

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pluvicto 1 000 MBq/ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 1 000 MBq de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán en la fecha y hora de calibración.

La radiactividad total de cada vial monodosis es de 7 400 MBq $\pm$ 10% en la fecha y hora de la administración. Dado que la concentración radiactiva está establecida a 1 000 MBq/ml en la fecha y hora de calibración, el volumen de solución en el vial puede oscilar entre 7,5 ml y 12,5 ml con el fin de proporcionar la cantidad de radiactividad necesaria en la fecha y hora de la administración.

Características físicas

El lutecio-177 se desintegra dando lugar a hafnio-177 estable con una vida media física de 6,647 días emitiendo radiación beta negativa con una energía máxima de 0,498 MeV (79%) y radiación de fotones (γ) de 0,208 MeV (11%) y 0,113 MeV (6.4%).

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene hasta 0,312 mmol (7,1 mg) de sodio. Cada vial contiene hasta 88,75 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta, pH: 4,5 a 7,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pluvicto en combinación con terapia de deprivación androgénica (TDA) con o sin inhibidores de la vía del receptor androgénico (RA) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico progresivo resistente a la castración positivo al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) que han recibido tratamiento con inhibidores de la vía del RA y quimioterapia con taxanos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Instrucciones de seguridad importantes

Pluvicto debe ser administrado exclusivamente por personal autorizado para manipular radiofármacos en centros asistenciales autorizados (ver sección 6.6) y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico cualificado.

Los radiofármacos, incluido Pluvicto, deben ser utilizados por o bajo el control de profesionales sanitarios que estén cualificados con capacitación específica y experiencia en el uso y manejo seguro de radiofármacos, y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por la agencia gubernamental correspondiente autorizada para otorgar licencias para el uso de radiofármacos.

Identificación del paciente

Los pacientes deben ser identificados para el tratamiento mediante imágenes de PSMA.

Posología

La pauta de tratamiento recomendada de Pluvicto es de 7 400 MBq por vía intravenosa cada 6 semanas (± 1 semana) hasta un total de 6 dosis, a menos que haya progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) debe continuarse durante el tratamiento en pacientes no castrados quirúrgicamente.

Supervisión del tratamiento

Se deben realizar pruebas analíticas antes y durante el tratamiento con Pluvicto. Es posible que sea necesario modificar la dosificación en función de los resultados de la prueba (consultar la Tabla 1).

- Hematología (hemoglobina, recuento leucocitario, recuento absoluto de neutrófilos, recuento de plaquetas)
- Función renal (creatinina sérica, aclaramiento de creatinina calculado [CLcr])
- Función hepática (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, albúmina sérica en sangre, bilirrubina en sangre total)

Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas de Pluvicto por las reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 1. El manejo de las reacciones adversas graves o intolerables puede requerir la interrupción temporal de la dosis (extender el intervalo de dosificación en 4 semanas de 6 semanas a 10 semanas), la reducción de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento con Pluvicto. Si persiste un retraso en el tratamiento debido a una reacción adversa durante más de 4 semanas, se debe suspender el tratamiento con Pluvicto. La dosis de Pluvicto se puede reducir en un 20% una sola vez; no se debe volver a aumentar la dosis. Si un paciente tiene más reacciones adversas que requieran una reducción adicional de la dosis, se debe suspender el tratamiento con Pluvicto.

Tabla 1 Modificaciones de dosis de Pluvicto por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
Sequedad bucal	Grado 3	Reducir la dosis de Pluvicto en un 20%.
Toxicidad gastrointestinal	Grado ≥ 3 (no susceptible de intervención médica)	Suspender Pluvicto hasta mejorar a grado 2 o retorno a la situación basal. Reducir la dosis de Pluvicto en un 20%.
Anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia	Grado 2	Suspender Pluvicto hasta mejorar a grado 1 o retorno a la situación basal. Gestionar como se considere oportuno. El uso de factores de crecimiento está permitido, pero se debe interrumpir una vez que haya mejorado a grado 1 o haya vuelto a la situación basal. Se recomienda controlar los niveles hematínicos (hierro, B12 y folato) y proporcionar suplementos. Se pueden realizar transfusiones según esté clínicamente indicado.
	Grado ≥ 3	Suspender Pluvicto hasta mejorar a grado 1 o retorno a la situación basal. Reducir la dosis de Pluvicto en un 20%.
Toxicidad renal	Definida como: - Incremento confirmado de la creatinina sérica (grado ≥ 2) - CLcr confirmado < 50 ml/min; calculado empleando la fórmula de Cockcroft-Gault con el peso corporal real	Suspender Pluvicto hasta que mejore.
	Definida como: - Incremento $\geq 40\%$ confirmado de la creatinina sérica basal - Disminución $> 40\%$ confirmado del CLcr basal; calculado empleando la fórmula de Cockcroft-Gault con el peso corporal real	Suspender Pluvicto hasta que mejore o hasta que vuelva a la situación basal. Reducir la dosis de Pluvicto en un 20%.
	Toxicidad renal recurrente (grado ≥ 3)	Suspender Pluvicto de forma permanente.
Compresión de la médula espinal	Cualquiera	Suspender Pluvicto hasta que la compresión haya sido tratada adecuadamente y cualquier secuela neurológica se haya estabilizado y el estado funcional ECOG se haya estabilizado.
Fractura en huesos que soportan peso	Cualquiera	Suspender Pluvicto hasta que la fractura se haya estabilizado/tratado adecuadamente y el estado funcional ECOG se haya estabilizado.
Fatiga	Grado ≥ 3	Suspender Pluvicto hasta mejorar a grado 2 o llegar a la situación basal.

Anomalías electrolíticas o metabólicas	Grado ≥ 2	Suspender Pluvicto hasta mejorar a grado 1 o llegar a la situación basal.
Toxicidad no hematológica (clínicamente significativa, no indicada de otro modo)	Grado ≥ 2	Suspender Pluvicto hasta mejorar a grado 1 o llegar a la situación basal.
Niveles altos de AST o ALT	AST o ALT >5 veces ULN en ausencia de metástasis hepáticas	Suspender Pluvicto de forma permanente.
Abreviaturas: CLcr, aclaramiento de creatinina; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; ULN, <i>upper limit of normal</i>. Clasificación de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Reacciones Adversas más actuales (CTCAE). ^a Los mismos umbrales también son aplicables a los valores tratamiento de elección en el momento de iniciar el tratamiento con Pluvicto.		

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada con un nivel basal de CLcr inicial de ≥ 50 ml/min según Cockcroft-Gault. No se recomienda el tratamiento con Pluvicto en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave con un nivel basal de CLcr <50 ml/min o enfermedad renal terminal, ya que no se ha estudiado el perfil farmacocinético y la seguridad de Pluvicto en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Pluvicto no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de Pluvicto en la población pediátrica para la indicación del tratamiento del cáncer de próstata que expresa PSMA no es apropiado.

Forma de administración

Pluvicto es una solución inyectable y para perfusión, lista para usar y de un solo uso.

Instrucciones de administración

La dosis recomendada de Pluvicto se puede administrar por vía intravenosa como inyección utilizando una jeringa desechable equipada con un protector de jeringa (con o sin bomba de jeringa), como infusión utilizando el método de gravedad (con o sin bomba de infusión), o como infusión utilizando el vial (con una bomba de perfusión peristáltica).

Una dosis reducida de Pluvicto se debe administrar utilizando el método de la jeringa (con o sin bomba de jeringa) o el método del vial (con una bomba de perfusión peristáltica). No se recomienda usar el método de gravedad para administrar una dosis reducida de Pluvicto, ya que puede resultar en la administración de un volumen incorrecto de Pluvicto si la dosis no se ajusta antes de la administración.

Antes de la administración enjuague el catéter intravenoso utilizado exclusivamente para la administración de Pluvicto con ≥ 10 ml de solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para garantizar la permeabilidad y minimizar el riesgo de extravasación. Los casos de

extravasación deben ser manejados de acuerdo con las guías de la institución. Se debe recomendar a los pacientes que se mantengan bien hidratados y que orinen con frecuencia antes y después de la administración de Pluvicto (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones del método de preparación y de los métodos de administración intravenosa, ver sección 12.

Para la preparación del paciente, ver sección 4.4.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Justificación del riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación debe estar justificada en función del posible beneficio. En todos los casos, la actividad administrada debe ser tan baja como sea razonablemente posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

Riesgo por exposición a la radiación

Pluvicto contribuye al total de la radiación acumulada a largo plazo por el paciente. La exposición a la radiación acumulada a largo plazo se asocia con un mayor riesgo de cáncer.

