

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 1 000 MBq lutecia-(¹⁷⁷Lu) vipivotidu tetraxetanu ke dni a času kalibrace.

Celkové množství radioaktivity na jednodávkovou injekční lahvičku je 7 400 MBq ± 10 % ke dni a času podání. Vzhledem k fixní objemové aktivitě 1 000 MBq/ml ke dni a času kalibrace se objem roztoku v injekční lahvičce může pohybovat od 7,5 ml do 12,5 ml, aby bylo zajištěno požadované množství radioaktivity ke dni a času podání.

Fyzikální vlastnosti

Lutetium-177 se rozkládá emisí beta mínus záření o maximální energii 0,498 MeV (79 %) a vyzářením fotonů (γ) o energii 0,208 MeV (11 %) a 0,113 MeV (6,4 %) na stabilní hafnium-177 s poločasem přeměny 6,647 dnů.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje až 0,312 mmol (7,1 mg) sodíku. Jedna injekční lahvička obsahuje až 88,75 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok, pH: 4,5 až 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pluvicto v kombinaci s androgen deprivací terapií (ADT) s nebo bez inhibice dráhy androgenního receptoru (AR) je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním metastazujícím kastrálně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) pozitivním na prostatický specifický membránový antigen (PSMA), kteří byli léčeni inhibicí dráhy AR a chemoterapií na bázi taxanů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Důležité bezpečnostní pokyny

Přípravek Pluvicto mohou podávat pouze osoby oprávněné k zacházení s radiofarmaky v určených klinických podmínkách (viz bod 6.6), a to po zhodnocení pacienta kvalifikovaným lékařem.

Radiofarmaka, včetně přípravku Pluvicto, mají být používána zdravotnickými pracovníky nebo pod dohledem těchto pracovníků, kteří jsou kvalifikováni specifickým školením a mají zkušenosti s bezpečným používáním radiofarmak a manipulací s nimi a jejichž zkušenosti a školení byly schváleny příslušnou vládní agenturou oprávněnou udělovat licenci k použití radiofarmak.

Identifikace pacienta

Pacienti mají být identifikováni pro léčbu pomocí zobrazení PSMA.

Dávkování

Doporučený léčebný režim přípravku Pluvicto je 7 400 MBq intravenózně každých 6 týdnů (± 1 týden) až do celkového počtu 6 dávek, pokud nedojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

U pacientů, kteří nejsou chirurgicky kastrováni, má během léčby pokračovat chemická kastrace analogem hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH).

Monitorování léčby

Před a během léčby přípravkem Pluvicto mají být provedeny laboratorní testy. Dávkování může být nutné upravit na základě výsledků testu (viz tabulka 1).

- Hematologie (hemoglobin, počet leukocytů, absolutní počet neutrofilů, počet trombocytů)
- Funkce ledvin (sérový kreatinin, vypočtená clearance kreatininu [Clcr])
- Funkce jater (alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, alkalická fosfatáza, albumin v krevním séru, celkový bilirubin v krvi)

Úprava dávky z důvodu nežádoucích účinků

Doporučené úpravy dávky přípravku Pluvicto z důvodu nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1. Zvládnutí závažných a netolerovatelných nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné přerušení dávkování, snížení dávky nebo trvalé ukončení léčby přípravkem Pluvicto. Pokud zpoždění léčby v důsledku nežádoucího účinku přetrvává déle než 4 týdny, musí být léčba přípravkem Pluvicto ukončena. Dávku přípravku Pluvicto lze jednorázově snížit o 20 % na 5 900 MBq; dávka se nemá znovu zvyšovat. Pokud má pacient další nežádoucí účinky, které by vyžadovaly další snížení dávky, musí být léčba přípravkem Pluvicto ukončena.

Tabulka 1 Doporučené úpravy dávky přípravku Pluvicto z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava dávky
Sucho v ústech	Stupeň 3	Snižte dávku přípravku Pluvicto o 20 % na 5 900 MBq.
Gastrointestinální toxicita	Stupeň ≥ 3 (nepodléhající lékařskému zásahu)	Přerušte podávání přípravku Pluvicto až do zlepšení na stupeň 2 nebo výchozí hodnotu. Snižte dávku přípravku Pluvicto o 20 % na 5 900 MBq.
Myelosuprese (anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie)	Stupeň 2	Přerušte podávání přípravku Pluvicto až do zlepšení na stupeň 1 nebo výchozí hodnotu. Postupujte, jak uznáte za vhodné. Použití růstových faktorů je povoleno, ale má být přerušeno, jakmile dojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo výchozí hodnotu. Doporučuje se kontrola hematologických hladin (železo, B12 a folát) a poskytování suplementace. Transfuze mohou být podávány podle klinické indikace.
	Stupeň ≥ 3	Přerušte podávání přípravku Pluvicto až do zlepšení na stupeň 1 nebo výchozí hodnotu. Snižte dávku přípravku Pluvicto o 20 % na 5 900 MBq.
Renální toxicita	Definována jako: - Potvrzené zvýšení sérového kreatininu (stupeň ≥ 2) - Potvrzená Clcr < 50 ml/min; vypočítaná pomocí vzorce dle Cockcrofta a Gaulta s aktuální tělesnou hmotností	Přerušte podávání přípravku Pluvicto až do zlepšení.
	Definovaná jako: - Potvrzený $\geq 40\%$ nárůst oproti výchozí hodnotě sérového kreatininu ^a - Potvrzený > 40% pokles od výchozí hodnoty Clcr; vypočítaný pomocí vzorce dle Cockcrofta a Gaulta s aktuální tělesnou hmotností	Přerušte podávání přípravku Pluvicto až do zlepšení nebo návratu k výchozí hodnotě. Snižte dávku přípravku Pluvicto o 20 % na 5 900 MBq.
	Rekurentní renální toxicita (stupeň ≥ 3)	Trvale ukončete léčbu přípravkem Pluvicto.
Komprese míchy	Jakákoli	Přerušte podávání přípravku Pluvicto, dokud nebude komprese adekvátně ošetřena a jakékoli neurologické následky se nestabilizují, stejně jako výkonnostní stav ECOG.
Zlomenina nosných kostí	Jakákoli	Přerušte podávání přípravku Pluvicto, dokud nebude zlomenina adekvátně stabilizována/ošetřena a výkonnostní stav ECOG se stabilizuje.

Únava	Stupeň ≥ 3	Přerušte podávání přípravku Pluvicto až do zlepšení na stupeň 2 nebo výchozí hodnotu.
Elektrolytové nebo metabolické abnormality	Stupeň ≥ 2	Přerušte podávání přípravku Pluvicto až do zlepšení na stupeň 1 nebo výchozí hodnotu.
Nehematologická toxicita (klinicky významná, jinak není uvedeno)	Stupeň ≥ 2	Přerušte podávání přípravku Pluvicto až do zlepšení na stupeň 1 nebo výchozí hodnotu.
Elevace AST nebo ALT	AST nebo ALT > 5 násobek ULN při absenci jaterních metastáz	Trvale ukončete léčbu přípravkem Pluvicto.
Zkratky: Clcr, clearance kreatininu; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AST, aspartátaminotransferáza; ALT, alaninaminotransferáza; ULN, horní hranice normálu (upper limit of normal). Hodnocení podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE). ^a Stejně prahové hodnoty platí také pro výchozí hodnoty v době zahájení léčby přípravkem Pluvicto.		

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let nebo starších se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin s výchozí hodnotou Clcr ≥ 50 ml/min podle Cockcrofta a Gaulta se nedoporučuje žádná úprava dávky. Léčba přípravkem Pluvicto se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin s výchozí hodnotou Clcr < 50 ml/min nebo s terminálním onemocněním ledvin, protože farmakokinetický profil a bezpečnost přípravku Pluvicto nebyly u těchto pacientů studovány (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky. Přípravek Pluvicto nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku Pluvicto v indikaci léčby karcinomu prostaty exprimujícího PSMA u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Pluvicto je injekční/infuzní roztok připravený k použití pouze k jednorázovému podání.

Pokyny pro podání

Doporučená dávka přípravku Pluvicto může být podána intravenózně formou injekce za použití injekční metody, formou infuze s použitím gravitační metody, nebo formou infuze pomocí metody peristaltické pumpy.

Při použití metody gravitační nebo peristaltické pumpy má být přípravek Pluvicto podáván přímo z původního obalu.

Použití injekční metody, nebo metody peristaltické pumpy se má používat při podávání snížené dávky přípravku Pluvicto po úpravě dávky z důvodu nežádoucího účinku. Při použití gravitační metody k podání snížené dávky přípravku Pluvicto, je třeba dávku před podáním upravit, aby se zabránilo podání nesprávného objemu přípravku Pluvicto.

Před podáním se má intravenózní katetr používaný výhradně k aplikaci přípravku Pluvicto propláchnout ≥ 10 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), abyste zajistili průchodnost a minimalizovali riziko extravazace. Případy extravazace mají být řešeny podle směrnic dané instituce. Pacienti mají být poučeni, aby zůstali dobře hydratovaní a často močili před a po podání přípravku Pluvicto (viz bod 4.4).

Návod ke způsobu přípravy a intravenóznímu podání je uveden v bodě 12.

Pokyny k přípravě pacienta viz bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Individuální odůvodnění přínosů/rizik

U každého pacienta musí být radiační expozice odůvodněna pravděpodobným přínosem. Podaná dávka radioaktivity má být v každém případě tak nízká, jak je rozumně dosažitelné, aby bylo možné zajistit požadovaný terapeutický efekt.

