ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pluvicto 1 000 MBq/mL soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione contiene 1 000 MBq di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan alla data e ora di calibrazione.

La quantità totale di radioattività per ciascun flaconcino monodose è di 7 400 MBq ± 10% alla data e ora di somministrazione. Data l'attività volumetrica fissa di 1 000 MBq/mL alla data e ora di calibrazione, per fornire la quantità di radioattività necessaria alla data e ora di infusione, il volume della soluzione nel flaconcino viene regolato tra 7,5 mL e 12,5 mL.

Caratteristiche fisiche

Lutezio-177 decade ad afnio-177 stabile con un'emivita fisica di 6,647 giorni emettendo radiazioni β^- con un'energia massima di 0,498 MeV (79%) e una radiazione di fotoni (γ) di 0,208 MeV (11%) e 0,113 MeV (6.4%).

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene fino a 0,312 mmol (7,1 mg) di sodio. Ogni flaconcino contiene fino a 88,75 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla, pH: da 4,5 a 7,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pluvicto, in associazione a terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT) con o senza inibitore della via del recettore degli androgeni (androgen receptor, AR), è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) progressivo, positivo all'antigene di membrana specifico della prostata (prostate-specific membrane antigen, PSMA), che sono stati trattati con inibitore della via dell'AR e chemioterapia a base di taxani (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Istruzioni di sicurezza importanti

Pluvicto deve essere somministrato solo da persone autorizzate a manipolare radiofarmaci in strutture cliniche designate (vedere paragrafo 6.6) e dopo valutazione del paziente da parte di un medico qualificato.

I radiofarmaci, incluso Pluvicto, devono essere utilizzati da o sotto il controllo di operatori sanitari che siano qualificati mediante formazione specifica e con esperienza nell'uso e nella manipolazione sicuri dei radiofarmaci, e la cui esperienza e formazione siano state approvate dall'agenzia governativa competente autorizzata a concedere l'uso dei radiofarmaci.

Identificazione del paziente

I pazienti devono essere identificati per il trattamento mediante imaging PSMA.

Posologia

Il regime di trattamento raccomandato di Pluvicto è di 7 400 MBq per via endovenosa ogni 6 settimane (±1 settimana) per un totale massimo di 6 dosi, a meno che non vi sia progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

La castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) deve essere continuata durante il trattamento nei pazienti non castrati chirurgicamente.

Monitoraggio del trattamento
Prima e durante il trattamento con Pluvicto devono essere eseguiti esami clinici di laboratorio. Può essere necessario modificare il dosaggio in base ai risultati delle indagini cliniche (vedere Tabella 1).

- Ematologia (emoglobina, conta dei globuli bianchi, conta assoluta dei neutrofili, conta piastrinica)
- Funzionalità renale (creatinina sierica, clearance calcolata della creatinina [CLcr])
- Funzionalità epatica (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, fosfatasi alcalina, albumina sierica nel sangue, bilirubina ematica totale)

Modifiche della dose per reazioni avverse
Le modifiche della dose di Pluvicto raccomandate per le reazioni avverse sono riportate nella Tabella 1. La gestione delle reazioni avverse severe o intollerabili può richiedere la temporanea interruzione della dose (estendendo l'intervallo di somministrazione di 4 settimane, da 6 settimane a 10 settimane), la riduzione della dose o l'interruzione permanente del trattamento con Pluvicto. Se, a causa di una reazione avversa, il trattamento viene ritardato per >4 settimane, il trattamento con Pluvicto deve essere interrotto. La dose di Pluvicto può essere ridotta del 20% una volta; la dose non deve essere più aumentata. Se un paziente manifesta ulteriori reazioni avverse che richiedono un'ulteriore riduzione della dose, il trattamento con Pluvicto deve essere interrotto.

Tabella 1 Modifiche raccomandate della dose di Pluvicto per reazioni avverse

Reazione avversa	**Severità[a]**	**Modifica della dose**
Bocca secca	Grado 3	Ridurre la dose di Pluvicto del 20%.
Tossicità gastrointestinale	Grado ≥3 (non suscettibile di intervento medico)	Sospendere il trattamento con Pluvicto fino a miglioramento a grado 2 o al basale. Ridurre la dose di Pluvicto del 20%.
Anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia	Grado 2	Sospendere il trattamento con Pluvicto fino a miglioramento a grado 1 o al basale. Gestire come ritenuto opportuno. L'uso di fattori di crescita è consentito ma deve essere interrotto una volta ottenuto un miglioramento a grado 1 o al basale. Si consiglia di controllare i livelli ematici (ferro, B12 e folato) e di fornire un'integrazione. È possibile somministrare delle trasfusioni a seconda di quanto indicato dal punto di vista clinico.
	Grado ≥3	Sospendere il trattamento con Pluvicto fino a miglioramento a grado 1 o al basale. Ridurre la dose di Pluvicto del 20%.
Tossicità renale	Definita come: • Aumento confermato della creatinina sierica (grado ≥2) • CLcr confermata <50 mL/min; calcolare utilizzando la formula di Cockcroft-Gault con peso corporeo effettivo	Sospendere il trattamento con Pluvicto fino a miglioramento.
	Definita come: • Aumento confermato ≥40% rispetto alla creatinina sierica al basale e • Riduzione confermata >40% rispetto alla CLcr al basale; calcolare utilizzando la formula di Cockcroft-Gault con peso corporeo effettivo	Sospendere il trattamento con Pluvicto fino a miglioramento o ripristino del valore basale. Ridurre la dose di Pluvicto del 20%.
	Tossicità renale ricorrente (grado ≥3)	Interrompere definitivamente il trattamento con Pluvicto.
Compressione del midollo spinale	Qualsiasi	Sospendere il trattamento con Pluvicto fino al trattamento adeguato della compressione e alla stabilizzazione degli eventuali postumi neurologici e dello stato di performance ECOG.
Frattura delle ossa portanti	Qualsiasi	Sospendere il trattamento con Pluvicto fino al trattamento/stabilizzazione adeguata della frattura e alla stabilizzazione dello stato di performance ECOG.

Stanchezza	Grado ≥3	Sospendere il trattamento con Pluvicto fino a miglioramento a grado 2 o al basale.
Anomalie elettrolitiche o metaboliche	Grado ≥2	Sospendere il trattamento con Pluvicto fino a miglioramento a grado 1 o al basale.
Tossicità non ematologica (clinicamente significativa, non altrimenti specificata)	Grado ≥2	Sospendere il trattamento con Pluvicto fino a miglioramento a grado 1 o al basale.
Aumento di AST o ALT	AST o ALT >5 volte l'ULN in assenza di metastasi epatiche	Interrompere definitivamente il trattamento con Pluvicto.
Abbreviazioni: CLcr, clearance della creatinina; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi; ULN, limite superiore della norma. Classificazione secondo i più attuali Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [a] Le stesse soglie sono applicabili anche ai valori basali al momento dell'inizio del trattamento con Pluvicto.		

Popolazioni speciali

Anziani

Non si raccomanda alcun adattamento della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Compromissione renale

Non si raccomanda alcun adattamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata con CLcr al basale ≥50 mL/min secondo Cockcroft-Gault. Il trattamento con Pluvicto non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa con CLcr al basale <50 mL/min o malattia renale allo stadio terminale in quanto il profilo farmacocinetico e la sicurezza di Pluvicto non sono stati studiati in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun adattamento della dose per i pazienti con compromissione epatica. Pluvicto non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Pluvicto nella popolazione pediatrica per l'indicazione del trattamento del carcinoma prostatico con espressione del PSMA.

Modo di somministrazione

Pluvicto è una soluzione iniettabile/per infusione pronta all'uso, esclusivamente monouso.

Istruzioni per la somministrazione

La dose raccomandata di Pluvicto può essere somministrata per via endovenosa mediante iniezione utilizzando una siringa monouso dotata di apposita schermatura per siringhe (con o senza una pompa per siringa), mediante infusione utilizzando il metodo per gravità (con o senza una pompa per infusione) o mediante infusione utilizzando il flaconcino (con una pompa peristaltica per infusione).

Una dose ridotta di Pluvicto deve essere somministrata con il metodo con siringa (con o senza una pompa per siringa) o il metodo con flaconcino (con una pompa peristaltica per infusione). L'uso del metodo per gravità per somministrare una dose ridotta di Pluvicto non è raccomandato in quanto può comportare la somministrazione di un volume non corretto di Pluvicto se la dose non viene adattata prima della somministrazione.