Se debe minimizar la exposición a la radiación de los pacientes, el personal médico y las personas convivientes del hogar del paciente durante y después del tratamiento con Pluvicto de acuerdo con las buenas prácticas institucionales de seguridad radiológica, los procedimientos de manejo del paciente y las instrucciones para el paciente para el seguimiento de la protección radiológica en el hogar.

Preparación del paciente

Se debe recomendar a los pacientes que aumenten la ingesta de líquidos por vía oral y se les debe instar a orinar con la mayor frecuencia posible para reducir la radiación de la vejiga, especialmente después de dosis radiactivas intensas, p. ej. con la terapia con radioligandos.

Después del procedimiento

Antes de que el paciente sea dado de alta, el médico de medicina nuclear o el profesional sanitario debe explicar las precauciones de radioprotección necesarias que el paciente debe seguir para minimizar la exposición a la radiación de otras personas.

Después de cada administración de Pluvicto, se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones generales para los pacientes junto con los procedimientos y normativas nacionales, locales e institucionales.

- Limite el contacto estrecho (menos de 1 metro) con otras personas en su hogar durante 2 días o con niños y mujeres embarazadas durante 7 días.
- Absténgase de actividad sexual durante 7 días.
- Duerma en una habitación separada de los demás en su hogar durante 3 días, de los niños durante 7 días o de las mujeres embarazadas durante 15 días.

Mielosupresión

En el estudio VISION, la mielosupresión, incluyendo los casos fatales, ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección (BSoC) en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento estándar de elección en monoterapia (ver sección 4.8).

Antes y durante el tratamiento con Pluvicto se deben realizar pruebas de laboratorio de hematología, que incluyan hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, recuento absoluto de neutrófilos y recuento de plaquetas. En función de la gravedad de la mielosupresión se debe suspender el tratamiento con Pluvicto, reducir la dosis o suspender de forma permanente y los pacientes deben ser tratados clínicamente según se considere apropiado (ver sección 4.2).

Toxicidad renal

En el estudio VISION, la toxicidad renal ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento estándar de elección en monoterapia (ver sección 4.8).

Antes y después de la administración de Pluvicto, se debe recomendar a los pacientes que aumenten la ingesta de líquidos por vía oral y que orinen con la mayor frecuencia posible, especialmente después de actividades intensas, p. ej para la terapia con radioligandos. Antes y durante el tratamiento con Pluvicto se deben realizar pruebas de laboratorio de la función renal, incluida la creatinina sérica y el CLcr calculado. En función de la gravedad de la toxicidad renal se debe suspender el tratamiento con Pluvicto, reducir la dosis o suspender de forma permanente (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal/hepática

Se requiere una especial consideración de la relación riesgo-beneficio en estos pacientes, ya que es posible que se produzca una mayor exposición a la radiación.

Se espera que la exposición (AUC) de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán aumente con el grado de insuficiencia renal (ver sección 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada pueden tener un mayor riesgo de toxicidad. La función renal y las reacciones adversas deben ser monitorizadas con frecuencia en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (see sección 4.2). No se recomienda el tratamiento con Pluvicto en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave con CLcr inicial <50 ml/min o enfermedad renal en estadio terminal.

Fertilidad

Las radiaciones de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán pueden tener efectos tóxicos en las gónadas masculinas y la espermatogénesis. La dosis acumulada recomendada de 44 400 MBq de Pluvicto da como resultado una dosis de radiación absorbida por los testículos dentro del rango en el que Pluvicto puede causar infertilidad. Se recomienda la consulta genética si el paciente desea tener hijos después del tratamiento. La criopreservación de esperma puede ser considerada como una opción para pacientes masculinos antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Anticoncepción en hombres

Se recomienda a los pacientes varones que eviten el embarazo y que utilicen preservativo en las relaciones sexuales durante el tratamiento con Pluvicto y durante 14 semanas después de la última dosis (ver sección 4.6).

Advertencias específicas

Contenido en sodio

Este medicamento contiene hasta 3,9 mmol (88,75 mg) de sodio por vial, equivalente al 4,4% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Para consultar las precauciones sobre el peligro ambiental, ver sección 6.6.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres

Debido a los posibles efectos sobre la espermatogénesis asociados con las radiaciones de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán, se recomienda a los pacientes varones que eviten embarazos y que utilicen preservativo en las relaciones sexuales durante el tratamiento con Pluvicto y durante 14 semanas después de la última dosis (ver sección 4.4).

Embarazo

Pluvicto no está indicado para uso en mujeres. No se han realizado estudios en animales con lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán para evaluar su efecto sobre la reproducción femenina y el desarrollo embrionario fetal. Sin embargo, todos los radiofármacos, incluido Pluvicto, tienen el potencial de causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada.

Lactancia

Pluvicto no está indicado para uso en mujeres. No hay datos sobre la presencia de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán en la leche materna o sus efectos en lactantes o en la producción de leche.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para determinar los efectos de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán sobre la fertilidad. Las radiaciones de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán pueden tener efectos tóxicos en las gónadas masculinas y la espermatogénesis. La dosis acumulada recomendada de 44 400 MBq de Pluvicto da como resultado una dosis de radiación absorbida por los testículos dentro del rango en el que Pluvicto puede causar infertilidad. Se recomienda la consulta genética si el paciente desea tener hijos después del tratamiento. La criopreservación de espermatozoides puede ser considerada como una opción para pacientes masculinos antes del tratamiento (ver sección 4.4).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pluvicto puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia de las reacciones adversas mencionadas se basa en los datos del estudio VISION en el que 529 pacientes recibieron al menos una dosis de 7 400 MBq (la mediana del número de dosis fue cinco).

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen: fatiga (43,1%), sequedad de boca (39,3%), náuseas (35,3%), anemia (31,8%), disminución del apetito (21,2%) y estreñimiento (20,2%). Las reacciones adversas de grado 3 a 4 más comunes incluyen: anemia (12,9%), trombocitopenia (7,9%), linfopenia (7,8%) y fatiga (5,9%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (Tabla 2) se muestran según la clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Dentro de cada clasificación de órgano o sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 2 Reacciones adversas que ocurrieron con mayor incidencia en pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección (BSoC) en comparación con el tratamiento estándar de elección (BSoC) en monoterapia en el estudio VISION^a

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados n (%)	Grados 3 a 4 ^b n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuentes	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombocitopenia	Muy frecuentes	91 (17,2)	42 (7,9)
Leucopenia ^c	Muy frecuentes	83 (15,7)	22 (4,2)
Linfopenia	Muy frecuentes	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancitopenia ^d	Frecuentes	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	Frecuentes	44 (8,3)	5 (0,9)
Cefalea	Frecuentes	37 (7,0)	4 (0,8)
Disgeusia ^e	Frecuentes	37 (7,0)	0 (0,0)
Trastornos oculares			
Ojo seco	Frecuentes	16 (3,0)	0 (0,0)
Trastornos del oído y del laberinto			
Vértigo	Frecuentes	11 (2,1)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales			
Sequedad bucal ^f	Muy frecuentes	208 (39,3)	0 (0,0)
Náuseas	Muy frecuentes	187 (35,3)	7 (1,3)
Estreñimiento	Muy frecuentes	107 (20,2)	6 (1,1)
Vómitos ^g	Muy frecuentes	101 (19,1)	5 (0,9)
Diarrea	Muy frecuentes	100 (18,9)	4 (0,8)
Dolor abdominal ^h	Muy frecuentes	59 (11,2)	6 (1,1)
Trastornos renales y urinarios			
Infección del tracto urinario ⁱ	Muy frecuentes	61 (11,5)	20 (3,8)
Daño renal agudo ^j	Frecuentes	45 (8,5)	17 (3,2)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	Muy frecuentes	228 (43,1)	31 (5,9)
Disminución del apetito	Muy frecuentes	112 (21,2)	10 (1,9)
Pérdida de peso	Muy frecuentes	57 (10,8)	2 (0,4)
Edema periférico ^k	Frecuentes	52 (9,8)	2 (0,4)
Pirexia	Frecuentes	36 (6,8)	2 (0,4)
Abreviatura: BSoC (<i>best standard of care</i>), tratamiento estándar de elección.			
^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Versión 5.0.			
^b Sólo incluye reacciones adversas de grados 3 a 4, con excepción de la pancitopenia. La pancitopenia de grado 5 (mortal) fue notificada en 2 pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección.			
^c Leucopenia incluye leucopenia y neutropenia.			
^d Pancitopenia incluye pancitopenia y bicitopenia.			
^e Disgeusia incluye disgeusia y alteración del gusto.			
^f Sequedad bucal incluye boca seca, apatía y garganta seca.			
^g Vómitos incluye vómitos y arcadas.			
^h Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor abdominal inferior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal.			
ⁱ Infección del tracto urinario incluye infección del tracto urinario, cistitis y cistitis bacteriana.			
^j Daño renal agudo incluye aumento de la creatinina en sangre, daño renal agudo, insuficiencia renal y aumento de la urea en sangre.			
^k Edema periférico incluye edema periférico, retención de líquidos y exceso de líquidos.			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