Riziko vystavení radiaci

Přípravek Pluvicto přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici pacienta. Dlouhodobá kumulativní radiační expozice je spojena se zvýšeným rizikem vzniku nádorových onemocnění.

Radiační expozice pacientů, zdravotnického personálu a dalších osob má být během léčby přípravkem Pluvicto a po ní minimalizována v souladu se správnou praxí radiační bezpečnosti dané instituce, s postupy péče o pacienty a pokyny pro pacienta ohledně následné radiační ochrany doma.

Příprava pacienta

Pacienti mají být vyzváni, aby zvýšili množství perorálních tekutin a zároveň co nejčastěji močili, aby se snížila radiace močového měchýře, zvláště po vysokých aktivitách, např. při radionuklidové terapii.

Po výkonu

Před propuštěním pacienta má radiolog nebo zdravotnický pracovník vysvětlit nezbytná radioprotektivní opatření, která má pacient dodržovat, aby se minimalizovala radiační zátěž ostatních.

Po každém podání přípravku Pluvicto lze zvážit následující obecná doporučení pro pacienty spolu s národními, místními a institucionálními postupy a předpisy.

- Omezit blízký kontakt (méně než 1 metr) s dalšími osobami po dobu 2 dnů nebo s dětmi a těhotnými ženami po dobu 7 dnů.
- Zdržet se sexuální aktivity po dobu 7 dnů.
- Spát v oddělené místnosti od ostatních osob po dobu 3 dnů, od dětí po dobu 7 dnů nebo od těhotných žen po dobu 15 dnů.

Myelosuprese

Ve studii VISION se myelosuprese, včetně fatálních případů, vyskytovala častěji u pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto s nejlepší standardní péčí (Best Standard of Care, BSoC), ve srovnání s pacienty, kteří dostávali samotnou BSoC (viz bod 4.8).

Před a během léčby přípravkem Pluvicto mají být provedeny hematologické laboratorní testy, které zahrnují hemoglobin, počet leukocytů, absolutní počet neutrofilů a počet trombocytů. Přípravek Pluvicto má být vysazen, dávka snížena nebo léčba trvale ukončena a pacienti mají být klinicky léčeni dle vhodnosti na základě závažnosti myelosuprese (viz bod 4.2).

Renální toxicita

Ve studii VISION se renální toxicita vyskytovala častěji u pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto s BSoC, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali samotnou BSoC (viz bod 4.8).

Před a po podání přípravku Pluvicto mají být pacienti vyzváni, aby zvýšili množství perorálních tekutin a zároveň co nejčastěji močili, zejména po vysokých dávkách, např. při radionuklidové terapii. Laboratorní testy funkce ledvin, včetně sérového kreatininu a vypočtené Clcr, mají být provedeny před a během léčby přípravkem Pluvicto. Přípravek Pluvicto má být vysazen, dávka snížena nebo léčba trvale ukončena na základě závažnosti renální toxicity (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin/jater

U těchto pacientů je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik, protože je možná zvýšená radiační zátěž.

Očekává se, že expozice (AUC) luteciu-⁽¹⁷⁷⁾Lu vipivotidu tetraxetanu se bude zvyšovat se stupněm poruchy funkce ledvin (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin může být vyšší riziko toxicity. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba sledovat renální funkce a nežádoucí účinky (viz bod 4.2). Léčba přípravkem Pluvicto se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin s výchozí hodnotou Clcr < 50 ml/min nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu.

Fertilita

Radiace lutecia-⁽¹⁷⁷⁾Lu vipivotidu tetraxetanu může mít potenciálně toxické účinky na mužské pohlavní žlázy a spermatogenezi. Doporučená kumulativní dávka 44 400 MBq přípravku Pluvicto má za následek radiaci absorbovanou do varlat v rozsahu, kdy přípravek Pluvicto může způsobit neplodnost. Pokud si pacient přeje mít po léčbě děti, doporučuje se genetická konzultace. Před léčbou lze s pacienty mužského pohlaví diskutovat o možnosti kryokonzervace spermatu (viz bod 4.6).

Antikoncepce u mužů

Pacientům (mužům) se doporučuje, aby během léčby přípravkem Pluvicto a po dobu 14 týdnů po poslední dávce nepočali dítě a při pohlavním styku používali kondom (viz bod 4.6).

Zvláštní upozornění

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje až 3,9 mmol (88,75 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 4,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Opatření s ohledem na nebezpečí pro životní prostředí viz bod 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů

Vzhledem k potenciálním účinkům na spermatogenezi související s radiací lutecia-(¹⁷⁷Lu) vipivotidu tetraxetanu se pacientům mužského pohlaví doporučuje, aby během léčby přípravkem Pluvicto a po dobu 14 týdnů po poslední dávce nepočali dítě a při pohlavním styku používali kondom (viz bod 4.4).

Těhotenství

Přípravek Pluvicto není indikován k použití u žen. Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech s použitím lutecia-(¹⁷⁷Lu) vipivotidu tetraxetanu k hodnocení jeho účinku na samičí reprodukci a embryofetální vývoj. Nicméně všechny radioaktivní emise, včetně emise z přípravku Pluvicto, mohou způsobit poškození plodu při podání těhotné ženě.

Kojení

Přípravek Pluvicto není indikován k použití u žen. Neexistují žádné údaje o přítomnosti lutecia-(¹⁷⁷Lu) vipivotidu tetraxetanu v mateřském mléce nebo jeho účincích na kojeného novorozence/kojenice nebo na produkci mléka.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie ke stanovení účinků lutecia-(¹⁷⁷Lu) vipivotidu tetraxetanu na fertilitu. Radiace lutecia-(¹⁷⁷Lu) vipivotidu tetraxetanu může mít potenciálně toxické účinky na mužské pohlavní žlázy a spermatogenezi. Doporučená kumulativní dávka 44 400 MBq přípravku Pluvicto má za následek radiaci absorbovanou do varlat v rozsahu, kdy přípravek Pluvicto může způsobit neplodnost. Pokud si pacient přeje mít po léčbě děti, doporučuje se genetická konzultace. Před léčbou lze s pacienty mužského pohlaví diskutovat o možnosti kryokonzervace spermatu (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Pluvicto může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Pokud není uvedeno jinak, frekvence uvedených nežádoucích účinků je založena na údajích ze studie VISION, ve které 529 pacientů dostalo alespoň jednu dávku 7 400 MBq (medián počtu dávek byl pět).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří: únava (48,0 %), sucho v ústech (39,3 %), nauzea (35,7 %), anémie (31,9 %), snížená chuť k jídlu (21,4 %) a zácpa (20,2 %). Mezi nejčastější nežádoucí účinky stupně 3 až 4 patří: anémie (12,9 %), trombocytopenie (7,9 %), lymfopenie (7,8 %) a únava (6,6 %).

V době závěrečné analýzy klinické studie VISION, po mediánu doby sledování 14,2 měsíců (rozmezí: 0,6 až 60,9 měsíců), zůstal celkový bezpečnostní profil konzistentní s dříve hlášeným profilem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky (tabulka 2) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou na prvním místě. Odpovídající kategorie četnosti pro každý nežádoucí účinek je navíc založena na následující konvenci (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky vyskytující se s vyšší incidencí u pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto plus BSoC ve srovnání se samotnou BSoC ve studii VISION^a

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Všechny stupně n (%)	Stupně 3 až 4 ^b n (%)
Infekce a infestace			
Plísňové infekce v ústech ^c	Časté	13 (2,5)	0 (0,0)
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie	Velmi časté	169 (31,9)	68 (12,9)
Trombocytopenie	Velmi časté	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenie ^d	Velmi časté	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymfopenie	Velmi časté	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancytopenie ^e	Časté	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Selhání kostní dřeně	Méně časté	1 (0,2)	1 (0,2) ^b
Poruchy nervového systému			
Závrať	Časté	44 (8,3)	5 (0,9)
Bolest hlavy	Časté	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgeuzie ^f	Časté	37 (7,0)	0 (0,0)
Poruchy oka			
Suché oko	Časté	16 (3,0)	0 (0,0)
Poruchy ucha a labyrintu			
Vertigo	Časté	11 (2,1)	0 (0,0)
Gastrointestinální poruchy			
Sucho v ústech ^g	Velmi časté	208 (39,3)	0 (0,0)
Nauzea	Velmi časté	189 (35,7)	7 (1,3)
Zácpa	Velmi časté	107 (20,2)	6 (1,1)
Zvracení ^h	Velmi časté	101 (19,1)	5 (0,9)
Průjem	Velmi časté	101 (19,1)	4 (0,8)
Bolest břicha ⁱ	Velmi časté	61 (11,5)	7 (1,3)
Porucha jícnu ^j	Časté	18 (3,4)	1 (0,2)
Stomatitida	Časté	9 (1,7)	1 (0,2)
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Suchá kůže ^k	Časté	8 (1,5)	0 (0,0)
Poruchy ledvin a močových cest			
Infekce močových cest ^l	Velmi časté	63 (11,9)	20 (3,8)
Akutní poškození ledvin ^m	Časté	48 (9,1)	18 (3,4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava ^a	Velmi časté	254 (48,0)	35 (6,6)
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	113 (21,4)	10 (1,9)
Pokles tělesné hmotnosti	Velmi časté	58 (11,0)	2 (0,4)
Periferní edém ^o	Velmi časté	53 (10,0)	2 (0,4)
Pyrexie	Časté	37 (7,0)	2 (0,4)

Zkratky: BSoC, nejlepší standardní péče.

