сравнение с пациенти, които получават само BSoC (всички степени/степен 3 до 4): повишаване на креатинина в кръвта (5,3%/0,2%) спрямо (2,4%/0,5%); остро бъбречно увреждане (3,6%/3,0%) спрямо (3,9%/2,4%); бъбречна недостатъчност (0,2%/0%) спрямо (0%/0%) и повишена урея в кръвта (0,2%/0%) спрямо (0%/0%).

Нежеланите реакции, свързани с бъбречната функция, водещи до окончателно прекратяване на лечението при $\geq 0,2\%$ от пациентите, които получават Pluvicto плюс BSoC, включват: повишаване на креатинина в кръвта (0,2%). Нежеланите реакции, свързани с бъбречната функция, водещи до прекъсване на лечението/намаляване на дозата при $\geq 0,2\%$ от пациентите, които получават Pluvicto плюс BSoC, включват: повишаване на креатинина в кръвта (0,2%/0,4%) и остро бъбречно увреждане (0,2%/0%).

Вторични злокачествени новообразувания

Експозицията на йонизираща радиация се свързва с индуциране на ракови заболявания и потенциал за развитие на наследствени дефекти. Дозата радиация от терапевтична експозиция може да доведе до по-висока честота на рак и мутации. Във всички случаи е необходимо да се потвърди, че рисковете от излагането на радиация са по-малки от тези от самото заболяване. Тъй като Pluvicto допринася за обща продължителна експозиция на радиация на пациента, която се свързва с повишен риск от рак (вж. точка 4.4), за радиофармацевтици като Pluvicto не може да се изключи потенциален риск за вторични злокачествени новообразувания. По време на първичния анализ във VISION (дата на заключване на данните 27 януари 2021 г.) при пациенти, които получават Pluvicto плюс BSoC, са съобщени случаи на сквамозноклетъчен карцином (4 пациенти; 0,8%) и базалноклетъчен карцином, злокачествен меланом и сквамозноклетъчен карцином на кожата (1 пациент за всеки; 0,2% за всеки).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на приложение на свръхдоза радиация с Pluvicto, абсорбираната доза от пациента трябва да се намали, когато е възможно, като се увеличи елиминирането на радионуклида от организма чрез често уриниране или чрез форсирана диуреза и често изпразване на пикочния мехур. Може да е полезно да се изчисли ефективната доза, която е приложена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Терапевтични радиофармацевтични средства, Други терапевтични радиофармацевтични средства, АТС код: V10XX05

Механизъм на действие

Активната част на Pluvicto е радионуклидът лутеций-177, който се свързва към малка молекула, лиганд, която таргетира и се свързва с голям афинитет към PSMA, трансмембранен протеин с висока експресия при рак на простатата, включително mCRPC. След свързването на Pluvicto към PSMA-експресиращите ракови клетки, бета-минус емисията от лутеций-177 доставя терапевтична радиация на таргетните клетки, както и на околните клетки, и индуцира ДНК увреждане, което може да доведе до клетъчна смърт.

Фармакодинамични ефекти

Немаркираният випивотид тетраксетан няма фармакодинамична активност.

Клинична ефикасност и безопасност

VISION

Ефикасността на Pluvicto при пациенти с прогресивен, PSMA-позитивен mCRPC е оценена в проучването VISION - рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза III. Осемстотин тридесет и един (N=831) възрастни пациенти са рандомизирани (2:1) да получават или Pluvicto 7 400 MBq на всеки 6 седмици до общо 6 дози плюс най-добрият стандарт за лечение (BSoC) (N=551), или само BSoC (N=280). Пациентите, получили 4 дози Pluvicto, са оценени повторно за доказателства за отговор, признаци на остатъчно заболяване и поносимост, и според преценката на лекаря са могли да получат до 2 допълнителни дози.

За поддържане на състояние на кастрация, всички пациенти продължават да получават GnRH аналог или имат предшестваща билатерална орхиектомия. Подходящи за включване в проучването са пациенти с прогресивен, PSMA-позитивен mCRPC, функционален статус (performance status, PS) 0 до 2 по Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), с поне една метастатична лезия, видима на образ от компютърна томография (КТ), ядрено магнитен резонанс (ЯМР) или образ от костно сканиране, и с адекватна бъбречна, чернодробна и хематологична функция.

Подходящите пациенти също така трябва да са получили поне един инхибитор на AR пътя, като абиратеронов ацетат или ензалутамид, и 1 или 2 предшестващи химиотерапевтични режима, базирани на таксани (с режим, определен като минимална експозиция 2 цикъла на лечение с таксан). Пациенти, лекувани само с 1 предшестваща химиотерапия, базирана на таксани, се считат за подходящи, ако пациентът не желае или ако лекарят е преценил, че пациентът не е подходящ да получи втори режим на лечение. Пациенти с нестабилни симптоматични метастази в централната нервна система или симптоматични, или с клинична/радиологична заплаха от компресия на гръбначния мозък, са неподходящи за включване в проучването. На пациентите е направена позитронно-емисионна томография (PET) с галиев (⁶⁸Ga) гозетотид, за да се оцени експресията на PSMA в лезиите, определена по централни критерии за разчитане. При подходящите пациенти се изисква да имат PSMA-позитивен mCRPC, определен като наличие на поне една туморна лезия с ъптейк на галиев (⁶⁸Ga) гозетотид, по-висок от този в нормален черен дроб. Пациентите са изключени от проучването, ако някоя лезия, надвишаваща критерия за размер по късата ос (органи ≥ 1 cm, лимфни възли $\geq 2,5$ cm, кости [костен мозък] ≥ 1 cm), има ъптейк, по-малък или равен на този в нормален черен дроб.

BSoC, прилаган по преценка на лекаря, включва: поддържащи мерки, включително контрол на болката, хидратиране, кръвопреливане и др.; кетоконазол; лъчетерапия (включително под формата на имплантати или друго лъчелечение с външен източник [включително стереотактична радиотерапия на тялото и палиативно облъчване]) на локализиран рак на простатата; таргетирани към костите средства, включващи золендренова киселина, денозумаб и някакъв бисфосфонат; средства, понижаващи андрогените, включително GnRH аналози, някакъв кортикостероид и инхибитори на 5-алфа редуктазата; инхибитори на AR пътя. BSoC не включва изследователски продукти, цитотоксична химиотерапия, имунотерапия, други радиофармацевтици за системно приложение и лъчелечение на едната половина на тялото.