En el estudio VISION, la mielosupresión ocurrió con más frecuencia en los pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento estándar de elección en monoterapia (todos los grados/grado ≥ 3): anemia (31,8%/12,9%) frente al (13,2%/4,9%); trombocitopenia (17,2%/7,9%) frente al (4,4%/1,0%); leucopenia (12,5%/2,5%) frente al (2,0%/0,5%); linfopenia (14,2%/7,8%) frente al (3,9%/0,5%); neutropenia (8,5%/3,4%) frente al (1,5%/0,5%); pancitopenia (1,5%/1,1%) frente al (0%/0%) incluidos dos acontecimientos mortales de pancitopenia en pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección; y bicitopenia (0,2%/0,2%) frente al (0%/0%).

Las reacciones adversas de mielosupresión que llevaron a la suspensión de forma permanente en $\geq 0,5\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección incluyeron: anemia (2,8%), trombocitopenia (2,8%), leucopenia (1,3%), neutropenia (0,8%) y pancitopenia (0,6%). Las reacciones adversas de mielosupresión que dieron lugar a interrupciones/reducciones de dosis en $\geq 0,5\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección incluyeron: anemia (5,1%/1,3%), trombocitopenia (3,6%/1,9%), leucopenia (1,5%/0,6%) y neutropenia (0,8%/0,6%).

Toxicidad renal

En el estudio VISION, la toxicidad renal ocurrió con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección en comparación con pacientes que recibieron el tratamiento estándar de elección en monoterapia (todos los grados/grados 3 a 4): aumento de la creatinina en sangre (5,3%/0,2%) frente al (2,4%/0,5%); lesión renal aguda (3,6%/3,0%) frente al (3,9%/2,4%); insuficiencia renal (0,2%/0%) frente al (0%/0%); y aumento de la urea en sangre (0,2%/0%) frente al (0%/0%).

Las reacciones adversas renales que dieron lugar a la suspensión de forma permanente en $\geq 0,2\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección incluyeron: aumento de la creatinina en sangre (0,2%). Las reacciones adversas renales que dieron lugar a interrupciones/reducciones de la dosis en $\geq 0,2\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección incluyeron: aumento de la creatinina en sangre (0,2%/0,4%) y lesión renal aguda (0,2%/0%).

Segundas neoplasias malignas primarias

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cánceres y la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede conducir a una incidencia más elevada de cáncer y de mutaciones. En todos los casos es necesario garantizar que los riesgos de la exposición a la radiación son inferiores a los de la propia enfermedad. Pluvicto contribuye al total de la exposición a radiación a largo plazo del paciente, por lo que se asocia con un mayor riesgo de cáncer (ver sección 4.4) y no se puede descartar un riesgo potencial de segundas neoplasias malignas primarias para radiofármacos como Pluvicto. En el momento del análisis primario VISION (fecha de corte 27 de enero de 2021) se notificaron casos de carcinoma de células escamosas (4 pacientes; 0,8%) y carcinoma de células basales, melanoma maligno y carcinoma de células escamosas de la piel (1 paciente cada uno; 0,2% cada uno) en pacientes que recibieron Pluvicto con el tratamiento estándar de elección (BSoC).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En el caso de la administración de una sobredosis de radiación con Pluvicto, la dosis absorbida por el paciente debe reducirse en lo posible aumentando la eliminación del radionucleido del organismo mediante micción frecuente o mediante diuresis forzada y vaciado frecuente de la vejiga. Podría ser de utilidad estimar la dosis efectiva que se ha aplicado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos radiofarmacéuticos terapéuticos, Otros productos radiofarmacéuticos terapéuticos, código ATC: V10XX05

Mecanismo de acción

La fracción activa de Pluvicto es el radionucleido lutecio-177 que está vinculado a un ligando de molécula pequeña que se dirige y se une con gran afinidad a PSMA, una proteína transmembrana que se expresa en gran medida en el cáncer de próstata, incluido el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Tras la unión de Pluvicto a las células cancerosas que expresan PSMA, la emisión beta negativa del lutecio-177 envía radiación terapéutica a la célula diana, así como a las células circundantes, e induce daño en el ADN que puede conducir a la muerte celular.

Efectos farmacodinámicos

Vipivotida tetraxetán sin marcar no tiene ninguna actividad farmacodinámica.

Eficacia clínica y seguridad

VISION

La eficacia de Pluvicto en pacientes con cáncer de próstata metastásico progresivo resistente a la castración PSMA positivo se evaluó en el estudio VISION, un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico y abierto. Ochocientos treinta y un pacientes adultos (N=831) fueron aleatorizados (2:1) para recibir Pluvicto 7 400 MBq cada 6 semanas hasta un total de 6 dosis en combinación con el tratamiento estándar de elección (N=551) o el tratamiento estándar de elección en monoterapia (N=280). Los pacientes que recibieron 4 dosis de Pluvicto fueron reevaluados en busca de evidencia de respuesta, signos de enfermedad residual y tolerabilidad y pudieron recibir hasta 2 dosis adicionales según criterio médico.

Para mantener el estado de castración, todos los pacientes continuaron recibiendo un análogo de GnRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. Para participar en el estudio se requirió que los pacientes tuvieran cáncer de próstata metastásico progresivo resistente a la castración PSMA positivo, estado funcional de 0 a 2 según la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG), al menos una lesión metastásica presente en tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) o gammagrafía ósea, y función renal, hepática y hematológica adecuada.

También se requirió que los pacientes elegibles hubieran recibido al menos un inhibidor de la vía RA, como el acetato de abiraterona o la enzalutamida, y 1 o 2 regímenes previos de quimioterapia con taxanos (con un régimen definido como una exposición mínima de 2 ciclos de un taxano). Los pacientes tratados con sólo 1 régimen previo de quimioterapia con taxanos fueron elegibles si el paciente no estaba dispuesto a recibir un segundo régimen o si el médico consideraba que el paciente no era apto para recibirlo. Los pacientes con metástasis inestables sintomáticas del sistema nervioso central o compresión de la médula espinal sintomática o clínica/radiológicamente inminente no fueron elegibles para el estudio. Los pacientes se sometieron a una tomografía por emisión de positrones (PET) con galio (⁶⁸Ga) gozetotida para evaluar la expresión de PSMA en las lesiones definidas por los criterios de lectura centrales. Los pacientes elegibles debían tener cáncer de próstata metastásico

resistente a la castración positivo para PSMA definido como tener al menos una lesión tumoral con captación de gozetotida de galio (^{68}Ga) mayor que en el hígado normal. Los pacientes fueron excluidos si cualquier lesión que excediera los criterios de tamaño en el eje corto (órganos ≥ 1 cm, ganglios linfáticos $\geq 2,5$ cm, huesos [componente de tejido blando] ≥ 1 cm) tenía una captación menor o igual a la captación en el hígado normal.

El tratamiento estándar de elección administrado a criterio del médico incluyó: medidas de soporte que incluyen el control del dolor, hidratación, transfusiones de sangre, etc.; ketoconazol; radioterapia (incluida la braquiterapia o cualquier radioterapia de haz externo [incluida la radioterapia corporal estereotáctica y el haz externo paliativo]) para dianas localizadas del cáncer de próstata; agentes dirigidos al hueso que incluyen ácido zoledrónico, denosumab y cualquier bisfosfonato; agentes reductores de andrógenos que incluyen análogos de GnRH, cualquier corticosteroide y 5 alfa reductasas; inhibidores de la vía del RA. El tratamiento estándar de elección excluyó los medicamentos en investigación, la quimioterapia citotóxica, la inmunoterapia, otros radioisótopos sistémicos y el tratamiento con radioterapia hemicorporal.