Prima della somministrazione, lavare il catetere endovenoso utilizzato esclusivamente per la somministrazione di Pluvicto con ≥10 mL di soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per garantire la pervietà e ridurre al minimo il rischio di stravaso. I casi di stravaso devono

essere gestiti secondo le linee guida istituzionali. Ai pazienti deve essere consigliato di rimanere ben idratati e di urinare frequentemente prima e dopo la somministrazione di Pluvicto (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sul metodo di preparazione e sui metodi di somministrazione per via endovenosa, vedere paragrafo 12.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata in rapporto al probabile beneficio. L'attività somministrata deve essere, in ogni caso, quella ragionevolmente più bassa possibile in grado di ottenere l'effetto terapeutico richiesto.

Rischio da esposizione alle radiazioni

Pluvicto contribuisce all'esposizione alle radiazioni cumulativa complessiva a lungo termine del paziente. L'esposizione alle radiazioni cumulativa a lungo termine è associata ad un aumento del rischio di cancro.

L'esposizione alle radiazioni di pazienti, personale medico e contatti domestici deve essere ridotta al minimo durante e dopo il trattamento con Pluvicto in linea con le buone pratiche istituzionali di sicurezza in materia di radiazioni, le procedure di gestione del paziente e le istruzioni per il paziente per la prosecuzione della protezione dalle radiazioni a domicilio.

Preparazione del paziente
Ai pazienti deve essere indicato di aumentare l'apporto orale di liquidi e devono essere esortati a urinare il più spesso possibile per ridurre le radiazioni alla vescica, specialmente dopo attività elevate, ad es. Per la terapia con radionuclidi.

Dopo la procedura
Prima che il paziente venga dimesso, il medico di medicina nucleare o l'operatore sanitario deve spiegare le necessarie precauzioni di radioprotezione che il paziente deve seguire per ridurre al minimo l'esposizione di altre persone alle radiazioni.

Dopo ogni somministrazione di Pluvicto, possono essere prese in considerazione le seguenti raccomandazioni generali per i pazienti insieme alle procedure e ai regolamenti nazionali, locali e istituzionali.

- Limitare il contatto ravvicinato (meno di 1 metro) con altri membri del nucleo familiare per 2 giorni o con bambini e donne in gravidanza per 7 giorni;
- Astenersi dall'attività sessuale per 7 giorni;
- Dormire in una camera da letto separata da altre persone del proprio nucleo familiare per 3 giorni, da bambini per 7 giorni o da donne in gravidanza per 15 giorni.

Mielosoppressione

Nello studio VISION, la mielosoppressione, compresi casi fatali, si è verificata più frequentemente nei pazienti trattati con Pluvicto più il miglior standard di cura (best standard of care, BSoC) rispetto ai pazienti trattati con solo BSoC (vedere paragrafo 4.8).

Prima e durante il trattamento con Pluvicto devono essere eseguite analisi ematologiche di laboratorio, tra cui emoglobina, conta dei globuli bianchi, conta assoluta dei neutrofili e conta piastrinica. In base alla severità della mielosoppressione il trattamento con Pluvicto deve essere sospeso, ridotta la dose o interrotto definitivamente e i pazienti devono essere gestiti clinicamente come ritenuto appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità renale

Nello studio VISION, la tossicità renale si è verificata più frequentemente nei pazienti trattati con Pluvicto più BSoC rispetto ai pazienti trattati con solo BSoC (vedere paragrafo 4.8).

Prima e dopo la somministrazione di Pluvicto, ai pazienti deve essere indicato di aumentare l'apporto orale di liquidi e devono essere esortati a urinare il più spesso possibile, specialmente dopo attività elevate, ad es. per la terapia con radionuclidi. Prima e durante il trattamento con Pluvicto, devono essere eseguite analisi di laboratorio per la funzionalità renale, comprendenti la creatinina sierica e la CLcr calcolata. In base alla severità della tossicità renale il trattamento con Pluvicto deve essere sospeso, ridotta la dose o interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale/epatica

È necessaria un'attenta considerazione del rapporto beneficio/rischio in questi pazienti in quanto è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni.

Si prevede che l'esposizione (AUC) di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan aumenti con il grado di compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con compromissione renale lieve o moderata possono essere a maggior rischio di tossicità. La funzionalità renale e le reazioni avverse devono essere monitorate frequentemente nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento con Pluvicto non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa con CLcr al basale <50 mL/min o malattia renale allo stadio terminale.

Fertilità

Le radiazioni di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan possono potenzialmente avere effetti tossici sulle gonadi maschili e sulla spermatogenesi. La dose cumulativa raccomandata di 44 400 MBq di Pluvicto determina una dose di radiazioni assorbita nei testicoli che rientra nell'intervallo in cui Pluvicto può causare sterilità. Si raccomanda la consulenza genetica se il paziente desidera avere figli dopo il trattamento. Per i pazienti di sesso maschile può essere discussa come opzione la crioconservazione dello sperma prima del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Contraccezione maschile

Ai pazienti di sesso maschile si consiglia di non procreare e di utilizzare un preservativo per i rapporti sessuali durante il trattamento con Pluvicto e per 14 settimane dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Avvertenze specifiche

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene fino a 3,9 mmol (88,75 mg) di sodio per flaconcino, equivalente al 4,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Per le precauzioni relative ai pericoli ambientali vedere paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmacologica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione maschile

A causa dei potenziali effetti sulla spermatogenesi associati alle radiazioni di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan, ai pazienti di sesso maschile si raccomanda di non procreare e di utilizzare un preservativo per i rapporti sessuali durante il trattamento con Pluvicto e per 14 settimane dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Pluvicto non è indicato per l'uso nelle donne. Non sono stati condotti studi sugli animali con lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan per valutarne l'effetto sulla riproduzione femminile e sullo sviluppo embriofetale. Tuttavia, tutti i radiofarmaci, compreso Pluvicto, sono potenzialmente in grado di causare danni fetali se somministrati a una donna in gravidanza.

Allattamento

Pluvicto non è indicato per l'uso nelle donne. Non vi sono dati sulla presenza di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan nel latte materno o sui suoi effetti sul neonato/lattante o sulla produzione di latte.

Fertilità

Non sono stati condotti studi per determinare gli effetti di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan sulla fertilità. Le radiazioni di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan possono potenzialmente avere effetti tossici sulle gonadi maschili e sulla spermatogenesi. La dose cumulativa raccomandata di 44 400 MBq di Pluvicto determina una dose di radiazioni assorbita nei testicoli che rientra nell'intervallo in cui Pluvicto può causare sterilità. Si raccomanda la consulenza genetica se il paziente desidera avere figli dopo il trattamento. Per i pazienti di sesso maschile può essere discussa come opzione la crioconservazione dello sperma prima del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pluvicto può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Se non diversamente indicato, la frequenza delle reazioni avverse elencate si basa sui dati dello studio VISION in cui 529 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di 7 400 MBq (numero mediano di dosi pari a cinque).

Le reazioni avverse più comuni includono: stanchezza (43,1%), bocca secca (39,3%), nausea (35,3%), anemia (31,8%), appetito ridotto (21,2%) e stipsi (20,2%). Le reazioni avverse di grado 3-4 più comuni includono: anemia (12,9%), trombocitopenia (7,9%), linfopenia (7,8%) e stanchezza (5,9%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse (Tabella 2) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, con le reazioni più frequenti per prime. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente a ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1 000 a <1/100); rara (da ≥1/10 000 a <1/1 000); molto rara (<1/10 000).

Tabella 2 Reazioni avverse che si verificano con un'incidenza maggiore nei pazienti trattati con Pluvicto più BSoC rispetto al solo BSoC nello studio VISION[a]

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Categoria di frequenza	Tutti i gradi n (%)	Gradi 3-4[b] n (%)
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Molto comune	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombocitopenia	Molto comune	91 (17,2)	42 (7,9)
Leucopenia[c]	Molto comune	83 (15,7)	22 (4,2)
Linfopenia	Molto comune	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancitopenia[d]	Comune	9 (1,7)	7 (1,3)[b]
Patologie del sistema nervoso			
Capogiro	Comune	44 (8,3)	5 (0,9)
Cefalea	Comune	37 (7,0)	4 (0,8)
Disgeusia[e]	Comune	37 (7,0)	0 (0,0)
Patologie dell'occhio			
Occhio secco	Comune	16 (3,0)	0 (0,0)
Patologie dell'orecchio e del labirinto			
Vertigine	Comune	11 (2,1)	0 (0,0)
Patologie gastrointestinali			
Bocca secca[f]	Molto comune	208 (39,3)	0 (0,0)
Nausea	Molto comune	187 (35,3)	7 (1,3)
Stipsi	Molto comune	107 (20,2)	6 (1,1)
Vomito[g]	Molto comune	101 (19,1)	5 (0,9)
Diarrea	Molto comune	100 (18,9)	4 (0,8)
Dolore addominale[h]	Molto comune	59 (11,2)	6 (1,1)
Patologie renali e urinarie			
Infezione delle vie urinarie[i]	Molto comune	61 (11,5)	20 (3,8)
Danno renale acuto[j]	Comune	45 (8,5)	17 (3,2)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Stanchezza	Molto comune	228 (43,1)	31 (5,9)
Appetito ridotto	Molto comune	112 (21,2)	10 (1,9)
Peso diminuito	Molto comune	57 (10,8)	2 (0,4)
Edema periferico[k]	Comune	52 (9,8)	2 (0,4)
Piressia	Comune	36 (6,8)	2 (0,4)

Abbreviazione: BSoC, migliore standard di cura.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Versione 5.0.