Пациентите продължават рандомизираното лечение до доказателство за прогресия на тумора (въз основа на оценката на изследователя по критериите на работната група за простатен карцином 3 (Prostate Cancer Working Group 3 [PCWG3])), неприемлива токсичност, употреба на забранено лечение, непридържане към лечението или спиране на лечението, или липса на клинична полза.

Първичните крайни точки за ефикасност са обща преживяемост (overall survival, OS) и преживяемост без радиографска прогресия (radiographic progression-free survival, rPFS), определено чрез заслепено независимо централно оценяване (blinded independent central review, BICR) по критериите на PCWG3. Сред вторичните крайни точки за ефикасност са честота на общ отговор (overall response rate, ORR), определено чрез BICR, съгласно критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1 и времето до първо симптоматично скелетно събитие (first symptomatic skeletal event, SSE), определено като първа нова симптоматична патологична костна фрактура, компресия на гръбначния мозък, ортопедична хирургична интервенция, свързана с тумора, необходимост от лъчетерапия за облекчаване на костната болка или смърт поради всякаква причина, което от изброените възникне първо. Образно изследване за оценка на тумора (КТ с контраст/ЯМР и сканиране на костите) се провежда на всеки 8 седмици (± 4 дни) след първата доза през първите 24 седмици (независимо от отлагане на дози), след това на всеки 12 седмици (± 4 дни).

Демографските показатели, както и характеристиките на заболяването на изходно ниво, са балансирани между терапевтичните рамена. Медианата на възрастта е 71 години (диапазон: 40 до 94 години); 86,8% бели; 6,6% чернокожи или афро-американци; 2,4% от азиатски произход; 92,4% имат ECOG PS0-1; 7,6% имат ECOG PS2. Рандомизирането е стратифицирано съгласно изходното ниво на лактат дехидрогеназа ($LDH \leq 260$ IU/l спрямо >260 IU/l), наличие на метастази в черния дроб (да спрямо не), ECOG PS скор (0 или 1 спрямо 2) и включване на инхибитор на AR пътя като част от BSoC по време на рандомизирането (да спрямо не). Към момента на рандомизирането всички пациенти (100,0%) са получавали поне един предшестваш режим химиотерапия, базирана на таксан, а 41,2% от пациентите са получавали два режима; 97,1% от пациентите са получавали доцетаксел, а 38,0% от пациентите са получавали кабазитаксел. При рандомизирането 51,3% от пациентите са получавали предходно един инхибитор на AR пътя, 41,0% от пациентите са получавали 2, а 7,7% от пациентите са получавали 3 или повече. По време на периода на рандомизирано лечение 52,6% от пациентите в рамото на Pluvicto плюс BSoC и 67,8% от пациентите в рамото само на BSoC получават поне един инхибитор на AR пътя.

Резултатите за ефикасност от проучването VISION са представени в Таблица 3 и Фигури 1 и 2. Окончателните анализи за OS и rPFS са базирани на събития и са проведени след настъпване съответно на 530 смъртни случая и 347 събития.

Таблица 3 Резултати за ефикасност във VISION

Параметри за ефикасност	Pluvicto плюс BSoC	BSoC
Алтернативни първични крайни точки за ефикасност		
Обща преживяемост (OS)^a	N=551	N=280
Смърт, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Медиана, месеци (95% ДИ) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Коефициент на риск (95% ДИ) ^b	0,62 (0,52; 0,74)	
P-стойност ^г	<0,001	
Преживяемост без радиографска прогресия (rPFS)^{д,е}	N=385	N=196
Събития (прогресия или смърт), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Радиографска прогресия, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Смърт, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Медиана, месеци (99,2% ДИ) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Коефициент на риск (99,2% ДИ) ^b	0,40 (0,29; 0,57)	
P-стойност ^г	<0,001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Време до първо симптоматично скелетно събитие (SSE)^е	N=385	N=196
Събития (SSE или смърт), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
SSE, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Смърт, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Медиана, месеци (95% ДИ) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Коефициент на риск (95% ДИ) ^b	0,50 (0,40; 0,62)	
P-стойност ^ж	<0,001	
Най-добър общ отговор (Best overall response, BOR)		
Пациенти с оценимо заболяване на изходно ниво	N=319	N=120
Пълен отговор (CR), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Частичен отговор (PR), n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Честота на общ отговор (ORR)^{з,и}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
P-стойност ^й	<0,001	
Продължителност на отговора (Duration of response, DOR)^з		
Медиана, месеци (95% ДИ) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^к

BSoC: най-добър стандарт за лечение; ДИ: Доверителен интервал; NE: Не може да се оцени; BICR: Заслепена независима централна оценка; PCWG3: Работна група за простатен карцином 3; RECIST: Критерии за оценка на отговора при солидни тумори.

^a Анализирани на база intent-to-treat (ITT) при всички рандомизирани пациенти.

^b Според изчисления по Kaplan-Meier.

^b Коефициент на риск въз основа на стратифициран PH модел на Cox. Коефициент на риск <1 е в полза на Pluvicto плюс BSoC.

^г Стратифициран логаритмичен рангов тест с едностранна p-стойност.

^д По BICR съгласно критериите на PCWG3. Първичният анализ на rPFS включва цензуриране на пациенти, които имат ≥2 последователно пропуснати оценки на тумора непосредствено преди прогресия или смърт. Резултатите за rPFS, със и без цензуриране поради пропуснати оценки, са подобни.

^е Анализирани на база ITT при всички пациенти, рандомизирани на или след 05 март 2019 г., когато са предприети действия за ограничаване на ранното отпадане от рамото на BSoC.

^ж Стратифициран логаритмичен рангов тест с двустранна p-стойност.