Los pacientes continuaron con el tratamiento aleatorizado hasta evidencia de progresión del tumor (según la evaluación del investigador de acuerdo con los criterios del Grupo de Trabajo 3 sobre el Cáncer de Próstata [PCWG3]), toxicidad inaceptable, uso de algún tratamiento prohibido, incumplimiento o discontinuación, o falta de beneficio clínico.

Las variables primarias de eficacia fueron la supervivencia global (*overall survival*, OS) y la supervivencia libre de progresión radiográfica (*radiographic progression free survival*, rPFS) según determinó el comité de revisión independiente ciego (BICR) en base a los criterios del PCWG3. Entre las variables secundarias de eficacia se encontraban la tasa de respuesta global (*overall response rate*, ORR) según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1 tal y como determinó el comité de revisión independiente ciego (BICR) y el tiempo hasta el primer acontecimiento esquelético sintomático (*symptomatic skeletal event*, SSE) definido como la primera fractura ósea patológica sintomática nueva, compresión de la médula espinal, intervención quirúrgica ortopédica relacionada con el tumor, necesidad de radioterapia para aliviar el dolor óseo o muerte por cualquier causa, lo que ocurriese primero. Se realizaron imágenes radiológicas para evaluar el tumor (TC con contraste RMI/imágenes y gammagrafía ósea) cada 8 semanas (± 4 días) después de la primera dosis durante las primeras 24 semanas (independientemente de los retrasos en la dosis), luego cada 12 semanas (± 4 días).

Las características demográficas y de base de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 71 años (rango: de 40 a 94 años); 86,8% de raza blanca; 6,6% de raza negra o afroamericanos; 2,4% de raza asiática; el 92,4% tenían ECOG PS0 1; el 7,6% tenía ECOG PS2. La aleatorización se estratificó según el lactato deshidrogenasa inicial (LDH ≤ 260 UI/l frente a >260 UI/l), presencia de metástasis hepáticas (sí frente a no), puntuación ECOG PS (0 o 1 frente a 2) e inclusión de un inhibidor de la vía androgénica como parte del tratamiento estándar de elección en el momento de la aleatorización (sí frente a no). En el momento de la aleatorización, todos los pacientes (100,0%) habían recibido al menos un régimen previo de quimioterapia con taxanos y el 41,2% de los pacientes habían recibido dos; el 97,1% de los pacientes había recibido docetaxel y el 38,0% de los pacientes había recibido cabazitaxel. En el momento de la aleatorización, el 51,3% de los pacientes había recibido con anterioridad un inhibidor de la vía androgénica, el 41,0% de los pacientes había recibido 2 y el 7,7% de los pacientes había recibido 3 o más. Durante el período de tratamiento aleatorizado, el 52,6% de los pacientes del grupo de Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección y el 67,8% de los pacientes del grupo de tratamiento estándar de elección en monoterapia recibieron al menos un inhibidor de la vía androgénica.

Los resultados de eficacia del estudio VISION se muestran en la Tabla 3 y en las Figuras 1 y 2. Los análisis finales de OS y rPFS se basaron en los acontecimientos y se realizaron tras la sucesión de 530 muertes y 347 acontecimientos, respectivamente.

Tabla 3 Resultados de eficacia del estudio VISION

Parámetros de eficacia	Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección (BSoC)	El tratamiento estándar de elección (BSoC)
Variables primarias de eficacia alternativas		
Supervivencia global (overall survival, OS) ^a	N=551	N=280
Muertes, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Meses, mediana (95% IC) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio, HR) (95% IC) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
Valor de p ^d	<0,001	
Supervivencia libre de progresión radiográfica (radiographic progression-free survival, rPFS) ^{e,f}	N=385	N=196
Acontecimientos (progresión o muerte), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Progresiones radiológicas, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Muertes, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Meses, mediana (99,2% IC) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Cociente de riesgo (99,2% IC) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
Valor de p ^d	<0,001	
Variables secundarias de eficacia		
Tiempo hasta el primer acontecimiento esquelético sintomático (symptomatic skeletal event, SSE) ^f	N=385	N=196
Acontecimientos (SSE o muerte), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
SSEs, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Muertes, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Meses, mediana (95% IC) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Cociente de riesgo (95% IC) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
Valor de p ^g	<0.001	
Mejor respuesta global (best overall response, BOR)		
Pacientes con enfermedad evaluable al inicio	N=319	N=120
Respuesta completa (RC), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Respuesta parcial (RP), n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Tasa de respuesta global (overall response rate, ORR) ^{h,i}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
Valor de p ^j	<0,001	
Duración de la respuesta (duration of response, DOR) ^h		
Meses, mediana (95% IC) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC (best standard of care), tratamiento estándar de elección; IC: Intervalo de confianza; NE: No evaluable; BICR: comité de revisión independiente ciego; PCWG3: Grupo de Trabajo 3 sobre el Cáncer de Próstata; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos.

^a Analizado por intención de tratar (ITT) en todos los pacientes aleatorizados.

^b Según la estimación de Kaplan-Meier.

^c Coeficiente de riesgo basado en el modelo de estratificación Cox PH. Coeficiente de riesgo <1 favorece a Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección.

^d Según la prueba de rango logarítmico estratificada con un valor de p unilateral.

^e Por el BICR según los criterios PCWG3. El análisis principal de la rPFS incluyó la censura de los pacientes que tenían ≥2 evaluaciones consecutivas del tumor perdidas inmediatamente antes de la progresión o la muerte. Los resultados para rPFS con y sin censura por evaluaciones perdidas fueron consistentes.

^f Analizado por intención de tratar (ITT) en todos los pacientes aleatorizados a partir del 5 de marzo de 2019, cuando se implementaron acciones para mitigar el abandono temprano del grupo de tratamiento estándar de elección.

^g Según la prueba de rango logarítmico estratificada con un valor de p bilateral.

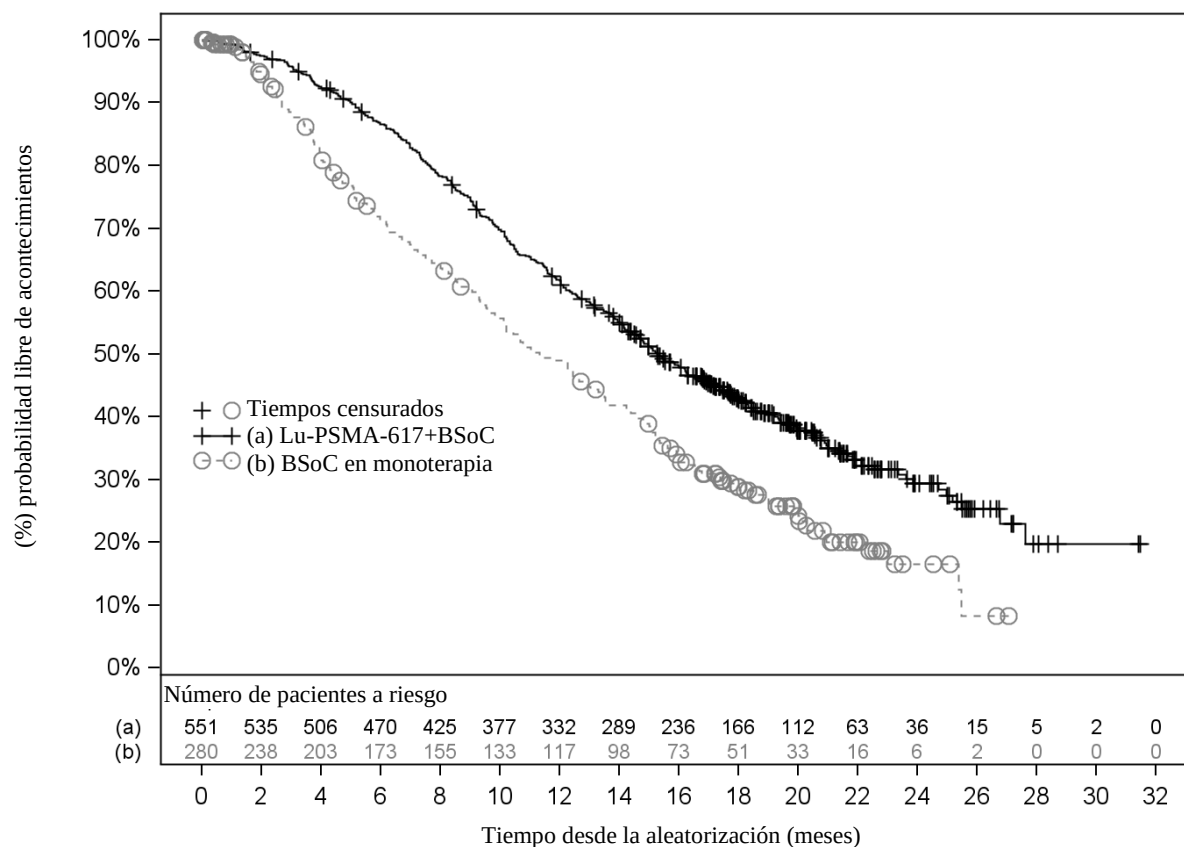
^h Por el BICR según criterios RECIST v1.1.

