

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Pluvicto 1000 MBq/mL otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL otopine sadrži 1000 MBq lutecij [¹⁷⁷Lu]vipivotidtetraaksetana na datum i vrijeme kalibracije.

Ukupna količina radioaktivnosti po jednodoznoj bočici je 7400 MBq ± 10 % na datum i vrijeme primjene. S obzirom na fiksnu volumetrijsku aktivnost od 1000 MBq/mL na datum i vrijeme kalibracije, volumen otopine u bočici može biti u rasponu od 7,5 mL do 12,5 mL kako bi se osigurala potrebna količina radioaktivnosti na datum i vrijeme primjene.

Fizikalna svojstva

Lutecij-177 se raspada u stabilni hafnij-177 s fizikalnim poluvijekom od 6,647 dana emitirajući beta-minus zračenje maksimalne energije od 0,498 MeV (79 %) i fotonsko zračenje (γ) od 0,208 MeV (11 %) i 0,113 MeV (6,4 %).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan mL otopine sadrži do 0,312 mmol (7,1 mg) natrija. Jedna bočica sadrži do 88,75 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina, pH: 4,5 do 7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pluvicto je u kombinaciji s terapijom za deprivaciju androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) s ili bez inhibicije signalizacije putem androgenih receptora (AR) indiciran za liječenje odraslih bolesnika s progresivnim metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) i pozitivnim na prostata-specifičan membranski antigen (PSMA) koji su se liječili inhibicijom signalizacije putem AR-a i kemoterapijom na bazi taksana (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Važne sigurnosne upute

Pluvicto smiju primjenjivati samo osobe ovlaštene za rukovanje radiofarmaceuticima u za to određenim kliničkim uvjetima (vidjeti dio 6.6) te nakon što bolesnika pregleda kvalificirani liječnik.

Radiofarmaceutici, uključujući Pluvicto, smiju se koristiti od strane ili pod kontrolom zdravstvenih radnika koji su kvalificirani kroz posebnu edukaciju i iskustvo u sigurnoj primjeni radiofarmaceutika i njihovom rukovanju te čije je iskustvo i edukaciju odobrila relevantna državna agencija ovlaštena za izdavanje dozvola za korištenje radiofarmaceutika.

Određivanje prikladnih bolesnika

Prikladnost bolesnika za liječenje treba odrediti pomoću slikovne dijagnostike PSMA-a.

Doziranje

Preporučeni režim liječenja lijekom Pluvicto je 7400 MBq intravenski svakih 6 tjedana (± 1 tjedan) do ukupno najviše 6 doza, ukoliko ne dođe do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti.

Farmakološku kastraciju analogom gonadotropin-otpustajućeg hormona (engl. *gonadotropin releasing hormone*, GnRH) potrebno je nastaviti tijekom liječenja u bolesnika u kojih nije izvršena kirurška kastracija.

Praćenje liječenja

Potrebno je obaviti laboratorijske pretrage prije i tijekom primjene lijeka Pluvicto. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu na temelju rezultata pretraga (vidjeti Tablicu 1).

- Hematološke pretrage (hemoglobin, broj leukocita, apsolutni broj neutrofila, broj trombocita)
- Funkcija bubrega (serumski kreatinin, izračunati klirens kreatinina [CLcr])
- Funkcija jetre (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza, serumski albumin u krvi, ukupni bilirubin u krvi)

Prilagodbe doze zbog nuspojava

Preporučene prilagodbe doze lijeka Pluvicto zbog nuspojava navedene su u Tablici 1. Za zbrinjavanje teških ili nepodnošljivih nuspojava mogao bi biti potreban privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili trajna obustava primjene lijeka Pluvicto. Ako odgoda liječenja zbog nuspojave traje > 4 tjedna, liječenje lijekom Pluvicto mora se prekinuti. Doza lijeka Pluvicto može se smanjiti za 20 % na 5900 MBq jedanput; doza se ne smije ponovo povisivati. Ako bolesnik ima daljnje nuspojave koje bi zahtijevale dodatno smanjenje doze, liječenje lijekom Pluvicto mora se obustaviti.

Tablica 1 Preporučene prilagodbe doze lijeka Pluvicto zbog nuspojava

Nuspojava	Težina ^a	Prilagodba doze
Suha usta	Stupanj 3	Smanjiti dozu lijeka Pluvicto za 20 % na 5900 MBq.
Gastrointestinalna toksičnost	Stupanj ≥ 3 (nije podložan medikamentoznoj intervenciji)	Uskratiti Pluvicto do poboljšanja na stupanj 2 ili početnu vrijednost. Smanjiti dozu lijeka Pluvicto za 20 % na 5900 MBq.
Mijelosupresija (anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija)	Stupanj 2	Uskratiti Pluvicto do poboljšanja na stupanj 1 ili početnu vrijednost. Zbrinuti kako se smatra prikladnim. Primjena čimbenika rasta je dopuštena, ali treba je prekinuti nakon poboljšanja na stupanj 1 ili početnu vrijednost. Preporučuje se provjeriti razine esencijalnih tvari za razvoj krvnih stanica (željezo, B12 i folat) te osigurati suplementaciju. Transfuzije se mogu dati prema kliničkoj indikaciji.
	Stupanj ≥ 3	Uskratiti Pluvicto do poboljšanja do stupnja 1 ili početne vrijednosti. Smanjiti dozu lijeka Pluvicto za 20 % na 5900 MBq.
Bubrežna toksičnost	Definirana kao: - potvrđeno povišenje serumskog kreatinina (stupanj ≥ 2.) - potvrđeni CLcr < 50 mL/min; izračunati s pomoću Cockcroft-Gaultove formule sa stvarnom tjelesnom težinom	Uskratiti Pluvicto do poboljšanja.
	Definirana kao: - potvrđeno povećanje za ≥ 40 % od početnog serumskog kreatinina - potvrđeno smanjenje za > 40 % u odnosu na početni CLcr; izračunati s pomoću Cockcroft-Gaultove formule sa stvarnom tjelesnom težinom	Uskratiti Pluvicto do poboljšanja ili do povratka na početnu vrijednost. Smanjiti dozu lijeka Pluvicto za 20 % na 5900 MBq.
	Rekurentna bubrežna toksičnost (stupanj ≥ 3)	Trajno obustaviti Pluvicto.
Kompresija kralježnične moždine	Bilo koja	Uskratiti Pluvicto dok kompresija nije primjereno zbrinuta i dok se moguće neurološke posljedice nisu stabilizirale te dok se nije stabiliziralo ECOG funkcionalno stanje.
Fraktura kosti koje nose težinu	Bilo koja	Uskratiti Pluvicto dok fraktura nije primjereno stabilizirana/liječena i dok se nije stabiliziralo ECOG funkcionalno stanje.
Umor	Stupanj ≥ 3	Uskratiti Pluvicto do poboljšanja do stupnja 2 ili početne vrijednosti.

Odstupanja u elektrolitima ili metabolička odstupanja	Stupanj ≥ 2	Uskratiti Pluvicto do poboljšanja do stupnja 1 ili početne vrijednosti.
Nehematološka toksičnost (klinički značajna, a koja nije drugačije navedena)	Stupanj ≥ 2	Uskratiti Pluvicto do poboljšanja do stupnja 1 ili početne vrijednosti.
Povišena razina AST-a ili ALT-a	AST ili ALT > 5 puta GGN u odsutnosti jetrenih metastaza	Trajno obustaviti Pluvicto.
Kratice: CLcr, klirens kreatinina; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AST, aspartat aminotransferaza; ALT, alanin aminotransferaza; GGN, gornja granica normale. Određivanje stupnja prema najnovijim Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (CTCAE). ^a Iste granične vrijednosti vrijede i za početne vrijednosti u vrijeme početka liječenja lijekom Pluvicto.		

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega s početnim CLcr ≥ 50 mL/min po Cockcroft-Gaultovoj formuli. Liječenje lijekom Pluvicto ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega s početnim CLcr < 50 mL/min ili završnim stadijem bolesti bubrega, jer farmakokinetički profil i sigurnost lijeka Pluvicto nisu bili ispitivani u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre. Pluvicto nije ispitivan u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Pluvicto u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju liječenja raka prostate s ekspresijom PSMA-a.

Način primjene

Pluvicto je otopina za injekciju/infuziju za jednokratnu primjenu, a dolazi spremna za uporabu.

Upute za primjenu

Preporučena doza lijeka Pluvicto može se primijeniti intravenski kao injekcija koristeći metodu sa štrcaljkom, kao infuzija koristeći gravitacijsku metodu, ili kao infuzija koristeći metodu s peristaltičkom pumpom.

Prilikom primjene gravitacijske metode ili metode s peristaltičkom pumpom, Pluvicto je potrebno infundirati direktno iz njegovog originalnog spremnika.

Pri primjeni smanjene doze lijeka Pluvicto radi prilagodbe doze zbog nuspojave potrebno je primijeniti metodu sa štrcaljkom ili metodu s peristaltičkom pumpom. Prilikom korištenja gravitacijske metode za smanjenu dozu, doza lijeka Pluvicto se mora prilagoditi prije primjene kako bi se izbjegla isporuka netočnog volumena lijeka Pluvicto.

Prije primjene, intravenski kateter koji se koristi isključivo za primjenu lijeka Pluvicto je potrebno isprati s ≥ 10 mL sterilne otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju kako biste osigurali prohodnost i minimizirali rizik od ektravazacije. Slučajeve ektravazacije treba zbrinuti prema smjernicama ustanove. Bolesnike je potrebno uputiti da održavaju dobru hidraciju i učestalo mokre prije i nakon primjene lijeka Pluvicto (vidjeti dio 4.4).

Za upute o metodi pripreme i intravenskim metodama primjene vidjeti dio 12.

Za upute o pripremi bolesnika vidjeti dio 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena individualnog omjera koristi i rizika

Za svakog bolesnika izlaganje zračenju mora biti opravdano vjerojatnom koristi. Primijenjena aktivnost mora u svakom slučaju biti najniža moguća aktivnost koja će osigurati dobivanje potrebnog terapijskog učinka.

