

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pluvicto 1000 MBq/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 1000 MBq luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraksetaani (*lutetii (^{177}Lu) vipivotidi tetraxetanium*) kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal.

Üheannuselise viaali kogu radioaktiivsus on 7400 MBq $\pm 10\%$ manustamise kuupäeval ja kellaajal. Võttes arvesse fikseeritud mahuaktiivsust 1000 MBq/ml kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal, võib lahuse maht viaalis olla vahemikus 7,5 ml kuni 12,5 ml, et tagada vajalik radioaktiivsus manustamise kuupäeval ja kellaajal.

Füüsikalised omadused

Luteetsium-177 laguneb stabiilseks hafnium-177-ks füüsikalise poolväärtusajaga 6,647 päeva, emiteerides beeta(-)kiirgust, mille maksimaalne energia on 0,498 MeV (79%), ja footonkiirgust (γ) 0,208 MeV (11%) ja 0,113 MeV (6,4%).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml lahust sisaldab kuni 0,312 mmol (7,1 mg) naatriumi. Üks viaal sisaldab kuni 88,75 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, pH: 4,5...7,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pluvicto koos androgeeni deprivatsioonraviga (*androgen deprivation therapy, ADT*), androgeenireseptori (*androgen receptor, AR*) raja inhibeerimisega või ilma, on näidustatud progresseeruva prostatapetsiifilise membraaniantigeeni (*prostate-specific membrane antigen, PSMA*) suhtes positiivse metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi (*metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC*) raviks täiskasvanud patsientidele, keda on ravitud AR raja inhibeerimisel põhineva ja taksaanipõhise kemoteraapiaga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Olulised ohutusjuhised

Pluvictot tohivad manustada ainult isikud, kellel on luba käsitseda radiofarmatseutilisi ravimeid vastavates kliinilistes asutustes (vt lõik 6.6), ja pärast seda, kui patsienti on hinnanud kvalifitseeritud arst.

Radiofarmatseutilisi ravimeid (sealhulgas Pluvictot) peavad kasutama tervishoiutöötajad või peab kasutamine toimuma tervishoiutöötajate järelevalve all, kes on saanud vastava väljaõppe ning kellel on radiofarmatseutiliste ravimite ohutu kasutamise ja käsitlemise kogemus ning kelle kogemuse ja väljaõppe on heaks kiitnud vastav valitsusasutus, mis väljastab radiofarmatseutiliste ravimite kasutuslube.

Patsiendi ravisobivuse tuvastamine

Patsiendi ravisobivus määratakse kindlaks PSMA-PET-uuringu teel.

Annustamine

Pluvicto soovitatav annustamisskeem on 7400 MBq intravenoosselt iga 6 nädala (± 1 nädala) järel kokku kuni 6 annust välja arvatud haiguse progresseerumisel või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimisel.

Kirurgiliselt kastreerimata patsientidel tuleb jätkata meditsiinilist kastreerimist gonadotropiini vabastava hormooniga (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

Ravi jälgimine

Laboratoorsed analüüsid tuleb teha enne Pluvictoga ravi alustamist ja ravi ajal. Analüüsitulemuste põhjal võib olla vaja annustamist muuta (vt tabel 1).

- Hematoloogia (hemoglobiin, leukotsüütide arv, neutrofiilide absoluutarv, trombotsüütide arv)
- Neerufunktsioon (seerumi kreatiniinisaldus, arvutatud kreatiniini kliirens [CL_{cr}])
- Maksafunktsioon (alaniini aminotransferaas, aspartaadi aminotransferaas, aluseline fosfataas, vereseerumi albumiin, üldbilirubiin veres)

Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Tabelis 1 on toodud Pluvicto annuse muutmise soovitused kõrvaltoimete korral. Raskete või talumatute kõrvaltoimete korral võib olla vaja ravi ajutiselt katkestada, annust vähendada või ravi Pluvictoga alaliselt lõpetada. Kui ravi lükkub kõrvaltoime tõttu edasi >4 nädalat, tuleb ravi Pluvictoga lõpetada. Pluvicto annust võib üks kord vähendada 20% võrra kuni 5900 MBq; annust ei tohi uuesti suurendada. Kui patsiendil tekib veel kõrvaltoimeid, mille tõttu on vaja annust täiendavalt vähendada, tuleb ravi Pluvictoga lõpetada.

Tabel 1 Pluvicto annuse muutmise soovitused kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Annuse muutmine
Suukuivus	3. aste	Vähendada Pluvicto annust 20% võrra kuni 5900 MBq.
Seedetrakti toksilisus	≥3. aste (ei allu meditsiinilisele sekkumisele)	Katkestada ravi Pluvictoga, kuni kõrvaltoime on taandunud 2. astmeni või algväärtuseni. Vähendada Pluvicto annust 20% võrra kuni 5900 MBq.
Müelosuppressioon (aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia)	2. aste	Katkestada ravi Pluvictoga, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. astmeni või algväärtuseni. Ravida vastavalt vajadusele. Kasvufaktorite kasutamine on lubatud, kuid see tuleb lõpetada siis, kui kõrvaltoime on taandunud 1. astmeni või algväärtuseni. Kontrollida raua, B12-vitamiini ja folaadi sisaldust ning vajadusel manustada vastavaid preparaate. Kliinilise näidustuse korral võib teha vereülekandeid.
	≥3. aste	Katkestada ravi Pluvictoga, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. astmeni või algväärtuseni. Vähendada Pluvicto annust 20% võrra kuni 5900 MBq.
Nefrotoksilisus	Määratletakse järgmiselt: - kinnitatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemine (≥2. aste); - kinnitatud CLcr <50 ml/min; arvutada Cockcrofti-Gaulti valemi põhjal tegeliku kehakaalu alusel	Katkestada ravi Pluvictoga kuni paranemiseni.
	Määratletakse järgmiselt: - seerumi kreatiniinisalduse kinnitatud suurenemine ≥40% võrra algväärtusest ja - CLcr kinnitatud vähenemine >40% võrra algväärtusest; arvutada Cockcrofti-Gaulti valemi põhjal tegeliku kehakaalu alusel	Katkestada ravi Pluvictoga kuni paranemise või algväärtuse taastumiseni. Vähendada Pluvicto annust 20% võrra kuni 5900 MBq.
	Korduv nefrotoksilisus (≥3. aste)	Lõpetada alaliselt ravi Pluvictoga.
Seljaaju kompressioon	Mis tahes aste	Katkestada ravi Pluvictoga, kuni kompressioon on piisavalt ravitud ning mis tahes neuroloogilised järelnähud ja ECOG sooritusvõime skoor stabiliseerunud.

Keharaskust kandvate luude murd	Mis tahes aste	Katkestada ravi Pluvictoga, kuni luumurd on piisavalt stabiliseeritud/ravitud ja ECOG sooritusvõime skoor on stabiliseerunud.
Väsimus	≥3. aste	Katkestada ravi Pluvictoga, kuni kõrvaltoime on taandunud 2. astmeni või algväärtuseni.
Elektrolüütide või ainevahetuse häired	≥2. aste	Katkestada ravi Pluvictoga, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. astmeni või algväärtuseni.
Mitte-hematoloogiline toksilisus (kliiniliselt oluline, kui mitte teisiti väljendatud)	≥2. aste	Katkestada ravi Pluvictoga, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. astmeni või algväärtuseni.
ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemine	ASAT või ALAT >5 x ULN maksametastaaside puudumisel	Lõpetada alaliselt ravi Pluvictoga.
Lühendid: CLcr, kreatiniini kliirens; ECOG, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; ASAT, aspartaadi aminotransferaas; ALAT,alaniini aminotransferaas; ULN, normivahemiku ülempiir. Raskusastme määramine vastavalt kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumite kõige uuemale versioonile (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). ^a Samad piirväärtused kehtivad ka algväärtustele Pluvictoga ravi alustamise ajal.		

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel CLcr algväärtusega ≥50 ml/min Cockcrofti-Gaulti valemi põhjal ei ole annuse kohandamine soovitatav. Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel CLcr algväärtusega <50 ml/min või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole ravi Pluvictoga soovitatav, kuna Pluvicto farmakokineetilist profiili ja ohutust ei ole nendel patsientidel uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Pluvictot ei ole uuritud mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub Pluvicto asjakohane kasutus lastel PSMA-ekspressiooniga eesnäärmevähi ravi näidustusel.

Manustamisviis

Pluvicto on kasutusvalmis süste-/infusioonilahus ainult ühekordseks kasutamiseks.

Manustamisjuhised

Pluvicto soovitatava annuse võib manustada intravenoosselt süstena kasutades süstlameetodit, infusioonina gravitatsioonimeetodil või infusioonina peristaltilise pumba meetodil.

Gravitatsiooni- või peristaltilise pumba meetodi kasutamisel tuleb Pluvicto infundeerida otse originaalpakendist.

Pluvicto vähendatud annus pärast annuse muutmist kõrvaltoime tõttu tuleb manustada süstlameetodil või peristaltilise pumba meetodil. Kui kasutatakse vähendatud annuse manustamiseks gravitatsioonimeetodit, tuleb Pluvicto annust enne manustamist kohandada, et vältida Pluvicto ebaõige koguse manustamist.

Enne manustamist tuleb ainult Pluvicto manustamiseks kasutatav veenikateeter läbi loputada ≥ 10 ml steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kateetri läbitavus ja viia miinimumini ekstravasatsiooni risk. Ekstravasatsiooni juhtumeid tuleb käsitleda vastavalt raviasutuse juhendile. Patsiente tuleb nõustada, et nad tarvitaksid piisavalt vedelikku ning urineeriks sageli enne ja pärast Pluvicto manustamist (vt lõik 4.4).

Ettevalmistamise viisi ja intravenoosete manustamisviiside juhised vt lõik 12.

Patsiendi ettevalmistamine vt lõik 4.4.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasulikkuse ja riski individuaalne hindamine

Iga patsiendi puhul peab võimalik kasu õigustama kokkupuudet kiirgusega. Manustatav aktiivsus peaks olema igal juhul nii madal kui on võimalik vajaliku terapeutilise efekti saavutamiseks.