ⁱ ORR: RC+RP. Respuesta confirmada para RC y RP.

^j Según la prueba del chi cuadrado de Wald estratificada con un valor de p bilateral.

^k La mediana de DR en el grupo del tratamiento estándar de elección en monoterapia no fue consistente ya que sólo 1 de los 2 pacientes que respondió tuvo progresión radiográfica según RECIST v1.1 o muerte.

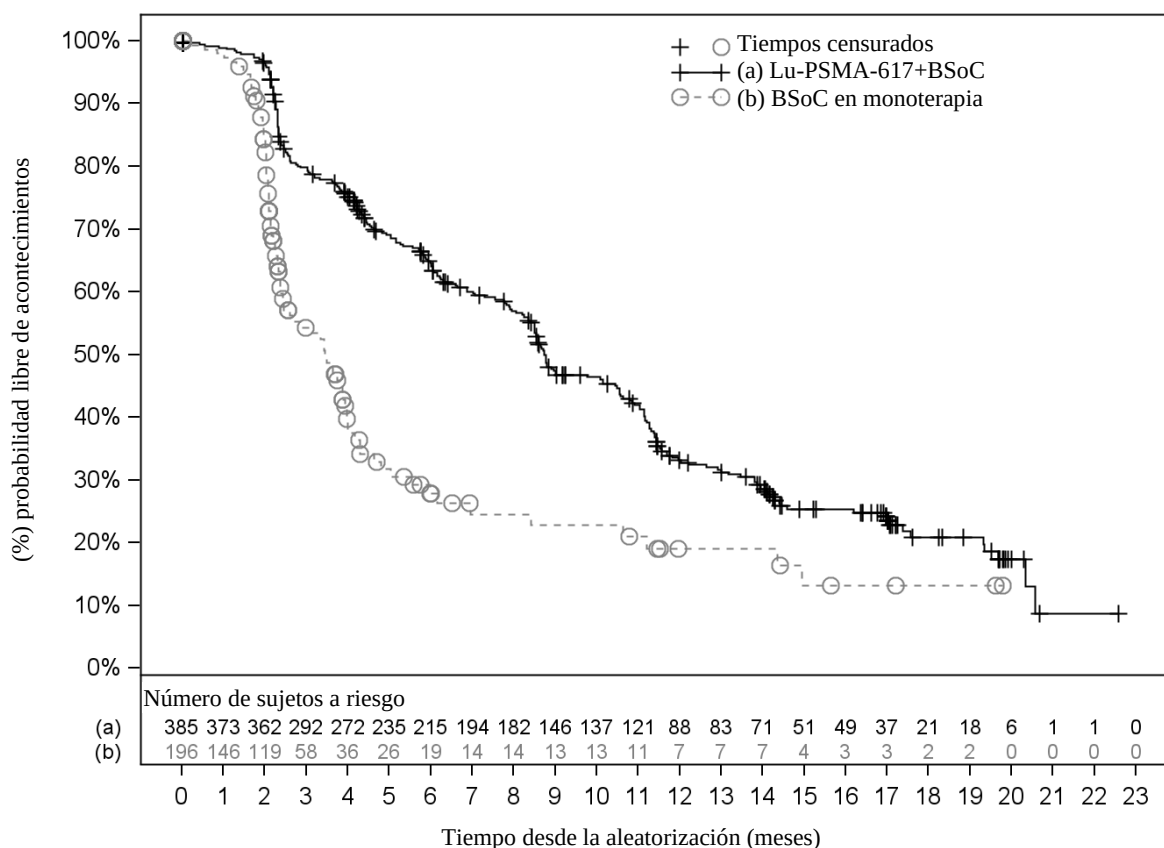
Figura 1 Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global (OS) en el estudio VISION



Prueba de rango logarítmico estratificada y modelo de Cox estratificado utilizando estratos por Tecnología de respuesta Interactiva (*Interactive Response Technology*, IRT) definidos por el nivel de LDH, la presencia de metástasis hepáticas, la puntuación ECOG y la inclusión de un inhibidor de la vía androgénica en el tratamiento estándar de elección en el momento de la aleatorización.

n/N: Número de acontecimientos/número de pacientes en el grupo de tratamiento.

Figura 2 Gráfico de Kaplan Meier que muestra la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS) evaluada por el BICR en el estudio VISION



Prueba de rango logarítmico estratificada y modelo de Cox estratificado utilizando estratos por IRT definidos por el nivel de LDH, la presencia de metástasis hepáticas, la puntuación ECOG y la inclusión de un inhibidor de la vía androgénica en el tratamiento estándar de elección en el momento de la aleatorización.

n/N: Número de acontecimientos/número de pacientes en el grupo de tratamiento.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Pluvicto en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del cáncer de próstata que expresa PSMA (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán se ha caracterizado en 30 pacientes en el subestudio VISION de fase III.

Absorción

Pluvicto se administra por vía intravenosa y su biodisponibilidad es completa e inmediata.

La exposición sanguínea media geométrica (área bajo la curva [AUC_{inf}]) para el lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán a la dosis recomendada es de 52,3 ng.h/ml (coeficiente de variación medio geométrico [CV] 31,4%). La media geométrica de la concentración sanguínea máxima (C_{max}) del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán es de 6,58 ng/ml (CV 43,5%).

Distribución

El volumen de distribución medio geométrico (V_z) para el lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán es 123 l (CV 78,1%).

Vipivotida tetraxetán no marcado y (^{175}Lu) vipivotida tetraxetán no radiactivo se unen cada uno entre un 60% y un 70% a las proteínas plasmáticas humanas.

Captación en los órganos

La biodistribución de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán muestra captación primaria en las glándulas lagrimales, las glándulas salivales, los riñones, la pared de la vejiga urinaria, el hígado, el intestino delgado y el intestino grueso (colon izquierdo y derecho).

Eliminación

El aclaramiento medio geométrico (CL) de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán es de 2,04 l/h (CV 31,5%).

El lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán se elimina principalmente por vía renal.

Vida media

Pluvicto muestra una eliminación biexponencial con una vida media de eliminación terminal media geométrica ($t_{1/2}$) de 41,6 horas (CV 68,8%).

Biotransformación

Lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán no sufre metabolismo hepático ni renal.

Evaluación *in vitro* de la potencial interacción farmacológica

Enzimas del CYP450

Vipivotida tetraxetán no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). No induce el citocromo P450 (CYP) 1A2, 2B6 o 3A4, y no inhibe el citocromo P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4/5 *in vitro*.

Transportadores

Vipivotida tetraxetán no es un sustrato de BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 o OCT2, y no es un inhibidor de BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 o OCT2 *in vitro*.

Poblaciones especiales

Efectos de la edad y del peso corporal

No se identificaron efectos clínicamente significativos sobre los parámetros farmacocinéticos de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán para las siguientes covariables evaluadas en 30 pacientes en el subestudio VISION de fase III: edad (mediana: 67 años; rango: de 52 a 80 años) y peso corporal (mediana: 88,8 kg; rango: de 63,8 a 143,0 kg).

Insuficiencia renal

La exposición (AUC) de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán aumentó en un 20% en pacientes con insuficiencia renal leve en comparación con la función renal normal. La vida media de la dosimetría renal también aumentó en pacientes con insuficiencia renal leve en comparación con la función renal normal, 51 horas frente a 37 horas, respectivamente. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada pueden tener un mayor riesgo de toxicidad (ver sección 4.4). No hay datos farmacocinéticos

disponibles en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave con CLcr inicial <50 ml/min o enfermedad renal en estadio terminal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se observaron efectos toxicológicos en estudios de farmacología de seguridad o de toxicidad de dosis única en ratas y cerdos pequeños a los que se les administró una formulación no radiactiva que contenía vipivotida tetraxetán sin marcar y lutecio (^{175}Lu) vipivotida tetraxetán, o en estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas a las que se administró vipivotida tetraxetán sin marcar.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios de mutagenicidad ni de carcinogenicidad a largo plazo con lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán; sin embargo, la radiación es cancerígena y mutagénica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético
Acetato sódico
Ácido gentísico
Ascorbato de sodio
Ácido pentético
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en las secciones 4.2 y 12.