[b] Include solo reazioni avverse di grado 3-4, ad eccezione della pancitopenia. La pancitopenia di grado 5 (fatale) è stata segnalata in 2 pazienti trattati con Pluvicto più BSoC.

[c] Leucopenia include leucopenia e neutropenia.

[d] Pancitopenia include pancitopenia e bicitopenia.

[e] Disgeusia include disgeusia e disturbo del gusto.

[f] Bocca secca include bocca secca, aptialismo e gola secca.

[g] Vomito include vomito e conati di vomito.

[h] Dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale, dolore addominale inferiore, dolorabilità addominale e dolore gastrointestinale.

[i] Infezione delle vie urinarie include infezione delle vie urinarie, cistite e cistite batterica.

[j] Danno renale acuto include creatinina ematica aumentata, danno renale acuto, insufficienza renale e urea ematica aumentata.

[k] Edema periferico include edema periferico, ritenzione di liquidi e sovraccarico di liquidi.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Mielosoppressione
Nello studio VISION, la mielosoppressione si è verificata più frequentemente nei pazienti trattati con Pluvicto più BSoC rispetto ai pazienti trattati con solo BSoC (tutti i gradi/grado ≥3): anemia (31,8%/12,9%) rispetto a (13,2%/4,9%); trombocitopenia (17,2%/7,9%) rispetto a (4,4%/1,0%); leucopenia (12,5%/2,5%) rispetto a (2,0%/0,5%); linfopenia (14,2%/7,8%) rispetto a (3,9%/0,5%); neutropenia (8,5%/3,4%) rispetto a (1,5%/0,5%); pancitopenia (1,5%/1,1%) rispetto a (0%/0%) compresi due eventi fatali di pancitopenia in pazienti trattati con Pluvicto più BSoC; e bicitopenia (0,2%/0,2%) rispetto a (0%/0%).

Le reazioni avverse da mielosoppressione che hanno portato all'interruzione permanente in ≥0,5% dei pazienti trattati con Pluvicto più BSoC includevano: anemia (2,8%), trombocitopenia (2,8%), leucopenia (1,3%), neutropenia (0,8%) e pancitopenia (0,6%). Le reazioni avverse da mielosoppressione che hanno portato a interruzioni/riduzioni della dose in ≥0,5% dei pazienti trattati con Pluvicto più BSoC includevano: anemia (5,1%/1,3%), trombocitopenia (3,6%/1,9%), leucopenia (1,5%/0,6%) e neutropenia (0,8%/0,6%).

Tossicità renale
Nello studio VISION, la tossicità renale si è verificata più frequentemente nei pazienti trattati con Pluvicto più BSoC rispetto ai pazienti trattati con solo BSoC (tutti i gradi/gradi 3-4): creatinina ematica aumentata (5,3%/0,2%) rispetto a (2,4%/0,5%); danno renale acuto (3,6%/3,0%) rispetto a (3,9%/2,4%); insufficienza renale (0,2%/0%) rispetto a (0%/0%); e urea ematica aumentata (0,2%/0%) rispetto a (0%/0%).

Le reazioni avverse renali che hanno portato all'interruzione permanente in ≥0,2% dei pazienti trattati con Pluvicto più BSoC includevano: creatinina ematica aumentata (0,2%). Le reazioni avverse renali che hanno portato a interruzioni/riduzioni della dose in ≥0,2% dei pazienti trattati con Pluvicto più BSoC includevano: creatinina ematica aumentata (0,2%/0,4%) e danno renale acuto (0,2%/0%).

Seconde malignità primitive
L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione cancerogena e ad un potenziale sviluppo di difetti ereditari. La dose di radiazioni derivante dall'esposizione terapeutica può determinare una maggiore incidenza di cancro e mutazioni. In tutti i casi è necessario garantire che i rischi delle radiazioni siano inferiori a quelli della malattia stessa. Poiché Pluvicto contribuisce all'esposizione complessiva alle radiazioni a lungo termine del paziente, che è associata a un aumento del rischio di cancro (vedere paragrafo 4.4), per radiofarmaci come Pluvicto non è possibile escludere un potenziale rischio di seconde malignità primitive. Al momento dell'analisi primaria dello studio VISION (data limite 27 gennaio 2021), nei pazienti che hanno ricevuto Pluvicto più BSoC sono stati riportati casi di carcinoma a cellule squamose (4 pazienti; 0,8%) e carcinoma a cellule basali, melanoma maligno e carcinoma a cellule squamose della pelle (1 paziente ciascuno; 0,2% ciascuno).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni con Pluvicto, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, ove possibile, aumentando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo mediante minzione frequente o diuresi forzata e frequente svuotamento della vescica. Può essere utile stimare la dose effettiva che è stata applicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Radiofarmaci terapeutici, Altri radiofarmaci terapeutici, codice ATC: V10XX05

Meccanismo d'azione

La parte attiva di Pluvicto è il radionuclide lutezio-177 che è associato a una piccola molecola ligando che riconosce e si lega con elevata affinità al PSMA, una proteina transmembrana che è ampiamente espressa nel carcinoma prostatico, incluso il mCRPC. In seguito al legame di Pluvicto alle cellule tumorali che esprimono il PSMA, l'emissione β^- dal lutezio-177 rilascia radiazioni terapeutiche nella cellula bersaglio, nonché nelle cellule circostanti, e induce danni al DNA che possono portare alla morte cellulare.

Effetti farmacodinamici

Vipivotide tetraxetan non marcato non ha alcuna attività farmacodinamica.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio VISION
L'efficacia di Pluvicto in pazienti con mCRPC progressivo positivo al PSMA è stata valutata nello studio VISION di fase III, multicentrico, randomizzato in aperto. Ottocentotrentuno (N=831) pazienti adulti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere Pluvicto 7 400 MBq ogni 6 settimane per un totale massimo di 6 dosi più il miglior standard di cura (BSoC, N=551) o solo BSoC (N=280). I pazienti che hanno ricevuto 4 dosi di Pluvicto sono stati rivalutati per evidenza di risposta, segni di malattia residua e tollerabilità e potevano ricevere fino a 2 dosi aggiuntive a discrezione del medico.

Per mantenere lo stato di castrazione, tutti i pazienti hanno continuato a ricevere un analogo del GnRH o hanno avuto una precedente orchiectomia bilaterale. I pazienti eleggibili dovevano presentare un mCRPC progressivo positivo al PSMA, un punteggio dello stato delle prestazioni (performance status PS) secondo la scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) compreso tra 0 e 2, almeno una lesione metastatica presente alla tomografia computerizzata (CT), alla risonanza magnetica per immagini (MRI) o alla scintigrafia ossea e un'adeguata funzionalità renale, epatica ed ematologica.

I pazienti eleggibili dovevano anche aver ricevuto almeno un inibitore della via dell'AR, come abiraterone acetato o enzalutamide, e 1 o 2 precedenti regimi chemioterapici a base di taxani (intendendo per regime un'esposizione minima di 2 cicli di un taxano). I pazienti trattati con solo 1 precedente regime chemioterapico a base di taxani erano eleggibili se il paziente non era disposto a ricevere un secondo regime o se il medico lo riteneva non idoneo a farlo. I pazienti con metastasi sintomatiche instabili del sistema nervoso centrale o compressione del midollo spinale sintomatica o clinicamente/radiologicamente incombente non erano eleggibili per lo studio. I pazienti sono stati sottoposti a una scansione con tomografia a emissione di positroni (PET) con gallio (^{68}Ga) gozetotide per valutare l'espressione del PSMA nelle lesioni definita in base ai criteri di lettura centrale. I pazienti eleggibili dovevano avere un mCRPC positivo al PSMA definito come presenza di almeno una lesione tumorale con assorbimento di gallio (^{68}Ga) gozetotide maggiore rispetto a quello epatico normale. I pazienti venivano esclusi se eventuali lesioni che superavano i criteri relativi alle dimensioni nell'asse corto (organi ≥1 cm, linfonodi ≥2,5 cm, ossa [componente del tessuto molle] ≥1 cm) presentavano un assorbimento inferiore o uguale rispetto a quello epatico normale.