Rizik od zračenja

Pluvicto doprinosi bolesnikovom cjelokupnom dugoročnom kumulativnom izlaganju zračenju. Dugoročno kumulativno izlaganje zračenju je povezano s povećanim rizikom od raka.

Izlaganje zračenju za bolesnike, medicinsko osoblje i druge osobe potrebno je minimizirati tijekom i nakon liječenja lijekom Pluvicto u skladu s dobrim praksama ustanove u pogledu sigurnosti od zračenja, postupcima zbrinjavanja bolesnika i uputama za bolesnika o naknadnoj zaštiti od zračenja kod kuće.

Priprema bolesnika

Bolesnike je potrebno poticati da povećaju peroralni unos tekućina i da prazne mokraćni mjehur što je češće moguće kako bi smanjili ozračivanje mjehura, osobito nakon visokih aktivnosti, npr. kod terapije radionuklidom.

Nakon postupka

Prije otpuštanja bolesnika, liječnik nuklearne medicine ili zdravstveni radnik trebaju objasniti nužne mjere zaštite od zračenja koje bolesnik treba slijediti kako bi minimizirao izlaganje drugih osoba zračenju.

Nakon svake primjene lijeka Pluvicto, mogu se razmotriti sljedeće opće preporuke za bolesnike uz nacionalne i lokalne procedure te procedure ustanove i propise.

- Ograničiti bliske kontakte (na manje od 1 metar) s drugim osobama tijekom 2 dana ili s djecom i trudnicama tijekom 7 dana.
- Suzdržati se od seksualnih aktivnosti tijekom 7 dana.
- Spavati u sobi odvojenoj od drugih osoba tijekom 3 dana, od djece tijekom 7 dana, ili od trudnica tijekom 15 dana.

Mijelosupresija

U ispitivanju VISION, mijelosupresija, uključujući smrtne slučajeve, javljala se učestalije u bolesnika koji su primali Pluvicto plus najbolje standardno liječenje (NSL) u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo NSL (vidjeti dio 4.8).

Prije i tijekom liječenja lijekom Pluvicto potrebno je napraviti hematološke laboratorijske pretrage koje uključuju hemoglobin, broj leukocita, apsolutni broj neutrofila i broj trombocita. Pluvicto je potrebno privremeno uskratiti, smanjiti mu dozu ili ga trajno obustaviti te bolesnike klinički zbrinuti kako se smatra klinički primjerenim na temelju težine mijelosupresije (vidjeti dio 4.2).

Bubrežna toksičnost

U ispitivanju VISION, bubrežna se toksičnost javljala učestalije u bolesnika koji su primali Pluvicto plus NSL u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo NSL (vidjeti dio 4.8).

Prije i nakon primjene lijeka Pluvicto bolesnike treba poticati da povećaju peroralni unos tekućine i što češće prazne mjehur, osobito nakon visokih aktivnosti, npr. kod terapije radionuklidom.

Laboratorijske pretrage funkcije bubrega, uključujući serumski kreatinin i izračunati CLcr, treba obaviti prije i tijekom liječenja lijekom Pluvicto. Pluvicto je potrebno privremeno uskratiti, smanjiti mu dozu ili ga trajno obustaviti ovisno o težini bubrežne toksičnosti (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika u ovih bolesnika zato što je moguće povećano izlaganje zračenju.

Očekuje se da će se izloženost (AUC) lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtraktetana povećati sa stupnjem oštećenja bubrega (vidjeti dio 5.2). Bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega mogu biti u većem riziku od toksičnosti. Potrebno je učestalo pratiti funkciju bubrega i nuspojave u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2). Liječenje lijekom Pluvicto ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega s početnim CLcr < 50 mL/min ili završnim stadijem bolesti bubrega.

Plodnost

Zračenja lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtraktetana mogla bi potencijalno imati toksičan učinak na muške gonade i spermatogenezu. Preporučena kumulativna doza od 44 400 MBq lijeka Pluvicto rezultira dozom zračenja koju apsorbiraju testisi u rasponu u kojem bi Pluvicto mogao uzrokovati neplodnost. Preporučuje se genetsko savjetovanje ako bolesnik želi imati djecu nakon liječenja. Može se razgovarati o krioprezervaciji sperme kao opciji za muške bolesnike prije liječenja (vidjeti dio 4.6).

Kontracepcija u muškaraca

Muškim se bolesnicima savjetuje da ne začnu dijete i da koriste kondom za snošaj tijekom liječenja lijekom Pluvicto te još 14 tjedana nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

Posebna upozorenja

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži do 3,9 mmol (88,75 mg) natrija po bočici, što odgovara 4,4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Za upozorenja u pogledu opasnosti za okoliš vidjeti dio 6.6.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija među lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca

Zbog mogućih učinaka na spermatogenezu povezanih sa zračenjima lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtraktetana, muškim se bolesnicima savjetuje da ne pokušavaju začeti dijete i da koriste kondom za snošaj tijekom liječenja lijekom Pluvicto i još 14 tjedana nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Pluvicto nije indiciran za primjenu u žena. Nisu provedena ispitivanja na životinjama uz uporabu lutecij^[177Lu]vipivotidtettraksetana da bi se ocijenio njegov učinak na žensku reprodukciju i embriofetalni razvoj. Međutim, svo radioaktivno zračenje, uključujući ono od lijeka Pluvicto, može škoditi fetusu kad se primjenjuju u trudnica.

Dojenje

Pluvicto nije indiciran za primjenu u žena. Nema podataka o prisutnosti lutecij^[177Lu]vipivotidtettraksetana u majčinom mlijeku ili o njegovim učincima na dojeno novorođenče/dojenče ili na stvaranje mlijeka.

Plodnost

Nisu bila provedena ispitivanja da bi se utvrdili učinci lutecij^[177Lu]vipivotidtettraksetana na plodnost. Zračenja lutecij^[177Lu]vipivotidtettraksetana mogla bi imati toksične učinke na muške gonade i spermatogenezu. Preporučena kumulativna doza od 44 400 MBq lijeka Pluvicto rezultira apsorbiranom dozom zračenja za testise u rasponu u kojem bi Pluvicto mogao uzrokovati neplodnost. Preporučuje se genetsko savjetovanje ako bolesnik želi imati djecu nakon liječenja. Može se razgovarati o krioprezervaciji sperme kao opciji za muške bolesnike prije liječenja (vidjeti dio 4.4).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pluvicto može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ako nije drukčije navedeno, učestalost navedenih nuspojava temelji se na podacima iz ispitivanja VISION u kojem je 529 bolesnika primilo najmanje jednu dozu od 7400 MBq (medijan broja doza je bio pet).

Najčešće nuspojave uključuju: umor (48,0 %), suha usta (39,3 %), mučninu (35,7 %), anemiju (31,9 %), smanjeni apetit (21,4 %) i konstipaciju (20,2 %). Najčešće nuspojave stupnja 3. do 4. uključuju: anemiju (12,9 %), trombocitopeniju (7,9 %), limfopeniju (7,8 %) i umor (6,6 %).

U trenutku završne analize VISION-a, nakon medijana trajanja praćenja od 14,2 mjeseci (raspon: od 0,6 do 60,9 mjeseci), ukupni sigurnosni profil ostao je konzistentan s onim ranije prijavljenim.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave (Tablica 2) su navedene u skladu s MedDRA-inom klasifikacijom organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće nuspojave navedene prve. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 2 Nuspojave s većom incidencijom u bolesnika koji su primali Pluvicto plus NSL u usporedbi sa samim NSL-om u ispitivanju VISION^a

Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	Kategorija učestalosti	Svi stupnjevi n (%)	Stupnjevi 3. do 4. ^b n (%)
Infekcije i infestacije			
Oralna gljivična infekcija ^c	Često	13 (2,5)	0 (0,0)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	Vrlo često	169 (31,9)	68 (12,9)
Trombocitopenija	Vrlo često	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenija ^d	Vrlo često	83 (15,7)	22 (4,2)
Limfopenija	Vrlo često	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancitopenija ^e	Često	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Zatajenje koštane srži	Manje često	1 (0,2)	1 (0,2) ^b
Poremećaji živčanog sustava			
Omaglica	Često	44 (8,3)	5 (0,9)
Glavobolja	Često	37 (7,0)	4 (0,8)
Disgeuzija ^f	Često	37 (7,0)	0 (0,0)
Poremećaji oka			
Suhoća oka	Često	16 (3,0)	0 (0,0)
Poremećaji uha i labirinta			
Vrtoglavica	Često	11 (2,1)	0 (0,0)
Poremećaji probavnog sustava			
Suha usta ^g	Vrlo često	208 (39,3)	0 (0,0)
Mučnina	Vrlo često	189 (35,7)	7 (1,3)
Konstipacija	Vrlo često	107 (20,2)	6 (1,1)
Povraćanje ^h	Vrlo često	101 (19,1)	5 (0,9)
Proljev	Vrlo često	101 (19,1)	4 (0,8)
Bol u abdomenu ⁱ	Vrlo često	61 (11,5)	7 (1,3)
Poremećaj jednjaka ^j	Često	18 (3,4)	1 (0,2)
Stomatitis	Često	9 (1,7)	1 (0,2)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Suha koža ^k	Često	8 (1,5)	0 (0,0)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Infekcija mokraćnog sustava ^l	Vrlo često	63 (11,9)	20 (3,8)
Akutna ozljeda bubrega ^m	Često	48 (9,1)	18 (3,4)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Umor ⁿ	Vrlo često	254 (48,0)	35 (6,6)
Smanjeni apetit	Vrlo često	113 (21,4)	10 (1,9)
Smanjena težina	Vrlo često	58 (11,0)	2 (0,4)
Periferni edem ^o	Vrlo često	53 (10,0)	2 (0,4)
Pireksija	Često	37 (7,0)	2 (0,4)

Kratice: NSL, najbolje standardno liječenje.

^a Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE) Verzija 5.0.