6.3 Periodo de validez

120 horas (5 días) desde la fecha y hora de calibración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo).

El almacenamiento de radiofármacos debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I incoloro y transparente, cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo y con un sello de aluminio.

Cada vial contiene un volumen de solución que puede oscilar entre 7,5 ml y 12,5 ml correspondiente a una radiactividad de 7 400 MBq $\pm 10\%$ en la fecha y hora de administración.

El vial está dentro de un contenedor plomado como blindaje protector.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencia general

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal autorizado en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados de manera que cumplan los requisitos tanto de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones asépticas apropiadas.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Si en cualquier momento durante la preparación de este medicamento se compromete la integridad del contenedor de plomo o del vial, el producto no se debe utilizar.

La administración se debe realizar de forma que se minimice el riesgo de contaminación del medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

Es probable que esta preparación resulte en una dosis de radiación relativamente alta para la mayoría de pacientes. La administración de Pluvicto puede suponer un riesgo medioambiental importante. Esto puede ser motivo de preocupación para otras personas que vivan en el mismo hogar que las personas que se someten al tratamiento o para el público en general, dependiendo del nivel de actividad administrada. Se deben adoptar las precauciones apropiadas conforme a la legislación nacional en relación a la actividad eliminada por los pacientes con el fin de evitar cualquier contaminación.

El lutecio-177 para Pluvicto se puede preparar usando dos fuentes distintas de isótopos estables (lutecio-176 o iterbio-176). El lutecio-177 para Pluvicto preparado con el isótopo estable lutecio-176 ("con portador añadido") requiere una atención especial con respecto a la gestión de residuos debido a la presencia de la impureza metaestable de vida prolongada lutecio-177 (^{177m}Lu) con una vida media de 160,4 días. El lutecio-177 para Pluvicto se prepara utilizando iterbio-176 (*n.c.a.* o "sin portador añadido") a menos que se indique lo contrario en el certificado de liberación del lote del medicamento. El usuario debe consultar el certificado de liberación del lote del producto proporcionado antes de usar Pluvicto para garantizar una gestión adecuada de los residuos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1703/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

09/diciembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11. DOSIMETRÍA

La dosis de radiación en órganos concretos, que pueden no ser el órgano diana de la terapia, se puede ver influenciada significativamente por cambios fisiopatológicos inducidos por el proceso de la enfermedad. Esto se debe tener en cuenta al utilizar la siguiente información.

La dosimetría de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán se recogió en 29 pacientes del subestudio de fase III VISION para calcular la dosimetría de radiación en el cuerpo completo y en los órganos. La media y la desviación estándar (DE) de las dosis absorbida estimada en diferentes órganos para pacientes adultos que recibieron Pluvicto se muestran en la Tabla 4. Los órganos con las dosis absorbida más altas son las glándulas lagrimales y las glándulas salivales.

La penetración máxima del lutecio-177 en tejido es de aproximadamente 2 mm y la penetración media es de 0,67 mm.

Tabla 4 Dosis absorbidas estimadas de Pluvicto en el sub-estudio VISION

	Dosis absorbida por unidad de actividad (mGy/MBq) ^a (N=29)		Dosis absorbida calculada por la administración de 7 400 MBq (Gy) ^a		Dosis absorbida calculada por 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq de actividad acumulada) (Gy) ^a	
Órgano	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Glándulas adrenales	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Cerebro	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Ojos	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Pared de la vesícula biliar	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Pared cardíaca	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Riñones	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Glándulas lagrimales	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Cólon izquierdo	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Hígado	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Pulmones	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Esófago	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Células osteogénicas	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Pancreas	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Próstata	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Médula roja	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Recto	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Cólon derecho	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Glándulas salivares	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Intestino delgado	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Bazo	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Pared del estómago	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Testículos	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Timo	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Tiroides	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Todo el organismo	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Pared de la vejiga urinaria	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Dosis efectiva ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv
^a Las estimaciones de dosis absorbida se obtuvieron utilizando OLINDA v2.2. Los valores se han calculado de manera muy precisa a partir de las estimaciones dosimétricas y se han redondeado a los dígitos correspondientes.						
^b Derivada según la Publicación 103 de la ICRP.						

12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Se proporcionará al usuario un certificado de liberación del lote del producto. El usuario debe consultar el certificado de liberación del lote del producto proporcionado antes de usar Pluvicto para garantizar una gestión adecuada de los residuos (ver sección 6.6).

Las extracciones se deberán realizar bajo condiciones asépticas. Los viales no se deben abrir antes de desinfectar el tapón, la solución se extraerá a través del mismo mediante una jeringa de uso único provista de un blindaje de protección adecuado y una aguja estéril desechable o mediante un sistema de aplicación automatizado autorizado.

Instrucciones de preparación

- Utilizar una técnica aséptica y de protección contra la radiación al manipular o administrar Pluvicto, usando pinzas según sea necesario para minimizar la exposición a la radiación.
- Inspeccionar visualmente el vial bajo una pantalla blindada para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Desechar el vial si hay partículas y/o decoloración.
- No inyectar la solución de Pluvicto directamente en ninguna otra solución intravenosa.
- Confirmar la cantidad de radiactividad administrada al paciente con un calibrador de dosis debidamente calibrado antes y después de la administración de Pluvicto.

Métodos intravenosos de administración

Instrucciones para el método de jeringa (con o sin bomba de jeringa)

- Después de desinfectar el tapón del vial, extraer un volumen adecuado de solución de Pluvicto para administrar la radiactividad deseada utilizando una jeringa desechable equipada con un protector de jeringa y una aguja estéril desechable.
- Administrar Pluvicto al paciente por vía intravenosa lenta durante aproximadamente de 1 a 10 minutos (ya sea con una bomba de jeringa o manualmente sin una bomba de jeringa) a través de un catéter intravenoso que esté precargado con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) y que se utiliza exclusivamente para administrar Pluvicto al paciente.
- Una vez que la radiactividad deseada de Pluvicto se haya administrado, realizar un lavado intravenoso de ≥ 10 ml de solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) a través del catéter intravenoso del paciente.

Instrucciones para el método de gravedad (con o sin bomba de infusión)

- Insertar una aguja de calibre 20 de 2,5 cm (aguja corta) en el vial de Pluvicto y conectarla a través de un catéter a 500 ml de solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) (utilizada para transportar la solución de Pluvicto durante la infusión). Asegúrese de que la aguja corta no toque la solución de Pluvicto en el vial y no conecte la aguja corta directamente al paciente. No permita que la solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) fluya hacia el vial de Pluvicto antes de iniciar la infusión de Pluvicto y no inyecte la solución de Pluvicto directamente en la solución estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (solución inyectable al 0,9%).
- Insertar una segunda aguja de 9 cm, calibre 18 (aguja larga) en el vial de Pluvicto, asegurándose de que la aguja larga toque y esté asegurada en el fondo del vial de Pluvicto durante toda la infusión. Conectar la aguja larga al paciente mediante un catéter intravenoso precargado con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) y que se utilice exclusivamente para la infusión de Pluvicto en el paciente.
- Utilizar una pinza o una bomba de infusión para regular el flujo de la solución inyectable estéril de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio a través de la aguja corta en el vial de Pluvicto (la solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) que entra en el vial a través de la aguja corta llevará la solución de Pluvicto desde el vial al paciente en aproximadamente 30 minutos a través del catéter intravenoso conectado a la aguja larga).
- Durante la infusión, asegurar que el nivel de solución en el vial de Pluvicto permanezca constante.
- Desconectar el vial de la línea de aguja larga y sujete la línea de cloruro de sodio una vez que el nivel de radiactividad sea estable durante al menos cinco minutos.
- Seguir la infusión con un lavado intravenoso de ≥ 10 ml de solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) a través del catéter intravenoso del paciente.