Kiirgusega kokkupuutest tingitud risk

Pluvicto annab oma osa patsiendi üldisesse pikaajalisse kumulatiivsesse kokkupuutesse kiirgusega. Pikaajaline kumulatiivne kokkupuude kiirgusega on seotud suurenenud vähiriskiga.

Patsientide, meditsiinipersonali ja teiste inimeste kokkupuude kiirgusega tuleb viia miinimumini ravi ajal ja pärast ravi Pluvictoga kooskõlas raviasutuse heade kiirgusohutuse tavade, patsiendi raviprotseduuride ja patsiendile antud juhistega koduse kiirguskaitse kohta.

Patsiendi ettevalmistamine

Patsiente tuleb nõustada, et nad suurendaksid suukaudset vedelikutarbimist ja urineeriks nii sageli kui võimalik, et vähendada kusepõie kiiritust, eriti näiteks radionukliidravi protseduuride järgselt.

Pärast protseduuri

Enne patsiendi koju lubamist peab nukleaarmeditsiini arst või tervishoiutöötaja selgitama vajalikke kiirguskaitse ettevaatusabinõusid, mida patsient peab järgima, et viia miinimumini teiste kokkupuude kiirgusega.

Pärast iga Pluvicto manustamist tuleb arvestada järgnevate üldiste soovitusetega patsientidele lisaks riiklikele, kohalikele ja asutusesisestele protseduuridele ja määrustele.

- Piirata lähikontakte (vähem kui 1 meeter) teiste inimestega 2 päeva või laste ja rasedatega 7 päeva jooksul.
- Hoiduda seksuaaltegevusest 7 päeva jooksul.
- Magada eraldi toas teistest inimestest 3 päeva, lastest 7 päeva või rasedatest 15 päeva jooksul.

Müelosupressioon

Uuringus VISION tekkis müelosupressioon, sealhulgas surmaga lõppenud juhud, sagedamini patsientidel, kes said Pluvictot pluss parimat standardravi (*best standard of care*, BSoC), võrreldes ainult BSoC-d saanud patsientidega (vt lõik 4.8).

Laboratoorsed hematoloogilised analüüsid (sh hemoglobiin, leukotsüütide arv, neutrofiilide absoluutarv ja trombotsüütide arv) tuleb teha enne Pluvictoga ravi alustamist ja ravi ajal. Müelosupressiooni raskusest lähtuvalt tuleb ravi Pluvictoga katkestada, annust vähendada või ravi alaliselt lõpetada ning patsiente vastavalt vajadusele ravida (vt lõik 4.2).

Nefrotoksilisus

Uuringus VISION tekkis nefrotoksilisus sagedamini patsientidel, kes said Pluvictot pluss BSoC-d, võrreldes ainult BSoC-d saanud patsientidega (vt lõik 4.8).

Enne ja pärast Pluvicto manustamist tuleb patsientidele soovitada, et nad suurendaksid suukaudset vedelikutarbimist ja urineeriks nii sageli kui võimalik, eriti näiteks radionukliidravi protseduuride järgselt. Neerufunktsiooni laboratoorsed analüüsid, sealhulgas seerumi kreatiniinisaldus ja arvutatud CLcr, tuleb teha enne Pluvictoga ravi alustamist ja ravi ajal. Nefrotoksilisuse raskusest lähtuvalt tuleb ravi Pluvictoga katkestada, annust vähendada või ravi alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Neeru-/maksakahjustus

Nendel patsientidel tuleb hoolega kaaluda kasu ja riski suhet, sest võimalik on suurenenud kokkupuude kiirgusega.

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraksetaani ekspositsiooni (AUC) suurenemist on oodata neerukahjustuse raskusastme suurenedes (vt lõik 5.2). Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel võib olla suurem toksilisuse risk. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb sageli kontrollida neerufunktsiooni ja kõrvaltoimete esinemist (vt lõik 4.2). Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel CLcr algväärtusega <50 ml/min või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole ravi Pluvictoga soovitatav.

Fertiilsus

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraksetaaniga seotud kiirgusel võib olla potentsiaalselt toksiline toime meeste munanditele ja spermatogeneesile. Pluvicto soovitatava kumulatiivse annusega 44 400 MBq kaasneb munanditesse neeldunud kiirgusdoos vahemikus, mille juures Pluvicto võib põhjustada viljatust. Kui patsient soovib pärast ravi lapsi saada, on soovitatav minna geneetiku konsultatsioonile. Enne ravi võib meespatsientidega arutada ühe võimalusena sperma külmutamist ja säilitamist (vt lõik 4.6).

Kontratseptsioon meestel

Meespatsiente tuleb nõustada, et nad ei eostaks last ja kasutaksid seksuaalvahekorra puhul kondoomi ravi ajal Pluvictoga ja 14 nädala jooksul pärast viimast annust (vt lõik 4.6).

Erihoiatused

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab kuni 3,9 mmol (88,75 mg) naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 4,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Keskkonnaohuga seotud ettevaatusabinõud vt lõik 6.6.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilisi koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraksetaaniga seotud kiirguse võimaliku toime tõttu spermatogeneesile tuleb meespatsiente nõustada, et nad ei eostaks last ja kasutaksid seksuaalvahekorra puhul kondoomi ravi ajal Pluvictoga ja 14 nädala jooksul pärast viimast annust (vt lõik 4.4).

Rasedus

Pluvicto ei ole ette nähtud kasutamiseks naistel. Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraktaksetaaniga ei ole läbi viidud loomkatseid, et hinnata selle toimet emasloomade reproduktiivsusele ja embrüo/loote arengule. Kuid kõikradioaktiivsed heitmed (sealhulgas Pluvictost pärit) võivad rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust.

Imetamine

Pluvicto ei ole ette nähtud kasutamiseks naistel. Puuduvad andmed luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraktaksetaani eritumise kohta rinnapiima või selle mõju kohta rinnapiimaga toidetavale vastsündinule/imikule või piimaeritusele.

Fertiilsus

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraktaksetaani toime hindamiseks fertiilsusele ei ole uuringuid läbi viidud. Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraktaksetaaniga seotud kiirgusel võib olla potentsiaalselt toksiline toime meeste munanditele ja spermatogeneesile. Pluvicto soovitatava kumulatiivse annusega 44 400 MBq kaasneb munanditesse neeldunud kiirgusdoos vahemikus, mille juures Pluvicto võib põhjustada viljatust. Kui patsient soovib pärast ravi lapsi saada, on soovitatav minna geneetiku konsultatsioonile. Enne ravi võib meespatsientidega arutada ühe võimalusena sperma külmutamist ja säilitamist (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pluvicto võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kui ei ole teisiti märgitud, põhineb loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus uuringust VISION saadud andmetel, kus 529 patsienti said vähemalt ühe 7400 MBq annuse (annuste arvu mediaan oli viis).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on väsimus (48,0%), suukuivus (39,3%), iiveldus (35,7%), aneemia (31,9%), söögiisu vähenemine (21,4%) ja kõhukinnisus (20,2%). Kõige sagedasemad 3. kuni 4. astme kõrvaltoimed on aneemia (12,9%), trombotsütopeenia (7,9%), lümfopeenia (7,8%) ja väsimus (6,6%).

Uuringu VISION lõppanalüüsi ajal, pärast jälgimisperioodi 14,2-kuulist mediaanset kestust (vahemik: 0,6...60,9 kuud), püsis üldine ohutusprofiil kooskõlas eelnevalt teatatuga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed (tabel 2) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduse järgi, kus kõige sagedasemad kõrvaltoimed on loetletud esimesena. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria järgmisel konventsioonil (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 2 Kõrvaltoimed, mida esines suurema esinemissagedusega Pluvictot pluss BSoC-d saanud patsientidel võrreldes ainult BSoC-d saanud patsientidega uuringus VISION^a

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria	Kõik astmed n (%)	3. kuni 4. aste ^b n (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Suuõõne seeninfektsioon ^c	Sage	13 (2,5)	0 (0,0)
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia	Väga sage	169 (31,9)	68 (12,9)
Trombotsütopeenia	Väga sage	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopeenia ^d	Väga sage	83 (15,7)	22 (4,2)
Lümfopeenia	Väga sage	75 (14,2)	41 (7,8)
Pantsütopeenia ^e	Sage	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	1 (0,2)	1 (0,2) ^b
Närvisüsteemi häired			
Pearinglus	Sage	44 (8,3)	5 (0,9)
Peavalu	Sage	37 (7,0)	4 (0,8)
Düsgeusia ^f	Sage	37 (7,0)	0 (0,0)
Silma kahjustused			
Kuivsilmsus	Sage	16 (3,0)	0 (0,0)
Kõrva ja labürindi kahjustused			
Vertiigo	Sage	11 (2,1)	0 (0,0)
Seedetrakti häired			
Suukuivus ^g	Väga sage	208 (39,3)	0 (0,0)
Iiveldus	Väga sage	189 (35,7)	7 (1,3)
Kõhukinnisus	Väga sage	107 (20,2)	6 (1,1)
Oksendamine ^h	Väga sage	101 (19,1)	5 (0,9)
Kõhulahtisus	Väga sage	101 (19,1)	4 (0,8)
Kõhuvalu ⁱ	Väga sage	61 (11,5)	7 (1,3)
Söögitoru häired ^j	Sage	18 (3,4)	1 (0,2)
Stomatiit	Sage	9 (1,7)	1 (0,2)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Kuiv nahk ^k	Sage	8 (1,5)	0 (0,0)
Neerude ja kuseteede häired			
Kuseteede infektsioon ^l	Väga sage	63 (11,9)	20 (3,8)
Äge neerukahjustus ^m	Sage	48 (9,1)	18 (3,4)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väsimus ⁿ	Väga sage	254 (48,0)	35 (6,6)
Söögiisu vähenemine	Väga sage	113 (21,4)	10 (1,9)
Kaalulangus	Väga sage	58 (11,0)	2 (0,4)
Perifeersed tursed ^o	Väga sage	53 (10,0)	2 (0,4)
Pürekia	Sage	37 (7,0)	2 (0,4)
Lühend: BSoC, parim standardravi. ^a Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumite (NCI CTCAE) versioon 5.0. ^b Hõlmab ainult 3. kuni 4. astme kõrvaltoimeid, erandiks pantsütopeenia ja luuüdi puudulikkus. 5. astme (surмага lõppenud) pantsütopeeniast teatati 2 patsiendil, kes said Pluvictot pluss BSoC-d. 5. astme (surмага lõppenud) luuüdi puudulikkusest teatati 1 patsiendil, kes sai Pluvictot pluss BSoC-d. ^c Suu seeninfektsioon hõlmab suu kandidoosi, Candida infektsiooni, suu seeninfektsiooni, orofarüingiiti ja keele seeninfektsiooni. ^d Leukopeenia hõlmab leukopeeniat ja neutropeeniat. ^e Pantsütopeenia hõlmab pantsütopeeniat ja bitsütopeeniat. ^f Düsgeusia hõlmab düsgeusiat ja maitsehäiret. ^g Suukuivus hõlmab suukuivust, huulte kuivust, sülje hüposekretsiooni ja kurgu kuivust. ^h Oksendamine hõlmab oksendamist ja öökimist. ⁱ Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunnet kõhus, alakõhuvalu, kõhupiirkonna hellust ja seedetrakti valu. ^j Söögitoru häired hõlmavad gastroösofageaalset reflukshaigust, düsfaagiat ja ösofagiiti. ^k Kuiv nahk hõlmab kuiva nahka ja kserodermiat. ^l Kuseteede infektsioon hõlmab kuseteede infektsiooni, tsüstiiti ja bakteriaalset tsüstiiti. ^m Äge neerukahjustus hõlmab vere kreatiniinisalduse suurenemist, ägedat neerukahjustust, neerupuudulikkust ja vere ureasisalduse suurenemist. ⁿ Väsimus hõlmab väsimust ja asteeniat. ^o Perifeersed tursed hõlmavad perifeerseid turseid, vedelikupeetust ja hüpervoleemiat.			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müelosupressioon