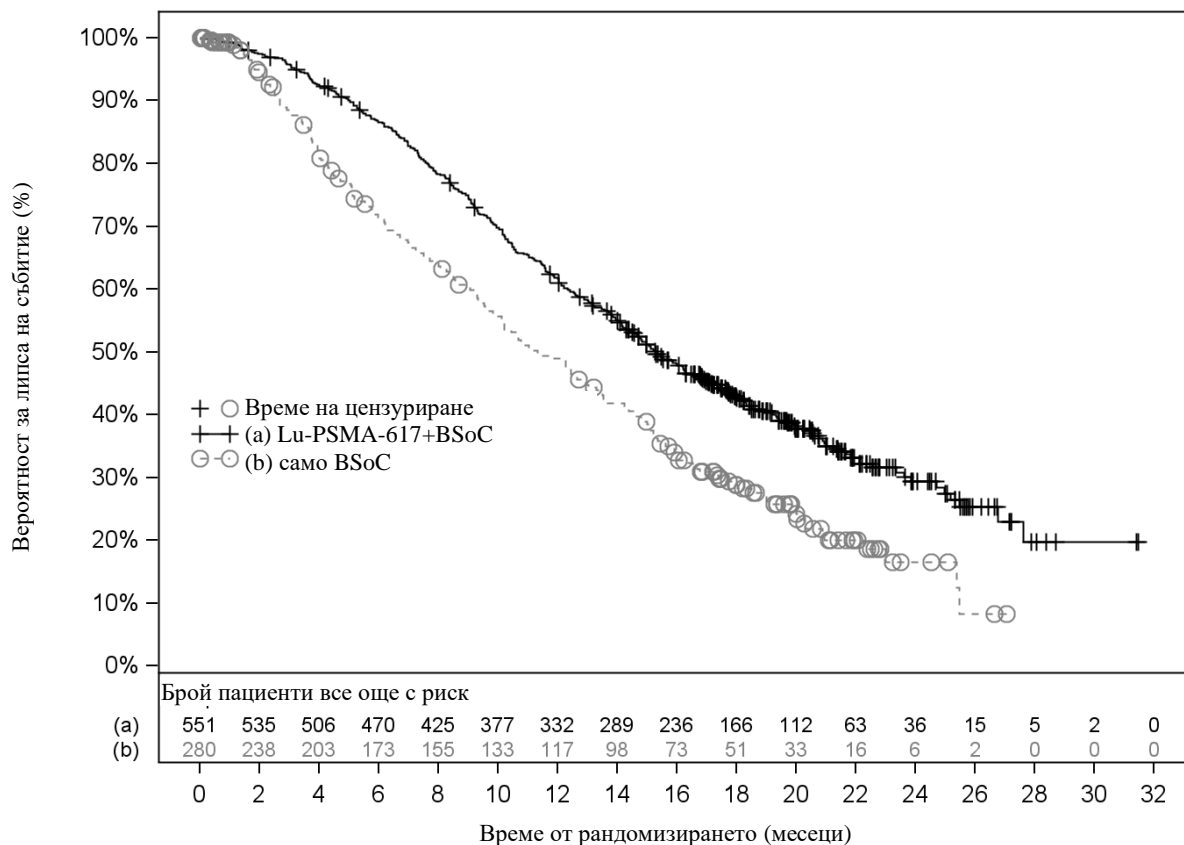
^з По BICR съгласно RECIST v1.1.

^и ORR: CR+PR. Потвърден отговор за CR и PR.

^й Стратифициран тест на Wald (хи-квадрати) с двустранна p-стойност.

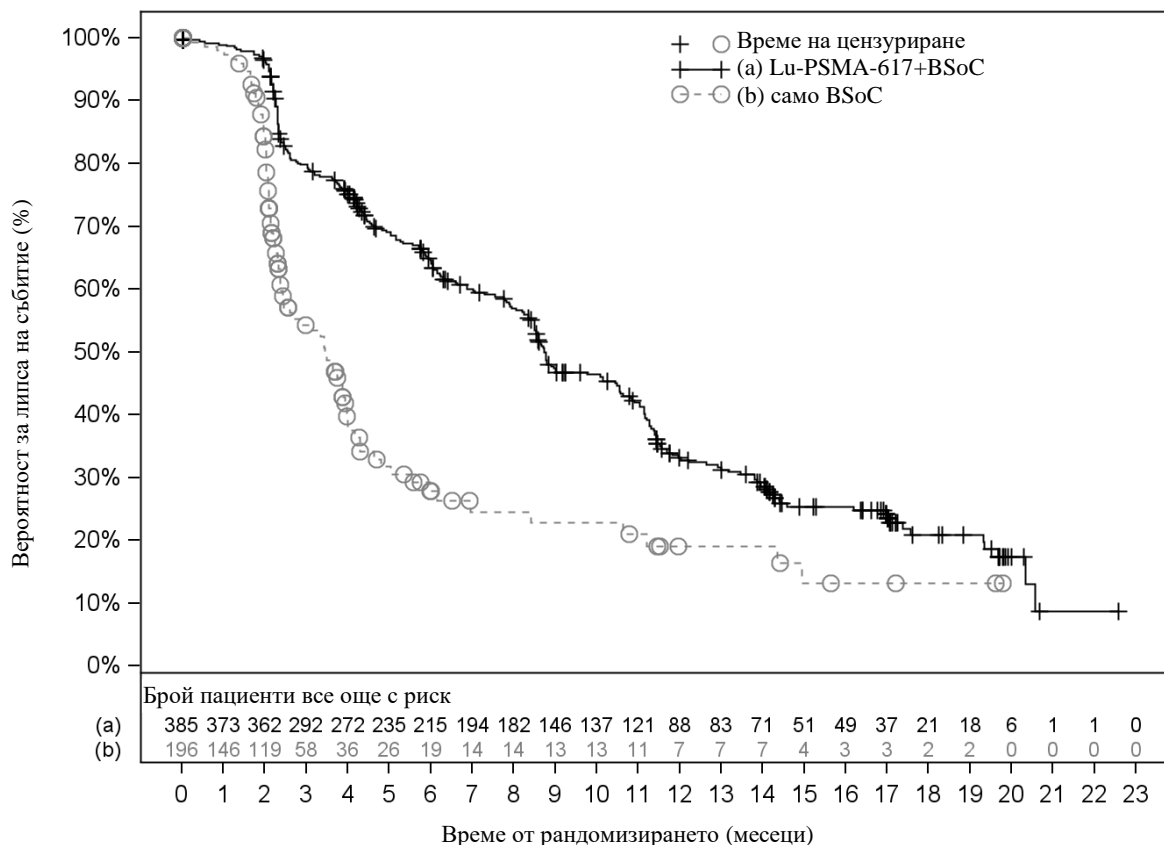
^к Медианата на DOR в рамото само с BSoC не е надеждна, тъй като само 1 от 2-мата пациенти, които са отговорили, е имал радиографска прогресия или смърт съгласно RECIST v1.1.