^b Uključuje samo nuspojave stupnja 3. do 4., uz iznimku pancitopenije i zatajenja koštane srži. Pancitopenija stupnja 5. (smrtonosna) bila je zabilježena u 2 bolesnika koji su primali Pluvicto plus NSL. Zatajenje koštane srži stupnja 5. bilo je prijavljeno u 1 bolesnika koji je primio Pluvicto plus NSL.

^c Oralna gljivična infekcija uključuje oralnu kandidijazu, infekciju kandidom, oralnu gljivičnu infekciju, gljivični orofaringitis i gljivičnu infekciju jezika.

^d Leukopenija uključuje leukopeniju i neutropeniju.

^e Pancitopenija uključuje pancitopeniju i bicitopeniju.

^f Disgeuzija uključuje disgeuziju i poremećaj okusa.

^g Suha usta uključuju suha usta, suhe usne, hiposekreciju sline i suho grlo.

^h Povraćanje uključuje povraćanje i nagon za povraćanje.

ⁱ Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena i bol u probavnom sustavu.

^j Poremećaj jednjaka uključuje gastroezofagealnu refluksnu bolest, disfagiju i ezofagitis.

^k Suha koža uključuje suhu kožu i kserodermu.

^l Infekcija mokraćnog sustava uključuje infekciju mokraćnog sustava, cistitis i bakterijski cistitis.

^m Akutna ozljeda bubrega uključuje povišeni kreatinin u krvi, akutnu ozljedu bubrega, zatajenje bubrega i povišenu ureju u krvi.

ⁿ Umor uključuje umor i asteniju.

^o Periferni edem uključuje periferni edem, zadržavanje tekućine i hipervolemiju.

Opis odabranih nuspojava

Mijelosupresija

U ispitivanju VISION, mijelosupresija se javljala učestalije u bolesnika koji su primali Pluvicto plus NSL u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo NSL (svi stupnjevi/stupanj ≥ 3): anemija (31,9 %/12,9 %) naspram (13,2 %/4,9 %); trombocitopenija (17,2 %/7,9 %) naspram (4,4 %/1,0 %); leukopenija (12,5 %/2,5 %) naspram (2,0 %/0,5 %); limfopenija (14,2 %/7,8 %) naspram (3,9 %/0,5 %); neutropenija (8,5 %/3,4 %) naspram (1,5 %/0,5 %); pancitopenija (1,5 %/1,1 %) naspram (0 %/0 %) uključujući dva smrtonosna događaja pancitopenije u bolesnika koji su primali Pluvicto plus NSL; bicitopenija (0,2 %/0,2 %) naspram (0 %/0 %); i zatajenje koštane srži (0,2 %/0,2 %) naspram (0 %/0 %) uključujući jedan smrtonosni događaj zatajenja koštane srži u bolesnika koji je primio Pluvicto plus NSL.

Nuspojave mijelosupresije koje su dovele do trajne obustave primjene u $\geq 0,5$ % bolesnika koji su primali Pluvicto plus NSL uključivale su: anemiju (2,8 %), trombocitopeniju (2,8 %), leukopeniju (1,3 %), neutropeniju (0,8 %) i pancitopeniju (0,6 %). Nuspojave mijelosupresije koje su dovele do privremenog prekida doziranja / smanjenja doze u $\geq 0,5$ % bolesnika koji su primali Pluvicto plus NSL uključivale su: anemiju (5,1 %/1,3 %), trombocitopeniju (3,6 %/1,9 %), leukopeniju (1,5 %/0,6 %) i neutropeniju (0,8 %/0,6 %).

Bubrežna toksičnost

U ispitivanju VISION, bubrežna se toksičnost javljala učestalije u bolesnika koji su primali Pluvicto plus NSL u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo NSL (svih stupnjeva/stupnjeva 3. do 4.): povišeni kreatinin u krvi (5,7 %/0,2 %) naspram (2,4 %/0,5 %); akutna ozljeda bubrega (3,8 %/3,2 %) naspram (3,9 %/2,4 %); zatajenje bubrega (0,2 %/0 %) naspram (0 %/0 %); i povišena ureja u krvi (0,2 %/0 %) naspram (0 %/0 %).

Bubrežne nuspojave koje su dovele do trajne obustave primjene u $\geq 0,2$ % bolesnika koji su primali Pluvicto plus NSL uključivale su: povišeni kreatinin u krvi (0,2 %). Bubrežne nuspojave koje su

dovele do privremenog prekida doziranja / smanjenja doze u $\geq 0,2$ % bolesnika koji su primali Pluvicto plus NSL uključivale su: povišeni kreatinin u krvi (0,2 %/0,4 %) i akutnu ozljedu bubrega (0,2 %/0 %).

Druge primarne zloćudne bolesti

Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s nastankom raka i mogućim razvojem nasljednih oštećenja. Doza zračenja koja je posljedica terapijskog izlaganja može dovesti do više incidencije raka i mutacija. U svim je slučajevima potrebno osigurati da su rizici zračenja manji od same bolesti. Budući da Pluvicto u bolesnika doprinosi ukupnoj dugoročnoj izloženosti zračenju, što se povezuje s povećanim rizikom od raka (vidjeti dio 4.4), potencijalni rizik od druge primarne zloćudne bolesti se ne može isključiti za radiofarmaceutik kao što je Pluvicto. U trenutku primarne analize VISION-a (datum zaključavanja baze podataka 27. siječnja 2021.), u bolesnika koji su primali Pluvicto i najbolju suportivnu skrb prijavljeni su slučajevi karcinoma pločastih stanica (4 bolesnika; 0,8%) i karcinoma bazalnih stanica, malignog melanoma i karcinoma pločastih stanica kože (po 1 bolesnik za svaki događaj; 0,2 % za svaki događaj).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju primjene prevelike doze zračenja lijekom Pluvicto, apsorbiranu dozu kod bolesnika potrebno je smanjiti, kad je to moguće, ubrzavanjem eliminacije radionuklida iz tijela učestalom mikturicijom ili forsiranom diurezom te učestalim pražnjenjem mjehura. Moglo bi biti korisno procijeniti efektivnu dozu koja je primijenjena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: terapijski radiofarmaceutici, ostali terapijski radiofarmaceutici, ATK oznaka: V10XX05

Mehanizam djelovanja

Aktivni dio lijeka Pluvicto je radionuklid lutecij-177 koji je povezan s malom molekulom ligandom koji se ciljano i s visokim afinitetom veže za PSMA, transmembranski protein s visokom ekspresijom u raku prostate, uključujući mCRPC. Nakon vezanja lijeka Pluvicto za stanice raka koje ekspimiraju PSMA, beta-minus emisija iz lutecija-177 isporučuje terapijsko zračenje u ciljanu stanicu, kao i u okolne stanice, te inducira oštećenje DNA koje može dovesti do smrti stanice.

Farmakodinamički učinci

Vipivotidtettraksetan nema nikakvu farmakodinamičku aktivnost.

Klinička djelotvornost i sigurnost

VISION

Djelotvornost lijeka Pluvicto u bolesnika koji imaju progresivni mCRPC pozitivan na PSMA bila je ocijenjena u ispitivanju VISION, randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze III. Osamsto trideset i jedan (N=831) odrasli bolesnik bio je randomiziran (2:1) na primanje ili lijeka Pluvicto 7400 MBq svakih 6 tjedana do ukupno 6 doza plus najbolje standardno liječenje (NSL)

(N=551) ili samo NSL (N=280). Bolesnici koji su primili 4 doze ponovo su procijenjeni da bi se utvrdili dokazi odgovora, znakovi rezidualne bolesti i podnošljivost te su mogli primiti još najviše 2 dodatne doze prema nahođenju liječnika.

Za zadržavanje statusa kastracije, svi bolesnici nastavili su primati analog GnRH-a ili su imali prethodnu obostranu orhidektomiju. Prikladni bolesnici trebali su imati progresivni mCRPC pozitivan na PSMA, funkcionalno stanje (engl. *performance status*, PS) prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) od 0 do 2, najmanje jednu metastatsku leziju prisutnu na snimci dobivenoj kompjuteriziranom tomografijom (CT), magnetskom rezonancijom (MR) ili scintigrafijom kostiju, te adekvatnu funkciju bubrega i jetre te hematološku funkciju.

Prikladni bolesnici morali su prethodno primiti i barem jedan inhibitor signalizacije putem AR-a, kao što je abirateron acetat ili enzalutamid, te 1 ili 2 prethodna kemoterapijska režima na bazi taksana (pri čemu se režim definira kao minimalno izlaganje dvama ciklusima taksana). Bolesnici liječeni samo jednim prethodnim kemoterapijskim režimom na bazi taksana bili su prikladni ako bolesnik nije htio primiti drugi režim ili je liječnik smatrao da bolesnik nije prikladan da primi drugi režim. Bolesnici s nestabilnim simptomatskim metastazama u središnjem živčanom sustavu ili simptomatskom ili klinički/radiološki neminovnom kompresijom kralježnične moždine nisu bili prikladni za ispitivanje. Bolesnici su bili podvrgnuti slikovnoj dijagnostici pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) uz primjenu galij^[68Ga]gozetotida kako bi se ocijenila ekspresija PSMA-a u lezijama definiranim kriterijima središnje ustanove za očitavanje. Prikladni bolesnici morali su imati mCRPC pozitivan na PSMA definiran kao najmanje jedna tumorska lezija s većim preuzimanjem galij^[68Ga]gozetotida nego u normalnoj jetri. Bolesnici su bili isključeni ako je bilo koja lezija koja je premašivala kriterije za veličinu na kratkoj osi (organi ≥ 1 cm, limfni čvorovi $\geq 2,5$ cm, kosti [mekotkivna komponenta] ≥ 1 cm) imala preuzimanje manje od ili jednako preuzimanju u normalnoj jetri.

NSL primijenjen po liječnikovu nahođenju uključivao je: suportivne mjere uključujući kontrolu bolova, hidraciju, transfuzije krvi itd.; ketokonazol; terapiju zračenjem (uključujući brahiterapiju ili bilo koju vanjsku radioterapiju [uključujući stereotaksijsku radioterapiju i palijativnu vanjsku radioterapiju]) lokaliziranih ciljeva u raku prostate; lijekove koji ciljaju na kosti uključujući zoledronatnu kiselinu, denosumab i bilo koje bisfosfonate; lijekove koji snižavaju androgene uključujući analoge GnRH-a, bilo koji kortikosteroid i 5-alfa reduktaze; inhibitore signalizacije putem AR-a. NSL je isključivao lijekove koji su u fazi ispitivanja, citotoksičnu kemoterapiju, imunoterapiju, druge sistemske radioizotope i liječenje zračenjem polovice tijela.