Uuringus VISION tekkis müelosupressioon sagedamini patsientidel, kes said Pluvictot pluss BSoC-d, võrreldes ainult BSoC-d saanud patsientidega (kõik astmed ≥ 3 . aste): aneemia (31,9%/12,9%) vs. (13,2%/4,9%); trombotsütopeenia (17,2%/7,9%) vs. (4,4%/1,0%); leukopeenia (12,5%/2,5%) vs. (2,0%/0,5%); lümfopeenia (14,2%/7,8%) vs. (3,9%/0,5%); neutropeenia (8,5%/3,4%) vs. (1,5%/0,5%); pantsütopeenia (1,5%/1,1%) vs. (0%/0%), sh kaks surмага lõppenud pantsütopeenia juhtumit Pluvictot pluss BSoC-d saanud patsientidel; bitsütopeenia (0,2%/0,2%) vs. (0%/0%); ja luuüdi puudulikkus (0,2%/0,2%) vs. (0%/0%) sealhulgas üks surмага lõppenud luuüdi puudulikkus patsiendil, kes sai Pluvictot pluss BSoC-d.

Müelosupressiooniga seotud kõrvaltoimed, mis viisid ravi alalise lõpetamiseni $\geq 0,5\%$ -l patsientidest, kes said Pluvictot pluss BSoC-d, olid järgmised: aneemia (2,8%), trombotsütopeenia (2,8%), leukopeenia (1,3%), neutropeenia (0,8%) ja pantsütopeenia (0,6%). Müelosupressiooniga seotud kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamise/annuse vähendamiseni $\geq 0,5\%$ -l patsientidest, kes said Pluvictot pluss BSoC-d, olid järgmised: aneemia (5,1%/1,3%), trombotsütopeenia (3,6%/1,9%), leukopeenia (1,5%/0,6%) ja neutropeenia (0,8%/0,6%).

Nefrotoksilisus

Uuringus VISION tekkis nefrotoksilisus sagedamini patsientidel, kes said Pluvictot pluss BSoC-d, võrreldes ainult BSoC-d saanud patsientidega (kõik astmed/3. kuni 4. aste): vere kreatiniinisalduse suurenemine (5,7%/0,2%) vs. (2,4%/0,5%); äge neerukahjustus (3,8%/3,2%) vs. (3,9%/2,4%); neerupuudulikkus (0,2%/0%) vs. (0%/0%); ja vere ureasisalduse suurenemine (0,2%/0%) vs. (0%/0%).

Renaalsed kõrvaltoimed, mis viisid ravi alalise lõpetamiseni $\geq 0,2\%$ -l patsientidest, kes said Pluvictot pluss BSoC-d, olid järgmised: vere kreatiniinisalduse suurenemine (0,2%). Renaalsed kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamise/annuse vähendamiseni $\geq 0,2\%$ -l patsientidest, kes said Pluvictot pluss BSoC-d, olid järgmised: vere kreatiniinisalduse suurenemine (0,2%/0,4%) ja äge neerukahjustus (0,2%/0%).

Teised primaarsed pahaloolumulised karvajad

Kokkupuude ioniseeriva kiirgusega on seotud vähi tekkega ning võib põhjustada pärilike defektide teket. Terapeutilisest kokkupuutest tulenev kiirgusdoos võib põhjustada vähktõve ja mutatsioonide esinemissageduse suurenemist. Kõikidel juhtudel on vaja tagada, et kiirgusega kokkupuute oht oleks väiksem kui haigusest endast tulenev oht. Kuna Pluvicto aitab kaasa patsiendi üldisele pikaajalisele kokkupuutele kiirgusega, mida seostatakse suurenenud vähiriskiga (vt lõik 4.4), ei saa radiofarmatseutikumide nagu Pluvicto puhul välistada võimalikku teiste primaarsete pahaloolumuliste kasvaja riski. Uuringu VISION esmase analüüsi ajal (vaheandmete kuupäev 27. jaan 2021) teatati lamerakk-kartsinoomi (4 patsienti; 0,8%) ja basaarakulise kartsinoomi, pahaloolumulise melanoomi ja naha lamerakk-kartsinoomi juhtudest (kumbagi 1 patsient; kumbki 0,2%) patsientidel, kes said Pluvictot pluss BsoC-d.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kui Pluvictoga manustatakse kiirguse üledoos, tuleb neelduvat doosi võimalusel vähendada, suurendades radionukliidi eliminatsiooni organismist sagedase urineerimise või forsseeritud diureesi ning sagedase põie tühjendamise teel. Abiks võib olla manustatud efektiivse doosi leidmine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Terapeutilised radiofarmatseutikumid, teised terapeutilised radiofarmatseutikumid, ATC-kood: V10XX05

Toimemehhanism

Pluvicto aktiivne komponent on radionukliid luteetsium-177, mis on seotud väikesemolekulilise ligandiga, mille sihtmärk on ja mis seondub suure afiinsusega PSMA-ga, transmembraanse valguga, mille ekspressioon on suur eesnäärmevähis, sealhulgas mCRPC-s. Pärast Pluvicto seondumist PSMA-ekspressiooniga vähirakkudega tagab beeta(-)emissioon luteetsium-177-st terapeutilise kiirguse sihtmärkrakkudele ja samuti ümbritsevatele rakkudele ning kutsub esile DNA kahjustuse, mis võib viia rakkude surmani.

Farmakodünaamilised toimed

Vipivotiidtetraksetaanil farmakodünaamilist aktiivsust ei ole.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

VISION

Randomiseeritud mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus VISION hinnati Pluvicto efektiivsust progresseeruva PSMA-positiivse mCRPC-ga patsientidel. Kaheksasada kolmkümmend üks (n=831) täiskasvanud patsienti randomiseeriti (2:1) saama kas Pluvictot 7400 MBq iga 6 nädala järel kuni kokku 6 annust pluss parimat standardravi (BSoC) (n=551) või ainult BSoC-d (n=280). Patsiente, kes olid saanud 4 annust Pluvictot, hinnati uuesti ravivastuse esinemise, jääkhaiguse nähtude ja taluvuse suhtes ning nad võisid arsti äranägemisel saada kuni 2 lisaannust.

Kastratsioonistaatuse säilitamiseks said kõik patsiendid jätkuvalt GnRH analoogi või neile oli varem kahepoolne orhiektomia tehtud. Sobivatel patsientidel pidi olema progresseeruv PSMA-positiivne mCRPC, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime (*performance status*, PS) skoor 0...2, vähemalt üks metastaatiline kolle kompuutertomograafia (KT), magnetresonantstomograafia (MRT) või luustiku stsintigraafia uuringul ning piisav neeru-, maksa- ja vereloomefunktsioon.

Sobivad patsiendid pidid olema saanud ka vähemalt ühte AR raja inhibiitorit, nagu abirateroonatsetaat või ensalutamiid, või 1 või 2 eelnevat taksaanipõhist keemiaravi skeemi (kus raviskeemi määratleti kui minimaalselt 2 taksaanravi tsüklit). Patsiendid, kes olid saanud ainult 1 eelnevat taksaanipõhist keemiaravi skeemi, olid sobivad juhul, kui patsient ei olnud nõus teist raviskeemi saama või arst pidas seda patsiendile sobimatuks. Uuringus ei sobinud osalema patsiendid, kellel olid ebastabiilsed sümptomaatilised kesknärvisüsteemi metastaasid või sümptomaatiline või kliiniliselt/radioloogiliselt ähvardav seljaaju kompressioon. Patsientidele tehti positronemissioontomograafia (PET) uuring gallium (^{68}Ga) gosetotiidiga, et hinnata tsentraalsete hindamiskriteeriumide põhjal PSMA ekspressiooni haiguskolletes. Uuringusse sobivatel patsientidel pidi olema PSMA-positiivne mCRPC, mida määratleti kui vähemalt ühte kasvajakollet, kus gallium (^{68}Ga) gosetotiidi neeldumine oli suurem kui terves maksas. Patsiendid jäeti uuringust välja, kui lühikese telje osas suurust ületavates kolletes (organid ≥ 1 cm, lümfisõlmed $\geq 2,5$ cm, luud [pehmekoe komponent] ≥ 1 cm) oli neeldumine väiksem või võrdne neeldumisega terves maksas.