Фигура 1 Диаграма по Карпан-Меиер за OS във VISION



Стратифициран логаритмичен рангов тест и стратифициран модел на Cox с използване на страти, определени чрез Interactive Response Technology (IRT) според LDH ниво, наличие на метастази в черния дроб, ECOG скор и включване на инхибитор на AR пътя при BSoC към момента на рандомизирането. n/N: Брой събития/брой пациенти в терапевтичното рамо.

Фигура 2 Диаграма по Kaplan-Meier на rPFS, оценена чрез BICR във VISION



Стратифициран логаритмичен рангов тест и стратифициран модел на Cox с използване на страти, определени чрез IRT според LDH ниво, наличие на метастази в черния дроб, ECOG скор и включване на инхибитор на AR пътя при BSoC към момента на рандомизирането.
n/N: Брой събития/брой пациенти в терапевтичното рамо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Pluvicto във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на рак на простатата, експресиращ PSMA (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан е характеризирана при 30 пациенти в подпроучване на VISION фаза III.

Абсорбция

Pluvicto се прилага интравенозно като се постига незабавна и пълна бионаличност.

Геометричната средна експозиция в кръвта (площ под кривата концентрация-време [AUC_{inf}]) на лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан при препоръчителната доза е 52,3 ng.h/ml (геометричен среден коефициент на вариация [CV] 31,4%). Геометричната средна максимална концентрация в кръвта (C_{max}) на лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан е 6,58 ng/ml (CV 43,5%).

Разпределение

Геометричният среден обем на разпределение (V_z) на лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан е 123 l (CV 78,1%).

И немаркираният випивотид тетраксетан, и нерадиоактивният лутециев (^{175}Lu) випивотид тетраксетан се свързват 60% до 70% с човешките плазмени протеини.

Ъптейк в органите

Биоразпределението на лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан показва първичен ъптейк в слъзните жлези, слюнчените жлези, бъбреците, стената на пикочния мехур, черния дроб, тънките черва и дебелото черво (ляв и десен колон).

Елиминиране

Геометричният среден клирънс (CL) на лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан е 2.04 l/h (CV 31,5%).

Лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан се елиминира предимно чрез бъбреците.

Полуживот

$t_{1/2}$ показва биекспоненциално елиминиране с геометричен среден терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) 41,6 часа (CV 68,8%).

Биотрансформация

Лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан не се метаболизира в черния дроб или бъбреците.

In vitro оценка на потенциала за лекарствени взаимодействия

CYP450 изоензими

Випивотид тетраксетан не е субстрат на цитохром P450 (CYP450) изоензимите. Той не индуцира цитохром P450 (CYP) 1A2, 2B6 или 3A4 и не инхибира цитохром P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4/5 *in vitro*.

Транспортери

Випивотид тетраксетан не е субстрат на BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 или OCT2, и не е инхибитор на BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 или OCT2 *in vitro*.

Специални популации

Ефекти на възрастта и телесното тегло

Не са идентифицирани клинично значими ефекти върху фармакокинетичните параметри на лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан при следните ковариати, оценени при 30 пациенти в подпроучването на VISION фаза III: възраст (медиана: 67 години; диапазон: 52 до 80 години) и телесно тегло (медиана: 88,8 kg; диапазон: 63,8 до 143,0 kg).

Бъбречно увреждане

Експозицията (AUC) на лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан се повишава с 20% при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане в сравнение с нормална бъбречна функция. Полуживотът при бъбречна дозиметрия също се повишава при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане в сравнение с нормална бъбречна функция, съответно 51 часа спрямо 37 часа. Пациенти с лека до умерено тежка степен на бъбречно увреждане може да са изложени на по-висок риск от токсичност (вж. точка 4.4). Няма фармакокинетични данни при пациенти с умерено тежка до тежка степен на бъбречно увреждане с $\text{CL}_{\text{Cr}} < 50 \text{ ml/min}$ на изходно ниво или с терминална бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са наблюдавани токсикологични ефекти при фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при еднократно приложение при плъхове и мини прасета, на които е приложен нерадиоактивен състав, съдържащ немаркиран випивотид тетраксетан и лутециев (^{175}Lu) випивотид тетраксетан, или при проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове, на които е приложен немаркиран випивотид тетраксетан.

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания за мутагенност и дългосрочни проучвания за канцерогенност с лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан; въпреки това радиацията е канцерогенна и мутагенна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Оцетна киселина
Натриев ацетат
Гентизинова киселина
Натриев аскорбат
Пентетинова киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 4.2 и 12.

6.3 Срок на годност

120 часа (5 дни) от датата и часа на калибриране.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от йонизираща радиация (оловна защита).

Съхранението на радиофармацевтиците трябва да се осъществява съгласно националните разпоредби относно радиоактивните материали.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен, безцветен флакон от стъкло тип I, затворен с бромобутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка.

Всеки флакон съдържа обем разтвор, който може да варира от 7,5 ml до 12,5 ml, съответстващ на радиоактивност $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ към датата и часа на приложение.

Флаконът е поставен в оловен контейнер за защитно екраниране.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общо предупреждение

Радиофармацевтиците трябва да се получават, използват и прилагат само от оторизирани лица, в определени клинични условия. Тяхното получаване, съхранение, използване, прехвърляне и изхвърляне са предмет на съответните наредби и/или лицензиране от компетентна официална организация.

Радиофармацевтиците трябва да се приготвят по начин, който отговаря на изискванията за радиационна безопасност и за фармацевтично качество. Трябва да се вземат подходящи асептични предпазни мерки.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

Ако в даден момент от приготвянето на този лекарствен продукт целостта на оловния контейнер или на флакона бъде нарушена, той не трябва да се използва.

Процедурите за приложение трябва да се провеждат така, че да се сведе до минимум рискът от контаминация на лекарствения продукт и от облъчване на операторите. Адекватното екраниране е задължително.

Приложението на радиофармацевтиците създава рискове за други хора от външно облъчване или контаминация от разливане на урина, повръщане и др. Поради това трябва да се вземат предпазни мерки за защита от радиацията съгласно националните разпоредби.