Il BSoC somministrato a discrezione del medico includeva: misure di supporto tra cui gestione del dolore, idratazione, trasfusioni di sangue, ecc.; ketoconazolo; radioterapia (compresa quella a semi o qualsiasi radioterapia a fasci esterni [compresa la radioterapia corporea stereotassica e il fascio esterno palliativo]) su bersagli localizzati del carcinoma prostatico; agenti mirati alle ossa, tra cui acido zoledronico, denosumab e altri bifosfonati; agenti che riducono gli androgeni tra cui analoghi del

GnRH, qualsiasi corticosteroide, e 5-alfa reduttasi; inibitori della via dell'AR. Nel BSoC non erano inclusi agenti sperimentali, chemioterapia citotossica, immunoterapia, altri radioisotopi sistemici e trattamento radioterapico emicorporeo.

I pazienti hanno continuato il trattamento randomizzato fino a evidenza di progressione del tumore (in base alla valutazione dello sperimentatore secondo i criteri del Prostate Cancer Working Group 3 [PCWG3]), tossicità inaccettabile, uso di trattamenti vietati, non conformità o ritiro o mancanza di beneficio clinico.

Gli endpoint primari di efficacia erano la sopravvivenza complessiva (OS) e la sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS) determinate mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR) secondo i criteri PCWG3. Tra gli endpoint secondari di efficacia vi erano il tasso di risposta complessiva (ORR) determinato mediante BICR secondo i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1 e il tempo al primo evento scheletrico sintomatico (SSE), definito come la prima nuova frattura ossea patologica sintomatica, compressione del midollo spinale, intervento chirurgico ortopedico correlato al tumore, necessità di radioterapia per alleviare il dolore osseo o decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verificava per primo. L'imaging radiografico per la valutazione del tumore (CT con mezzo di contrasto/imaging MRI e scintigrafia ossea) era fatto ogni 8 settimane (±4 giorni) dopo la prima dose per le prime 24 settimane (indipendentemente dai ritardi nella somministrazione), poi ogni 12 settimane (±4 giorni).

I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 71 anni (intervallo: 40-94 anni); 86,8% bianchi; 6,6% neri o afroamericani; 2,4% asiatici; 92,4% con PS ECOG pari a 0-1; 7,6% con PS ECOG pari a 2. La randomizzazione è stata stratificata in base alla lattato deidrogenasi al basale (LDH ≤260 UI/l rispetto a >260 UI/l), presenza di metastasi epatiche (sì rispetto a no), punteggio PS ECOG (0 o 1 rispetto a 2) e inclusione di un inibitore della via dell'AR come parte del BSoC al momento della randomizzazione (sì rispetto a no). Alla randomizzazione, tutti i pazienti (100,0%) avevano ricevuto almeno un precedente regime chemioterapico a base di taxani e il 41,2% dei pazienti ne aveva ricevuti due; il 97,1% dei pazienti aveva ricevuto docetaxel e il 38,0% dei pazienti aveva ricevuto cabazitaxel. Alla randomizzazione, il 51,3% dei pazienti aveva ricevuto un precedente inibitore della via dell'AR, il 41,0% dei pazienti ne aveva ricevuti 2 e il 7,7% dei pazienti ne aveva ricevuti 3 o più. Durante il periodo di trattamento randomizzato, il 52,6% dei pazienti nel braccio trattato con Pluvicto più BSoC e il 67,8% dei pazienti nel braccio trattato con solo BSoC hanno ricevuto almeno un inibitore della via dell'AR.

I risultati di efficacia per lo studio VISION sono presentati nella Tabella 3 e nelle Figure 1 e 2. Le analisi finali di OS e rPFS erano basate sugli eventi e sono state condotte, rispettivamente, dopo il verificarsi di 530 decessi e 347 eventi.

Tabella 3 Risultati di efficacia nello studio VISION

Parametri di efficacia	**Pluvicto più BSoC**	**BSoC**
Endpoint primari di efficacia alternativi		
Sopravvivenza globale (OS)[a]	N=551	N=280
Decessi, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Mediana, mesi (IC 95%)[b]	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Rapporto di rischio (IC 95%)[c]	0,62 (0,52; 0,74)	
Valore p[d]	<0,001	
Sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS)[e,f]	N=385	N=196
Eventi (progressione o decesso), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Progressioni radiografiche, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Decessi, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Mediana, mesi (IC 99,2%)[b]	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Rapporto di rischio (IC 99,2%)[c]	0,40 (0,29; 0,57)	
Valore p[d]	<0,001	
Endpoint secondari di efficacia		
Tempo al primo evento scheletrico sintomatico (SSE)[f]	N=385	N=196
Eventi (SSE o decesso), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
SSE, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Decessi, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Mediana, mesi (IC 95%)[b]	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Rapporto di rischio (IC 95%)[c]	0,50 (0,40; 0,62)	
Valore p[g]	<0,001	
Migliore risposta complessiva (BOR)		
Pazienti con malattia valutabile al basale	N=319	N=120
Risposta completa (CR), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Risposta parziale (PR), n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Tasso di risposta complessiva (ORR)[h,i]	95 (29,8%)	2 (1,7%)
Valore p[j]	<0,001	
Durata della risposta (DOR)[h]		
Mediana, mesi (IC 95%)[b]	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE)[k]

BSoC: miglior standard di cura; IC: intervallo di confidenza; NE: non valutabile; BICR: revisione centrale indipendente in cieco; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3; RECIST: Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi.

[a] Analizzata sulla base dell'intent-to-treat (ITT) in tutti i pazienti randomizzati.

[b] Basata sulla stima di Kaplan-Meier.

[c] Rapporto di rischio basato sul modello Cox PH stratificato. Rapporto di rischio <1 a favore di Pluvicto più BSoC.

[d] Valore p basato sul test log-rank stratificato a una coda.

[e] Mediante BICR secondo i criteri PCWG3. L'analisi primaria della rPFS ha incluso la censura dei pazienti con ≥2 valutazioni tumorali consecutive mancate immediatamente prima della progressione o del decesso. I risultati per la rPFS con e senza censura per valutazioni mancate sono stati coerenti.

[f] Analizzato sulla base dell'ITT in tutti i pazienti randomizzati a partire dal 5 marzo 2019, quando erano state implementate azioni per mitigare il ritiro precoce dal braccio con solo BSoC.

[g] Valore p basato sul test log-rank stratificato a due code.

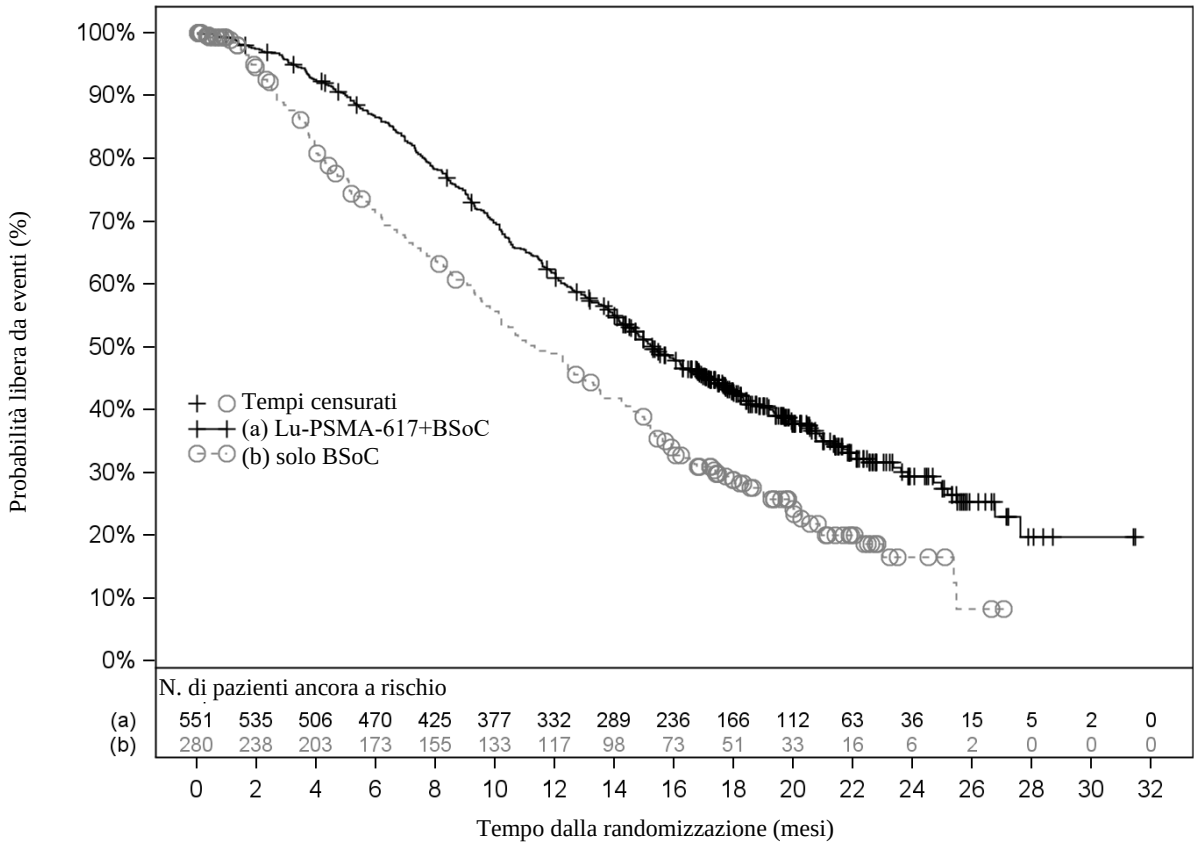
[h] Mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

[i] ORR: CR+PR. Risposta confermata per CR e PR.