Arsti äranägemisel manustatud BSoC hõlmas järgmist: toetavad ravimeetmed, sealhulgas valuravi, vedelikravi, vereülekanded jms; ketokonasool; piirdunud eesnäärmevähi sihtmärkkollete kiiritusravi (sealhulgas kehasisene või mis tahes väline kiiritusravi [kaasa arvatud stereotaktiline keha kiiritusravi ja palliatiivne väline kiiritusravi]); luustikule toimivad ravimid, sealhulgas zoledroonhape, denosumab ja ükskõik millised bisfosfonaadid; androgeenisaldust vähendavad ained, sh GnRH analoogid, mis tahes kortikosteroidid ja 5-alfa-reduktaasid; AR raja inhibiitorid. BSoC välistas uurimisjärgus ravimid, tsütotoksilise kemoterapia, immuunravi, teised süsteemsed radioisotoobid ja poole keha kiiritusravi.

Patsiendid jätkasid randomiseeritud ravi kuni kasvaja progressiooni ilmnemiseni (PCWG3 [*Prostate Cancer Working Group* 3, eesnäärmevähi töörühm 3] kriteeriumidel põhineva uurija hinnangu alusel), vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, keelatud ravi kasutamiseni, ravijärgimuse puudumiseni või uuringu katkestamiseni või kliinilise kasu puudumiseni.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (*radiographic progression-free survival*, rPFS), mida määratleti PCWG3 kriteeriumide põhise sõltumatu tsentraalse pimehindamisega (*blinded independent central review*, BICR). Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR), mida määratleti BICR-i alusel vastavalt RECIST (ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) v1.1-le, ja aeg esimese sümptomaatilise skeletiga seotud juhtumi (*symptomatic skeletal event*, SSE) tekkeni, mida määratleti kui esimest uut sümptomaatilist patoloogilist luumurdu, seljaaju kompressiooni, kasvaja seotud ortopeedilist kirurgilist sekkumist, kiiritusravi vajadust luuvalu leevendamiseks või mis tahes põhjusel surma, ükskõik mis loetletutest ilmnes esimesena. Radioloogiline kuvauuring kasvaja hindamiseks (KT kontrastainega/MRT ja luustiku stsintigraafia) tehti pärast esimest annust iga 8 nädala (± 4 päeva) järel esimese 24 nädala jooksul (sõltumata annuste edasilükkamisest) ja pärast seda iga 12 nädala (± 4 päeva) järel.

Demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 71 aastat (vahemik: 40...94 aastat); 86,8% olid euroopiidse rassi esindajad, 6,6% mustanahalised või afroameeriklased, 2,4% asiaadid; 92,4%-l oli ECOG PS 0...1 ja 7,6%-l oli ECOG PS 2. Randomiseerimine stratifitseeriti ravieelse laktaatdehüdrogenaasi sisalduse (LDH ≤ 260 RÜ/l vs. >260 RÜ/l), maksametastaaside olemasolu (jah vs. ei), ECOG PS skoori (0 või 1 vs. 2) ning BSoC osana AR raja inhibiitori kasutamise järgi randomiseerimise ajal (jah vs. ei). Randomiseerimise ajal olid kõik patsiendid (100,0%) saanud vähemalt ühte eelnevat taksaanipõhist keemiaravi skeemi ja 41,2% olid saanud kahte; 97,1% patsientidest olid saanud dotsetakseeli ja 38,0% kabasitakseeli. Randomiseerimise ajal olid 51,3% patsientidest saanud ühte, 41,0% kahte ja 7,7% 3 või enam eelnevat AR raja inhibiitorit. Randomiseeritud raviperioodi jooksul said vähemalt ühte AR raja inhibiitorit 52,6% patsientidest Pluvicto pluss BSoC rühmas ja 67,8% ainult BSoC rühmas.

Uuringu VISION efektiivsustulemused on toodud tabelis 3 ning joonistel 1 ja 2. OS-i ja rPFS-i lõplikud analüüsid olid juhtumipõhised ja need viidi läbi pärast vastavalt 530 surma ja 347 juhtumi esinemist.

Tabel 3 Efektiivsustulemused uuringus VISION

Efektiivsusnäitajad	Pluvicto pluss BsoC	BSoC
Vahelduvad esmased efektiivsuse tulemusnäitajad		
Üldine elulemus (OS) ^a	n=551	n=280
Surmad, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Mediaan, kuud (95% CI) ^b	15,3 (14,2...16,9)	11,3 (9,8...13,5)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,62 (0,52...0,74)	
p-väärtus ^d	<0,001	
Radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS) ^{e,f}	n=385	n=196
Juhtumid (progressioon või surm), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Radiograafilise progressiooni juhtumid, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Surmad, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Mediaan, kuud (99,2% CI) ^b	8,7 (7,9...10,8)	3,4 (2,4...4,0)
Riskitiheduste suhe (99,2% CI) ^c	0,40 (0,29...0,57)	
p-väärtus ^d	<0,001	
Teised efektiivsuse tulemusnäitajad		
Aeg esimese sümptomaatilise skeletiga seotud juhtumi (SSE) tekkeni ^f	n=385	n=196
Juhtumid (SSE või surm), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
SSEd, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Surmad, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Mediaan, kuud (95% CI) ^b	11,5 (10,3...13,2)	6,8 (5,2...8,5)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,50 (0,40...0,62)	
p-väärtus ^g	<0,001	
Parim üldine ravivastus (best overall response, BOR)		
Ravieelse hinnatava haigusega patsiendid	n=319	n=120
Täielik ravivastus (CR), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Osaline ravivastus (PR), n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Üldine ravivastuse määr (ORR) ^{h,i}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
p-väärtus ^j	<0,001	
Ravivastuse kestus (duration of response, DOR) ^h		
Mediaan, kuud (95% CI) ^b	9,8 (9,1...11,7)	10,6 (NE...NE) ^k

BSoC: parim standardravi; CI: usaldusvahemik; NE: mittehinnatav; BICR: sõltumatu tsentraalne pimehindamine; PCWG3: eesnäärmevähi töörihm 3; RECIST: ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral.

^a Analüüsitud ravikavatsuse (intent-to-treat, ITT) põhiselt kõigil randomiseeritud patsientidel.

^b Kaplani-Meieri hinnangu põhjal.

^c Riskitiheduste suhe põhines stratifitseeritud Coxi PH mudelil. Riskitiheduste suhe <1 näitab Pluvicto paremust võrreldes BSoC-ga.

^d Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti ühepoolne p-väärtus.

^e BICR-i alusel vastavalt PCWG3 kriteeriumidele. rPFS-i esmane analüüs hõlmas patsientide tsenseerimist, kelle puhul puudus ≥2 järjestikust kasvaja hindamist vahetult enne progressiooni või surma. rPFS-i tulemused puuduvate hindamiste järgi tsentseerimisega või ilma olid sarnased.

^f Analüüsitud ITT põhiselt kõigil patsientidel, kes randomiseeriti 5. märtsil 2019 või pärast seda, kui rakendati meetmeid varajase väljalangemise vähendamiseks BSoC rühmast.

^g Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti kahepoolne p-väärtus.

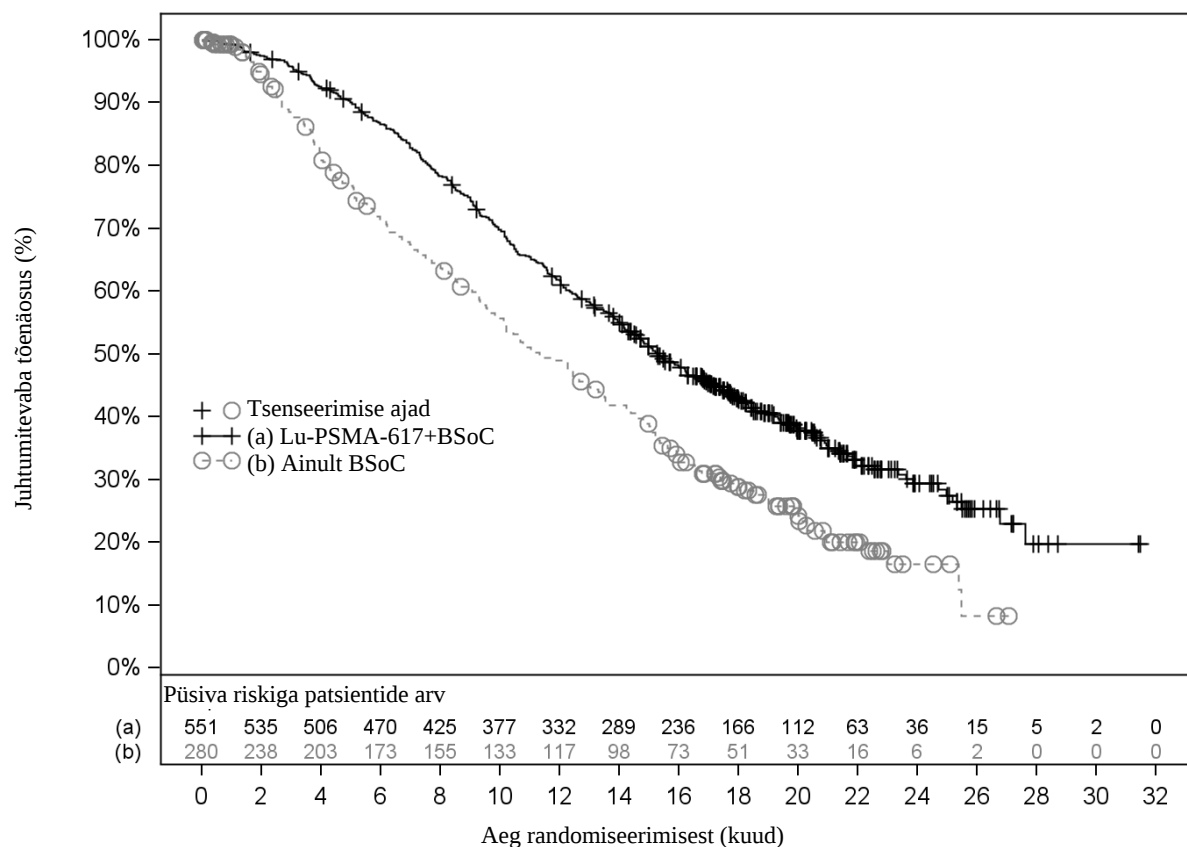
^h BICR-i alusel vastavalt RECIST v1.1-le.