^a Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky podle National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI CTCAE Verze 5.0.

^b Zahrnuje pouze nežádoucí účinky stupně 3 až 4, s výjimkou pancytopenie a selhání kostní dřeně. Pancytopenie stupně 5 (fatální) byla hlášena u 2 pacientů, kteří dostali přípravek Pluvicto plus BSoC. U 1 pacienta, který dostával přípravek Pluvicto plus BSoC, bylo hlášeno selhání kostní dřeně stupně 5 (fatální).

^c Mezi plísňové infekce ústní dutiny patří kandidóza ústní dutiny, kandidóza, plísňová infekce ústní dutiny, plísňová orofaryngitida a plísňová infekce jazyka.

^d Leukopenie zahrnuje leukopenii a neutropenii.

^e Pancytopenie zahrnuje pancytopenii a bicytopenii.

^f Dysgeuzie zahrnuje dysgeuzii a poruchu chuti.

^g Sucho v ústech zahrnuje sucho v ústech, suché rty, sníženou sekreci slin a sucho v krku.

^h Zvracení zahrnuje zvracení a dávení.

ⁱ Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, bolest v horní části břicha, abdominální diskomfort, bolest v dolní části břicha, citlivost břicha a bolest gastrointestinálního traktu.

^j Mezi poruchy jícnu patří gastroezofageální refluxní choroba, dysfagie a ezofagitida.

^k Suchá kůže zahrnuje suchou kůži a xerodermii.

^l Infekce močových cest zahrnuje infekci močových cest, cystitidu a bakteriální cystitidu.

^m Akutní poškození ledvin zahrnuje zvýšení kreatininu v krvi, akutní poškození ledvin, selhání ledvin a zvýšenou hladinu močoviny v krvi.

ⁿ Únava zahrnuje únavu a astenii.

^o Periferní edém zahrnuje periferní edém, retenci tekutin a hypervolemii.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

Ve studii VISION se myelosuprese vyskytovala častěji u pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto plus nejlepší standardní péči (BSoC), ve srovnání s pacienty, kteří dostávali samotnou BSoC (všechny stupně/stupeň ≥ 3): anemie (31,9 %/12,9 %) versus (13,2 %/4,9 %); trombocytopenie (17,2 %/7,9 %) versus (4,4 %/1,0 %); leukopenie (12,5 %/2,5 %) versus (2,0 %/0,5 %); lymfopenie (14,2 %/7,8 %) versus (3,9 %/0,5 %); neutropenie (8,5 %/3,4 %) versus (1,5 %/0,5 %); pancytopenie (1,5 %/1,1 %) versus (0 %/0 %) včetně dvou fatálních příhod pancytopenie u pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto plus BSoC; bicytopenie (0,2 %/0,2 %) versus (0 %/0 %); a selhání kostní dřeně (0,2 %/0,2 %) versus (0 %/0 %) včetně jedné fatální příhody selhání kostní dřeně u pacienta, který dostával přípravek Pluvicto plus BSoC.

Myelosupresivní nežádoucí účinky, které vedly k trvalému ukončení léčby u $\geq 0,5$ % pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto plus BSoC zahrnovaly: anemii (2,8 %), trombocytopenii (2,8 %), leukopenii (1,3 %), neutropenii (0,8 %) a pancytopenii (0,6 %). Myelosupresivní nežádoucí účinky, které vedly k přerušení léčby / snížení dávky u $\geq 0,5$ % pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto plus BSoC zahrnovaly: anemii (5,1 %/1,3 %), trombocytopenii (3,6 %/1,9 %), leukopenii (1,5 %/0,6 %) a neutropenii (0,8 %/0,6 %).

Renální toxicita

Ve studii VISION se renální toxicita vyskytovala častěji u pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto plus BSoC ve srovnání s pacienty, kteří dostávali samotnou BSoC (všechny stupně/stupeň 3 až 4): zvýšení kreatininu v krvi (5,7 %/0,2 %) versus (2,4 %/0,5 %); akutní poškození ledvin (3,8 %/3,2 %) versus (3,9 %/2,4 %); selhání ledvin (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %); a zvýšení močoviny v krvi (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %).

Renální nežádoucí účinky, které vedly k trvalému ukončení léčby u $\geq 0,2$ % pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto plus BSoC, zahrnovaly: zvýšení kreatininu v krvi (0,2 %). Renální nežádoucí účinky, které vedly k přerušení léčby / snížení dávky u $\geq 0,2$ % pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto plus BSoC, zahrnovaly: zvýšení kreatininu v krvi (0,2 %/0,4 %) a akutní poškození ledvin (0,2 %/0 %).

Druhé primární malignity

Expozice ionizujícím záření je spojena s indukci nádorových onemocnění a potenciálem rozvoje dědičných vad. Radiační dávka vyplývající z terapeutické expozice může mít za následek vyšší výskyt nádorových onemocnění a mutací. Ve všech případech je nutné zajistit, aby riziko radiace bylo menší než z onemocnění samotného. Jelikož přípravek Pluvicto přispívá k celkové dlouhodobé radiační expozici pacienta, která je spojena se zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění (viz bod 4.4), nelze u radiofarmak, jako je přípravek Pluvicto, vyloučit potenciální riziko druhých primárních malignit. V době primární analýzy studie VISION (datum uzávěrky 27. ledna 2021) byly u pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto plus BSoC, hlášeny případy spinocelulárního karcinomu (4 pacienti; 0,8 %) a bazocelulárního karcinomu, maligního melanomu a spinocelulárního karcinomu kůže (u každého případu 1 pacient; 0,2 % v každém z případů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě podání nadměrné radiační dávky přípravku Pluvicto je třeba snížit dávku absorbovanou pacientem, jak je to jen možné, a to zvýšením eliminace radionuklidu z organismu častou mikcí nebo nucenou diurézou a častým vyprazdňováním močového měchýře. Může být užitečné, odhadnout efektivní dávku, která byla aplikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Terapeutická radiofarmaka, Jiná terapeutická radiofarmaka, ATC kód: V10XX05

Mechanismus účinku

Aktivní složkou přípravku Pluvicto je radionuklid lutecium-177, který je spojen s malou molekulou ligandu, který cílí a váže se s vysokou afinitou na PSMA, transmembránový protein, který je vysoce exprimován u karcinomu prostaty, včetně mCRPC. Po navázání přípravku Pluvicto na nádorové buňky exprimující PSMA, emise beta mínus z lutecia-177 dodává terapeutické záření do cílové buňky, stejně jako do okolních buněk, a indukuje poškození DNA, které může vést k buněčné smrti.

Farmakodynamické účinky

Vipivotid tetraxetan nemá žádnou farmakodynamickou aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

VISION

Účinnost přípravku Pluvicto u pacientů s progresivním, PSMA pozitivním mCRPC byla hodnocena ve fázi III randomizované, multicentrické, otevřené studii VISION. Osm set třicet jedna (n=831) dospělých pacientů bylo randomizováno (2:1), aby dostávali buď přípravek Pluvicto 7 400 MBq každých 6 týdnů až do celkového počtu 6 dávek plus nejlepší standardní péči (BSoC) (n=551) nebo samotnou BSoC (n=280). U pacientů, kteří dostali 4 dávky přípravku Pluvicto, byla znovu posouzena odpověď na léčbu, známky reziduálního onemocnění a snášenlivost a dle uvážení lékaře mohli tito pacienti dostat až 2 další dávky.

Pro udržení kastrčního stavu všichni pacienti nadále dostávali analoga GnRH nebo podstoupili předchozí bilaterální orchiektomii. Vhodní pacienti museli mít progresivní, PSMA pozitivní mCRPC, výkonnostní stav (PS, performance status) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) hodnoty 0 až 2, alespoň jednu metastatickou lézi detekovanou na počítačové tomografii (CT), magnetické rezonanci (MRI) nebo kostním skenu a adekvátní renální, hepatální a hematologické funkce.

Od vhodných pacientů se také vyžadovalo, aby dostávali alespoň jeden inhibitor dráhy AR, jako je abirateron-acetát nebo enzalutamid, a 1 nebo 2 předchozí chemoterapeutické režimy založené na taxanu (s režimem definovaným jako minimální expozice 2 cyklům taxanu). Pacienti léčení pouze 1 předchozím chemoterapeutickým režimem na bázi taxanu byli vhodní, pokud pacient nebyl ochoten podstoupit druhý režim nebo lékař nepovažoval pacienta za vhodného pro příjem druhého režimu. Pacienti s nestabilními symptomatickými metastázami centrálního nervového systému nebo symptomatickou nebo klinicky/radiologicky hrozící kompresí míchy nebyli způsobilí pro studii. Pacienti podstoupili pozitronovou emisní tomografii (PET) s použitím gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu k vyhodnocení exprese PSMA v lézích definovaných centrálními čtecími kritérii. Od vhodných pacientů se vyžadovalo, aby měli PSMA pozitivní mCRPC definovaný výskytem alespoň jedné nádorové léze s vychytáváním gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu větším než v normálních játrech. Pacienti byli vyloučeni, pokud jakékoli léze překračující velikostní kritéria v krátké ose (orgány ≥ 1 cm, lymfatické uzliny $\geq 2,5$ cm, kosti [měkké složky tkáně] ≥ 1 cm) měly vychytávání menší nebo shodné s vychytáváním v normálních játrech.