Instrucciones para el método del vial (con una bomba de infusión peristáltica)

- Insertar una aguja de calibre 20 de 2,5 cm (aguja de ventilación corta) en el vial de Pluvicto. Asegurar que la aguja corta no toque la solución de Pluvicto en el vial y no conecte la aguja corta directamente al paciente o a la bomba de infusión peristáltica.

- Insertar una segunda aguja de 9 cm, calibre 18 (aguja larga) en el vial de Pluvicto, asegurándose de que la aguja larga toque y esté asegurada en el fondo del vial de Pluvicto durante toda la infusión. Conecte la aguja larga y una solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) a una válvula de llave de paso de 3 vías a través de un tubo adecuado.
- Conectar la salida de la válvula de llave de paso de 3 vías al tubo instalado en el lado de entrada de la bomba de infusión peristáltica siguiendo las instrucciones del fabricante de la bomba.
- Prellenar la línea abriendo la llave de paso de 3 vías y bombeando la solución de Pluvicto a través de la tubería hasta llegar a la salida de la válvula.
- Llenar previamente el catéter intravenoso que se conectará al paciente abriendo la llave de paso de 3 vías a la solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) y bombeando la solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) hasta que salga por el extremo del tubo del catéter.
- Conectar el catéter intravenoso precargado al paciente y ajustar la válvula de llave de paso de 3 vías de modo que la solución de Pluvicto esté alineada con la bomba de infusión peristáltica.
- Infundir un volumen adecuado de solución de Pluvicto a aproximadamente 25 ml/h para administrar la radiactividad deseada.
- Cuando se haya administrado la radiactividad de Pluvicto deseada, detener la bomba de infusión peristáltica y luego cambiar la posición de la llave de paso de 3 vías para que la bomba de infusión peristáltica esté en línea con la solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Reiniciar la bomba de infusión peristáltica e infundir al paciente un lavado intravenoso de ≥ 10 ml de solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) a través del catéter intravenoso.

Control de calidad

Antes de su uso, se inspeccionarán visualmente los posibles daños o contaminación de la solución, y sólo se usarán soluciones transparentes y libres de partículas visibles. La inspección visual debe efectuarse bajo una pantalla blindada con fines de radioprotección. El vial no se debe abrir.

Si en cualquier momento de la preparación de este medicamento se compromete la integridad del contenedor de plomo o del vial, el producto no se debe utilizar.

La cantidad de radiactividad del vial se debe medir antes de la perfusión mediante un sistema de calibración de radiactividad apropiado para confirmar que, en el momento de la perfusión, la cantidad real de radiactividad que se administrará es igual a la cantidad planeada.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES (S)**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Pluvicto en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente (ANC) el contenido y el formato de la guía del paciente, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

La guía del paciente tiene como objetivo reducir el riesgo de la exposición a la radiación inadvertida.

El TAC garantizará que, en cada Estado Miembro (EM) donde se comercialice pluvicto, los pacientes tengan acceso a la guía del paciente.

La guía del paciente de Pluvicto contiene los siguientes elementos clave:

- Qué es Pluvicto y cómo actúa
- Descripción de la guía de riesgos sobre:
 - Hidratación
 - Contactos estrechos
 - Personas cuidadoras
 - Actividad sexual y anticoncepción
 - Uso del inodoro
 - Ducha y lavandería
 - Eliminación de residuos

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CONTENEDOR DE BLINDAJE DE PLOMO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pluvicto 1 000 MBq/ml solución inyectable y para perfusión
lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 1 000 MBq de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán en la fecha y hora de calibración.
Actividad volumétrica en el momento de la calibración: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético, acetato sódico, ácido gentísico, ascorbato de sodio, ácido pentético, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión

1 vial para una sola dosis

Vial no.: {X}

Volumen: {Y} ml

Actividad en el momento de la administración: {Z} MBq - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Uso intravenoso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO



8. FECHA DE CADUCIDAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1703/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Pluvicto 1 000 MBq/ml solución inyectable y para perfusión
lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán
Uso intravenoso

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vial para una sola dosis

3. FECHA DE CADUCIDAD

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

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Vial no.: {X}
Volumen: {Y} ml
Actividad volumétrica en el momento de la calibración: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}
Actividad en el momento de la administración: {Z} MBq - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

6. OTROS



Fabricante

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

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Pluvicto 1 000 MBq/mL solución inyectable y para perfusión lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico nuclear que supervisará el procedimiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico nuclear, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Pluvicto y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Pluvicto
3. Cómo se administra Pluvicto
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pluvicto
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Pluvicto y para qué se utiliza

Qué es Pluvicto

Pluvicto contiene lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán. Este medicamento es un radiofármaco sólo para tratamiento.

Para qué se utiliza Pluvicto

Pluvicto se utiliza en adultos con cáncer de próstata resistente a la castración progresivo que se ha diseminado a otras partes del organismo (metastásico) y que ya ha sido tratado con otros tratamientos contra el cáncer. El cáncer de próstata resistente a la castración es un cáncer de próstata (glándula del sistema reproductor masculino) que no responde al tratamiento para reducir las hormonas masculinas. Pluvicto se usa si las células de cáncer de próstata tienen una proteína en su superficie llamada antígeno prostático específico de membrana (PSMA).

Cómo funciona Pluvicto

Pluvicto se une a PSMA que se encuentra en la superficie de las células del cáncer de próstata. Una vez unida, la sustancia radiactiva en Pluvicto, lutecio-177, emite una radiación que provoca la muerte de las células cancerosas de la próstata.

Su médico le realizará pruebas para ver si PSMA está presente en la superficie de las células cancerosas. Es más probable que su cáncer responda al tratamiento con Pluvicto si el resultado de la prueba es positivo.

El uso de Pluvicto implica exposición a cantidades de radiactividad. Su médico y el médico nuclear han considerado que el beneficio clínico que usted obtendrá del procedimiento con el radiofármaco supera el riesgo de la radiación.

Si tiene cualquier duda sobre cómo funciona Pluvicto o por qué se le ha recetado este medicamento a usted, consulte a su médico nuclear.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Pluvicto

Siga atentamente todas las instrucciones que le dé su médico nuclear. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No le deben administrar Pluvicto

- si es alérgico a lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Si le aplica alguna de estas condiciones, informe a su médico nuclear antes de recibir Pluvicto:

- si tiene niveles bajos de ciertos tipos de células en la sangre (células rojas de la sangre, células blancas de la sangre, neutrófilos, plaquetas)
- si tiene o ha tenido cansancio, debilidad, piel pálida, dificultad para respirar, sangrado o hematomas espontáneos o su sangrado dura más de lo habitual, o infecciones frecuentes con signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (posibles signos de mielosupresión [una condición en la que la médula ósea no puede producir suficientes células sanguíneas])
- si tiene o ha tenido problemas de riñón
- si tiene o ha tenido cualquier otro tipo de cáncer o tratamiento para el cáncer, ya que Pluvicto contribuye a su exposición general a la radiación acumulada a largo plazo

Antes de la administración de Pluvicto usted debe:

- beber agua abundantemente para mantenerse hidratado y orinar con la mayor frecuencia posible durante las primeras horas después de la administración

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años aún no se han establecido. Este medicamento no se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años porque no hay datos disponibles en este grupo de edad.

Embarazo, lactancia y fertilidad

La seguridad y eficacia de Pluvicto no se han establecido en mujeres. Pluvicto no está destinado para su uso en mujeres.

Antes de recibir Pluvicto, informe a su médico nuclear si es sexualmente activo, ya que todos los radiofármacos, incluido Pluvicto, tienen el potencial de causar daño en el feto.

Fertilidad

Pluvicto podría causar infertilidad. Consulte a su médico nuclear cómo le puede afectar esto, especialmente si está planeando tener hijos en el futuro. Es posible que desee buscar asesoramiento sobre la conservación de los espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Anticoncepción en hombres

- Usted debe evitar la actividad sexual durante los 7 días posteriores a la administración de Pluvicto.
- Usted debe evitar el embarazo y debe usar un preservativo en las relaciones sexuales a lo largo del tratamiento con Pluvicto y durante 14 semanas después de su última dosis.
- Informe inmediatamente a su médico de medicina nuclear si engendra un hijo en cualquier momento durante este período de tiempo.