ⁱ ORR: CR+PR. Kinnitatud ravivastus CR-i ja PR-i puhul.

^j Stratifitseeritud Walchi hii-ruut testi kahepoolne p-väärtus.

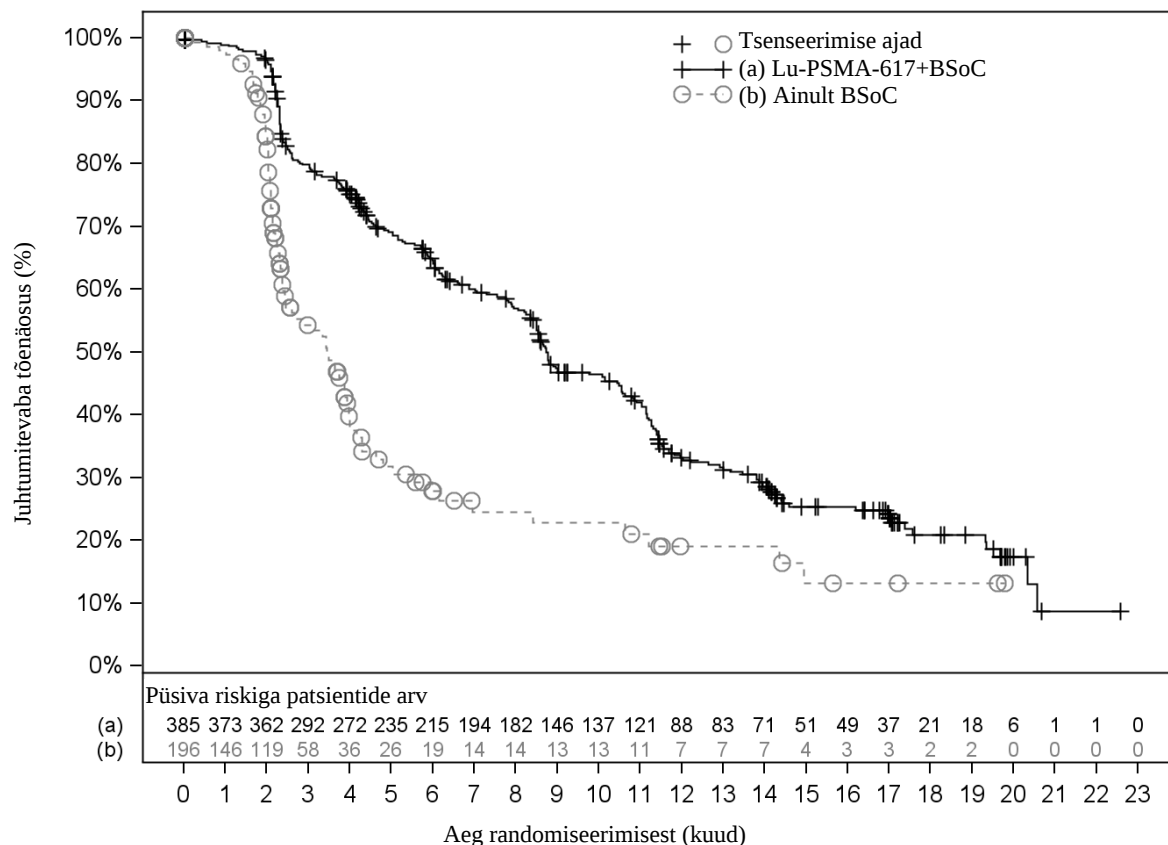
^k DOR-i mediaan ainult BSoC rühmas ei olnud usaldusväärne, sest ainult ühel ravivastuse saavutanud patsiendil 2-st tekkis RECIST v1.1 radiograafiline progressioon või surm.

Joonis 1 OS Kaplani-Meieri kõverad uuringus VISION



Stratifitseeritud logaritmiline astaktest ja stratifitseeritud Coxi mudel, mis kasutasid interaktiivse vastussüsteemi (*Interactive Response Technology*, IRT) põhiseid kihte, mis määratleti LDH taseme, maksametastaaside olemasolu, ECOG skoori ja AR raja inhibiitori BSoC-i osana kasutamise järgi randomiseerimise ajal.
n/N: juhtumite arv/patsientide arv ravirühmas.

Joonis 2 BICR-hinnatud rPFS Kaplani-Meieri kõverad uuringus VISION



Stratifitseeritud logaritmiline astaktest ja stratifitseeritud Coxi mudel, mis kasutasid IRT-põhiseid kihte, mis määratleti LDH taseme, maksametastaaside olemasolu, ECOG skoori ja AR raja inhibiitori BSoC-i osana kasutamise järgi randomiseerimise ajal.

n/N: juhtumite arv/patsientide arv ravirühmas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Pluvictoga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta PSMA-ekspressiooniga eesnäärmevähi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraktsetaani farmakokineetikat on iseloomustatud 30 patsiendil III faasi alamuuringus VISION.

Imendumine

Pluvictot manustatakse intravenoosselt ning see on kohe ja täielikult biosaadav.

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraktsetaani soovitatava annuse kasutamisel on geomeetriline keskmine ekspositsioon veres (kontsentratsioonikõvera alune pindala [AUC_{inf}]) 52,3 ng.h/ml (geomeetriline keskmine variatsioonikoefitsient [CV] 31,4%). Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraktsetaani geomeetriline keskmine maksimaalne kontsentratsioon veres soovitatud annuse korral on 6,58 ng/ml (CV 43,5%).

Jaotumine

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiiddetetraksetaani geomeetriline keskmine jaotusruumala (V_z) on 123 l (CV 78,1%).

Vipivotiiddetetraksetaani ja mitteradioaktiivse luteetsium (^{175}Lu) vipivotiiddetetraksetaani seonduvus inimese plasmavalkudega on mõlema puhul 60...70%.

Neeldumine organites

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiiddetetraksetaani biojaotuvus näitab neeldumist peamiselt pisaranäärmetes, süljenäärmetes, neerudes, kusepõie seinas, maksas, peensooles ja jämesooles (ülenevas ja alanevas käärsooles).

Eritumine

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiiddetetraksetaani geomeetriline keskmine kliirens (CL) on 2,04 l/h (CV 31,5%).

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiiddetetraksetaan eritub peamiselt neerude kaudu.

Poolväärtusaeg

Pluvictol on biekspponentsiaalne eritumine geomeetrilise keskmise terminaalse eliminatsiooni poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) 41,6 tundi (CV 68,8%).

Biotransformatsioon

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiiddetetraksetaan ei metaboliseeru maksas ega neerudes.

Koostoimete potentsiaali *in vitro* hinnang

CYP450 ensüümid

Vipivotiiddetetraksetaan ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümide substraat. See ei indutseeri tsütokroom P450 (CYP) 1A2, 2B6 ega 3A4, samuti ei inhibeeri see tsütokroom P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ega 3A4/5 *in vitro*.

Transporterid

Vipivotiiddetetraksetaan ei ole BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 või OCT2 substraat ega BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 või OCT2 inhibiitor *in vitro*.

Erirühmad

Vanuse ja kehakaalu mõju

III faasi alamuuringus VISION ei tuvastatud kliiniliselt olulist mõju luteetsium (^{177}Lu) vipivotiiddetetraksetaani farmakokineetilistele näitajatele järgmiste kaasmuutujate hindamisel 30 patsiendil: vanus (mediaan: 67 aastat; vahemik: 52...80 aastat) ja kehakaal (mediaan: 88,8 kg; vahemik: 63,8...143,0 kg).

Neerukahjustus

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtetraksetaani ekspositsioon (AUC) suurenes 20% kerge neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Neerude dosimeetria poolväärtusaeg suurenes ka kerge neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, olles vastavalt 51 tundi vs 37 tundi. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel võib olla suurem risk toksilisuse tekkele (vt lõik 4.4). Farmakokineetilised andmed puuduvad mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel, kelle CLcr algväärtus on <50 ml/min või lõpp-faasis neeruhaigusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilisi toimeid ei täheldatud farmakoloogilise ohutuse või üksikannuse toksilisuse uuringutes rottidel ja minisigadel, kellele manustati mitteradioaktiivset ravimvormi, mis sisaldas vipivotiidtetraksetaani ja luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtetraksetaani, või korduvtoksisuse uuringutes rottidel, kellele manustati vipivotiidtetraksetaani.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtetraksetaaniga ei ole mutageensuse ja pikaajalise kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud, kuid kiirgus on kartsinogeen ja mutageen.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Äädikhape
Naatriumatsetaat
Gentisiinhape
Naatriumaskorbaat
Penteethape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõikudes 4.2 ja 12.

6.3 Kõlblikkusaeg

120 tundi (5 päeva) kalibreerimise kuupäevast ja kellaajast.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, ioniseeriva kiirguse eest kaitstult (pliivarjestus).

Radiofarmatseutilisi preparaate tuleb säilitada kooskõlas radioaktiivseid materjale käsitlevate riiklike eeskirjadega.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Selge värvitu I tüüpi klaasist viaal, suletud bromobutüülkummist korki ja alumiiniumümbrisega.

Üks viaal sisaldab lahust, mille kogus jääb vahemikku 7,5 ml kuni 12,5 ml, mis vastab radioaktiivsusele $7400 \text{ MBq} \pm 10\%$ manustamise kuupäeval ja kellaajal.