Този препарат е вероятно да доведе до относително висока радиационна доза при повечето пациенти. Приложението на Pluvicto може да доведе до значителен риск за околната среда. Това може да засегне членовете на семейството на хората, подложени на лечението, или обществеността, в зависимост от нивото на приложената активност. Трябва да се предприемат подходящи предпазни мерки съгласно националните разпоредби относно активността, елиминирана от пациентите, за да се избегне каквато и да е контаминация.

Лутеций-177 за Pluvicto може да се приготви като се използват два различни източника на стабилни изотопи (или лутеций-176, или итербий-176). Лутеций-177 за Pluvicto, приготвен с използване на стабилния изотоп лутеций-176 („с добавен носител“) изисква специално внимание по отношение начина на изхвърляне на отпадъка, поради наличието на дълготрайния метастабилен примес лутеций-177 (^{177m}Lu) с полуживот 160,4 дни. Лутеций-177 за Pluvicto се приготвя с използване на итербий-176 („без добавен носител“), освен ако не е посочено друго в сертификата за освобождаване на партидата на продукта. Потребителят трябва да се запознае с предоставения сертификат за освобождаване на партидата на продукта, преди да използва Pluvicto, за да осигури подходящ начин на изхвърляне на отпадъка.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1703/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

09 декември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Радиационната доза в конкретни органи, които може да не са таргетния орган на терапията, може да бъде повлияна значително от патофизиологичните промени, индуцирани от процеса на заболяването. Това трябва да бъде взето предвид при използване на следващата информация.

Събрани са дозиметрични данни за лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан от 29 пациенти в подпроучването на VISION фаза III, за да се изчисли дозата радиация в цялото тяло и в органите. Средното и стандартното отклонение (SD) на изчислените абсорбирани дози в различни органи при възрастни пациенти, които получават Pluvicto, са показани в Таблица 4. Органите с най-високи абсорбирани дози са слъзните жлези и слюнчените жлези.

Максималното проникване на лутеций-177 в тъканите е приблизително 2 mm, а средното проникване е 0,67 mm.

Таблица 4 Изчислена абсорбирана доза Pluvicto в подпроучването на VISION

Орган	Абсорбирана доза на единица активност (mGy/MBq) ^a (N=29)		Изчислена абсорбирана доза при приложение на 7 400 MBq (Gy) ^a		Изчислена абсорбирана доза при 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq кумулативна активност) (Gy) ^a	
	Средно	SD	Средно	SD	Средно	SD
Надбъбречни жлези	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Мозък	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Очи	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Стена на жлъчния мехур	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Стена на сърцето	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Бъбреци	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Слезни жлези	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Лява част на дебелото черво	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Черен дроб	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Бели дробове	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Хранопровод	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Остеогенни клетки	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Панкреас	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Простата	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Червен костен мозък	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Ректум	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Дясна част на дебелото черво	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Слюнчени жлези	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Тънки черва	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Слезка	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Стена на стомаха	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Тестиси	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Тимус	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Щитовидна жлеза	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Цяло тяло	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Стена на пикочния мехур	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Ефективна доза ^б	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv

^a Изчислените абсорбирани дози са получени чрез използване на OLINDA v2.2. Стойностите са изчислени въз основа на дозиметричните оценки с пълна точност и закръглено до определен знак.

^б Получени, съгласно ICRP Publication 103.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

Потребителят трябва да се запознае с предоставения сертификат за освобождаване на партидата на продукта, преди да използва Pluvicto, за да осигури подходящ начин на изхвърляне на отпадъка (вж. точка 6.6).

Изтеглянето трябва да се извършва при асептични условия. Флаконите не трябва да се отварят преди дезинфектиране на запушалката, разтворът трябва да се изтегли през запушалката като се използва спринцовка за еднократна употреба, снабдена с подходящ защитен екран и стерилна игла за еднократна употреба или чрез одобрена автоматична система за прилагане.

Указания за приготвяне

- Използвайте асептична техника и радиационна защита при боравене със или прилагане на Pluvicto, като използвате щипци, ако е необходимо, за да се сведе до минимум експозицията на радиация.
- Визуално проверете флакона под защитен екран за видими частици и обезцветяване преди приложение. Изхвърлете флакона при наличие на частици и/или обезцветяване.
- Не инжектирайте разтвора Pluvicto директно в друг интравенозен разтвор.
- Потвърдете количеството доставена радиоактивност на пациента със съответно калибриран дозов калибратор преди и след приложението на Pluvicto.

Интравенозни начини на приложение

Указания за метода със спринцовка (със или без перфузор)

- След дезинфекция на запушалката на флакона, изтеглетe подходящ обем разтвор Pluvicto, който ще достави желаната радиоактивност, като използвате спринцовка за еднократна употреба, снабдена със защитен екран и стерилна игла за еднократна употреба.
- Приложете Pluvicto на пациента бавно интравенозно за приблизително от 1 до 10 минути (или с перфузор, или ръчно без перфузор) чрез интравенозен катетър, който предварително е напълнен със стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и който се използва единствено за приложение на Pluvicto на пациента.
- След като е приложена желаната радиоактивност от Pluvicto, извършете интравенозно промиване с ≥ 10 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) през интравенозния катетър на пациента.

Указания за гравитационния метод (със или без инфузионна помпа)

- Поставете игла 2,5 cm, 20G (къса игла) във флакона Pluvicto и с катетър я свържете към 500 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (използва се да пренесе разтвора Pluvicto по време на инфузията). Уверете се, че късата игла не докосва разтвора Pluvicto във флакона и не свързвайте късата игла директно към пациента. Не позволявайте стерилният инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) да тече във флакона Pluvicto преди да започне инфузията на Pluvicto и не инжектирайте разтвора Pluvicto директно в стерилния инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- Поставете втора игла, която е 9 cm, 18G (дълга игла) във флакона Pluvicto, като се уверите, че дългата игла докосва дъното на флакона Pluvicto и остава в това положение към дъното на флакона по време на цялата инфузия. Свържете дългата игла към пациента чрез интравенозен катетър, който предварително е напълнен със стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и който се използва само за инфузия на Pluvicto на пациента.
- Използвайте клампа или инфузионна помпа за регулиране на потока на стерилния инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) през късата игла във флакона Pluvicto (стерилният инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), влизащ във флакона през късата игла, ще придвижи разтвора Pluvicto от флакона към пациента чрез интравенозния катетър, свързан към дългата игла в рамките на приблизително 30 минути).
- Уверете се, че по време на инфузията нивото на разтвора във флакона Pluvicto остава постоянно.
- Разкачете флакона от линията с дългата игла и клампирайте линията на натриевия хлорид след като нивото на радиоактивност остане постоянно за поне пет минути.