[j] Valore p basato sul test Wald's Chi-square stratificato a due code.

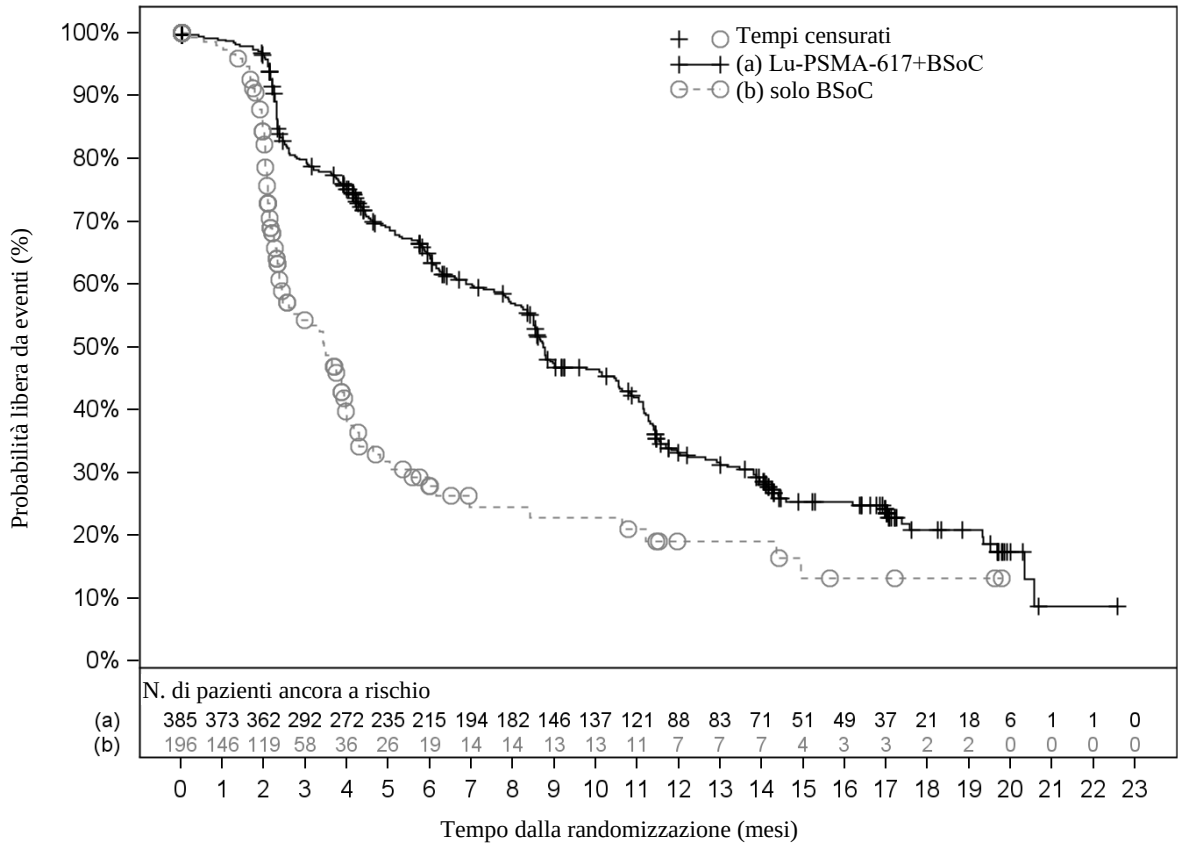
[k] La DOR mediana nel braccio con solo BSoC non era attendibile poiché solo 1 dei 2 pazienti che avevano risposto presentava progressione radiografica secondo i criteri RECIST v1.1 o decesso.

Figura 1 Grafico di Kaplan-Meier della OS nello studio VISION



Test log-rank stratificato e modello di Cox stratificato utilizzando le stratificazioni secondo Interactive Response Technology (IRT) definite in base al livello di LDH, alla presenza di metastasi epatiche, al punteggio ECOG e all'inclusione di un inibitore della via dell'AR nel braccio con BSoC al momento della randomizzazione.
n/N: numero di eventi/numero di pazienti nel braccio di trattamento.

Figura 2 Grafico di Kaplan-Meier della rPFS valutata mediante BICR nello studio VISION



Test log-rank stratificato e modello di Cox stratificato utilizzando le stratificazioni secondo IRT definite in base al livello di LDH, alla presenza di metastasi epatiche, al punteggio ECOG e all'inclusione di un inibitore della via dell'AR nel braccio con BSoC al momento della randomizzazione.
n/N: numero di eventi/numero di pazienti nel braccio di trattamento.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pluvicto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma prostatico con espressione del PSMA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan è stata caratterizzata in 30 pazienti nel sottostudio dello studio VISION di fase III.

Assorbimento

Pluvicto viene somministrato per via endovenosa ed è immediatamente e completamente biodisponibile.

La media geometrica dell'esposizione ematica (area sotto la curva [AUC_{inf}]) per lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan alla dose raccomandata è di 52,3 ng.h/mL (media geometrica del coefficiente di variazione [CV] 31,4%). La media geometrica della concentrazione ematica massima (C_{max}) per lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan è 6,58 ng/mL (CV 43,5%).

Distribuzione

La media geometrica del volume di distribuzione (V_z) per lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan è 123 L (CV 78,1%).

Vipivotide tetraxetan non marcato e lutezio (^{175}Lu) vipivotide tetraxetan non radioattivo si legano ciascuno per il 60%-70% alle proteine plasmatiche umane.

Captazione d'organo

La biodistribuzione di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan mostra un assorbimento primario nelle ghiandole lacrimali, nelle ghiandole salivari, nei reni, nella parete della vescica, nel fegato, nell'intestino tenue e nell'intestino crasso (colon sinistro e destro).

Eliminazione

La media geometrica della clearance (CL) per lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan è di 2,04 L/h (CV 31,5%).

Lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan viene eliminato principalmente per via renale.

Emivita

Pluvicto mostra un'eliminazione bi-esponenziale con una media geometrica dell'emivita di eliminazione terminale ($t_{½}$) di 41,6 ore (CV 68,8%).

Biotrasformazione

Lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan non subisce un metabolismo epatico o renale.

Valutazione *in vitro* della potenziale interazione farmacologica

Enzimi CYP450
Vipivotide tetraxetan non è un substrato degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). Non ha un'azione induttrice sul citocromo P450 (CYP) 1A2, 2B6 o 3A4 né un'azione inibitoria sul citocromo P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4/5 *in vitro*.

Trasportatori
Vipivotide tetraxetan non è un substrato di BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 o OCT2 e non è un inibitore di BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 o OCT2 *in vitro*.

Popolazioni speciali

Effetti dell'età e del peso corporeo
Non sono stati identificati effetti clinicamente significativi sui parametri farmacocinetici di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan per le seguenti covariate valutate in 30 pazienti nel sottostudio dello studio VISION di fase III: età (mediana: 67 anni; intervallo: 52-80 anni) e peso corporeo (mediana: 88,8 kg; intervallo: 63,8-143,0 kg).

Compromissione renale
L'esposizione (AUC) di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan è aumentata del 20% nei pazienti con lieve compromissione renale rispetto alla normale funzionalità renale. Anche l'emivita della dosimetria renale è aumentata nei pazienti con lieve compromissione renale rispetto alla normale funzionalità renale, rispettivamente di 51 ore contro 37 ore. I pazienti con compromissione renale lieve o moderata possono essere maggiormente a rischio di tossicità (vedere paragrafo 4.4). Non sono

disponibili dati di farmacocinetica per pazienti con compromissione renale da moderata a severa con CLcr al basale <50 mL/min o malattia renale allo stadio terminale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati osservati effetti tossicologici negli studi di farmacologia di sicurezza o di tossicità a dose singola in ratti e maialini a cui è stata somministrata una formulazione non radioattiva contenente vipivotide tetraxetan non marcato e lutezio (^{175}Lu) vipivotide tetraxetan, o in studi di tossicità a dosi ripetute in ratti a cui è stato somministrato vipivotide tetraxetan non marcato.