Bolesnici su nastavili s randomiziranim liječenjem do dokaza progresije tumora (na temelju ispitivačeve procjene prema kriterijima Radne skupine 3 za rak prostate [engl. *Prostate Cancer Working Group 3*, PCWG3]), neprihvatljive toksičnosti, korištenja nedopuštene terapije, nepridržavanja terapije ili povlačenja, ili izostanka kliničke koristi.

Mjere primarnog ishoda u pogledu djelotvornosti bile su ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez radiografske progresije (rPFS) utvrđeni od strane zaslijepljenog nezavisnog središnjeg povjerenstva za procjenu (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) na temelju kriterija PCWG3. Među mjerama sekundarnog ishoda u pogledu djelotvornosti bile su stopa ukupnog odgovora (ORR) utvrđena od strane BICR-a na temelju Kriterija za ocjenjivanje odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1 i vrijeme do prvog simptomatskog koštanog događaja (SKD) definiranog kao prva nova simptomatska patološka fraktura kosti, kompresija kralježnične moždine, ortopedska kirurška intervencija povezana s tumorom, potreba za radioterapijom radi ublažavanja bolova u kostima ili smrt od bilo kojeg uzroka, štogod se dogodilo prvo. Radiografsko snimanje radi procjene tumora (CT s kontrastnim sredstvom/MR slikovna dijagnostika i scintigrafija kostiju) provodilo se svakih 8 tjedana (± 4 dana) nakon prve doze tijekom prva 24 tjedna (neovisno o odgađanju doze), a zatim svakih 12 tjedana (± 4 dana).

Demografska obilježja i početna obilježja bolesti bila su uravnotežena između terapijskih skupina. Medijan dobi bio je 71 godina (raspon: 40 do 94 godine); 86,8 % bijelci; 6,6 % crnci ili Afroamerikanci; 2,4 % Azijati; 92,4 % imalo je ECOG PS0-1; 7,6 % imalo je ECOG PS2.

Randomizacija je bila stratificirana prema početnoj vrijednosti laktat dehidrogenaze ($\text{LDH} \leq 260 \text{ IU/L}$ naspram $> 260 \text{ IU/L}$), prisutnosti metastaza u jetri (da naspram ne), ECOG PS-u (0 ili 1 naspram 2) te uključenosti inhibitora signalizacije putem AR-a kao dijela NSL-a u vrijeme randomizacije (da naspram ne). Kod randomizacije su svi bolesnici (100,0 %) prethodno primili najmanje jedan kemoterapijski režim na bazi taksana, a 41,2 % bolesnika primilo je dva; 97,1 % bolesnika primilo je docetaksel, a 38,0 % bolesnika primilo je kabazitaksel. Kod randomizacije je 51,3 % bolesnika prethodno primilo jedan inhibitor signalizacije putem AR-a, 41,0 % bolesnika je primilo 2, a 7,7 % bolesnika je primilo 3 ili više. Tijekom razdoblja randomiziranog liječenja, 52,6 % bolesnika u skupini koja je primala Pluvicto plus NSL te 67,8 % bolesnika u skupini koja je primala samo NSL primilo je najmanje jedan inhibitor signalizacije putem AR-a.

Rezultati za djelotvornost u ispitivanju VISION prikazani su u Tablici 3 te na Slikama 1 i 2. Konačne analize OS-a i rPFS-a bile su događajima uvjetovane (engl. *event-driven*) i provedene nakon nastupa 530 smrti odnosno 347 događaja.

Tablica 3 Rezultati za djelotvornost u ispitivanju VISION

Parametri djelotvornosti	Pluvicto plus NSL	NSL
Naizmjenične mjere primarnog ishoda u pogledu djelotvornosti		
Ukupno preživljenje (engl. <i>overall survival</i> , OS) ^a	N=551	N=280
Smrti, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
Medijan, mjeseci (95 % CI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Omjer hazarda (95 % CI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
P-vrijednost ^d	< 0,001	
Preživljenje bez radiografske progresije (engl. <i>radiographic progression free survival</i> , rPFS) ^{e,f}	N=385	N=196
Događaji (progresija ili smrt), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
Radiografske progresije, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
Smrti, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
Medijan, mjeseci (99,2 % CI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Omjer hazarda (99,2 % CI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
P-vrijednost ^d	< 0,001	
Mjere sekundarnog ishoda u pogledu djelotvornosti		
Vrijeme do prvog simptomatskog koštanog događaja (SKD) ^f	N=385	N=196
Događaji (SKD ili smrt), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
SKD-ovi, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
Smrti, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
Medijan, mjeseci (95 % CI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Omjer hazarda (95 % CI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
P-vrijednost ^g	< 0,001	
Najbolji ukupni odgovor (engl. <i>best overall response</i> , BOR)		
Bolesnici s bolešću koja se može evaluirati na početku	N=319	N=120
Potpuni odgovor (CR), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
Djelomični odgovor (PR), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
Stopa ukupnog odgovora (engl. <i>overall response rate</i> , ORR) ^{h,i}	95 (29,8 %)	2 (1,7 %)
P-vrijednost ^j	< 0,001	
Trajanje odgovora (engl. <i>duration of response</i> , DOR) ^h		
Medijan, mjeseci (95 % CI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

NSL: najbolje standardno liječenje; CI: interval pouzdanosti; NE: ne može se evaluirati; BICR: zaslijepljeno nezavisno središnje povjerenstvo za procjenu; PCWG3: Radna skupina 3 za rak prostate; RECIST: Kriteriji za ocjenjivanje odgovora kod solidnih tumora.

^a Analizirano na osnovi namjere liječenja (engl. *intent-to-treat*, ITT) kod svih randomiziranih bolesnika.

^b Na temelju Kaplan-Meierove procjene.

^c Omjer hazarda temeljen na stratificiranom Coxovom PH modelu. Omjer hazarda < 1 govori u korist lijeka Pluvicto plus NSL.

^d Jednostrana p-vrijednost u stratificiranom log-rang testu.

^e Prema BICR-u na temelju kriterija PCWG3. Primarna analiza rPFS-a uključivala je cenzuriranje bolesnika koji su imali ≥ 2 uzastopne propuštene procjene tumora neposredno prije progresije ili smrti. Rezultati za rPFS s ili bez cenzuriranja za propuštene procjene bili su dosljedni.

^f Analizirano na osnovi ITT-a kod svih randomiziranih bolesnika na dan 5. ožujka 2019. ili nakon njega, kada su provedene mjere da se kompenzira rano isključivanje iz NSL skupine.

^g Dvostrana p-vrijednost u stratificiranom log-rang testu.

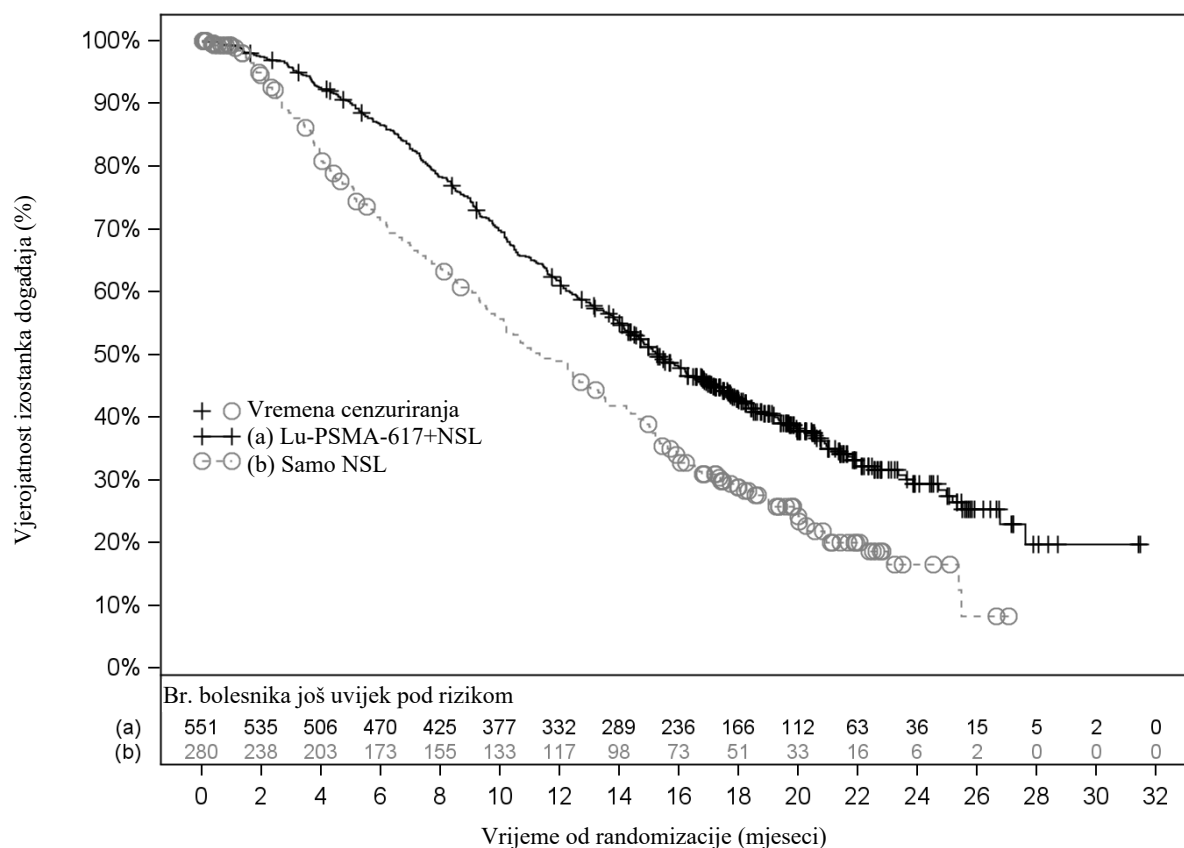
^h Prema BICR-u na temelju kriterija RECIST v1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Potvrđeni odgovor za CR i PR.