Viaal on paigaldatud pliikonteinerisse kaitsevarjestuse tagamiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised hoiatused

Radiofarmatseutilisi preparaate peaksid vastu võtma, kasutama ja manustama ainult volitatud isikud, kes tegutsevad selleks ette nähtud kliinilistes eritingimustes. Ravimpreparaatide vastuvõtmine, säilitamine, kasutamine, üleandmine ja hävitamine peavad vastama pädeva asutuse eeskirjadele ja/või olema reguleeritud vastavate litsentsidega.

Radiofarmatseutilise preparaadi valmistamisel peavad olema täidetud nii kiirgusohutuse kui ka farmatseutilise kvaliteedi nõuded. Tuleb rakendada asjakohaseid aseptilisi ettevaatusabinõusid.

Manustamisele eelneva ravimpreparaadi valmistamise juhendi leidmiseks vt lõik 12.

Kui ravimpreparaadi valmistamise mis tahes etapis saab pliikonteineri või viaali terviklikkus rikutud, ei tohi seda kasutada.

Manustamisprotseduurid peavad tagama minimaalse ravimpreparaadi saastumise ja personali kiiritamise riski. Piisavate kiirguskaitsevahendite kasutamine on kohustuslik.

Radiofarmatseutiliste preparaatide manustamine ohustab teisi isikuid välise kiirguse või uriini-, oksepritsmetest vms eralduva kiirguse tõttu. Seega tuleb rakendada riiklikele eeskirjadele vastavaid kiirguskaitse ettevaatusabinõusid.

Antud preparaadiga kaasneb tõenäoliselt suhteliselt suur kiirgusdoos enamikule patsientidele. Pluvicto manustamine võib põhjustada märkimisväärset keskkonnoahtu. Sõltuvalt manustatava aktiivsuse tasemest võib see olla probleemiks ravi saavate inimeste lähedastele pereliikmetele või üldsusele. Vastavalt riiklikele eeskirjadele tuleb patsientidest erituvate aktiivsete ainete saastumise vältimiseks rakendada sobivaid ettevaatusabinõusid.

Luteetsium-177 Pluvictole saab valmistada kahte erinevat stabiilsete nukliidide allikat (kas luteetsium-176 või üterbium-176) kasutades. Luteetsium-177 Pluvictole, mis on valmistatud stabiilset isotoopi luteetsium-176 („lisatud kandjaga“) kasutades, vajab jäätmekäitluse osas erilist tähelepanu pikaaegse metastabiilse luteetsium-177 (^{177m}Lu) lisandi olemasolu tõttu, mille poolväärtusaeg on 160,4 päeva. Luteetsium-177 Pluvictole valmistatakse üterbium-176 kasutades („ilma lisatud kandjaga“), kui preparaadi partii vabastamise sertifikaadil ei ole teisiti märgitud. Kasutaja peab tutvuma antud preparaadi partii vabastamise sertifikaadiga enne Pluvicto kasutamist, et tagada asjakohane jäätmekäitlus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1703/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

9. detsember 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11. DOSIMEETRIA

Kiirgusdoosi spetsiifilistele organitele, mis ei pruugi olla ravi sihtorganiteks, võivad oluliselt mõjutada haigusprotsessi poolt põhjustatud patofüsioloogilised muutused. Seda tuleb järgmise teabe kasutamisel arvesse võtta.

Luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraksetaani dosimeetrilised andmed koguti 29 patsiendilt III faasi alamuuringus VISION, et arvutada kogu keha ja organite kiirgusdosimeetria. Tabelis 4 on toodud hinnanguliste erinevatesse organitesse neelduvate dooside keskmine ja standardhälve (SD) Pluvictot saavate täiskasvanud patsientide puhul. Organid, kuhu neelduvad suurimad doosid, on pisara- ja süljenäärmed.

Luteetsium-177 maksimaalne penetratsioon koes on ligikaudu 2 mm ja keskmine penetratsioon 0,67 mm.

Tabel 4 Hinnangulised neeldunud doosid^a Pluvicto puhul alamuuringus VISION

Organ	Neeldunud doos aktiivsushiku kohta (mGy/MBq) (n=29)		Arvutatud neeldunud doos 7400 MBq manustamise puhul (Gy)		Arvutatud neeldunud doos 6 x 7400 MBq puhul (kumulatiivne aktiivsus 44 400 MBq) (Gy)	
	Keskmine	SD	Keskmine	SD	Keskmine	SD
Neerupealised	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Aju	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Silmad	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Sapipõie sein	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Südame sein	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Neerud	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Pisaranäärmed	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Alanev käärsool	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Maks	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Kopsud	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Söögitoru	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Osteogeensed rakud	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
Eesnääre	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Punane luuüdi	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Pärasool	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Ülenev käärsool	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Süljenäärmed	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Peensool	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Põrn	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Mao sein	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Munandid	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Tüümus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Kilpnääre	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Kogu keha	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Kusepõie sein	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Efektiivne kiirgusdoos ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv
^a Neeldunud doosi hinnangud tuletati OLINDA v2.2 abil. Väärtused on arvutatud dosimeetria täpsusmõõtmiste põhjal ja ümardatud asjakohaste numbrite.						
^b Tuletatud vastavalt ICRP publikatsioonile nr. 103.						

12. RADIOFARMATSEUTILISE PREPARAADI VALMISTAMISE JUHEND

Kasutajale antakse tootepartii vabastamise sertifikaat. Enne Pluvicto kasutamist peab kasutaja tutvuma antud tootepartii vabastamise sertifikaadiga, et tagada asjakohane jäätmekäitlus (vt lõik 6.6).

Väljatõmbamine viaalist tuleb teha aseptilistes tingimustes. Viaale ei tohi avada enne korgi desinfitseerimist, lahus tuleb korgi kaudu välja tõmmata sobiva kaitsekattega varustatud üheannuselise süstla ja ühekordselt kasutatava steriilse nõela abil või kasutades lubatud automaatset manustamissüsteemi.

Valmistamisjuhend

- Kasutage Pluvicto käsitlemisel või manustamisel aseptilist tehnikat ja kaitsevarjestust, kasutades vajadusel kiirgusega kokkupuute vähendamiseks kaitseriietust.

- Kontrollige visuaalselt enne ravimi manustamist toodet varjestatud ekraani tagant võõrosakeste esinemist ja värvuse muutust. Võõrosakeste esinemise ja/või värvuse muutuse korral hävitage viaal.
- Ärge süstige Pluvicto lahust otse ühessegi teise intravenoossesse lahusesse.
- Kinnitage patsiendile manustatav radioaktiivsuse hulk vastavalt kalibreeritud annuse kalibraatoriga enne ja pärast iga Pluvicto manustamist.

Intravenoossed manustamisviisid

Juhised süstlameetodi puhul

- Tõmmake viaalist välja vajalik kogus Pluvicto lahust, et manustada soovitatav radioaktiivsus kaitsekattega varustatud ühekordselt kasutatava süstla ja ühekordselt kasutatava steriilse 9 cm 18G (pikk nõel) nõela abil. Lahuse väljatõmbamise hõlbustamiseks võib rõhu all oleva viaali vastupanu vähendamiseks kasutada filtreeritud 2,5 cm 20G nõela (lühike õhunõel). Veenduge, et lühike nõel ei puutu kokku Pluvicto lahusega viaalis.
- Kui kasutate süstlapumpa, paigaldage süstal varjestatud pumba külge ning ühendage veenikateetri, mis on eeltäidetud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja mida kasutatakse Pluvicto manustamiseks patsiendile, ja süstla vahele kolmikkraan.
- Manustage Pluvicto patsiendile aeglase intravenoosse süstena ligikaudu 1...10 minuti jooksul (kas süstlapumbaga või manuaalselt ilma süstlapumbata) veenikateetri kaudu, mis on eeltäidetud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja mida kasutatakse ainult Pluvicto manustamiseks patsiendile.
- Kui soovitud Pluvicto radioaktiivsus on manustatud, peatage süstlapump ja muutke seejärel kolmikkraani asendit, et loputada süstalt 25 ml steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Taaskäivitage süstlapump.
- Pärast süstla loputamise lõpetamist, loputage patsiendi veenikateeter läbi ≥ 10 ml steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Juhised gravitatsioonimeetodi puhul

- Sisestage 2,5 cm 20G nõel (lühike nõel) Pluvicto viaali ja ühendage see kateetri kaudu 500 ml steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (kasutatakse Pluvicto lahuse transportimiseks infusiooni ajal). Veenduge, et lühike nõel ei puutu kokku Pluvicto lahusega viaalis ja ärge ühendage lühikest nõela otse patsiendiga. Ärge laske steriilsel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusel enne Pluvicto infusiooni alustamist Pluvicto viaali voolata ning ärge süstige Pluvicto lahust otse steriilsesse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse.
- Sisestage Pluvicto viaali teine, 9 cm 18G nõel (pikk nõel) ja veenduge, et see puutub vastu Pluvicto viaali põhja kogu infusiooni vältel. Ühendage pikk nõel patsiendiga veenikateetri abil, mis on eeltäidetud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja mida kasutatakse ainult Pluvicto infusiooniks patsiendile.
- Kasutage klambrit või infusioonipumpa, et reguleerida steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse voolu läbi lühikese nõela Pluvicto viaali (lühikese nõela kaudu viaali sisenev steriilne naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus kannab Pluvicto lahuse viaalist patsiendini pika nõelaga ühendatud veenikateetri kaudu ligikaudu 30 minuti jooksul).
- Infusiooni ajal tuleb tagada, et lahuse tase Pluvicto viaalis püsiks muutumatuna.
- Kui radioaktiivsuse tase on olnud stabiilne vähemalt viis minutit, ühendage viaal pika nõela küljest lahti ja asetage klamber steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse liinile.
- Pärast infusiooni loputage veenikateeter läbi ≥ 10 ml steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Juhised peristaltilise pumbameetodi puhul

- Sisestage filtreeritud 2,5 cm 20G nõel (lühike õhunõel) Pluvicto viaali. Veenduge, et lühike nõel ei puutu kokku Pluvicto lahusega viaalis ning ärge ühendage lühikest nõela otse patsiendi või peristaltilise pumbaga.
- Sisestage Pluvicto viaali teine, 9 cm 18G nõel (pikk nõel) ja veenduge, et see puutub vastu Pluvicto viaali põhja kogu infusiooni vältel. Ühendage pikk nõel ja steriilne naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus kolmikkraaniga sobivate liinide abil.