Carcinogenicità e mutagenicità

Non sono stati condotti studi di mutagenicità e carcinogenicità a lungo termine con lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan; tuttavia, le radiazioni sono cancerogene e mutagene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico
Sodio acetato
Acido gentisico
Sodio ascorbato
Acido pentetico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nei paragrafi 4.2 e 12.

6.3 Periodo di validità

120 ore (5 giorni) dalla data e ora di calibrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.
Conservare nella confezione originale per la protezione anti-radiazioni ionizzanti (schermatura di piombo).

La conservazione dei radiofarmaci deve essere conforme alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I, trasparente, incolore, chiuso con un tappo di gomma bromobutilica e sigillo in alluminio.

Ciascun flaconcino contiene un volume di soluzione che può variare da 7,5 mL a 12,5 mL corrispondente a una radioattività di 7 400 MBq ±10% alla data e all'ora della somministrazione.

Il flaconcino è racchiuso all'interno di un contenitore di piombo per la schermatura protettiva.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza generale

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture cliniche designate. La loro ricezione, conservazione, utilizzo, trasferimento e smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni delle autorità competenti.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia le norme di radioprotezione sia i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate adeguate precauzioni di asepsi.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Se in un qualsiasi momento durante la preparazione di questo medicinale l'integrità del contenitore di piombo o del flaconcino risulta compromessa, il medicinale non deve essere utilizzato.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatoria una schermatura adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone derivanti dall'irradiazione all'esterno o contaminazione da versamento di urina, vomito, ecc. Pertanto devono essere adottate precauzioni per la protezione dalle radiazioni in conformità alle normative nazionali.

È probabile che questa preparazione porti a una dose di radiazioni relativamente elevata per la maggior parte dei pazienti. La somministrazione di Pluvicto può comportare un rischio ambientale significativo. Ciò può destare preoccupazione per i familiari stretti di coloro che si sottopongono a trattamento o, in generale, per ogni altra persona, a seconda del livello di attività somministrato. Devono essere adottate precauzioni adeguate in conformità con le normative nazionali riguardanti l'attività eliminata dai pazienti al fine di evitare contaminazioni.

Lutezio-177 per Pluvicto può essere preparato utilizzando due diverse fonti di isotopi stabili (lutezio-176 o itterbio-176) che richiedono una diversa gestione dei rifiuti. Lutezio-177 per Pluvicto preparato utilizzando l'isotopo stabile lutezio-176 ("con aggiunta di vettore") richiede un'attenzione particolare per quanto riguarda la gestione dei rifiuti a causa della presenza dell'impurezza metastabile a lunga durata di lutezio-177 (^{177m}Lu) con un'emivita di 160,4 giorni. Lutezio-177 per Pluvicto viene preparato utilizzando itterbio-176 ("senza aggiunta di vettore") salvo diversa comunicazione sul certificato di rilascio del lotto del prodotto. L'utilizzatore deve consultare il certificato di rilascio del lotto del prodotto fornito prima di utilizzare Pluvicto per garantire un'adeguata gestione dei rifiuti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1703/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09 dicembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La dose di radiazioni a organi specifici, che possono non essere l'organo bersaglio della terapia, può essere influenzata in modo significativo da alterazioni fisiopatologiche indotte dal processo di malattia. Ciò deve essere preso in considerazione quando si utilizzano le seguenti informazioni.

I dati sulla dosimetria di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan sono stati raccolti in 29 pazienti nel sottostudio dello studio VISION di fase III, al fine di calcolare la dosimetria delle radiazione in tutto il corpo e negli organi. La media e la deviazione standard (DS) delle dosi di radiazioni assorbite stimate in diversi organi per i pazienti adulti trattati con Pluvicto sono riportate nella Tabella 4. Gli organi con le dosi più elevate di radiazioni assorbite sono le ghiandole lacrimali e le ghiandole salivari.

La penetrazione massima di lutezio-177 nel tessuto è di circa 2 mm e la penetrazione media è di 0,67 mm.

Tabella 4 Stima della dose assorbita per Pluvicto nel sottostudio dello studio VISION

	Dose assorbita per unità di attività (mGy/MBq)[a] (N=29)		Dose assorbita calcolata per la somministrazione di 7 400 MBq (Gy)[a]		Dose assorbita calcolata per 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq di attività cumulativa) (Gy)[a]	
Organo	**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	**Media**	**DS**
Ghiandole surrenali	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Cervello	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Occhi	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Parete della colecisti	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Parete cardiaca	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Reni	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Ghiandole lacrimali	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Colon sinistro	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Fegato	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Polmoni	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Esofago	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Cellule osteogeniche	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Pancreas	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Prostata	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Midollo osseo rosso	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Retto	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Colon destro	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Ghiandole salivari	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Intestino tenue	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Milza	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Parete dello stomaco	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Testicoli	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Timo	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Tiroide	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Corpo intero	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Parete della vescica urinaria	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Dose effetttiva[b]	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv

[a] Le stime della dose assorbita sono state ottenute utilizzando OLINDA v2.2. I valori sono stati calcolati in base alle stime della dosimetria con la massima precisione e arrotondati alle cifre pertinenti.
[b] Derivata in base alla pubblicazione 103 dell'ICRP.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

L'utilizzatore deve consultare il certificato di rilascio del lotto del prodotto fornito prima di utilizzare Pluvicto per garantire un'adeguata gestione dei rifiuti (vedere paragrafo 6.6).

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni asettiche. I flaconcini non devono essere aperti prima di aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo utilizzando una siringa monodose dotata di un'adeguata schermatura di protezione e un ago sterile monouso oppure utilizzando un sistema automatico di somministrazione autorizzato.

Istruzioni per la preparazione

- Durante la manipolazione o la somministrazione di Pluvicto utilizzare una tecnica asettica e una schermatura dalle radiazioni, utilizzando delle pinze a seconda della necessità per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il flaconcino sotto schermatura di protezione per verificare che non vi siano particelle né alterazioni cromatiche. Eliminare il flaconcino se sono presenti particelle e/o alterazioni cromatiche.
- Non iniettare la soluzione di Pluvicto direttamente in altre soluzioni endovenose.
- Confermare la quantità di radioattività somministrata al paziente con un calibratore di dose adeguatamente calibrato prima e dopo la somministrazione di Pluvicto.

Metodi di somministrazione per via endovenosa

Istruzioni per il metodo con siringa (con o senza pompa per siringa)
- Dopo aver disinfettato il tappo del flaconcino, prelevare un volume appropriato di soluzione di Pluvicto per somministrare la radioattività desiderata utilizzando una siringa monouso dotata di apposita schermatura e di un ago sterile monouso.
- Somministrare Pluvicto al paziente mediante iniezione endovenosa lenta in circa 1-10 minuti (con una pompa per siringa o manualmente senza una pompa per siringa) tramite un catetere endovenoso pre-riempito con soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e utilizzato esclusivamente per la somministrazione di Pluvicto al paziente.
- Una volta somministrata la radioattività desiderata di Pluvicto al paziente, eseguire un lavaggio endovenoso con ≥10 mL di soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) attraverso il catetere endovenoso.

Istruzioni per il metodo per gravità (con o senza pompa per infusione)
- Inserire un ago da 2,5 cm, 20 gauge (ago corto) nel flaconcino di Pluvicto e collegarlo tramite un catetere a 500 mL di soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (utilizzata per trasportare la soluzione di Pluvicto durante l'infusione). Assicurarsi che l'ago corto non tocchi la soluzione di Pluvicto nel flaconcino e non collegare l'ago corto direttamente al paziente. Evitare che la soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) entri nel flaconcino di Pluvicto prima dell'inizio dell'infusione di Pluvicto e non iniettare la soluzione di Pluvicto direttamente nella soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Inserire un secondo ago di 9 cm, 18 gauge (ago lungo) nel flaconcino di Pluvicto, assicurandosi che l'ago lungo tocchi e sia fissato al fondo del flaconcino di Pluvicto durante l'intera infusione. Collegare l'ago lungo al paziente mediante un catetere endovenoso preriempito con soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e utilizzato esclusivamente per l'infusione di Pluvicto al paziente.
- Utilizzare un morsetto o una pompa per infusione per regolare il flusso della soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) attraverso l'ago corto nel flaconcino di Pluvicto (la soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL [0,9%] che entra nel flaconcino attraverso l'ago corto porterà la soluzione di Pluvicto dal flaconcino al paziente attraverso il catetere endovenoso collegato all'ago lungo in circa 30 minuti).
- Durante l'infusione, assicurarsi che il livello di soluzione nel flaconcino di Pluvicto rimanga costante.
- Scollegare il flaconcino dalla linea dell'ago lungo e interrompere con il morsetto la linea del sodio cloruro una volta che il livello di radioattività è stabile per almeno cinque minuti.
- Proseguire l'infusione al paziente con un lavaggio endovenoso di ≥10 mL di soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) attraverso il catetere endovenoso.