BSoC podávaná podle uvážení lékaře zahrnovala: podpůrná opatření včetně zvládání bolesti, hydratace, krevní transfuze, atd.; ketokonazol; radiační terapii (včetně formy použití radioaktivních zrn nebo jakékoli externí radioterapie [včetně stereotaktické radioterapie těla a paliativní externí radioterapie]) lokalizovaných cílů karcinomu prostaty; látky cílené na kosti včetně kyseliny zoledronové, denosumabu a jakýchkoli bisfosfonátů; látky snižující množství androgenů včetně analog GnRH, jakéhokoli kortikosteroidu, a 5-alfa reduktáz; inhibitory dráhy AR. BSoC nezahrnovala experimentální látky, cytotoxickou chemoterapii, imunoterapii, jiné systémové radioizotopy a léčbu polotělovým ozařováním.

Pacienti pokračovali v randomizované léčbě, dokud se neprokázala progresse nádoru (na základě hodnocení zkoušejícího dle kritérií pracovní skupiny 3 pro karcinom prostaty [PCWG3, Prostate Cancer Working Group 3]), nepřijatelná toxicita, použití zakázané léčby, non-compliance nebo vysazení, nebo nedostatek klinického přínosu.

Primárními cílovými parametry účinnosti byly celkové přežití (OS) a přežití bez radiografické progrese (rPFS), jak bylo stanoveno podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR) s ohledem na kritéria PCWG3. Mezi sekundární cílové parametry patřily celkový výskyt odpovědi (ORR), jak bylo stanoveno podle BICR s ohledem na kritéria hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1 a doba do první symptomatické kostní příhody (SSE) definovaná jako první nová symptomatická patologická zlomenina kosti, komprese míchy, ortopedický chirurgický zákrok související s nádorem, požadavek na radiační terapii ke zmírnění bolesti kostí nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve. Radiografické zobrazení pro hodnocení nádoru (kontrastní CT/MRI zobrazení a kostní sken) se provádělo každých 8 týdnů (± 4 dny) po první dávce po dobu prvních 24 týdnů (nezávisle na zpoždění dávek), poté každých 12 týdnů (± 4 dny).

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 71 let (rozmezí: 40 až 94 let); 86,8 % běloši; 6,6 % černoši nebo Afroameričané; 2,4 % Asiaté; 92,4 % mělo ECOG PS0-1; 7,6 % mělo ECOG PS2. Randomizace byla stratifikována podle výchozí hodnoty laktátdehydrogenázy ($LDH \leq 260$ IU/l vs. > 260 IU/l), přítomnosti jaterních metastáz (ano vs. ne), ECOG PS skóre (0 nebo 1 vs. 2), a zahrnutí inhibitoru dráhy AR jako součást BSoC v době randomizace (ano vs. ne). Při randomizaci všichni pacienti (100,0 %) dostávali alespoň jeden předchozí chemoterapeutický režim na bázi taxanu a 41,2 % pacientů dostávalo dva; 97,1 % pacientů dostávalo docetaxel a 38,0 % pacientů dostávalo kabazitaxel. Při randomizaci 51,3 % pacientů dostalo jeden předchozí inhibitor dráhy AR, 41,0 % pacientů dostalo 2, a 7,7 % pacientů dostalo 3 nebo více. Během randomizované léčebné periody dostalo alespoň jeden inhibitor dráhy AR 52,6 % pacientů v rameni s přípravkem Pluvicto plus BSoC a 67,8 % pacientů v rameni se samotnou BSoC.

Výsledky účinnosti ve studii VISION jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázcích 1 a 2. Konečné analýzy OS a rPFS byly řízeny událostmi a provedeny po výskytu 530 úmrtí a 347 událostí.

Tabulka 3 Výsledky účinnosti ve studii VISION

Parametry účinnosti	Pluvicto plus BSoC	BSoC
Alternativní primární cílové parametry účinnosti		
Celkové přežití (OS) ^a	n=551	n=280
Úmrtí, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
Medián, měsíce (95% CI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
p-hodnota ^d	< 0,001	
Přežití bez radiografické progresse (rPFS) ^{e,f}	n=385	n=196
Události (progrese nebo úmrtí), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
Radiografická progresse, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
Úmrtí, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
Medián, měsíce (99,2% CI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Poměr rizik (99,2% CI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
p-hodnota ^d	< 0,001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Doba do první symptomatické kostní příhody (SSE) ^f	n=385	n=196
Událost (SSE nebo úmrtí), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
SSEs, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
Úmrtí, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
Medián, měsíce (95% CI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
p-hodnota ^g	< 0,001	
Nejlepší celková odpověď (BOR)		
Pacienti s vyhodnotitelným onemocněním na počátku	n=319	n=120
Kompletní odpověď (CR), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
Parciální odpověď (PR), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
Celkový výskyt odpovědi (ORR) ^{h,i}	95 (29,8 %)	2 (1,7 %)
p-hodnota ^j	< 0,001	
Délka odpovědi (DOR) ^h		
Medián, měsíce (95% CI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC: Nejlepší standardní péče; CI: Interval spolehlivosti; NE: Nehodnotitelné; BICR: Zaslepené nezávislé centrální hodnocení; PCWG3: Pracovní skupina 3 pro karcinom prostaty; RECIST: Kritéria hodnocení odpovědi u solidních tumorů.

^a Analyzováno na základě záměru léčit (ITT) u všech randomizovaných pacientů.

^b Na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

^c Poměr rizik založený na stratifikovaném Coxově PH modelu. Poměr rizik < 1 favorizuje Pluvicto plus BSoC.

^d Stratifikovaný log-rank test jednostranné p-hodnoty.

^e Podle BICR s ohledem na PCWG3 kritéria. Primární analýza rPFS zahrnovala cenzorování pacientů, kteří měli ≥ 2 po sobě jdoucí zmeškané hodnocení nádoru bezprostředně před progresí nebo úmrtím. Výsledky pro rPFS s a bez cenzorování pro chybějící hodnocení byly konzistentní.

^f Analyzováno na základě ITT u všech pacientů randomizovaných 5. března 2019 nebo později, kdy byla provedena opatření ke zmírnění předčasného vyřazení z ramene s BSoC.

^g Stratifikovaný log-rank test oboustranné p-hodnoty.

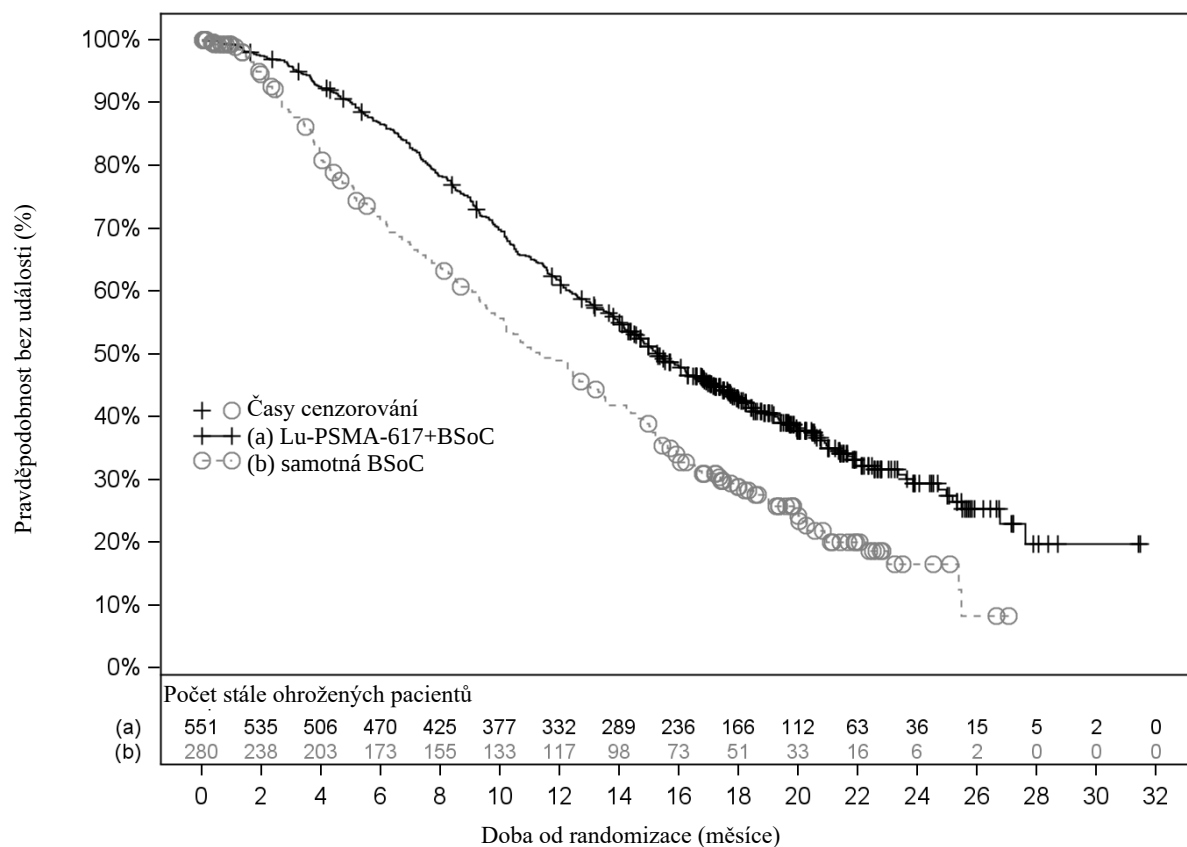
^h Podle BICR s ohledem na RECIST v1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Potvrzená odpověď pro CR a PR.