- След инфузията извършете интравенозно промиване с ≥ 10 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) през интравенозния катетър на пациента.

Указания за метода с използване на флакона (с перисталтична инфузионна помпа)

- Поставете игла 2,5 cm, 20 G (къса вентилационна игла) във флакона Pluvicto. Уверете се, че късата игла не докосва разтвора Pluvicto във флакона и не свързвайте късата игла директно към пациента или към перисталтичната инфузионна помпа.
- Поставете втора игла, която е 9 cm, 18G (дълга игла) във флакона Pluvicto, като се уверите, че дългата игла докосва дъното на флакона Pluvicto и остава в това положение към дъното на флакона по време на цялата инфузия. Свържете дългата игла и стерилния инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) към 3-пътно кранче чрез подходяща тръбичка.
- Свържете изхода на 3-пътното кранче към тръбичката, инсталирана на входа на перисталтичната инфузионна помпа, следвайки указанията на производителя на помпата.
- Напълнете предварително линията като отворите 3-пътното кранче и изпомпвате разтвора Pluvicto през тръбичката, докато разтворът достигне изхода на кранчето.
- Напълнете предварително интравенозния катетър, който ще бъде свързан към пациента като отворите 3-пътното кранче към стерилния инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и изпомпвате стерилния инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), докато той излезе през края на тръбичката на катетъра.
- Свържете предварително напълнения интравенозен катетър към пациента и нагласете 3-пътното кранче така, че разтворът Pluvicto да е на линията на перисталтичната инфузионна помпа.
- Влейте подходящ обем от разтвора Pluvicto с приблизително 25 ml/h, за да се достави желаната радиоактивност.
- Когато желаната радиоактивност от Pluvicto е доставена, спрете перисталтичната инфузионна помпа и после сменете позицията на 3-пътното кранче така, че перисталтичната инфузионна помпа да е на линията със стерилния инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Рестартирайте перисталтичната инфузионна помпа и извършете интравенозно промиване чрез вливане на ≥ 10 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) през интравенозния катетър на пациента.

Контрол на качеството

Флаконът трябва да се инспектира визуално за нарушаване на целостта и контаминация преди употреба и трябва да се използват само разтвори, които са бистри и без видими частици. Визуалната проверка на разтвора трябва да се извършва с предпазен екран за радиационна защита. Флаконът не трябва да се отваря.

Ако в даден момент от приготвянето на лекарствения продукт целостта на оловния контейнер или на флакона бъде нарушена, той не трябва да се използва.

Количеството радиоактивност във флакона трябва да се измери преди приложението чрез подходяща система за калибриране на радиоактивност, за да се потвърди, че действителното количество радиоактивност, което ще се приложи, е равно на планираното количество в часа на приложение.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Pluvicto във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган (НКО) съдържанието и формата на Ръководство за пациента, включително на средствата за комуникация, начина на разпространение и всякакви други аспекти на програмата.

Целта на Ръководството за пациента е да се намали рискът от неволна експозиция на радиация.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, където се маркетира Pluvicto, достъп на пациентите до Ръководството за пациента.

Ръководството за пациента за Pluvicto съдържа следните основни елементи:

- Какво представлява Pluvicto и как действа
- Описание на препоръките за намаляване на риска:
 - Хидратация
 - Близки контакти
 - Болногледачи
 - Сексуална активност и контрацепция
 - Използване на тоалетна
 - Къпане и пране
 - Изхвърляне на отпадъци

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КОНТЕЙНЕР С ОЛОВНА ЗАЩИТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pluvicto 1 000 MBq/ml инжекционен/инфузионен разтвор
лутециев (^{177}Lu) виповотид тетраксетан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml съдържа 1 000 MBq лутециев (^{177}Lu) виповотид тетраксетан към часа на калибриране.
Активността на обем в часа на калибриране: 1 000 MBq/ml - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев ацетат, гентизинова киселина, натриев аскорбат, пентетинова киселина, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор

1 еднодозов флакон

Флакон №: {X}

Обем: {Y} ml

Активност към часа на приложение: {Z} MBq - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от йонизираща радиация (оловна защита).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1703/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Pluvicto 1 000 MBq/ml инжекционен/инфузионен разтвор
лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Еднодозов флакон

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Флакон №: {X}

Обем: {Y} ml

Активността на обем в часа на калибриране: 1 000 MBq/ml - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

Активност към часа на приложение: {Z} MBq - {ДД/ММ/ГГГГ чч:мм UTC}

6. ДРУГО



Производител

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

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Италия

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

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Pluvicto 1 000 MBq/ml инжекционен/инфузионен разтвор
лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан (lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ще наблюдава процедурата.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар по нуклеарна медицина. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pluvicto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да се използва Pluvicto
3. Как се използва Pluvicto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Pluvicto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pluvicto и за какво се използва

Какво представлява Pluvicto

Pluvicto съдържа лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан. Това лекарство е радиофармацевтичен продукт само за терапевтична употреба.

За какво се използва Pluvicto

Pluvicto се използва за лечение на възрастни с прогресивен, резистентен на кастрация рак на простатата, който се е разпространил в други части на тялото (метастатичен) и преди това са лекувани с други лекарства за рак. Резистентният на кастрация рак на простатата е рак на простатата (жлеза от мъжката репродуктивна система), който не се повлиява от лечение, с което се намаляват мъжките хормони. Pluvicto се използва, ако по повърхността на клетките на рака на простатата има протеин, наречен простатно-специфичен мембранен антиген (PSMA).

Как действа Pluvicto

Pluvicto се свързва с PSMA, който се намира по повърхността на клетките на рака на простатата. След като се свърже, радиоактивното вещество в Pluvicto лутеций-177, излъчва радиация, която причинява смърт на клетките на рака на простатата.