Istruzioni per il metodo con flaconcino (con una pompa peristaltica per infusione)
- Inserire un ago da 2,5 cm, 20 gauge (ago di sfiato corto) nel flaconcino di Pluvicto. Assicurarsi che l'ago corto non tocchi la soluzione di Pluvicto nel flaconcino e non collegare l'ago corto direttamente al paziente o alla pompa peristaltica per infusione.

- Inserire un secondo ago di 9 cm, 18 gauge (ago lungo) nel flaconcino di Pluvicto, assicurandosi che l'ago lungo tocchi e sia fissato al fondo del flaconcino di Pluvicto durante l'intera infusione. Collegare l'ago lungo e una soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) a una valvola con rubinetto a 3 vie attraverso un tubo appropriato.
- Collegare l'uscita della valvola con rubinetto a 3 vie al tubo installato sul lato di ingresso della pompa peristaltica per infusione seguendo le istruzioni del produttore della pompa.
- Pre-riempire la linea aprendo la valvola con rubinetto a 3 vie e pompando la soluzione di Pluvicto attraverso il tubo finché non raggiunge l'uscita della valvola.
- Pre-riempire il catetere endovenoso che sarà collegato al paziente aprendo la valvola con rubinetto a 3 vie verso la soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e pompando la soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) finché non fuoriesce dall'estremità del tubo del catetere.
- Collegare il catetere endovenoso pre-riempito al paziente e impostare la valvola con rubinetto a 3 vie in modo che la soluzione di Pluvicto sia in linea con la pompa peristaltica per infusione.
- Infondere un volume appropriato di soluzione di Pluvicto a circa 25 mL/h per somministrare la radioattività desiderata.
- Una volta somministrata la radioattività di Pluvicto desiderata, fermare la pompa peristaltica per infusione e poi modificare la posizione della valvola con rubinetto a 3 vie in modo che la pompa peristaltica per infusione sia in linea con la soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Riavviare la pompa peristaltica per infusione ed eseguire l'infusione al paziente di un lavaggio endovenoso di ≥10 mL di soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) attraverso il catetere endovenoso.

Controllo di qualità

La soluzione deve essere ispezionata visivamente per rilevare eventuali danni e contaminazioni prima dell'uso e devono essere utilizzate solo soluzioni limpide prive di particelle visibili. L'ispezione visiva della soluzione deve essere eseguita sotto schermatura protettiva a scopo di radioprotezione. Il flaconcino non deve essere aperto.

Se in un qualsiasi momento nella preparazione di questo medicinale l'integrità del contenitore di piombo o del flaconcino risulta compromessa, non deve essere utilizzato.

La quantità di radioattività nel flaconcino deve essere misurata prima della somministrazione utilizzando un adeguato sistema di calibrazione della radioattività al fine di confermare che la quantità effettiva di radioattività da somministrare sia uguale alla quantità programmata al momento della somministrazione.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione di Pluvicto il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ciascuno Stato Membro deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato della guida per il paziente, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

La guida per il paziente ha lo scopo di ridurre il rischio di esposizione accidentale alle radiazioni.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ciascuno Stato Membro dove Pluvicto è commercializzato, i pazienti abbiano accesso alla guida per il paziente.

La guida per il paziente di Pluvicto contiene i seguenti elementi chiave:
- Cos'è Pluvicto e come funziona
- Descrizione della guida ai rischi su:
    - Idratazione
    - Contatti stretti
    - Personale di assistenza
    - Attività sessuale e contraccezione
    - Uso dei servizi igienici
    - Doccia e lavanderia
    - Smaltimento dei rifiuti

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE SCHERMATO IN PIOMBO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pluvicto 1 000 MBq/Ml soluzione iniettabile o per infusione
lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL di soluzione contiene 1 000 MBq di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan all'ora di calibrazione.
Attività volumetrica all'ora di calibrazione: 1 000 MBq/mL - {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico, sodio acetato, acido gentisico, sodio ascorbato, acido pentetico, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

1 flaconcino monodose

Flaconcino n.: {X}
Volume: {Y} mL
Attività all'ora di somministrazione: {Z} MBq – {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.
Conservare nella confezione originale per la protezione anti-radiazioni ionizzanti (schermatura di piombo).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1703/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pluvicto 1 000 MBq/mL soluzione iniettabile o per infusione
lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Flaconcino monodose

3. DATA DI SCADENZA

EXP: {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino n.: {X}
Volume: {Y} mL
Attività volumetrica all'ora di calibrazione: 1 000 MBq/mL – {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}
Attività all'ora di somministrazione: {Z} MBq – {GG/MM/AAAA hh:mm UTC}

6. ALTRO

Produttore
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
Spagna

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Pluvicto 1 000 MBq/mL soluzione iniettabile o per infusione
lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico di medicina nucleare che supervisionerà la procedura.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico di medicina nucleare. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Pluvicto e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Pluvicto
3. Come usare Pluvicto
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pluvicto
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Pluvicto e a cosa serve

Cos'è Pluvicto
Pluvicto contiene lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan. Questo medicinale è un radiofarmaco esclusivamente per uso terapeutico.

A cosa serve Pluvicto
Pluvicto viene utilizzato per trattare adulti con carcinoma prostatico progressivo resistente alla castrazione che si è diffuso ad altre parti del corpo (metastatico) e che è già stato trattato con altri trattamenti antitumorali. Il carcinoma prostatico resistente alla castrazione è un cancro della prostata (una ghiandola del sistema riproduttivo maschile) che non risponde al trattamento che riduce gli ormoni maschili. Pluvicto viene utilizzato se le cellule del carcinoma prostatico hanno sulla loro superficie una proteina chiamata antigene di membrana specifico della prostata (prostate-specific membrane antigen, PSMA).

Come funziona Pluvicto
Pluvicto si lega al PSMA che si trova sulla superficie delle cellule tumorali della prostata. Una volta legato, la sostanza radioattiva in Pluvicto, lutezio-177, emette radiazioni che provocano la morte delle cellule tumorali della prostata.

Il medico eseguirà degli esami per vedere se sulla superficie delle cellule tumorali è presente il PSMA. È più probabile che il cancro risponda al trattamento con Pluvicto se il risultato dell'esame è positivo.

L'uso di Pluvicto comporta l'esposizione a piccole dosi di radioattività. Il suo medico e il medico di medicina nucleare hanno ritenuto che il beneficio clinico proveniente dalla procedura con il radiofarmaco superi il rischio dovuto alle radiazioni.

Se ha domande sull'azione di Pluvicto o sul motivo per cui questo medicinale le è stato prescritto, si rivolga al medico di medicina nucleare.

2. Cosa deve sapere prima di usare Pluvicto

Segua attentamente tutte le istruzioni fornite dal medico di medicina nucleare. Queste possono differire dalle informazioni generali contenute in questo foglio illustrativo.

Pluvicto non deve essere usato
- se è allergico a lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Se qualcuna di queste condizioni la riguarda, informi il medico di medicina nucleare prima di ricevere Pluvicto:
- se ha bassi livelli di alcuni tipi di cellule nel sangue (globuli rossi, globuli bianchi, neutrofili, piastrine)
- se manifesta o ha manifestato stanchezza, debolezza, pallore della pelle, respiro affannoso, sanguinamento o lividi più frequenti del normale o sanguinamento più persistente del normale, o infezioni frequenti con segni come febbre, brividi, mal di gola o ulcere della bocca (possibili segni di mielosoppressione [una condizione in cui il midollo osseo non produce abbastanza cellule del sangue])
- se ha o ha avuto problemi renali
- se ha o ha avuto qualsiasi altro tipo di cancro o trattamento antitumorale, in quanto Pluvicto contribuisce alla sua esposizione alle radiazioni complessiva cumulativa a lungo termine

Prima che le venga somministrato Pluvicto deve:
- bere molta acqua in modo da rimanere idratato e urinare il più spesso possibile durante le prime ore dopo la somministrazione

Bambini e adolescenti
La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non sono disponibili dati in questa fascia di età.

Gravidanza, allattamento e fertilità
L'uso di Pluvicto non è indicato nelle donne.

Prima di ricevere Pluvicto, informi il medico di medicina nucleare se è sessualmente attivo poiché tutti i radiofarmaci, incluso Pluvicto, possono potenzialmente causare danni al feto.

Fertilità
Pluvicto può causare infertilità. Chieda al medico di medicina nucleare come ciò può influire su di lei, soprattutto se sta pianificando di avere figli in futuro. Può aver bisogno di chiedere consiglio sulla conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento.