^j Stratifikovaný Waldův Chí kvadrát test oboustranné p-hodnoty.

^k Medián DOR v rameni se samotnou BSoC nebyl spolehlivý, protože pouze 1 ze 2 pacientů, kteří odpověděli, měl radiografickou progresi nebo došlo k úmrtí podle RECIST v1.1.

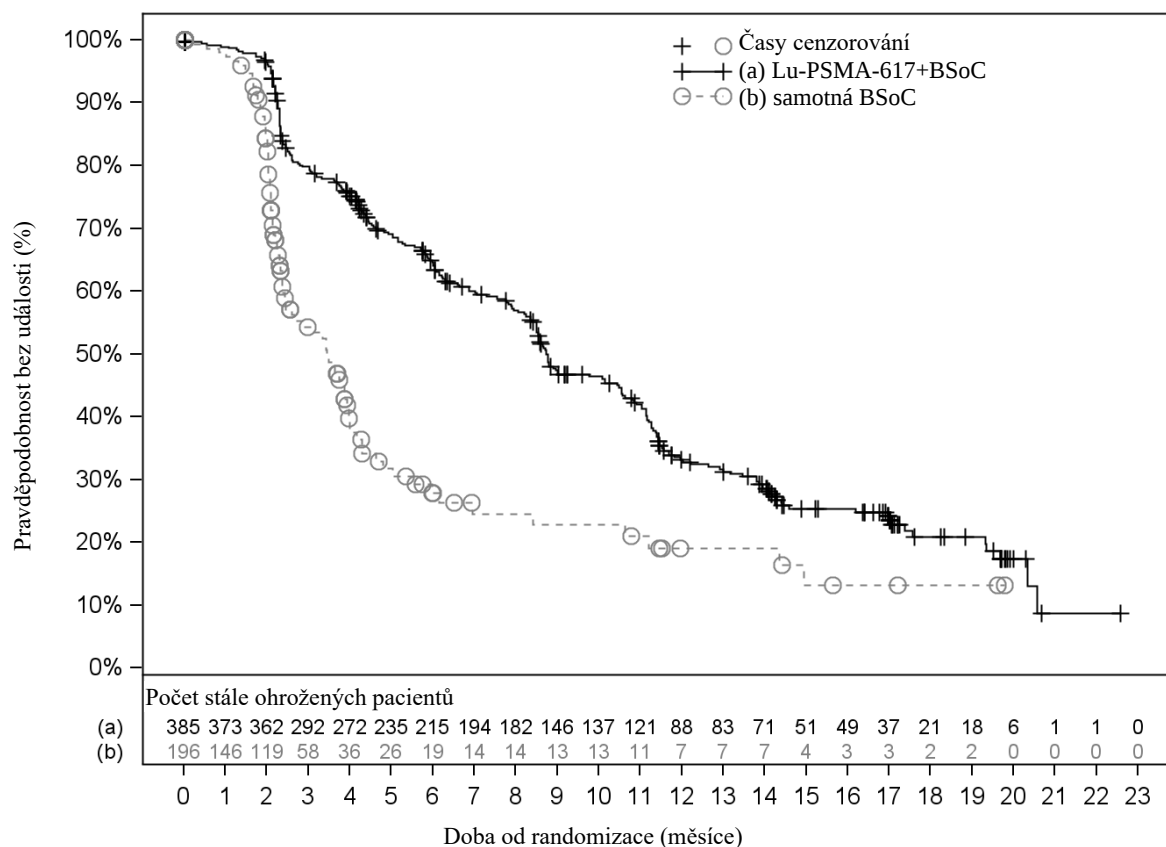
Obrázek 1 Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii VISION



Stratifikovaný log-rank test a stratifikovaný Coxův model využívající strata podle Technologie interaktivní odezvy (IRT) definovaný hladinou LDH, přítomností jaterních metastáz, ECOG skórem a zahrnutím inhibitoru dráhy AR u BSoC v době randomizace.

n/n: Počet událostí/počet pacientů v léčebném rameni.

Obrázek 2 Kaplanova-Meierova křivka BICR hodnoceného rPFS ve studii VISION



Stratifikovaný log-rank test a stratifikovaný Coxův model využívající strata podle IRT definovaný hladinou LDH, přítomností jaterních metastáz, skórem ECOG a zahrnutím inhibitoru dráhy AR u BSoC v době randomizace.

n/n: Počet událostí/počet pacientů v léčebném rameni.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pluvicto u všech podskupin pediatrické populace v léčbě karcinomu prostaty exprimujícího PSMA (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika lutecia- (^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu byla charakterizována u 30 pacientů ve fázi III podstudie studie VISION.

Absorpce

Přípravek Pluvicto se podává intravenózně a je okamžitě a zcela biologicky dostupný.

Geometrický průměr krevní expozice (plocha pod křivkou $[\text{AUC}_{\text{inf}}]$) lutecia- (^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu v doporučené dávce je 52,3 ng.h/ml (geometrický průměr variačního koeficientu $[\text{CV}]$ 31,4 %). Geometrický průměr maximální koncentrace v krvi (C_{max}) lutecia- (^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu v doporučené dávce je 6,58 ng/ml (CV 43,5 %).

Distribuce

Geometrický průměr distribučního objemu (V_z) lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu je 123 l (CV 78,1 %).

Vipivotid tetraxetan a neradioaktivní lutecium-(^{175}Lu) vipivotid tetraxetan se z 60 % až 70 % váží na lidské plazmatické proteiny.

Vychytávání v orgánech

Biodistribuce lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu vykazuje primární uptake v lakrimálních žlázách, slinných žlázách, ledvinách, stěně močového měchýře, játrech, tenkém střevě a tlustém střevě (jeho levé a pravé části).

Eliminace

Geometrický průměr clearance (Cl) lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu je 2,04 l/h (CV 31,5 %).

Lutetium-(^{177}Lu) vipivotid tetraxetan je primárně eliminován renální cestou.

Poločas rozpadu

Přípravek Pluvicto vykazuje biexponenciální eliminaci s geometrickým průměrem terminálního eliminačního poločasu ($t_{1/2}$) 41,6 hodin (CV 68,8 %).

Biotransformace

Lutecium-(^{177}Lu) vipivotid tetraxetan nepodléhá hepatálnímu ani renálnímu metabolismu.

Hodnocení potenciálu lékových interakcí *in vitro*

Enzymy CYP450

Vipivotid tetraxetan není substrátem enzymů cytochromu P450 (CYP450). *In vitro* neindukuje cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2B6 nebo 3A4, a neinhibuje cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 nebo 3A4/5.

Transportéry

In vitro není vipivotid tetraxetan substrátem BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 nebo OCT2, a není inhibitorem BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 nebo OCT2.

Zvláštní populace

Vliv věku a tělesné hmotnosti

Žádné klinicky významné účinky na farmakokinetické parametry lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu nebyly identifikovány pro následující kovariáty hodnocené u 30 pacientů ve fázi III podstudie studie VISION: věk (medián: 67 let; rozmezí: 52 až 80 let) a tělesná hmotnost (medián: 88,8 kg; rozmezí: 63,8 až 143,0 kg).

Porucha funkce ledvin

Expozice (AUC) luteciu-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu se zvýšila o 20 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s normální funkcí ledvin. Poločas dozimetrie ledvin se také zvýšil u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s normální funkcí ledvin, 51 hodin vs. 37 hodin, v tomto pořadí. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin může být vyšší riziko toxicity (viz bod 4.4). Nejsou k dispozici žádné údaje pro pacienty se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin s výchozí hodnotou $\text{Cl}_{\text{cr}} < 50 \text{ ml/min}$ nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Žádné toxikologické účinky nebyly pozorovány ve farmakologických studiích bezpečnosti nebo ve studiích toxicity po jednorázové dávce u potkanů a miniprasat, kterým byla podána neradioaktivní formulace obsahující vipivotid tetraxetan a lutecium-(¹⁷⁵Lu) vipivotid tetraxetan, ani ve studiích toxicity po opakovaném podání u potkanů, kterým byl podán vipivotid tetraxetan.

Kancerogenita a mutagenita

Studie mutagenity a dlouhodobé studie kancerogenity nebyly s luteciem-(¹⁷⁷Lu) vipivotidem tetraxetanem provedeny; radiace je však kancerogen a mutagen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina octová
Natrium-acetát
Kyselina gentisová
Natrium-askorbát
Kyselina pentetová
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodech 4.2 a 12.

6.3 Doba použitelnosti

120 hodin (5 dní) od data a času kalibrace.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před ionizujícím zářením (olověné stínění).

Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirá, bezbarvá skleněná injekční lahvička třídy I, uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Každá injekční lahvička obsahuje objem roztoku, který se může pohybovat od 7,5 ml do 12,5 ml, což odpovídá radioaktivitě 7 400 MBq ± 10 % ke dni a času podání.

Injekční lahvička je uzavřena v olověném kontejneru pro ochranné stínění.

6.6 Zvláštní podmínky pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecné varování

Radiofarmaka mohou přijímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby v určených klinických zařízeních. Jejich příjem, uchovávání, použití, přeprava a likvidace podléhají předpisům a/nebo příslušným licencím kompetentního úředního orgánu.