Вашият лекар ще направи изследвания, за да се провери дали има наличие на PSMA по повърхността на раковите клетки. Ако резултатът от този тест е положителен, Вашият рак е по-вероятно да се повлияе от лечението с Pluvicto.

Използването на Pluvicto включва излагане на количества радиоактивност. Вашият лекар и лекарят по нуклеарна медицина са преценили, че клиничната полза, която ще получите от процедурата с радиофармацевтика надвишава риска от радиация.

Ако имате въпроси относно това как Pluvicto действа или защо това лекарство Ви е предписано, попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина.

2. Какво трябва да знаете, преди да се използва Pluvicto

Следвайте внимателно всички указания, дадени от Вашия лекар по нуклеарна медицина. Те може да се различават от общата информация, съдържаща се в тази листовка.

Pluvicto не трябва да се използва

- ако сте алергични към лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Ако някое от изброените по-долу се отнася за Вас, кажете на Вашия лекар по нуклеарна медицина, преди да получите Pluvicto:

- ако имате ниски нива на определени видове клетки в кръвта (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки, неутрофили, тромбоцити)
- ако имате или сте имали умора, слабост, бледа кожа, задух, кървене или получаване на синини по-лесно от нормалното или кървене по-дълго от нормално, или чести инфекции с признаци като повишена температура, втрисане, възпалено гърло или язви в устата (възможни признаци на миелосупресия [състояние, при което костният мозък не може да произвежда достатъчно кръвни клетки])
- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците
- ако имате или сте имали някакъв друг вид рак или сте получавали друго лечение за рак, тъй като Pluvicto допринася за Вашата обща дългосрочна кумулативна експозиция на радиация

Преди приложението на Pluvicto трябва:

- да пиете много вода, за да се хидратирате и да уринирате колкото е възможно по-често през първите часове след приложението

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на това лекарство не са установени при деца и юноши на възраст под 18 години. Това лекарство не трябва да се прилага на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като липсват данни за тази възрастова група.

Бременност, кърмене и фертилитет

Pluvicto не е предназначен за употреба при жени.

Преди да получите Pluvicto, кажете на Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако сте сексуално активни, тъй като всички радиофармацевтици, включително Pluvicto, имат потенциал да причинят увреждане на неродено дете.

Фертилитет

Pluvicto може да причини безплодие. Моля, попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина как това може да Ви засегне, особено ако планирате да имате деца в бъдеще. Може да поискате съвет за запазване на сперма преди започване на лечението.

Контрацепция при мъже

- Трябва да избягвате сексуални контакти за 7 дни след приложение на Pluvicto.
- Не трябва да създавате дете и трябва да използвате презерватив по време на полов акт през целия период на лечение с Pluvicto и за 14 седмици след Вашата последна доза.
- Кажете незабавно на Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако сте създали дете, по което и да е време в този период.

Шофиране и работа с машини

Счита се за малко вероятно Pluvicto да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Pluvicto съдържа натрий

Това лекарство съдържа до 88,75 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 4,4% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се използва Pluvicto

Съществуват строги закони относно употребата, работата със и изхвърлянето на радиофармацевтичните продукти. Pluvicto ще се използва само в специално контролирани зони. С този радиофармацевтичен продукт ще работят и ще Ви бъде прилаган само от хора, които са обучени и квалифицирани да го използват безопасно. Тези лица ще обърнат специално внимание на безопасната употреба на този радиофармацевтичен продукт и ще Ви информират за своите действия.

Колко Pluvicto се прилага

Препоръчителният режим на лечение с Pluvicto е 7 400 MBq (мегабекерел е единицата, която се използва за измерване на радиоактивност), които се прилагат приблизително на всеки 6 седмици до общо 6 дози.

Приложение на Pluvicto и провеждане на процедурата

Pluvicto се прилага директно във вената.

Времетраене на процедурата

Вашият лекар по нуклеарна медицина ще Ви информира относно обичайното времетраене на процедурата.

Ако имате въпроси по отношение на това колко дълго ще получавате Pluvicto, говорете с Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина.

Проследяване на лечението

Вашият лекар по нуклеарна медицина ще Ви прави кръвни изследвания преди и по време на лечението, за да проверява Вашето състояние и да открие възможно най-рано някакви нежелани реакции. Въз основа на резултатите Вашият лекар по нуклеарна медицина може да реши да отложи, промени или спре лечението Ви с Pluvicto, ако е необходимо.

След приложение на Pluvicto Ви трябва:

- да пиете много вода в продължение на 2 дни, за да бъдете хидратирани и да уринирате колкото е възможно по-често, за да се отстрани радиофармацевтичният продукт от Вашия организъм.

Тъй като това лекарство е радиоактивно, ще трябва да следвате указанията, описани по-долу, за свеждане до минимум на излагането на радиация на други хора, освен ако Вашият лекар по нуклеарна медицина не Ви каже друго.

Контакт с други членове на Вашето домакинство, с деца и/или бременни жени

- Ограничете близкия контакт (по-малко от 1 метър):
 - с хората, с които живеете в едно домакинство за 2 дни
 - с деца и бременни жени за 7 дни
- Трябва да спите в самостоятелна спалня:
 - отделно от другите хора, с които живеете в едно домакинство, за 3 дни
 - отделно от деца за 7 дни
 - отделно от бременни жени в продължение на 15 дни

- Избягвайте сексуални контакти за 7 дни
- Не трябва да създавате дете и трябва да използвате презерватив по време на полов акт през целия период на лечение с Pluvicto и за 14 седмици след последната доза.

Използване на тоалетни

Вземете специални предпазни мерки за 2 дни след приложението, за да избегнете замърсяване:

- Винаги трябва да сте в седнало положение, когато използвате тоалетната.
- От съществено значение е да използвате тоалетна хартия всеки път, когато използвате тоалетната.
- Винаги мийте ръцете си добре след като използвате тоалетната.
- Изхвърляйте в тоалетната всички кърпички и/или тоалетна хартия и пускайте водата веднага след употреба.
- Изхвърляйте в тоалетната всички салфетки или други материали, които съдържат телесни отпадъци, като кръв, урина и изпражнения, и пускайте водата. Материали, които не могат да се изхвърлят в тоалетната, като превързочни материали, трябва да се поставят в отделни найлонови торбички за изхвърляне на отпадъци (съгласно „Препоръки за изхвърляне на отпадъци“ по-долу).
- Всяко специално медицинско оборудване, което може да бъде замърсено с телесните Ви течности (напр. торбички за катетри, торбички за колостомия, подлоги, иригатори), трябва незабавно да се изпразва в тоалетната и след това да се почиства.