- Ühendage kolmikkraani väljavool liiniga, mis on ühendatud peristaltilise pumba sissevooluga, vastavalt pumba tootja juhiste.
- Eeltäitke süsteem, avades kolmikkraani ja pumbates Pluvicto lahuse läbi süsteemi, kuni see jõuab klapi väljapääsuni.
- Eeltäitke veenikateeter, mis ühendatakse patsiendiga, avades kolmikkraani steriilsele naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele ja pumbates steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, kuni see väljub kateetri otsast.
- Ühendage eeltäidetud veenikateeter patsiendiga ja seadke kolmikkraan nii, et Pluvicto lahus on järjestikku peristaltilise pumbaga.
- Infundeerige sobiv kogus Pluvicto lahust kiirusega ligikaudu 25 ml/h, et manustada soovitud radioaktiivsus.
- Kui soovitud Pluvicto radioaktiivsus on manustatud, peatage peristaltiline pump ja seejärel muutke kolmikkraani asendit, et peristaltiline pump oleks järjestikku steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Käivitage peristaltiline pump uuesti ja infundeerige ≥ 10 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust veenikateetri loputamiseks.

Kvaliteedikontroll

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida kahjustuste ja saastumise tuvastamiseks ning kasutada tohib vaid selgeid lahuseid, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Lahuse visuaalne kontroll tuleb teostada kiirguskaitse tagamiseks varjestatud ekraani tagant. Vial ei tohi olla avatud.

Kui ravimpreparaadi valmistamise mis tahes etapis saab pliikonteineri või vialli terviklikkus rikutud, ei tohi seda kasutada.

Enne manustamist tuleb sobiva kalibreerimissüsteemi abil mõõta radioaktiivsuse taset vialis, kinnitamaks, et manustatav radioaktiivsus võrdub manustamise ajal planeeritud doosiga.

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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
Hispaania

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Pluvicto turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja (MLH) kokku leppima vastava riigi pädeva asutusega patsiendi juhendi sisus ja formaadis, kaasa arvatud teabeedastusvahendid, jaotusmeetodid ja teised programmile iseloomulikud osad.

Patsiendi juhendi eesmärk on vähendada soovimatut kokkupuudet kiirgusega.

MLH peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Pluvicto turustatakse, on patsientidel juurdepääs patsiendi juhendile.

Pluvicto patsiendi juhendi hulka kuuluvad:

- Mis ravim on Pluvicto ja kuidas see toimib;
- Riskijuhiste kirjeldus, mis puudutab:
 - vee tarbimist;
 - lähikontakte;
 - hooldajaid;
 - seksuaaltegevust ja kontratseptsiooni;
 - WC kasutamist;
 - duši all käimist ja pesu pesemist;
 - jäätmekäitlust.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PLIIVARJESTUSEGA KONTEINER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pluvicto 1000 MBq/ml süste-/infusioonilahus
lutetii (^{177}Lu) vipivotidi tetraxetanium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 1000 MBq luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtetraksetaani kalibreerimise kellaajal.
Mahuaktiivsus kalibreerimise kellaajal: 1000 MBq/ml - {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumatsetaat, gentisiinhape, naatriumaskorbaat, penteethape, süstevesi. Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus

1 üheannuseline viaal

Viaal nr: {X}

Maht: {Y} ml

Manustamisaja aktiivsus: {Z} MBq - {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)



8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, ioniseeriva kiirguse eest kaitstult (pliivarjestus).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1703/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pluvicto 1000 MBq/ml süste-/infusioonilahus
lutetii (¹⁷⁷Lu) vipivotidi tetraxetanium
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Üheannuseline viaal

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Viaal nr: {X}

Maht: {Y} ml

Mahuaktiivsus kalibreerimise kellaajal: 1000 MBq/ml - {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

Manustamisaja aktiivsus: {Z} MBq - {PP/KK/AAAA hh:mm UTC}

6. MUU



Tootja

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
Hispaania

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Pluvicto 1000 MBq/ml süste-/infusioonilahus

luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtetraksetaan
(lutetii (^{177}Lu) vipivotidi tetraxetanum)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga, kes protseduuri eest vastutab.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pluvicto ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pluvicto kasutamist
3. Kuidas Pluvictot kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pluvictot säilitatakse
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pluvicto ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Pluvicto

Pluvicto sisaldab luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtetraksetaani. See ravim on radiofarmatseutiline preparaat ainult ravieesmärgil kasutamiseks.

Milleks Pluvictot kasutatakse

Pluvictot kasutatakse täiskasvanutel, et ravida progresseeruvat kastratsioonresistentset eesnäärmevähki, mis on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline) ning mida on juba ravitud teiste vähiravimitega. Kastratsioonresistentne eesnäärmevähk on eesnäärme (meeste reproduktiivsüsteemi nääre) vähk, mis ei allu meessuguhormoone langetavale ravile. Pluvictot kasutatakse, kui eesnäärmevähi rakkude pinnal on valk, mida nimetatakse eesnäärmevähi-spetsiifiliseks membraani antigeeniks (PSMA).

Kuidas Pluvicto toimib

Pluvicto seondub PSMA-le, mida leidub eesnäärmevähi rakkude pinnal. Pärast seondumist eraldub Pluvictos olevast radioaktiivsest ainest, luteetsium-177-st, kiirgus, mis põhjustab eesnäärmevähi rakkude surma.

Teie arst teeb teste kontrollimaks, kas vähirakkude pinnal leidub PSMA-d. Kui testitulemus on positiivne, siis allub teie vähk suurema tõenäosusega ravile Pluvictoga.

Pluvicto kasutamisega kaasneb kokkupuude radioaktiivsusega. Teie arst ja nukleaarmeditsiini arst on arvamusel, et radiofarmatseutilise preparaadi manustamisest saadav kliiniline kasu kaalub üles kiirgusest tingitud riski.

Kui teil on küsimusi Pluvicto toime kohta või miks see ravim on teile määratud, rääkige oma nukleaarmeditsiini arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Pluvicto kasutamist

Järgige hoolikalt kõiki nukleaarmeditsiini arstilt saadud juhiseid. Need võivad erineda käesolevas infolehes sisalduvast üldisest teabest.

Pluvictot ei tohi kasutada

- kui olete luteetsium (^{177}Lu) vipivotiitetraksetaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui midagi neist kehtib teie kohta, öelge seda oma nukleaarmeditsiini arstile enne Pluvicto saamist:

- kui teil on veres vähe teatud tüüpi rakke (punalibled, valgelibled, neutrofiilid, vereliistakud);
- kui teil esineb või on esinenud väsimust, nõrkust, naha kahvatust, hingeldust, tavalisest kergemini tekkivaid verejookse või verevalumeid või tavapärasest kauem kestev verejooks või sagedasi infektsioone, mille nähtudeks on palavik, külmavärinad, kurguvalu või suuhaavandid (võimalikud müelosupressiooni nähud [seisund, kus luuüdi ei suuda piisavalt vererakke toota]);
- kui teil on või on olnud probleeme neerudega;
- kui teil on või on olnud mis tahes muud tüüpi vähk või olete saanud vähiravi, sest Pluvicto aitab kaasa üldisele pikaajalisele kuhjuvale kiirgusele.

Enne Pluvicto manustamist peate:

- jooma palju vett, et püsida hüdreeritud ja urineerima nii tihti kui võimalik esimeste tundide jooksul pärast manustamist.

Lapsed ja noorukid

Selle ravimi ohutus ja tõhusus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Seda ravimit ei tohi anda lastele või alla 18 aasta vanustele noorukitele, sest andmed selles vanusrühmas puuduvad.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Pluvicto ei ole ette nähtud naistel kasutamiseks.

Enne Pluvicto saamist öelge oma nukleaarmeditsiini arstile, kui olete seksuaalselt aktiivne, sest kõik radioaktiivsed heitmed, sealhulgas Pluvictost pärit, võivad kahjustada veel sündimata last.

Viljakus

Pluvicto võib põhjustada viljatust. Palun küsige oma arstilt, kuidas see võib teid mõjutada, eriti kui teil on edaspidi plaanis lapsi saada. Võite soovida nõustamist sperma säilitamise osas enne ravi alustamist.

Kontratseptsioon meestel

- Te peate hoiduma seksuaalaktiivsusest kuni 7 päeva jooksul pärast Pluvicto manustamist.
- Te ei tohi eostada last ja peate kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi kogu ravi ajal Pluvictoga ja 14 nädala jooksul pärast viimast annust.
- Teavitage kohe oma nukleaarmeditsiini arsti, kui eostasite lapse ükskõik mis hetkel selle raviperioodi ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pluvicto mõju autojuhtimise või masinatega töötamise võimele ei peeta tõenäoliseks.

Pluvicto sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab kuni 88,75 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 4,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Pluvictot kasutatakse

Radiofarmatseutiliste preparaatide kasutamist, käsitlemist ja hävitamist reguleerivad ranged seadused. Pluvictot kasutatakse ainult spetsiaalsetes kontrollitud kohtades. Seda radiofarmatseutilist preparaati käsitlevad ja manustavad teile ainult isikud, kes on asjakohase väljaõppega ning kvalifitseeritud seda ohutult kasutama. Need isikud on eriti ettevaatlikud, et tagada radiofarmatseutilise preparaadi ohutu kasutus, ja hoiavad teid kursis oma tegevustega.

Kui palju Pluvictot manustatakse

Pluvicto soovitatav annustamisskeem on 7400 MBq (megabekerelli, mis on radioaktiivsuse mõõtühik), mida manustatakse ligikaudu iga 6 nädala järel kokku kuni 6 annust.

Pluvicto manustamine ja protseduuri läbiviimine

Pluvictot manustatakse otse veeni.