Radiofarmaka je nutné připravovat způsobem, který splňuje požadavky na radiační bezpečnost a zároveň farmaceutickou kvalitu. Je třeba přijmout odpovídající aseptická opatření.

Návod na přípravu léčivého přípravku před podáním je uveden v bodě 12.

Pokud je kdykoli při přípravě tohoto léčivého přípravku narušena integrita olověného kontejneru nebo injekční lahvičky, nesmí být přípravek použit.

Podání musí být provedeno tak, aby bylo riziko kontaminace léčivého přípravku a ozáření obsluhy minimální. Je nutné zajistit adekvátní stínění.

Podání radiofarmak představuje riziko pro ostatní osoby z externí radiace nebo na základě kontaminace z rozlité moči, zvracení, atd. Proto je třeba přijmout radioprotektivní opatření v souladu s národními předpisy.

Tento přípravek pravděpodobně povede k relativně vysoké dávce radiace u většiny pacientů. Podání přípravku Pluvicto může vést k významnému ohrožení životního prostředí. To se může týkat nejbližší rodiny osob podstupujících léčbu nebo široké veřejnosti v závislosti na úrovni podané aktivity. Mají být přijata vhodná opatření v souladu s národními předpisy ohledně aktivity eliminované pacienty, aby se zabránilo jakékoli kontaminaci.

Lutecium-177 pro přípravek Pluvicto lze připravit pomocí dvou různých zdrojů stabilních nuklidů (buď lutecium-176 nebo ytterbium-176). Lutecium-177 pro přípravek Pluvicto připravený za použití stabilního izotopu lutecia-176 („přidaný nosič“) vyžaduje zvláštní pozornost s ohledem na nakládání s odpady kvůli přítomnosti dlouhotrvající metastabilní nečistoty lutecia-177 (^{177m}Lu) s poločasem rozpadu 160,4 dne. Lutecium-177 se pro přípravek Pluvicto připravuje s použitím ytterbia-176 („bez přídání nosiče“), pokud není uvedeno jinak na certifikátu šarže. Uživatel se musí před použitím přípravku Pluvicto seznámit s dodaným certifikátem u uvolnění šarže přípravku, aby bylo zajištěno náležité nakládání s odpady.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1703/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

9. prosince 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Radiační dávka absorbovaná konkrétními orgány, které nemusí být cílovými orgány terapie, může být významně ovlivněna patofyziologickými změnami vyvolanými chorobným procesem. To je třeba vzít v úvahu při nakládání s uvedenými informacemi.

Dozimetrie lutecia- ^{177}Lu vipivotidu tetraxetanu byla sesbírána od 29 pacientů ve fázi III podstudie studie VISION za účelem výpočtu dozimetrie záření celého těla a orgánů. Průměrné a standardní odchylky (SD) odhadovaných dávek absorbovaných různými orgány u dospělých pacientů, kteří dostávali přípravek Pluvicto, jsou uvedeny v tabulce 4. Orgány s nejvyššími absorbovanými dávkami jsou lakrimální a slinné žlázy.

Maximální penetrace lutecia-177 do tkáně je přibližně 2 mm a střední hodnota penetrace je 0,67 mm.

Tabulka 4 Odhadované absorbované dávky^a pro přípravek Pluvicto v podstudii studie VISION

Orgán	Absorbovaná dávka na jednotku aktivity (mGy/MBq) (n=29)		Vypočtená absorbovaná dávka pro podání 7 400 MBq (Gy)		Vypočtená absorbovaná dávka pro 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq kumulativní aktivita) (Gy)	
	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD
Nadledviny	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Mozek	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
Stěna žlučníku	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Srdeční stěna	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Ledviny	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Lakrimální žlázy	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Levá část tlustého střeva	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Játra	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Plíce	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Jícen	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Osteogenní buňky	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Pankreas	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Prostata	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Kostní dřeň	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Rektum	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Pravá část tlustého střeva	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Slinné žlázy	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Tenké střevo	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Slezina	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Stěna žaludku	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Varlata	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Thymus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Štítná žláza	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Celé tělo	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Stěna močového měchýře	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Efektivní dávka ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv
^a Odhady absorbované dávky byly odvozeny pomocí OLINDA v2.2. Hodnoty byly vypočteny na základě dozimetrických odhadů s plnou přesností a zaokrouhleny na relevantní číslice.						
^b Odvozeno podle publikace ICRP 103.						

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Uživatel se musí před použitím přípravku Pluvicto seznámit s dodaným certifikátem uvolnění šarže přípravku, aby bylo zajištěno správné nakládání s odpady (viz bod 6.6).

Odběry mají být prováděny za aseptických podmínek. Injekční lahvičky nesmí být otevřeny před dezinfekcí, roztok má být natažen přes zátku pomocí jednodávkové injekční stříkačky opatřené vhodným protektivním stíněním a jednorázovou sterilní jehlou nebo pomocí autorizovaného automatického aplikačního systému.

Pokyny k přípravě

- Při manipulaci s přípravkem Pluvicto nebo při jeho podávání použijte aseptickou techniku a radiační stínění, současně za použití kleští, aby se minimalizovalo vystavení radiaci.
- Lahvičku s přípravkem před podáním vizuálně zkontrolujte přes stínící obrazovku na přítomnost částic a změnu barvy. V případě přítomnosti částic a/nebo změny barvy injekční lahvičku zlikvidujte.
- Roztok přípravku Pluvicto neaplikujte přímo do žádného jiného intravenózního roztoku.
- Před a po podání každého přípravku Pluvicto potvrďte množství radioaktivity podané pacientovi pomocí vhodně kalibrovaného dávkového kalibrátoru.

Intravenózní způsoby podání

Pokyny pro injekční metodu

- Natáhněte vhodný objem roztoku přípravku Pluvicto k dodání požadované radioaktivity pomocí jednorázové injekční stříkačky opatřené stínícím krytem a jednorázové sterilní jehly délky 9 cm, velikosti 18 gauge (dlouhá jehla). Pro usnadnění odběru roztoku lze použít filtrační jehlu o délce 2,5 cm a velikosti 20 gauge (krátká odvětrávací jehla (short venting needle)) ke snížení odporu tlakové lahvičky. Ujistěte se, že se krátká jehla nedotýká roztoku přípravku Pluvicto v lahvičce.
- Pokud používáte injekční pumpu, k podávání přípravku Pluvicto pacientovi, vložte injekční stříkačku do stíněné pumpy a umístěte trojcestný uzavírací ventil mezi injekční stříkačku a intravenózní katetr naplněný sterilním injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Přípravek Pluvicto podávejte pacientovi pomalým intravenózním tlakem během přibližně 1 až 10 minut (buď za použití injekční pumpy, nebo manuálně bez injekční pumpy) pomocí intravenózního katetru, který je naplněn sterilním injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a který se používá výhradně pro podání přípravku Pluvicto pacientovi.
- Po podání požadované radioaktivity přípravku Pluvicto zastavte injekční pumpu a poté změňte polohu trojcestného uzavíracího ventilu, abyste propláchli injekční stříkačku 25 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Znovu spusťte injekční pumpu.
- Po dokončení propláchnutí stříkačky, proveďte intravenózní výplach ≥ 10 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) intravenózním katetrem připojeným k pacientovi.

Pokyny pro metodu gravitační infuze

- Vpíchněte 2,5cm jehlu velikosti 20 gauge (krátká jehla) do injekční lahvičky přípravku Pluvicto a připojte ji pomocí katetru k 500 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (používá se k transportu roztoku přípravku Pluvicto během infuze). Zajistěte, aby se krátká jehla nedotýkala roztoku přípravku Pluvicto v injekční lahvičce a nepřipojujte krátkou jehlu přímo k pacientovi. Nenechte sterilní injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) téci do injekční lahvičky přípravku Pluvicto před zahájením jeho infuze a nevstříkujte roztok přípravku Pluvicto přímo do sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Do injekční lahvičky přípravku Pluvicto vložte druhou jehlu o délce 9 cm, velikost 18 gauge (dlouhá jehla) a při tom zajistěte, aby se dlouhá jehla po celou dobu infuze přímo dotýkala dna injekční lahvičky přípravku Pluvicto. Připojte dlouhou jehlu k pacientovi pomocí intravenózního katetru, který je naplněn sterilním injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a který se používá výhradně pro podání infuze přípravku Pluvicto pacientovi.

- Pomocí svorky nebo infuzní pumpy regulujte průtok sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) krátkou jehlou do injekční lahvičky přípravku Pluvicto (sterilní injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) vstupující do injekční lahvičky krátkou jehlou přenese roztok přípravku Pluvicto z injekční lahvičky k pacientovi pomocí intravenózního katetru připojeného k dlouhé jehle během přibližně 30 minut).
- Během infuze zajistěte, aby hladina roztoku v injekční lahvičce přípravku Pluvicto zůstala konstantní.
- Odpojte injekční lahvičku od dlouhé jehly a zasvorkujte přívod sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), jakmile bude hladina radioaktivity stabilní alespoň po dobu pěti minut.
- Po infuzi pokračujte intravenózním propláchnutím ≥ 10 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) intravenózním katetrem připojeným k pacientovi.