Къпане и пране

- Вземайте душ всеки ден в продължение поне на 7 дни след приложението.
- Изпирайте Вашето бельо, пижама, чаршафи и всички дрехи, върху които има пот, кръв или урина, отделно от прането на другите членове на Вашето домакинство, като използвате стандартен цикъл на изпиране. Не е необходимо да използвате белина и не са необходими допълнителните изплаквания.

Болногледачи

За 2-3 дни след приложението:

- Хората, които са приковани на легло или имат намалена подвижност, е добре да получават помощ от болногледач. Препоръчва се, когато болногледачът предоставя помощ в банята, да носи ръкавици за еднократна употреба.
- Болногледачите, които почистват повръщано, кръв, урина или изпражнения, трябва да използват найлонови ръкавици, които трябва да се изхвърлят в отделна найлонова торбичка за отпадъци (вижте „Препоръки за изхвърляне на отпадъци“ по-долу).

Препоръки за изхвърляне на отпадъци

- Всичко, което е за изхвърляне, трябва да се изхвърля в отделна найлонова торбичка за отпадъци, определена да се използва само за тази цел.
- Съхранявайте найлоновите торбички за изхвърляне на отпадъци отделно от другите битови отпадъци и далеч от деца и животни.
- Член на персонала на болницата ще Ви информира как и кога да изхвърляте тези торбички за изхвърляне на отпадъци.

Постъпване в болница и спешна помощ

- Ако поради някаква причина се нуждаете от спешна медицинска помощ или неочаквано сте приети в болница по време първите 7 дни след приложението, трябва да информирате медицинските специалисти за името, датата и дозата на Вашето радиоактивно лекарство.

Други предпазни мерки

- Лекарят по нуклеарна медицина ще Ви информира, ако е необходимо да предприемете някакви други специални предпазни мерки след получаването на това лекарство. Свържете се с Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако имате въпроси.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Pluvicto

Предозирането е малко вероятно, тъй като ще получите Pluvicto само в дози, които са прецизно контролирани от лекаря по нуклеарна медицина, наблюдаващ процедурата. Независимо от това, в случай на предозиране ще получите подходящо лечение.

Ако сте пропуснали да получите Pluvicto

Ако пропуснете назначен час, когато трябва да получите Pluvicto, свържете се с Вашия лекар по нуклеарна медицина възможно най-скоро, за да Ви се назначи нов час.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на Pluvicto, моля, попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина, който наблюдава процедурата.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, **кажете веднага на Вашия лекар по нуклеарна медицина.**

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- умора, слабост, бледа кожа или задух (възможни признаци на ниски нива на червените кръвни клетки [*анемия*])
- кървене или получаване на синини по-лесно от нормалното или кървене за по-дълго от нормалното (възможни признаци на ниски нива на тромбоцитите [*тромбоцитопения*])
- чести инфекции с признаци като повишена температура, възпалено гърло или язви в устата (възможни признаци на ниски нива на белите кръвни клетки [*левкопения, лимфопения*])

Чести: може да засегнат до 1 на всеки 10 души

- по-рядко уриниране или в много по-малки количества от обичайното (възможни признаци на бъбречни проблеми [*остро бъбречно увреждане*])
- умора, слабост, бледа кожа, задух, кървене или получаване на синини по-лесно от нормалното или кървене за по-дълго от нормалното, или чести инфекции с признаци като повишена температура, втрисане, възпалено гърло или язви в устата (възможни признаци на ниски нива на кръвните клетки [*панцитопения*])

Други възможни нежелани реакции

Други нежелани реакции включват изброените по-долу. Ако тези нежелани реакции станат тежки, моля кажете на Вашия лекар по нуклеарна медицина.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- умора (*изтощение*)
- сухота в устата
- гадене
- липса на апетит
- промени в изхождането (запек или диария)
- повръщане
- често уриниране с болка или усещане за парене (*инфекция на пикочните пътища*)
- коремна болка
- загуба на тегло

Чести: може да засегнат до 1 на всеки 10 души

- оток на ръцете, глезените или ходилата (*периферен оток*)
- замаяност
- главоболие
- нарушено усещане за вкус (*дисгеузия*)
- повишена температура (*пирексия*)
- сухи очи
- замаяност, с усещане за виене на свят (*вертиго*)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Pluvicto

Няма да се наложи да съхранявате това лекарство. Това лекарство се съхранява под контрола на специалист в подходящи помещения. Съхранението на радиофармацевтици се осъществява в съответствие с националните разпоредби относно радиоактивните материали.

Следната информация е предназначена само за специалиста:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от йонизираща радиация (оловна защита).
- Pluvicto не трябва да се използва след датата и часа указващи срока на годност, отбелязани върху етикетите на контейнера с оловна защита и на флакона след „Годен до:“/“EXP”.
- Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pluvicto

- Активно вещество: лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан. Един ml разтвор съдържа 1 000 MBq лутециев (^{177}Lu) випивотид тетраксетан към датата и часа на калибриране.
- Други съставки: оцетна киселина, натриев ацетат, гентизинова киселина, натриев аскорбат, пентетинова киселина, вода за инжекции (вижте “Pluvicto съдържа натрий” в точка 2).

Как изглежда Pluvicto и какво съдържа опаковката

Pluvicto е бистър, безцветен до бледожълт разтвор, доставен в прозрачен, безцветен флакон от стъкло тип I, затворен с бромобутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка. Всеки флакон съдържа обем разтвор, който може да варира от 7,5 ml до 12,5 ml, съответстващ на радиоактивност $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ към датата и часа на приложение. Флаконът е поставен в оловен контейнер за защитно екраниране.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Advanced Accelerator Applications Ibérica,
S.L.U.
Tel: +34 97 6600 126

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 1 55 47 63 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z
o.o.
Tel.: +48 22 275 56 47

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Пълната КХП на Pluvicto е предоставена като отделен документ в опаковката на продукта с цел предоставяне на медицинските специалисти на друга, допълнителна научна и практическа информация относно приложението и употребата на този радиофармацевтик.

Моля, направете справка с КХП.