Conducción y uso de máquinas

Se considera improbable que Pluvicto afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Pluvicto contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 88,75 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 4,4% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se administra Pluvicto

Hay normas estrictas sobre el uso, manipulación y eliminación de radiofármacos. Pluvicto se utilizará únicamente en áreas controladas especiales. Este radiofármaco sólo se manipulará y administrará por personal formado y cualificado para usarlo de forma segura. Esas personas pondrán especial cuidado en el uso seguro de este radiofármaco y le informarán de sus acciones.

Cuánto Pluvicto se administra

La pauta de tratamiento recomendada de Pluvicto es de 7 400 MBq (megabecquerel, unidad utilizada para expresar radiactividad), que se administra aproximadamente cada 6 semanas hasta un total de 6 dosis.

Administración de Pluvicto y realización del procedimiento

Pluvicto se administra directamente en una vena.

Duración del procedimiento

Su médico nuclear le informará de la duración habitual del procedimiento.

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo recibirá Pluvicto, consulte con su médico nuclear.

Supervisión del tratamiento

Su médico nuclear le realizará análisis de sangre antes y durante el tratamiento para comprobar su estado y detectar cualquier efecto secundario lo antes posible. Según los resultados, su médico nuclear puede decidir retrasar, cambiar o suspender su tratamiento con Pluvicto si fuera necesario.

Después de la administración de Pluvicto, usted deberá:

- beber mucha agua durante 2 días para mantenerse hidratado y orinar con la mayor frecuencia posible para eliminar el radiofármaco de su organismo

Como que se trata de un medicamento radiactivo, debe seguir las instrucciones que se describen a continuación para minimizar la exposición a la radiación de otras personas, a menos que su médico nuclear le indique lo contrario.

Contacto con otras personas que conviven con usted, niños y/o mujeres embarazadas

- Limite el contacto estrecho (menos de 1 metro) con:
 - las personas que conviven con usted durante 2 días
 - niños y mujeres embarazadas durante 7 días
- Duerma en una habitación separada de:
 - otras personas convivientes durante 3 días
 - niños durante 7 días
 - mujeres embarazadas durante 15 días
- Evite la actividad sexual durante 7 días
- Evite el embarazo y use un preservativo en las relaciones sexuales durante el tratamiento con Pluvicto y durante 14 semanas después de su última dosis.

Uso de inodoros

Tome precauciones especiales para evitar la contaminación durante los 2 días después de la administración:

- Debe sentarse siempre cuando use el inodoro.
- Es esencial que use papel higiénico cada vez que use el inodoro.
- Lave siempre bien sus manos después de haber usado el inodoro.

- Tire todas las toallitas y/ papel higiénico al inodoro inmediatamente después de usarlos.
- Tire al inodoro los pañuelos de papel o cualquier otro material que contenga alguna sustancia de su cuerpo, tales como sangre, orina o heces. Las cosas que no se pueden tirar al inodoro, como compresas, se pondrán en bolsas de basura de plástico separadas (conforme a la recomendación que se muestra en la sección «Recomendaciones para el desecho» más abajo).
- Cualquier equipo médico que pudiera contaminarse con sus fluidos corporales (p.ej. bolsas de catéteres, bolsas de colostomía, orinales, boquillas de agua) se debe vaciar inmediatamente en el inodoro y se debe limpiar después.

Ducha y lavandería

- Dúchese todos los días como mínimo hasta 7 días después de la administración.
- Lave la ropa interior, pijamas, sábanas y prendas de vestir que contengan sudor, sangre u orina por separado del resto de la colada de otras personas de su hogar, utilizando un ciclo de lavado estándar. No es necesario usar lejía ni realizar aclarados extra.

Personas cuidadoras

Durante 2-3 días después de la administración:

- Las personas que deben permanecer en la cama o tienen movilidad reducida recibirán preferentemente asistencia de un cuidador. Se recomienda que cuando se preste asistencia en el cuarto de baño el cuidador lleve guantes desechables.
- Los cuidadores que retiran vómitos, sangre, orina o heces deben llevar guantes de plástico que deben desechar en una bolsa de desechos de plástico separada (ver “Recomendaciones para el desecho” más adelante).

Recomendaciones para el desecho

- Todos los materiales que se vayan a desechar deben tirarse en una bolsa de basura de plástico separada que se use solo con este propósito.
- Guarde las bolsas de desechos de plástico separadas del resto de la basura y mantenga las bolsas fuera del alcance de los niños y animales.
- Un miembro del personal del hospital le comentará cómo y cuándo puede deshacerse de estas bolsas de desechos.

Hospitalización y atención de urgencia

- Si por alguna razón requiere asistencia médica de urgencia o una hospitalización no planeada en los 7 primeros días después de la administración, debe informar a los profesionales sanitarios acerca del nombre, la fecha y la dosis de su tratamiento radiactivo.

Otras precauciones

- El médico nuclear le informará si es necesario que tome alguna otra precaución especial después de recibir este medicamento. Consulte con su médico nuclear si tiene alguna duda.

Si se le ha administrado más Pluvicto del que debe

Es poco probable que se produzca una sobredosis porque sólo recibirá Pluvicto en dosis controladas meticulosamente por el médico nuclear que supervisa el procedimiento. Una sobredosis es poco probable. Sin embargo, en el caso de una sobredosis, recibirá el tratamiento adecuado.

Si olvidó recibir Pluvicto

Si no acudió a una cita para recibir Pluvicto, hable con su médico nuclear lo antes posible para reprogramarla.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Pluvicto, pregunte al médico nuclear que supervisa el procedimiento.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Si experimenta cualquier efecto adverso grave, **informe a su médico nuclear inmediatamente.**

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- cansancio, debilidad, piel pálida o dificultad para respirar (posibles signos de niveles bajos de glóbulos rojos [anemia])
- sangrado o hematomas espontáneos o su sangrado dura más de lo habitual (posibles signos de niveles bajos de plaquetas [trombocitopenia])
- infecciones frecuentes con signos como fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca (posibles signos de niveles bajos de glóbulos blancos [leucopenia, linfopenia]).
-

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- orinar con menos frecuencia o en cantidades mucho más pequeñas de lo habitual (posibles signos de problemas de riñón [lesión renal aguda])
- cansancio, debilidad, piel pálida, dificultad para respirar, sangrado o hematomas espontáneos o su sangrado dura más de lo habitual
- infecciones frecuentes con signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (posibles signos de niveles bajos de células sanguíneas [pancitopenia])

Otros efectos adversos posibles

Otros efectos adversos incluyen los listados más abajo. Si esos efectos adversos llegan a ser graves, informe a su médico nuclear.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- cansancio (fatiga)
- boca seca
- náuseas
- pérdida del apetito
- cambios en las deposiciones (estreñimiento o diarrea)
- vómitos
- orinar frecuentemente con dolor o sensación de ardor (infección del tracto urinario)
- dolor abdominal
- pérdida de peso

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico)
- mareo
- dolor de cabeza
- alteración del sentido del gusto (disguesia)
- fiebre (pirexia)
- ojos secos
- mareo, con sensación de dar vueltas (vértigo)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico nuclear, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Pluvicto

No tendrá que almacenar este medicamento. Este medicamento se almacena bajo la responsabilidad del especialista en instalaciones apropiadas. El almacenamiento de radiofármacos se realizará conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

La siguiente información está destinada únicamente al especialista:

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No congelar.
- Mantener en el envase original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje con plomo).
- Pluvicto no se debe utilizar después de la fecha y hora de caducidad que aparecen en las etiquetas del contenedor de blindaje de plomo y del vial después de CAD.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Pluvicto

- El principio activo es lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán. Un ml de solución contiene 1 000 MBq de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán en la fecha y hora de calibración.
- Los demás componentes son: ácido acético, acetato sódico, ácido gentísico, ascorbato de sodio, ácido pentético, agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Pluvicto contiene sodio”).

Aspecto de Pluvicto y contenido del envase

Pluvicto es una solución transparente, incolora o ligeramente amarilla, que se suministra en un vial de vidrio tipo I incoloro y transparente, cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo y un sello de aluminio.

Cada vial contiene un volumen de solución que puede oscilar entre 7,5 ml y 12,5 ml correspondiente a una radiactividad de 7 400 MBq $\pm 10\%$ en la fecha y hora de administración.

El vial está dentro de un contenedor plomado como blindaje protector.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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
Tel: +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

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

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 Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 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

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La ficha técnica completa de Pluvicto se incluye como un documento separado en el envase del producto, con el objetivo de proporcionar a los profesionales sanitarios otra información científica y práctica adicional sobre la administración y el uso de este radiofármaco.

Por favor, consulte la ficha técnica.