Pokyny pro metodu pomocí peristaltické pumpy

- Vložte filtrační 2,5cm jehlu velikosti 20 gauge (krátká odvětrávací jehla) do injekční lahvičky přípravku Pluvicto. Zajistěte, aby se krátká jehla nedotýkala roztoku přípravku Pluvicto v injekční lahvičce a nepřipojujte krátkou jehlu přímo k pacientovi nebo k peristaltické pumpě.
- Do injekční lahvičky přípravku Pluvicto vložte druhou jehlu o délce 9 cm, velikost 18 gauge (dlouhá jehla) a při tom zajistěte, aby se dlouhá jehla po celou dobu infuze přímo dotýkala dna injekční lahvičky přípravku Pluvicto. Připojte dlouhou jehlu a sterilní injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) k trojcestnému uzavíracímu ventilu pomocí vhodné hadičky.
- Připojte výstup trojcestného uzavíracího ventilu k hadičce instalované na vstupní straně peristaltické pumpy dle pokynů výrobce.
- Naplňte hadičku otevřením trojcestného uzavíracího ventilu a čerpáním roztoku přípravku Pluvicto systémem hadiček, dokud roztok nedosáhne výstupu z ventilu.
- Naplňte intravenózní katetr, který bude připojen k pacientovi, otevřením trojcestného uzavíracího ventilu sterilnímu injekčnímu roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a čerpáním sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), dokud roztok neopustí hadičky katetru.
- Připojte naplněný intravenózní katetr k pacientovi a nastavte trojcestný uzavírací ventil tak, aby byl roztok přípravku Pluvicto v linii s peristaltickou pumpou.
- Aplikujte vhodný objem roztoku přípravku Pluvicto rychlostí přibližně 25 ml/h k dodání požadované radioaktivity.
- Po podání požadované radioaktivity přípravku zastavte peristaltickou pumpu a poté změňte polohu trojcestného uzavíracího ventilu, aby peristaltická pumpa byla v linii se sterilním injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Restartujte peristaltickou pumpu a proveďte intravenózní výplach ≥ 10 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného intravenózním katetrem, který je připojen k pacientovi.

Kontrola kvality

Roztok musí být před použitím vizuálně zkontrolován, zda není poškozen a kontaminován, a smí být použity pouze čiré roztoky bez viditelných částic. Vizuální kontrola roztoku má být pro účely radioprotekce provedena přes stínící obrazovku. Injekční lahvička se nesmí otevírat.

Pokud je kdykoli při přípravě tohoto léčivého přípravku narušena integrita olověného kontejneru nebo injekční lahvičky, nesmí být přípravek použit.

Množství radioaktivity v injekční lahvičce musí být změřeno před podáním pomocí vhodného kalibračního systému radioaktivity, aby se potvrdilo, že skutečné množství radioaktivity, které má být podáno, se rovná plánovanému množství v době podání.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Pluvicto na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s národním lékovým úřadem (NCA) na obsahu a formátu příručky pro pacienta, včetně způsobu komunikace, způsobu distribuce a dalších aspektech programu.

Příručka pro pacienta je zaměřena na snížení rizika nechtěného ozáření.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde bude přípravek Pluvicto uveden na trh, měli pacienti přístup k příručce pro pacienty.

Příručka pro pacienta obsahuje následující klíčové prvky:

- Co je přípravek Pluvicto a jak funguje
- Popis pokynů k riziku u následujícího:
 - Hydratace
 - Blízké kontakty
 - Pečovatelé
 - Sexuální aktivita a antikoncepce
 - Použití toalety
 - Sprchování a praní prádla
 - Zacházení s odpadem

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OLOVĚNÝ KONTEJNER

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekční/infuzní roztok
Lutecium-(¹⁷⁷Lu) vipivotid tetraxetan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje v době kalibrace 1 000 MBq lutecia-(¹⁷⁷Lu) vipivotidu tetraxetanu.
Volumetrická aktivita v době kalibrace: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, natrium-acetát, kyselina gentisová, natrium-askorbát, kyselina pentetová, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok

1 jednodávková injekční lahvička

Injekční lahvička č.: {X}

Objem: {Y} ml

Aktivita v době podání: {Z} MBq - {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ



8. POUŽITELNOST

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před ionizujícím zářením (olověné stínění).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1703/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekční/infuzní roztok
Lutecium-^{(177)Lu} vipivotid tetraxetan
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Jednodávková injekční lahvička

3. POUŽITELNOST

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

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Injekční lahvička č.: {X}
Objem: {Y} ml
Volumetrická aktivita v době kalibrace: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}
Aktivita v době podání: {Z} MBq - {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

6. JINÉ

Výrobce

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

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekční/infuzní roztok Lutecium-(¹⁷⁷Lu) vipivotid tetraxetan

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se radiologa, který bude na výkon dohlížet.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému radiologovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pluvicto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než přípravek Pluvicto bude použit
3. Jak se přípravek Pluvicto používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak se přípravek Pluvicto uchovává
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pluvicto a k čemu se používá

Co je přípravek Pluvicto

Pluvicto obsahuje lutecium-(¹⁷⁷Lu) vipivotid tetraxetan. Tento léčivý přípravek je radiofarmakum určené pouze k léčbě.

K čemu se přípravek Pluvicto používá

Přípravek Pluvicto se používá k léčbě dospělých s progredujícím kastročně rezistentním karcinomem (zhoubným nádorem) prostaty, který se rozšířil do dalších částí těla (je metastazující) a byl již léčen jinými způsoby léčby rakoviny. Kastročně rezistentní karcinom prostaty je rakovinou prostaty (předstojná žláza, součást mužského reprodukčního systému), která nereaguje na léčbu snižující hladinu mužských hormonů. Přípravek Pluvicto se používá, pokud mají nádorové buňky prostaty na svém povrchu protein zvaný prostatický specifický membránový antigen (PSMA).

Jak přípravek Pluvicto funguje

Přípravek Pluvicto se váže na PSMA na povrchu buněk rakoviny prostaty. Jakmile dojde k navázání, radioaktivní látka v přípravku Pluvicto, lutecium-177, vydává záření, které způsobí smrt buněk rakoviny prostaty.

Váš lékař provede testy, aby zjistil, zda je PSMA přítomen na povrchu rakovinných buněk. Pokud bude výsledek testu pozitivní, Vaše rakovina pravděpodobněji zareaguje na léčbu přípravkem Pluvicto.

Použití přípravku Pluvicto zahrnuje vystavení se určitému množství radioaktivity. Váš lékař a radiolog dospěli k názoru, že klinický přínos výkonu s radiofarmakem převyšuje riziko způsobené ozářením.

Máte-li jakékoli otázky, jak přípravek Pluvicto působí nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého radiologa.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než přípravek Pluvicto bude použit

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého radiologa. Mohou se lišit od obecných informací obsažených v této příbalové informaci.

Neužívejte přípravek Pluvicto

- jestliže jste alergický na lutecium-(¹⁷⁷Lu) vipivotid tetraxetan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Pokud se Vás cokoli z níže uvedeného týká, řekněte to svému radiologovi dříve, než Vám bude podán přípravek Pluvicto:

- jestliže máte nízké hladiny určitých typů buněk v krvi (červené krvinky, bílé krvinky, neutrofily, krevní destičky)
- jestliže se u Vás objeví, nebo se již dříve objevila únava, slabost, bledá kůže, dušnost, krvácení nebo snadnější tvorba modřin než obvykle nebo krvácení trvající delší dobu než obvykle nebo časté infekce s příznaky, jako je horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech (možné příznaky myelosuprese [stav, kdy kostní dřeň nemůže vytvářet dostatek krvinek])
- jestliže máte nebo jste měl problémy s ledvinami
- jestliže máte nebo jste již dříve prodělal jakýkoli jiný typ rakoviny nebo jste podstoupil jinou léčbu rakoviny, protože přípravek Pluvicto přispívá k Vaší celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici

Před podáním přípravku Pluvicto byste měl:

- pít hodně vody, abyste zůstal hydratovaný a mohl močit co nejčastěji během prvních hodin po podání

Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku nebyla stanovena u dětí a dospívajících do 18 let. Tento přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let, protože pro tuto věkovou skupinu nejsou k dispozici žádné údaje.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Pluvicto není určen k použití u žen.

Než Vám bude podán přípravek Pluvicto, informujte svého radiologa, pokud jste sexuálně aktivní, jelikož všechny radioaktivní emise, včetně emise z přípravku Pluvicto, mohou poškodit nenarozené dítě.

Plodnost

Přípravek Pluvicto může způsobit neplodnost. Zeptejte se, prosím, svého radiologa, jak Vás to může ovlivnit, zvláště pokud v budoucnu plánujete mít děti. Před zahájením léčby můžete požádat o radu ohledně uchování spermatu.

Antikoncepce u mužů

- Po dobu 7 dnů po podání přípravku Pluvicto se vyvarujte sexuální aktivity.
- Během léčby přípravkem Pluvicto a po dobu 14 týdnů po aplikaci poslední dávky byste neměl zplodit dítě a je třeba, abyste při pohlavním styku používal kondom.
- Okamžitě informujte svého radiologa, pokud kdykoli během tohoto období zplodíte dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Považuje se za nepravděpodobné, že by přípravek Pluvicto ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Pluvicto obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje až 88,75 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 4,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Pluvicto používá

Existují přísné zákony o použití, manipulaci a likvidaci radiofarmak. Přípravek Pluvicto bude používán pouze ve zvláštních kontrolovaných prostorech. S tímto radiofarmakem budou manipulovat a budou jej podávat pouze osoby, které jsou vyškolené a kvalifikované pro jeho bezpečné používání. Tyto osoby budou věnovat zvláštní pozornost bezpečnému používání tohoto radiofarmaka a budou Vás informovat o své činnosti.