^j Dvostrana p-vrijednost u stratificiranom Waldovom χ^2 testu.

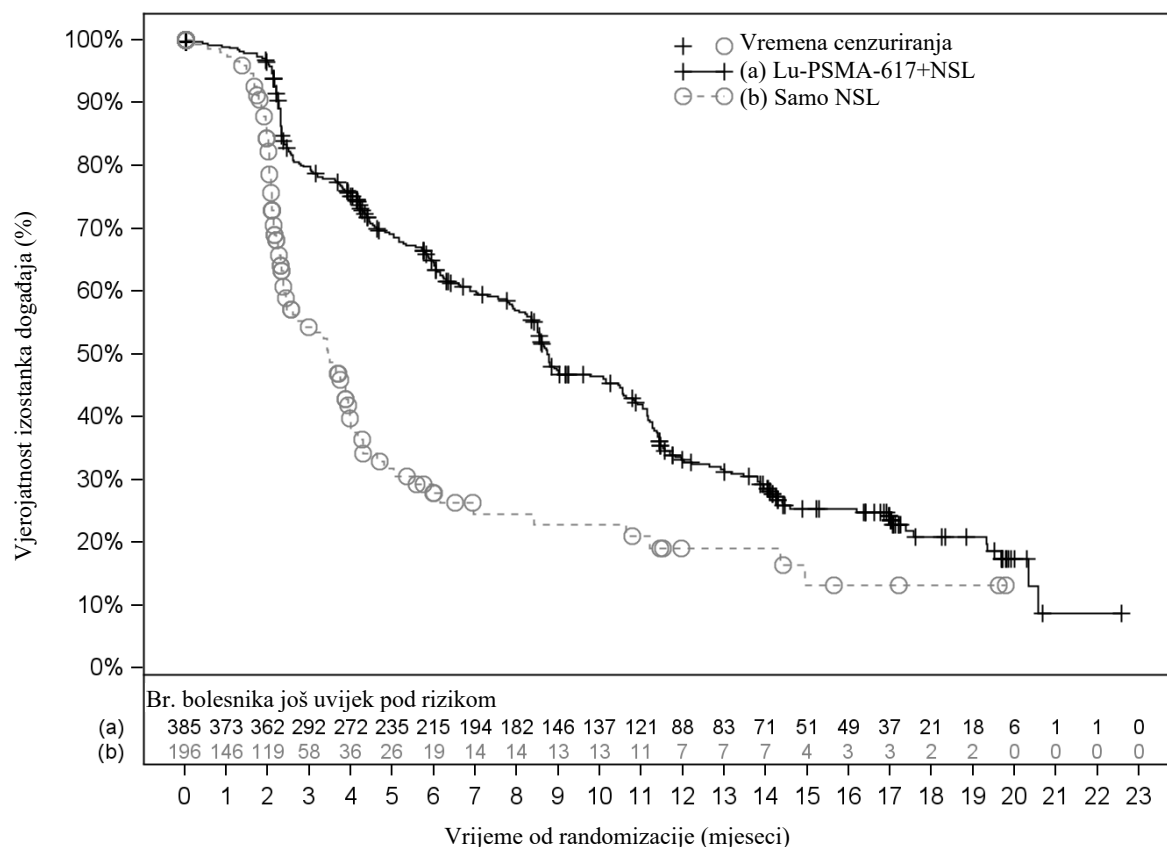
^k Medijan DOR-a u skupini koja je primala samo NSL nije bio pouzdan jer je samo 1 od 2 bolesnika koji su imali odgovor imao radiografsku progresiju ili smrt prema kriterijima RECIST v1.1.

Slika 1 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u ispitivanju VISION



Stratificirani log-rang test i stratificirani Coxov model koristeći stratume prema Tehnologiji interaktivnog odgovora (engl. *Interactive Response Technology*, IRT) definiranom prema razini LDH-a, prisutnosti jetrenih metastaza, ECOG PS-u i uključenosti inhibitora signalizacije putem AR-a u NSL u vrijeme randomizacije. n/N: broj događaja/broj bolesnika u terapijskoj skupini;

Slika 2 Kaplan-Meierov dijagram rPFS-a prema procjeni BICR-a u ispitivanju VISION



Stratificirani log-rang test i stratificirani Coxov model koristeći stratume prema IRT-u definiranom prema razini LDH-a, prisutnosti jetrenih metastaza, ECOG PS-u i uključenosti inhibitora signalizacije putem AR-a u NSL u vrijeme randomizacije.

n/N: broj događaja/broj bolesnika u terapijskoj skupini;

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Pluvicto u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju raka prostate koji eksprimira PSMA (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtetraaksetana opisana je u 30 bolesnika u podispitivanju u sklopu VISION ispitivanja faze III.

Apsorpcija

Pluvicto se primjenjuje intravenski i odmah je i u potpunosti bioraspoloživ.

Geometrijska srednja vrijednost izloženosti lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtetraaksetanu u krvi (površina ispod krivulje [AUC_{inf}]) pri preporučenoj dozi iznosi 52,3 ng.h/mL (geometrijska srednja vrijednost koeficijenta varijacije [CV] 31,4 %). Geometrijska srednja vrijednost maksimalne koncentracije u krvi (C_{max}) za lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtetraaksetan pri preporučenoj dozi je 6,58 ng/mL (CV 43,5 %).

Distribucija

Geometrijska srednja vrijednost volumena distribucije (V_z) za lutecij ^{177}Lu]vipivotidtettraksetan je 123 L (CV 78,1 %).

Vipivotidtettraksetan i neradioaktivni lutecij ^{175}Lu]vipivotidtettraksetan vežu se svaki 60 % do 70 % za proteine ljudske plazme.

Preuzimanje u organima

Biodistribucija lutecij ^{177}Lu]vipivotidtettraksetana pokazuje primarno preuzimanje u suznim žlijezdama, žlijezdama slinovnicama, bubrezima, stijenci mokraćnog mjehura, jetri, tankom crijevu i debelom crijevu (lijevo i desno debelo crijevo).

Eliminacija

Geometrijska srednja vrijednost klirensa (CL) za lutecij ^{177}Lu]vipivotidtettraksetan je 2,04 L/h (CV 31,5 %).

Lutecij ^{177}Lu]vipivotidtettraksetan prvenstveno se eliminira bubrežnim putem.

Poluvijek

Pluvicto pokazuje biekspencijalnu eliminaciju uz geometrijsku srednju vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) od 41,6 sati (CV 68,8 %).

Biotransformacija

Lutecij ^{177}Lu]vipivotidtettraksetan ne prolazi jetreni ili bubrežni metabolizam.

In vitro procjena potencijala za interakcije među lijekovima

CYP450 enzimi

Vipivotidtettraksetan nije supstrat enzima citokroma P450 (CYP450). Ne inducira citokrom P450 (CYP) 1A2, 2B6 ili 3A4 te ne inhibira citokrom P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4/5 *in vitro*.

Transporteri

Vipivotidtettraksetan nije supstrat za BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ili OCT2 te nije inhibitor za BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ili OCT2 *in vitro*.

Posebne populacije

Učinci dobi i tjelesne težine

Nisu bili utvrđeni nikakvi klinički značajni učinci na farmakokinetičke parametre lutecij ^{177}Lu]vipivotidtettraksetana za sljedeće kovarijate procijenjene u 30 bolesnika u podispitivanju u sklopu VISION ispitivanja faze III: dob (medijan: 67 godina; raspon: 52 do 80 godina) i tjelesna težina (medijan: 88,8 kg; raspon: 63,8 do 143,0 kg).

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost (AUC) lutecij ^{177}Lu]vipivotidtettraksetanu povećala se za 20 % u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s normalnom funkcijom bubrega. Dozimetrijski se poluvijek u bubregu također povećao u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s normalnom funkcijom bubrega, 51 sat u odnosu na 37 sati. Bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega mogu biti u većem riziku od toksičnosti (vidjeti dio 4.4). Nisu dostupni

farmakokinetički podaci za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega s početnim CL_{Cr} < 50 mL/min ili završnim stadijem bolesti bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu bili opaženi nikakvi toksikološki učinci u ispitivanjima sigurnosne farmakologije ili toksičnosti jednokratne doze u štakora i patuljastih svinja kojima je primijenjena neradioaktivna formulacija koja sadrži vipivotidtetraaksetan i lutecij [¹⁷⁷Lu]vipivotidtetraaksetan, ili u ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza u štakora kojima je primijenjen vipivotidtetraaksetan.

Kancerogenost i mutagenost

Ispitivanja mutagenosti i dugoročne kancerogenosti nisu provedena s lutecij [¹⁷⁷Lu]vipivotidtetraaksetanom; međutim, zračenje je kancerogeno i mutageno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Acetatna kiselina
Natrijev acetat
Gentizatna kiselina
Natrijev askorbat
Pentetatna kiselina
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 4.2 i 12.

6.3 Rok valjanosti

120 sati (5 dana) od datuma i vremena kalibracije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od ionizirajućeg zračenja (olovni oklop).

Čuvanje radiofarmaceutika trebalo bi biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I, zatvorena čepom od bromobutilne gume i aluminijskim prstenom.

Jedna bočica sadrži volumen otopine koji se može kretati u rasponu od 7,5 mL do 12,5 mL, što odgovara radioaktivnosti od 7400 MBq ±10 % na datum i vrijeme primjene.

Bočica se nalazi u olovnom spremniku radi zaštite od zračenja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Općenita upozorenja

Radiofarmaceutike smiju preuzimati, koristiti i primjenjivati samo ovlaštene osobe u za to određenim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, uporaba, prijenos i zbrinjavanje podliježu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnih službenih tijela.

Radiofarmaceutici se moraju pripremiti na način koji zadovoljava i zahtjeve sigurnosti vezano za zračenje i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Treba poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene pogledajte dio 12.