Protseduuri kestus

Nukleaarmeditsiini arst teavitab teid protseduuri tavapärasest kestusest.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua te Pluvictot saate, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga.

Ravi jälgimine

Teie nukleaarmeditsiini arst teeb vereanalüüse enne ravi ja ravi ajal, et kontrollida teie seisundit ja avastada võimalikult varakult mis tahes kõrvaltoimed. Analüüsitulemuste põhjal võib nukleaarmeditsiini arst otsustada, et lükkab vajadusel edasi, muudab või peatab ravi Pluvictoga.

Pärast Pluvicto manustamist peate:

- tarbima 2 päeva jooksul piisavalt vedelikku, et püsida hüdreeritud ja urineerima võimalikult tihti, et eemaldada radiofarmatseutiline preparaat organismist.

Kuna see ravim on radioaktiivne, peate järgima allpool kirjeldatud juhiseid, et vähendada teiste inimeste kokkupuudet kiiritusega, välja arvatud juhul kui teie nukleaarmeditsiini arst teisiti ei juhenda.

Kontakt teiste inimestega, laste ja/või rasedate naistega

- Piirake lähikontakti (alla 1 meetri):
 - teiste inimestega 2 päeva jooksul;
 - laste ja rasedatega 7 päeva jooksul.
- Magage eraldi toas:
 - teistest inimestest 3 päeva jooksul;
 - lastest 7 päeva jooksul;
 - rasedatest 15 päeva jooksul.
- Hoiduge seksuaaltegevusest 7 päeva jooksul.
- Te ei tohi eostada last ja peate kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi kogu ravi ajal Pluvictoga ja 14 nädala jooksul pärast viimast annust.

WC kasutamine

Rakendage erilisi ettevaatusabinõusid saastumise vältimiseks 2 päeva jooksul pärast ravimi manustamist:

- WC-d peab kasutama istuvas asendis;
- on ilmtingimata vajalik kasutada iga kord WC-paberit;
- peske alati hoolikalt käed peale WC kasutamist;
- pärast kasutamist laske kõik salvrätikud ja/või tualettpaber kohe WC potist alla;
- laske kõik salvrätikud või mõned muud esemed, mis sisaldavad midagi teie kehast, nagu veri, uriin või väljaheide, otse WC potist alla. Tooted, mida ei saa WC potist alla lasta, nagu sidemed, tuleb asetada eraldi plastikkottidesse (vastavalt allpool toodud soovitudele lõigus „Jäätmete hävitamise soovitused“);

- spetsiaalsed meditsiiniseadmed, nagu kateetrid, kolostoomi kotid, voolikuotsik või mistahes muud esemed, mida teie kehavedelikud võiksid saastada, tuleb tualettruumis kohe tühjendada ja seejärel puhastada.

Duši all käimine ja pesu pesemine

- käige iga päev duši all vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravimi manustamist;
- peske oma aluspesu, pidžaamad, voodipesu ja kõik riided, mis võivad kokku puutuda teie higi, vere või uriiniga, teistest leibkonna liikmete riietest eraldi. Te ei pea kasutama valgendajat ja te ei vaja lisaloputusi.

Hooldajad

2...3 päeva jooksul pärast ravimi manustamist:

- inimesed, kes on voodihaiged või on liikumispuudega, saavad eelistatavalt abi hooldajalt. Soovitatav on vannitoas abi andmisel hooldajal kasutada ühekordselt kasutatavaid kindaid;
- hooldajad, kes aitavad koristada okset, verd, uriini või väljaheidet, peaksid kandma plastikkindaid; mis seejärel tuleb visata eraldi plastikkotti (vastavalt allpool toodud soovitudele lõigus „Jäätmete hävitamise soovitused“).

Jäätmete hävitamise soovitused

- kõik äravisatavad esemed tuleb visata eraldi plastikkotti, mida kasutatakse ainult selleks otstarbeks;
- hoidke vastavad plastikprügikotid eraldi muudest majapidamisjäätmetest ja eemal lastest ja loomadest;
- haiglatöötaja ütleb teile, millal ja kuidas nendest prügikottidest lahti saada.

Hospitaliseerimine ja erakorraline abi

- juhul kui te vajate erakorralist haiglaravi või kui teid ootamatult haiglasse võetakse 7 päeva jooksul pärast ravimi manustamist, peate tervishoiutöötajaid informeerima oma kiirgusravi nimest, kuupäevast ja annusest.

Muud ettevaatusabinõud

- nukleaarmeditsiini arst teavitab teid sellest, kui peate pärast selle ravimi saamist rakendama erilisi ettevaatusabinõusid. Küsimuste tekkimisel võtke ühendust oma nukleaarmeditsiini arstiga.

Kui teile on manustatud Pluvictot rohkem, kui ette nähtud

Üleannustamine on ebatõenäoline, sest saate Pluvictot ainult annuses, mis on protseduuri juhendava nukleaarmeditsiini arsti poolt täpselt kontrollitud. Ent üleannustamise korral saate vajalikku ravi.

Kui te unustate Pluvictot saada

Kui te unustate tulla Pluvicto saamise visiidile, võtke niipea kui võimalik ühendust oma nukleaarmeditsiini arstiga, et kokku leppida uue visiidi aeg.

Kui teil on lisaküsimusi Pluvicto kasutamise kohta, palun pöörduge protseduuri eest vastutava nukleaarmeditsiini arsti poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, **teatage sellest kohe oma nukleaarmeditsiini arstile.**

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st

- väsimus, nõrkus, kahvatu nahk ja hingeldus (vere punaliblede arvu vähenemise võimalikud nähud [*aneemia*]);
- tavalisest kergemini tekkivad verejooksud või verevalumid või tavapärasest pikemat aega kestvad verejooksud (vereliistakute arvu vähenemise võimalikud nähud [*trombotsütopeenia*]);
- sagedased infektsioonid, mille nähtudeks on palavik, kurguvalu või suuhaavandid (vere valgeliblede arvu vähenemise võimalikud nähud [*leukopeenia, lümfopeenia*]).

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st

- tavalisest harvem või palju väiksemas koguses urineerimine (neeruprobleemide võimalikud nähud [*äge neerukahjustus*]);
- väsimus, nõrkus, kahvatu nahk, hingeldus, tavalisest kergemini tekkivad verejooksud või verevalumid või tavapärasest pikemat aega kestvad verejooksud ning sagedased infektsioonid, mille nähtudeks on palavik, kurguvalu või suuhaavandid (vereliblede arvu vähenemise võimalikud nähud [*pantsütopeenia*]).

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st

- nõrkus, kahvatu nahk, tavalisest kergemini tekkivad verejooksud või verevalumid või tavapärasest pikemat aega kestvad verejooksud ning sagedased infektsioonid, mille nähtudeks on palavik, kurguvalu või suuhaavandid (luuüdi puudulikkus).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed hõlmavad allpool loetletuid. Kui need kõrvaltoimed muutuvad tõsisteks, teatage sellest palun oma nuklearmeditsiini arstile.

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st

- väsimus (*kurnatus*);
- suukuivus;
- iiveldus;
- söögiisu kaotus;
- sooletegevuse muutused (kõhukinnisus või kõhulahtisus);
- oksendamine;
- sagedane urineerimine valu- või põletava tundega (*kuseteede infektsioon*);
- kõhuvalu;
- kaalulangus;
- labakäte, pahklude piirkonna või labajalgade turse (*perifeersed tursed*).

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st

- pearinglus;
- peavalu;
- maitsetundlikkuse häire (*düsgeusia*);
- palavik (*püreksia*);
- neelamisraskused ja/või kõrvetised (*söögitoru häired*);
- silmade kuivus;
- suu seeninfektsioon;
- uimasus koos peapööritusega (*vertiigo*);
- suuhaavandid (*stomatiit*);
- kuiv nahk.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nuklearmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pluvictot säilitatakse

Te ei pea seda ravimit ise säilitama. Ravimi säilitamise eest vastutab spetsialist ja see toimub selleks ettenähtud ruumides. Radiofarmatseutilisi preparaate säilitatakse kooskõlas radioaktiivseid aineid käsitlevate riiklike õigusaktidega.

Järgnev teave on mõeldud ainult spetsialistidele:

- hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas;
- mitte lasta külmuda;
- hoida originaalpakendis, et kaitsta ioniseeriva kiirguse eest (pliiga varjestatud);
- Pluvictot ei tohi kasutada pärast kõlblikkusaega ja -kellaega, mis on märgitud pliivarjestusega konteineri ja viaali siltidele pärast „EXP“;
- kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pluvicto sisaldab

- Toimeaine on luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraktsetaan. Üks ml lahust sisaldab 1000 MBq luteetsium (^{177}Lu) vipivotiidtraktsetaani kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal.
- Teised koostisosad on: äädikhape, naatriumatsetaat, gentisiinhape, naatriumaskorbaat, penteethape, süstevesi (vt „Pluvicto sisaldab naatriumi“ lõigus 2).

Kuidas Pluvicto välja näeb ja pakendi sisu

Pluvicto on selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus selges värvitus I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud bromobutüülkummist korki ja alumiiniumümbrisega.

Üks viaal sisaldab lahust, mille kogus jääb vahemikku 7,5 ml kuni 12,5 ml, mis vastab radioaktiivsusele 7400 MBq $\pm 10\%$ manustamise kuupäeval ja kellaajal.

Viaal on paigaldatud pliikonteinerisse kaitsevarjestuse tagamiseks.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

BIOKOΣMOΣ AEBE

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

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

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

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Sverige AB

Puh/Tel: +46 8 732 32 00

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE

Τηλ: +30 22920 63900

ή

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.-----
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Terviklik Pluvicto ravimi omaduste kokkuvõte on toodud eraldi dokumendina ravimpreparaadi pakendis, eesmärgiga pakkuda tervishoiutöötajatele täiendavat teaduslikku ja praktilist teavet selle radiofarmatseutilise preparaadi manustamise ja kasutamise kohta.

Palun vt ravimi omaduste kokkuvõtet.