Kolik přípravku Pluvicto se podává

Doporučený léčebný režim přípravku Pluvicto je 7 400 MBq (megabecquerel, jednotka používaná k vyjádření intenzity radioaktivního záření), který se podává přibližně každých 6 týdnů až do celkového počtu 6 dávek.

Podání přípravku Pluvicto a provedení výkonu

Přípravek Pluvicto se podává přímo do žíly.

Délka výkonu

Radiolog Vás bude informovat o obvyklé délce výkonu.

Máte-li otázky ohledně toho, jak dlouho budete přípravek Pluvicto dostávat, promluvte si se svým radiologem.

Monitorování léčby

Váš radiolog bude provádět krevní testy před a během léčby, aby zkontroloval Váš stav a co nejdříve odhalil případné nežádoucí účinky. Na základě výsledků se může Váš radiolog rozhodnout v případě potřeby odložit, změnit nebo ukončit Vaši léčbu přípravkem Pluvicto.

Po podání přípravku Pluvicto, je třeba, abyste:

- po dobu 2 dnů pít hodně vody, abyste zůstal hydratovaný a mohl co nejčastěji močit, abyste tak vyloučil radiofarmakum z těla

Tento léčivý přípravek je radioaktivní; budete proto muset dodržovat dále uvedené pokyny, aby nedošlo ke zbytečnému ozáření dalších osob, pokud Váš radiolog neurčí jinak.

Kontakt s dalšími osobami, dětmi a/nebo těhotnými ženami

- Omezte blízký kontakt (méně než 1 metr) s:
 - ostatními osobami na 2 dny
 - dětmi a těhotnými ženami na 7 dní
- Spěte v oddělené místnosti od:
 - ostatních osob po dobu 3 dnů
 - dětí po dobu 7 dnů
 - těhotných žen po dobu 15 dnů
- Vyhněte se sexuální aktivitě po dobu 7 dnů
- Nezploďte dítě a používejte kondom při pohlavním styku během léčby přípravkem Pluvicto a po dobu 14 týdnů po poslední dávce

Použití toalety

Proveďte zvláštní opatření, aby nedošlo ke kontaminaci po dobu 2 dnů po podání:

- Při použití toalety musíte vždy sedět.
- Je nezbytné použít toaletní papír při každém použití toalety.
- Po použití toalety si vždy pečlivě umyjte ruce.

- Použité papírové utěrky a/nebo toaletní papír splachujte do záchodu ihned po použití.
- Použité papírové kapesníčky nebo jiné materiály s obsahem tělesných výměšků, jako je krev, moč a stolice, splachujte do záchodu. Materiál, který nelze spláchnout, například obvazy, je nutno vhodit do samostatných plastových pytlů na likvidaci odpadu (dle pokynů v níže uvedeném bodu „Doporučení pro zacházení s odpadem“).
- Jakékoliv speciální zdravotnické pomůcky, které mohou být kontaminovány tělesnými tekutinami (např. katetry, kolostomické sáčky, nádoby na moč, vodní trysky) je nutné okamžitě vyprázdnit do toalety a vyčistit.

Sprchování a praní prádla

- Sprchujte se každý den po dobu nejméně 7 dnů po podání.
- Spodní prádlo, pyžamo, prostěradla a jakékoli oblečení obsahující pot, krev, nebo moč perte odděleně od prádla ostatních členů rodiny, a to standardním pracím cyklem. Není nutné používat chlorové (bělicí) přípravky ani delší máchání.

Pečovatelé

Po dobu 2-3 dnů po podání:

- Osobám upoutaným na lůžko nebo se sníženou pohyblivostí má, pokud možno, zajistit asistenci pečovatel. Při poskytování asistence na toaletě se doporučuje, aby pečovatel používal jednorázové rukavice.
- Pečovatelé, kteří uklízí zvratky, krev, moč nebo stolicí mají používat plastové rukavice, které pak vyhodí do samostatného plastového pytle na likvidaci odpadu (viz „Doporučení pro zacházení s odpadem“).

Doporučení pro zacházení s odpadem

- Všechny předměty, které mají být vyhozeny, mají být zlikvidovány v samostatném plastovém pytlíku na odpad, který bude použit pouze pro tento účel.
- Plastové pytle na likvidaci odpadu uchovávejte odděleně od běžného domácího odpadu a mimo dosah dětí a zvířat.
- Personál nemocnice Vám sdělí, jak a kdy likvidovat tyto pytle s odpadem.

Hospitalizace a akutní péče

- Pokud v prvních 7 dnech po léčbě z nějakého důvodu potřebujete neodkladnou lékařskou pomoc nebo jste neočekávaně hospitalizován, informujte zdravotnického pracovníka o názvu, datu a dávkách radiologické léčby.

Další opatření

- Radiolog Vás bude informovat, zda musíte po podání tohoto přípravku učinit nějaká další zvláštní opatření. S případnými dotazy se obraťte na svého radiologa.

Jestliže jste dostal více přípravku Pluvicto než jste měl

Předávkování je nepravděpodobné, protože budete přípravek Pluvicto dostávat pouze v dávkách, které jsou pečlivě kontrolovány radiologem, který na léčbu dohlíží. Nicméně v případě předávkování dostanete odpovídající léčbu.

Jestliže zapomenete na podání přípravku Pluvicto

Pokud zmeškáte schůzku určenou k tomu, abyste dostal přípravek Pluvicto, kontaktujte co nejdříve svého radiologa pro přebjedení.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití přípravku Pluvicto, zeptejte se radiologa, který na výkon dohlíží.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, **sdělte to okamžitě svému radiologovi**.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- únava, slabost, bledá kůže nebo dušnost (možné známky nízkých hladin červených krvinek [*anemie*])
- krvácení nebo snadnější tvorba modřin než obvykle nebo krvácení trvající delší dobu než obvykle (možné známky nízkých hladin krevních destiček [*trombocytopenie*])
- časté infekce s příznaky jako je horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech (možné známky nízkých hladin bílých krvinek [*leukopenie*, *lymfopenie*])

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- méně časté močení nebo v mnohem menším množství moči než obvykle (možné známky problémů s ledvinami [*akutní poškození ledvin*])
- únava, slabost, bledá kůže, dušnost, krvácení nebo snadnější tvorba modřin než obvykle nebo krvácení trvající delší dobu než obvykle nebo časté infekce s příznaky, jako je horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech (možné známky nízkých hladin bílých krvinek [*pancytopenie*])

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- Slabost, bledá kůže, krvácení nebo snadnější tvorba modřin než obvykle nebo potíže se zastavením krvácení a časté infekce s příznaky jako je horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech (selhání kostní dřeně)

Další možné nežádoucí účinky

Mezi další nežádoucí účinky patří níže uvedené. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, informujte svého radiologa.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- únava (*vyčerpání*)
- sucho v ústech
- pocit na zvracení
- ztráta chuti k jídlu
- změny ve vyprazdňování (zácpa nebo průjem)
- zvracení
- časté močení doprovázené bolestí nebo pocitem pálení (*infekce močových cest*)
- bolest břicha
- pokles tělesné hmotnosti
- oteklé ruce, kotníky nebo nohy (*periferní edém*)

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- závrat'
- bolest hlavy
- narušené vnímání chuti (*dysguezie*)
- horečka (*pyrexie*)
- potíže s polykáním a/nebo pálení žáhy (*porucha jícnu*)
- suché oči
- plísňová infekce v ústech
- závratě s pocitem točení hlavy (*vertigo*)
- vředy v ústech (*stomatitida*)
- suchá kůže

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému radiologovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak se přípravek Pluvicto uchovává

Tento přípravek nebudete muset uchovávat. Za uchovávání v určených prostorech je zodpovědný odborník. Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní materiály.

Následující informace jsou určeny pouze pro odborníky:

- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před ionizujícím zářením (olověné stínění).
- Nepoužívejte přípravek Pluvicto po uplynutí doby použitelnosti uvedené na olověném kontejneru a štítcích lahvičky za EXP.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pluvicto obsahuje

- Léčivou látkou je lutecium-(¹⁷⁷Lu) vipivotid tetraxetan. Jeden ml roztoku obsahuje 1 000 MBq lutecia-(¹⁷⁷Lu) vipivotidu tetraxetanu ke dni a času kalibrace.
- Pomocnými látkami jsou: kyselina octová, natrium-acetát, kyselina gentisová, natrium-askorbát, kyselina pentetová, voda pro injekci (viz „Přípravek Pluvicto obsahuje sodík“ v bodě 2).

Jak přípravek Pluvicto vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Pluvicto je čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok dodávaný v čiré, bezbarvé skleněné injekční lahvičce třídy I, uzavřené bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Každá injekční lahvička obsahuje objem roztoku, který se může pohybovat od 7,5 ml do 12,5 ml, což odpovídá radioaktivitě 7 400 MBq ± 10 % ke dni a času podání.

Injekční lahvička je uzavřena v olověném kontejneru pro ochranné stínění.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Novartis Sverige AB
Tlf.: +46 8 732 32 00

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Novartis Sverige AB
Puh/Tel: +46 8 732 32 00

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Kompletní souhrn údajů o přípravku Pluvicto je dodáván jako samostatný dokument v obalu léčivého přípravku, aby měli zdravotničtí pracovníci další vědecké a praktické informace o podávání a použití tohoto radiofarmaka.

Viz souhrn údajů o přípravku.