Ako je u bilo kojem trenutku pripreme ovog lijeka cjelovitost olovnog spremnika ili bočice ugrožena, ne smije se koristiti.

Postupke primjene potrebno je provesti tako da se minimizira rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja osoba koje njime rukuju. Obvezatna je adekvatna zaštita od zračenja.

Primjena radiofarmaceutika stvara rizike za druge osobe od vanjskog zračenja ili kontaminacije uslijed proljevanja urina, povraćanja, itd. Stoga je nužno poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s lokalnim propisima.

Ova će priprema vjerojatno rezultirati razmjerno visokom dozom zračenja za većinu bolesnika. Primjena lijeka Pluvicto može dovesti do značajne opasnosti za okoliš. To bi mogao biti problem za najužu obitelj osoba koje se podvrgavaju liječenju ili za širu javnost ovisno o primijenjenoj razini aktivnosti. Potrebno je poduzeti primjerene mjere opreza u skladu s lokalnim propisima u vezi s aktivnošću koju bolesnik eliminira kako bi se izbjegla bilo kakva kontaminacija.

Lutecij-177 za Pluvicto može se pripremiti koristeći dva različita izvora stabilnih nuklida (ili lutecij-176 ili iterbij-176). Lutecij-177 za Pluvicto koji se priprema koristeći stabilni izotop lutecij-176 („s dodanim nosačem“) zahtjeva posebnu pozornost kod zbrinjavanja otpada zbog prisutnosti onečišćenja dugoživućim metastabilnim lutecijem-177 (^{177m}Lu), s poluvremenom života od 160,4 dana. Lutecij-177 za Pluvicto se priprema koristeći iterbij-176 („bez dodanog nosača“), ako nije drukčije navedeno na certifikatu za puštanje serije lijeka u promet. Prije primjene lijeka Pluvicto, korisnik mora provjeriti priloženi certifikat za puštanje serije lijeka u promet kako bi osigurao odgovarajuće zbrinjavanje otpada.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1703/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

9. prosinca 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMETRIJA

Na dozu zračenja za pojedinačne organe, koji ne moraju biti ciljani organi terapije, mogu značajno utjecati patofiziološke promjene uzrokovane procesom bolesti. To treba uzeti u obzir prilikom korištenja sljedećih informacija.

Dozimetrija lutecij¹⁷⁷[Lu]vipivotidtraktetana bila je prikupljena u 29 bolesnika u podispitivanju u sklopu VISION ispitivanja faze III, kako bi se izračunala dozimetrija ozračivanja cijelog tijela i organa. Srednja vrijednost i standardna devijacija (SD) procijenjenih apsorbiranih doza u različitim organima za odrasle bolesnike koji su primili Pluvicto prikazane su u Tablici 4. Organi s najvišim apsorbiranim dozama su suzne žlijezde i žlijezde slinovnice.

Maksimalna penetracija lutecija-177 u tkivu je otprilike 2 mm, a srednja penetracija je 0,67 mm.

Tablica 4 Procijenjena apsorbirana doza^a za Pluvicto u podispitivanju VISION-a

Organ	Apsorbirana doza po jedinici aktivnosti (mGy/MBq) (N=29)		Izračunata apsorbirana doza za primjenu 7400 MBq (Gy)		Izračunata apsorbirana doza za 6 x 7400 MBq (44 400 MBq kumulativne aktivnosti) (Gy)	
	Sred. vr.	SD	Sred. vr.	SD	Sred. vr.	SD
Nadbubrežne žlijezde	0,033	0,026	0,25	0,19	1,5	1,1
Mozak	0,0069	0,0051	0,051	0,038	0,30	0,23
Oči	0,022	0,025	0,16	0,18	0,98	1,1
Stijenka žučnog mjehura	0,028	0,026	0,21	0,19	1,3	1,2
Stijenka srca	0,17	0,12	1,3	0,88	7,8	5,3
Bubrezi	0,42	0,19	3,1	1,4	19	8,4
Suzne žlijezde	2,1	0,48	15	3,6	92	21
Lijevo debelo crijevo	0,58	0,14	4,3	1,0	26	6,1
Jetra	0,093	0,050	0,69	0,37	4,1	2,2
Pluća	0,11	0,11	0,78	0,83	4,7	5,0
Jednjak	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,2
Osteogene stanice	0,036	0,029	0,26	0,21	1,6	1,3
Gušterača	0,027	0,026	0,20	0,19	1,2	1,2
Prostata	0,027	0,026	0,20	0,19	1,2	1,2
Rektum	0,56	0,14	4,1	1,1	25	6,3
Crvena koštana srž	0,035	0,020	0,26	0,15	1,5	0,91
Desno debelo crijevo	0,32	0,079	2,4	0,58	14	3,5
Žlijezde slinovnice	0,63	0,37	4,6	2,7	28	16
Tanko crijevo	0,071	0,031	0,52	0,23	3,1	1,4
Slezena	0,061	0,028	0,45	0,21	2,7	1,2
Želučana stijenska	0,025	0,026	0,19	0,19	1,1	1,2
Testisi	0,023	0,025	0,17	0,19	1,0	1,1
Timus	0,024	0,026	0,18	0,19	1,1	1,2
Štitnjača	0,26	0,37	1,9	2,8	11	17
Cijelo tijelo	0,037	0,027	0,28	0,20	1,7	1,2
Stijenka mokraćnog mjehura	0,32	0,025	2,4	0,19	14	1,1
Efektivna doza ^b	0,12 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,89 Sv	0,315 Sv	5,3 Sv	1,9 Sv
^a Procjene apsorbiranih doza su dobivene korištenjem OLINDA v2.4. Vrijednosti su izračunate na temelju procjena dozimetrije s punom preciznošću i zaokruženo na relevantne brojke. ^b izvedeno prema ICRP publikaciji 103.						

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Prije primjene lijeka Pluvicto, korisnik mora provjeriti priloženi certifikat za puštanje serije lijeka u promet kako bi osigurao odgovarajuće zbrinjavanje otpada (vidjeti dio 6.6).

Lijek se mora izvlačiti u aseptičkim uvjetima. Bočice se ne smiju otvarati prije dezinfekcije čepa, otopina se mora izvlačiti kroz čep koristeći jednodoznu štrcaljku s odgovarajućim štitnikom i sterilnom iglom za jednokratnu uporabu ili koristeći odobreni sustav za automatsku primjenu.

Upute za pripremu

- Primijenite aseptičku tehniku i zaštitu od zračenja prilikom rukovanja ili primjene lijeka Pluvicto, koristeći hvataljke prema potrebi radi minimiziranja izlaganja zračenju.
- Vizualno pregledajte lijek kroz zaštitno staklo kako bi prije primjene provjerili ima li vidljivih čestica ili promjene boje. Bočicu bacite ako su prisutne čestice ili promjena boje.
- Nemojte ubrizgavati otopinu lijeka Pluvicto izravno u bilo koju drugu intravensku otopinu.
- Potvrdite količinu radioaktivnosti primijenjenu bolesniku pomoću odgovarajuće kalibriranog kalibratora doze prije i nakon svake primjene lijeka Pluvicto.

Intravenske metode primjene

Upute za metodu sa štrcaljkom

- Izvucite odgovarajući volumen otopine Pluvicto da biste isporučili željenu radioaktivnost koristeći štrcaljku za jednokratnu uporabu na koju je postavljen štitnik štrcaljke i sterilna igla za jednokratnu uporabu duljine 9 cm, 18 G (duga igla). Kako bi se olakšalo izvlačenje otopine, može se koristiti filter igla od 2,5 cm, 20 G (kratka igla za odzračivanje) kako bi se smanjio otpor iz bočice pod tlakom. Osigurajte da kratka igla ne dodiruje Pluvicto otopinu u bočici.
- Ako koristite pumpu za štrcaljku, umetnite štrcaljku u zaštićenu pumpu i uključite 3-smjerni zaporni ventil između štrcaljke i intravenskog katetera, napunjenog sterilnom otopinom natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju, koji se koristi za primjenu lijeka Pluvicto bolesniku.
- Primijenite Pluvicto bolesniku sporom intravenskom injekcijom u roku od otprilike 1 do 10 minuta (bilo s pumpom za štrcaljku ili ručno bez pumpe za štrcaljku) putem intravenskog katetera koji je napunjen sterilnom otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju i koji se koristi isključivo za primjenu lijeka Pluvicto bolesniku.
- Nakon što je željena radioaktivnost lijeka Pluvicto isporučena, zaustavite pumpu za štrcaljku, a zatim promijenite položaj 3-smjernog zapornog ventila kako biste isprali štrcaljku s 25 mL sterilne otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju. Ponovno pokrenite pumpu za štrcaljku.
- Nakon završetka ispiranja štrcaljke, napravite intravensko ispiranje primjenom ≥ 10 mL sterilne otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju kroz intravenski kateter bolesniku.

Upute za gravitacijsku metodu

- Uvedite iglu od 2,5 cm, 20 G (kratku iglu) u bočicu lijeka Pluvicto i spojite putem katetera na 500 mL sterilne otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju (koja se koristi za prijenos Pluvicto otopine tijekom infuzije). Pazite da kratka igla ne dodiruje Pluvicto otopinu u bočici i ne spajajte kratku iglu izravno na bolesnika. Nemojte dopustiti da sterilna otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju oteče u Pluvicto bočicu prije početka infuzije lijeka Pluvicto i nemojte ubrizgavati Pluvicto otopinu izravno u sterilnu otopinu natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju.
- Uvedite drugu iglu od 9 cm, 18 G (dugu iglu) u Pluvicto bočicu, pazeći da duga igla dodiruje dno Pluvicto bočice i ne miče se tijekom cijele infuzije. Spojite dugu iglu na bolesnika intravenskim kateterom koji je napunjen sterilnom otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju i koji se koristi isključivo za infuziju lijeka Pluvicto bolesniku.
- Koristite stezaljku ili infuzijsku pumpu za reguliranje protoka sterilne otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju putem kratke igle u Pluvicto bočicu (sterilna otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju koja ulazi u bočicu kroz kratku iglu i koja će nositi Pluvicto otopinu iz bočice do bolesnika putem intravenskog katetera spojenog na dugu iglu u roku od oko 30 minuta).
- Tijekom infuzije pazite da je razina otopine u Pluvicto bočici konstantna.
- Odvojite bočicu od linije s dugom iglom i stezaljkom zatvorite liniju sa sterilnom otopinom natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju kad razina radioaktivnosti bude stabilna najmanje pet minuta.
- Nakon infuzije napravite intravensko ispiranje primjenom ≥ 10 mL sterilne otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju kroz intravenski kateter.

Upute za metodu s peristaltičkom pumpom

- Uvedite filter iglu od 2,5 cm, 20 G (kratku iglu za odzračivanje) u bočicu s lijekom Pluvicto. Pazite da kratka igla ne dodiruje Pluvicto otopinu u bočici i ne spajajte kratku iglu izravno na bolesnika ili na peristaltičku pumpu.
- Uvedite drugu iglu od 9 cm, 18 G (duga igla) u bočicu lijeka Pluvicto, pazeći da duga igla dodiruje dno bočice Pluvicto i ne miče se tijekom cijele infuzije. Spojite dugu iglu i sterilnu otopinu natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju na 3-smjerni zaporni ventil pomoću odgovarajućih cjevčica.
- Spojite izlaz 3-smjernog zapornog ventila na cjevčicu postavljenu na ulaznu stranu peristaltičke pumpe prema uputama proizvođača.
- Napunite liniju otvarajući 3-smjerni zaporni ventil i pumpajući Pluvicto otopinu kroz cjevčicu dok ne dopre do izlaza ventila.
- Napunite intravenski kateter koji će biti spojen na bolesnika otvarajući 3-smjerni zaporni ventil na sterilnu otopinu natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju i pumpajući sterilnu otopinu natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju dok ne izađe na kraju cjevčice katetera.
- Spojite napunjeni intravenski kateter na bolesnika i postavite 3-smjerni zaporni ventil tako da je Pluvicto otopina u liniji s peristaltičkom pumpom.
- Infundirajte odgovarajući volumen Pluvicto otopine brzinom od otprilike 25 mL/h da biste isporučili željenu radioaktivnost.
- Kad se isporuči željena radioaktivnost lijeka Pluvicto, zaustavite peristaltičku pumpu i zatim promijenite položaj 3-smjernog zapornog ventila tako da je peristaltička pumpa u liniji sa sterilnom otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju. Ponovno pokrenite peristaltičku pumpu i infundirajte bolesniku ≥ 10 mL sterilne otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekciju radi intravenskog ispiranja putem intravenskog katetera.

Kontrola kvalitete

Otopinu je potrebno vizualno pregledati radi otkrivanja oštećenja i kontaminacije prije uporabe, a smiju se upotrebljavati samo bistre otopine bez vidljivih čestica. Vizualni pregled otopine potrebno je izvesti kroz zaštitno staklo radi zaštite od zračenja. Bočicu se ne smije otvarati.

Ako se u bilo koje vrijeme tijekom pripreme lijeka olovni spremnik ili bočica ošteti, lijek se ne smije koristiti.

Količina radioaktivnosti u bočici mora se izmjeriti prije infuzije korištenjem odgovarajućeg sustava kalibracije radioaktivnosti kako bi se potvrdilo da je stvarna količina radioaktivnosti koja će se primijeniti jednaka planiranoj količini u vrijeme primjene.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Pluvicto u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora usuglasiti sadržaj i format vodiča za bolesnike, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve

druge aspekte programa s nacionalnim nadležnim tijelom.

Cilj vodiča za bolesnike je smanjiti opasnost od nehotičnog izlaganja zračenju.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da, u svakoj državi članici u kojoj je Pluvicto na tržištu, bolesnici imaju pristup vodiču za bolesnike.

Vodič za bolesnike za Pluvicto sadrži sljedeće ključne elemente:

- Što je Pluvicto i kako djeluje
- Vodič s opisom rizika vezanih uz:
 - hidraciju
 - bliske kontakte
 - njegovatelje
 - spolne aktivnosti i kontracepciju
 - korištenje zahoda
 - tuširanje i pranje rublja
 - odlaganje otpada

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**ZAŠTITNI OLOVNI SPREMNIK****1. NAZIV LIJEKA**

Pluvicto 1000 MBq/mL otopina za injekciju/infuziju
lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtettraksetan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan mL sadrži 1000 MBq lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtettraksetana u vrijeme kalibracije.
Volumetrijska aktivnost u vrijeme kalibracije: 1000 MBq/mL - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev acetat, gentizatna kiselina, natrijev askorbat, pentetatna kiselina, voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

1 jednodozna bočica

Bočica br.: {X}

Volumen: {Y} mL

Aktivnost u vrijeme primjene: {Z} MBq - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od ionizirajućeg zračenja (olovni spremnik).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1703/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**BOČICA****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Pluvicto 1000 MBq/mL otopina za injekciju/infuziju
lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtraktetan
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Jednodozna bočica

3. ROK VALJANOSTI

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

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Bočica br.: {X}
Volumen: {Y} mL
Volumetrijska aktivnost u vrijeme kalibracije: 1000 MBq/mL - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}
Aktivnost u vrijeme primjene: {Z} MBq - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

6. DRUGO**Proizvođač**

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

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

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Pluvicto 1000 MBq/mL otopina za injekciju/infuziju lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtraktetan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Pluvicto i za što se koristi
2. Što morate znati prije primjene lijeka Pluvicto
3. Kako se Pluvicto primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako se Pluvicto čuva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pluvicto i za što se koristi

Što je Pluvicto

Pluvicto sadrži lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtraktetan. Ovaj je lijek radiofarmaceutik namijenjen samo za terapijsku primjenu.

Za što se Pluvicto koristi

Pluvicto se koristi za liječenje odraslih osoba s progresivnim rakom prostate koji je otporan na kastraciju i koji se proširio na druge dijelove tijela (metastatski) te koji je već bio liječen drugim terapijama protiv raka. Rak prostate otporan na kastraciju je rak prostate (žlijezda muškog reproduktivnog sustava) koji ne reagira na liječenje koje smanjuje količinu muških hormona. Pluvicto se koristi ako stanice raka prostate imaju na svojoj površini protein koji se naziva prostata-specifičan membranski antigen (PSMA).

Kako Pluvicto djeluje

Pluvicto se veže za PSMA koji se nalazi na površini stanica raka prostate. Nakon što se veže, radioaktivna tvar u lijeku Pluvicto, lutecij-177, otpušta zračenje koje uzrokuje smrt stanica raka prostate.

Vaš liječnik će provesti pretrage kako bi se vidjelo je li PSMA prisutan na površini stanica raka. Vaš će rak vjerojatnije odgovoriti na primjenu lijeka Pluvicto ako je rezultat pretrage pozitivan.

Primjena lijeka Pluvicto uključuje izlaganje određenoj količini radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik nuklearne medicine smatraju da je klinička korist od ovog postupka s primjenom radiofarmaceutika veća od rizika izlaganja zračenju.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Pluvicto djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se liječniku nuklearne medicine.

2. Što morate znati prije primjene lijeka Pluvicto

Pažljivo slijedite sve upute koje Vam je dao liječnik nuklearne medicine. One bi se mogle razlikovati od općenitih informacija navedenih u ovoj uputi.

Pluvicto se ne smije primijeniti

- ako ste alergični na lutecij [¹⁷⁷Lu]vipivotidtettraksetan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, obratite se liječniku nuklearne medicine prije primjene lijeka Pluvicto:

- ako imate niske razine određenih vrsta krvnih stanica (crvene krvne stanice, bijele krvne stanice, neutrofili, trombociti)
- ako imate ili ste imali umor, slabost, bljedilo kože, nedostatak zraka, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego inače ili krvarenje duže nego inače, ili učestale infekcije sa znakovima kao što su vrućica, zimica, grlobolja ili čirevi u ustima (mogući znakovi mijelosupresije [stanja u kojem koštana srž ne može proizvesti dovoljno krvnih stanica])
- ako imate ili ste imali tegobe s bubrezima
- ako imate ili ste imali bilo koju drugu vrstu raka ili terapije za rak, budući da Pluvicto doprinosi ukupnom dugoročnom kumulativnom izlaganju zračenju

Prije primjene lijeka Pluvicto trebate:

- piti veću količinu vode kako biste ostali hidrirani te što češće mokrili tijekom prvih sati nakon primjene

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka nisu ustanovljene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ovaj lijek se ne smije davati djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina, jer ne postoje podaci u ovoj dobnoj skupini.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Pluvicto nije namijenjen za primjenu u žena.

Prije nego što primite lijek Pluvicto, obavijestite svog liječnika nuklearne medicine ako ste spolno aktivni, jer svo radioaktivno zračenje, uključujući ono od lijeka Pluvicto, može naškoditi nerođenom djetetu.

Plodnost

Pluvicto bi mogao uzrokovati neplodnost. Upitajte svog liječnika kako bi to moglo utjecati na Vas, osobito ako planirate imati djecu u budućnosti. Možda ćete htjeti zatražiti savjet o pohrani sperme prije početka liječenja.

Kontracepcija kod muškaraca

- Morate izbjegavati seksualne aktivnosti 7 dana nakon primjene lijeka Pluvicto.
- Ne smijete začeti dijete i morate koristiti kondom tijekom snošaja dok se god liječite lijekom Pluvicto te još 14 tjedana nakon posljednje doze.
- Odmah recite svom liječniku nuklearne medicine ako začnete dijete u bilo kojem trenutku tijekom tog vremenskog perioda.

Upravljanje vozilima i strojevima

Smatra se kako nije vjerojatno da će Pluvicto utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima.

Pluvicto sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži do 88,75 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 4,4 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako se Pluvicto koristi

Postoje strogi zakoni o uporabi, rukovanju i zbrinjavanju radiofarmaceutika. Pluvicto se primjenjuje samo u posebno kontroliranim prostorima. Ovaj radiofarmaceutik primjenjuju i njime rukuju samo osobe obučene i kvalificirane za njegovu sigurnu primjenu. Te će osobe biti posebno oprezne kako bi lijek primijenile na siguran način i govorit će Vam što u pojedinom trenutku rade.

Koliko lijeka Pluvicto će se primijeniti

Preporučeni režim liječenja lijekom Pluvicto je 7400 MBq (megabekerel, jedinica kojom se izražava radioaktivnost), koji se primjenjuje otprilike svakih 6 tjedana do ukupno 6 doza.

Primjena lijeka Pluvicto i provođenje postupka

Pluvicto se primjenjuje izravno u venu (intravenski).

Trajanje postupka

Liječnik nuklearne medicine obavijestit će Vas o uobičajenom trajanju postupka.

Ako imate pitanja o tome koliko ćete dugo primati Pluvicto, obratite se liječniku nuklearne medicine.

Praćenje liječenja

Liječnik nuklearne medicine napraviti će Vam krvne pretrage prije i tijekom liječenja kako bi provjerio Vaše stanje te čim prije uočio moguće nuspojave. Na temelju rezultata, liječnik nuklearne medicine može odlučiti odgoditi, izmijeniti ili prekinuti Vaše liječenje lijekom Pluvicto ako bude potrebno.

Nakon primjene lijeka Pluvicto trebali biste:

- piti veću količinu vode tijekom 2 dana kako biste ostali hidrirani te što češće mokriti radi uklanjanja radiofarmaceutika iz tijela

Budući da je ovaj lijek radioaktivan, morat ćete slijediti dolje opisane upute kako biste smanjili izloženost zračenju drugih osoba, osim ako Vas liječnik nuklearne medicine nije drugačije uputio.

Kontakt s drugim osobama, djecom i/ili trudnicama

- Ograničite bliski kontakt (manje od 1 metra) s:
 - drugim osobama tijekom 2 dana
 - djecom i trudnicama tijekom 7 dana.
- Spavajte u odvojenoj sobi od:
 - drugih osoba tijekom 3 dana
 - djece tijekom 7 dana
 - trudnica tijekom 15 dana.
- Izbjegavajte spolne aktivnosti tijekom 7 dana.
- Nemojte začeti dijete i koristite kondom tijekom snošaja dok se god liječite lijekom Pluvicto te još 14 tjedana nakon Vaše posljednje doze.

Korištenje zahoda

Poduzmite posebne mjere opreza da izbjegnute kontaminaciju tijekom 2 dana nakon primjene:

- Na zahodu uvijek morate sjediti kad ga koristite.
- Neophodno je koristiti toaletni papir svaki put kad koristite zahod.
- Uvijek dobro operite ruke nakon upotrebe zahoda.
- Sve maramice za brisanje i/ili toaletni papir odmah nakon korištenja bacite u zahod i pustite vodu.
- Sve rupčiće ili bilo koje druge predmete koji sadrže bilo što iz Vašeg tijela, kao što su krv, mokraća i stolica, bacite u zahod i pustite vodu. Predmeti koji se ne mogu baciti u zahod, kao što su zavoji, moraju se odložiti u odvojene plastične vrećice (prema preporuci navedenoj u dijelu „Preporuke za odlaganje otpada” u nastavku).

- Sva posebna medicinska oprema koja bi mogla biti kontaminirana tjelesnim tekućinama (npr. kateterske vrećice, vrećice za kolostomu, noćne posude, mlaznice za vodu) mora se odmah isprazniti u zahod i zatim očistiti.

Tuširanje i pranje rublja

- Tuširajte se svaki dan najmanje 7 dana nakon primjene.
- Perite svoje donje rublje, pidžamu, plahte i odjeću koja sadrži znoj, krv ili mokraću odvojeno od rublja drugih članova Vašeg kućanstva, koristeći standardni ciklus pranja. Ne morate koristiti izbjeljivač i ne trebate koristiti dodatna ispiranja.

Njegovatelj

Tijekom 2-3 dana nakon primjene:

- Poželjno je da nepokretni bolesnici ili bolesnici koji imaju smanjenu pokretljivost dobiju pomoć negovatelja. Preporuča se da tijekom pružanja pomoći u kupaonici, negovatelj nosi jednokratne rukavice.
- Negovatelj koji čiste povraćani sadržaj, krv, mokraću ili stolicu trebaju nositi plastične rukavice, koje je potrebno odložiti u odvojenu plastičnu vrećicu za odlaganje (pogledajte „Preporuke za odlaganje otpada” u nastavku).

Preporuke za odlaganje otpada

- Sve predmete koji će se baciti treba odložiti u zasebnu plastičnu vrećicu za odlaganje koja će se koristiti samo za tu namjenu.
- Držite plastične vrećice za odlaganje otpada odvojeno od drugog kućnog otpada i dalje od djece i životinja.
- Član osoblja bolnice reći će vam kako i kada ćete se riješiti tih vrećica za odlaganje otpada.

Hospitalizacija i hitna njega

- Ako iz bilo kojeg razloga zatrebate hitnu medicinsku pomoć ili neočekivano budete primljeni u bolnicu tijekom prvih 7 dana nakon primjene, obavijestite zdravstvene radnike o nazivu, datumu i dozi radioaktivnog liječenja.

Ostale mjere opreza

- Liječnik nuklearne medicine obavijestit će Vas ako morate poduzeti bilo kakve posebne mjere opreza nakon primanja ovog lijeka. Ako imate pitanja, obratite se svojem liječniku nuklearne medicine.

Ako dobijete više lijeka Pluvicto nego što ste trebali

Predoziranje nije vjerojatno jer ćete Pluvicto primiti samo u dozama koje precizno kontrolira liječnik specijalist nuklearne medicine koji nadgleda postupak. Međutim, u slučaju predoziranja bit će Vam pruženo odgovarajuće liječenje.

Ako zaboravite dobiti Pluvicto

Ako propustite termin kada trebate dobiti Pluvicto, čim prije se obratite liječniku nuklearne medicine da dogovorite novi termin.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka Pluvicto, obratite se liječniku nuklearne medicine koji nadgleda postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke bi nuspojave mogle biti ozbiljne

Ako primijetite bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, **odmah se obratite liječniku nuklearne medicine.**

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- umor, slabost, bljedilo kože ili nedostatak zraka (mogući znakovi niske razine crvenih krvnih stanica [*anemija*])
- krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego inače ili krvarenje duže nego inače (mogući znakovi niskih razina krvnih pločica [*trombocitopenija*])
- učestale infekcije sa znakovima poput vrućice, grlobolje ili čireva u ustima (mogući znakovi niskih razina bijelih krvnih stanica [*leukopenija*, *limfopenija*])

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- mokrenje rjeđe nego inače ili u puno manjim količinama nego inače (mogući znak tegoba s bubrezima [*akutna ozljeda bubrega*])
- umor, slabost, bljedilo kože, nedostatak zraka, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego inače ili krvarenje duže nego inače ili učestale infekcije sa znakovima kao što su vrućica, zimica, grlobolja ili čirevi u ustima (mogući znakovi niskih razina krvnih stanica [*pancitopenija*])

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Slabost, blijeda koža, krvarenje ili modrice koje se pojavljuju lakše nego inače ili poteškoće u zaustavljanju krvarenja te česte infekcije sa simptomima kao što su groznica, zimica, grlobolja ili čirevi u ustima (zatajenje koštane srži).

Ostale moguće nuspojave

Ostale nuspojave uključuju nuspojave navedene u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške, molimo obratite se svom liječniku nuklearne medicine.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- umor
- suha usta
- mučnina
- gubitak apetita
- promjene u pražnjenju crijeva (zatvor ili proljev)
- povraćanje
- često mokrenje uz bolove ili osjećaj žarenja (*infekcija mokraćnih puteva*)
- bol u trbuhu
- gubitak težine
- otečene šake, gležnjevi ili stopala (*periferni edem*)

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- omaglica
- glavobolja
- poremećeni osjet okusa (*disgeuzija*)
- vrućica (*pireksija*)
- otežano gutanje i/ili žgaravica (*poremećaj jednjaka*)
- suhoća očiju
- oralna gljivična infekcija
- omaglica, uz osjećaj vrtnje (*vertoglavica*)
- čirevi u ustima (*stomatitis*)
- suha koža

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pluvicto

Nećete morati čuvati ovaj lijek. Za čuvanje ovog lijeka u za to namijenjenom prostoru odgovoran je specijalist. Čuvanje radiofarmaceutika bit će u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo specijalistima.

- Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
- Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od ionizirajućeg zračenja (olovna zaštita).
- Pluvicto se ne smije koristiti nakon isteka roka valjanosti i vremena navedenih na olovnom spremniku za zaštitu i naljepnicama na bočici iza oznake EXP.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pluvicto sadrži

- Djelatna tvar je lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtettraksetan. Jedan mL otopine sadrži 1000 MBq lutecij[¹⁷⁷Lu]vipivotidtettraksetana na datum i vrijeme kalibracije.
- Drugi sastojci su: acetatna kiselina, natrijev acetat, gentizatna kiselina, natrijev askorbat, pentetatna kiselina, voda za injekcije (pogledajte „Pluvicto sadrži natrij“ u dijelu 2).

Kako Pluvicto izgleda i sadržaj pakiranja

Pluvicto je bistra, bezbojna do blago žuta otopina koja se isporučuje u prozirnoj, bezbojnoj bočici od stakla tipa I, zatvorenoj gumenim čepom od bromobutilne gume i aluminijskim prstenom.

Jedna bočica sadrži volumen otopine koji može biti u rasponu od 7,5 mL do 12,5 mL, što odgovara radioaktivnosti od 7400 MBq ±10 % na datum i vrijeme primjene.

Bočica je zatvorena u olovnom spremniku radi zaštite.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cijeli sažetak opisa svojstava lijeka Pluvicto dostupan je kao zaseban dokument u pakiranju lijeka, s ciljem da se zdravstvenim radnicima pruže ostale dodatne znanstvene i praktične informacija o primjeni i uporabi ovog radiofarmaceutika.

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.