Contraccezione negli uomini
- Deve evitare l'attività sessuale per 7 giorni dopo la somministrazione di Pluvicto
- Non deve procreare e deve usare un preservativo durante i rapporti sessuali nel corso del trattamento con Pluvicto e per 14 settimane dopo l'ultima dose.
- Informi immediatamente il medico di medicina nucleare se concepisce un figlio in qualsiasi momento durante questo periodo di tempo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che Pluvicto influisca sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

Pluvicto contiene sodio
Questo medicinale contiene fino a 88,75 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni flaconcino. Questo equivale al 4,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare Pluvicto

Vi sono leggi rigorose sull'uso, la manipolazione e lo smaltimento dei radiofarmaci. Pluvicto sarà utilizzato solo in speciali aree controllate. Questo radiofarmaco sarà manipolato e somministrato solo da personale preparato e qualificato ad utilizzarlo in modo sicuro. Queste persone presteranno particolare attenzione all'uso sicuro di questo radiofarmaco e la terranno informata sulle procedure adottate.

Quanto Pluvicto viene somministrato
Il regime di trattamento raccomandato di Pluvicto è di 7 400 MBq (megabecquerel, unità di misura per indicare la radioattività), che viene somministrato all'incirca ogni 6 settimane per un totale di 6 dosi.

Somministrazione di Pluvicto e conduzione della procedura
Pluvicto viene somministrato direttamente in vena.

Durata della procedura
Il medico di medicina nucleare la informerà sulla durata abituale della procedura.

Se ha domande sulla durata del trattamento con Pluvicto, si rivolga al medico di medicina nucleare.

Monitoraggio del trattamento
Il medico di medicina nucleare eseguirà esami del sangue prima e durante il trattamento per controllare le sue condizioni e rilevare eventuali effetti indesiderati il prima possibile. In base ai risultati, il medico di medicina nucleare può decidere di ritardare, cambiare o interrompere il trattamento con Pluvicto, se necessario.

Dopo la somministrazione di Pluvicto, deve:
- bere molta acqua per 2 giorni in modo da rimanere idratato e urinare il più spesso possibile per eliminare il radiofarmaco dall'organismo

Poiché questo medicinale è radioattivo, per minimizzare l'esposizione di altri alle radiazioni, dovrà attenersi alle istruzioni descritte qui di seguito, se non diversamente indicato dal medico di medicina nucleare.

<u>Contatti con altri membri del nucleo familiare, bambini e/o donne in gravidanza</u>
- Limitare il contatto ravvicinato (meno di 1 metro) con:
  - altri membri del nucleo familiare per 2 giorni
  - bambini e donne in gravidanza per 7 giorni
- Dormire in una camera da letto separata da:
  - altri membri del nucleo familiare per 3 giorni
  - bambini per 7 giorni
  - donne in gravidanza per 15 giorni
- Evitare l'attività sessuale per 7 giorni.
- Non procreare e usare il preservativo durante i rapporti sessuali nel corso del trattamento con Pluvicto e per 14 settimane dopo l'ultima dose.

<u>Uso dei servizi igienici</u>
Prendere speciali precauzioni per evitare la contaminazione per 2 giorni dopo la somministrazione:
- Deve sempre sedersi quando usa il water.
- È essenziale utilizzare la carta igienica ogni volta che usa il water.
- Lavarsi sempre bene le mani dopo aver usato il water.

- Eliminare con lo scarico del water tutte le salviette e/o la carta igienica immediatamente dopo l'uso.
- Eliminare con lo scarico del water tutti i fazzolettini o altri materiali contenenti residui di provenienza corporea, come sangue, urina e feci. I materiali che non possono essere gettati nel water, come bende, devono essere collocati in sacchetti di plastica separati per lo smaltimento dei rifiuti (secondo le "Raccomandazioni per lo smaltimento dei rifiuti" riportate più avanti).
- Qualsiasi attrezzatura medica speciale che potrebbe essere contaminata dai fluidi corporei (ad esempio sacche per cateteri, sacche per colostomia, padelle, linee di irrigazione) deve essere svuotata immediatamente nel water e poi pulita.

Doccia e lavanderia
- Fare una doccia ogni giorno per almeno 7 giorni dopo la somministrazione.
- Lavare biancheria intima, pigiami, lenzuola e tutti gli indumenti entrati in contatto con sudore, sangue o urina, separatamente dalla biancheria degli altri famigliari, utilizzando un ciclo di lavaggio standard. Non è necessario utilizzare candeggina e cicli di risciacquo extra.

Personale di assistenza
Per 2-3 giorni dopo la somministrazione:
- Le persone confinate al letto o con mobilità ridotta vengono generalmente aiutate da personale di assistenza. Si raccomanda che quando si presta assistenza in bagno, il personale di assistenza indossi guanti monouso.
- Il personale di assistenza che pulisce vomito, sangue, urina o feci deve indossare guanti di plastica che devono essere poi smaltiti in un sacchetto di plastica separato per lo smaltimento dei rifiuti (secondo le "Raccomandazioni per lo smaltimento dei rifiuti" riportate qui sotto).

Raccomandazioni per lo smaltimento dei rifiuti
- Tutti i materiali da gettare via devono essere eliminati in un sacchetto di plastica separato per lo smaltimento dei rifiuti da utilizzare solo per questo scopo.
- Tenere i sacchetti di plastica per lo smaltimento dei rifiuti separati dagli altri rifiuti domestici e lontani da bambini e animali.
- Un membro del personale ospedaliero le dirà come e quando eliminare questi sacchetti per lo smaltimento dei rifiuti.

Ricovero in ospedale e gestione delle situazioni di emergenza
- Se per qualsiasi motivo necessita di assistenza medica di emergenza o viene ricoverato in modo imprevisto in ospedale durante i primi 7 giorni dopo la somministrazione, deve informare gli operatori sanitari del nome, data e dosaggio del trattamento con il radiofarmaco.

Altre precauzioni
- Il medico di medicina nucleare la informerà se deve adottare qualsiasi altra precauzione speciale dopo aver ricevuto questo medicinale. In caso di domande, contatti il medico di medicina nucleare.

Se le è stato somministrato più Pluvicto del dovuto
Un sovradosaggio è improbabile perchè riceverà Pluvicto solo in dosi che sono controllate con precisione dal medico di medicina nucleare responsabile della procedura. Tuttavia, in caso di sovradosaggio, riceverà il trattamento appropriato.

Se dimentica di ricevere Pluvicto
Se salta un appuntamento per ricevere Pluvicto, contatti il medico di medicina nucleare il prima possibile per riprogrammarlo.

Se ha ulteriori domande sull'uso di Pluvicto, si rivolga al medico di medicina nucleare responsabile della procedura.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi
Nel caso manifestasse qualsiasi effetto indesiderato grave, **informi immediatamente il medico di medicina nucleare.**

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- stanchezza, debolezza, pelle pallida o respiro affannoso (possibili segni di bassi livelli di globuli rossi [*anemia*])
- sanguinamento o lividi più frequenti del solito o sanguinamento più persistente del normale (possibili segni di bassi livelli di piastrine [*trombocitopenia*]
- frequenti infezioni con segni quali febbre, mal di gola o ulcere della bocca (possibili segni di bassi livelli di cellule bianche del sangue [*leucopenia, linfopenia*])

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- emissione di urina meno frequente del normale o in quantità molto minori rispetto al normale (possibili segni di problemi renali [*danno renale acuto*])
- stanchezza, debolezza, pelle pallida, respiro affannoso, sanguinamento o lividi più frequenti del solito o sanguinamento più persistente del normale o frequenti infezioni con segni quali febbre, brividi, mal di gola o ulcere della bocca (possibili segni di bassi livelli di cellule del sangue [*pancitopenia*])

Altri possibili effetti indesiderati
Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito. Se questi effetti indesiderati diventano gravi, informi il medico di medicina nucleare.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- stanchezza (*affaticamento*)
- bocca secca
- nausea
- perdita dell'appetito
- cambiamenti nei movimenti intestinali (stipsi o diarrea)
- vomito
- minzione frequente con dolore o sensazione di bruciore (*infezione delle vie urinarie*)
- dolore addominale
- perdita di peso

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- mani, caviglie o piedi gonfi (*edema periferico*)
- capogiro
- mal di testa
- alterazione del senso del gusto (*disgeusia*)
- febbre (*piressia*)
- occhi secchi
- capogiro, con sensazione di giramento (*vertigine*)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico di medicina nucleare. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Pluvicto

Non dovrà conservare questo medicinale. Questo medicinale è conservato sotto la responsabilità dello specialista in locali idonei. La conservazione dei radiofarmaci avverrà in conformità alle normative nazionali in materia di prodotti radioattivi.

Le informazioni seguenti sono destinate solo allo specialista:
- Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non congelare.
- Conservare nella confezione originale per la protezione anti-radiazioni ionizzanti (schermatura di piombo).
- Pluvicto non deve essere utilizzato dopo la data e l'ora di scadenza riportate sulle etichette del contenitore schermato in piombo e del flaconcino dopo Scad.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Pluvicto
- Il principio attivo é lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan. 1 mL di soluzione contiene 1 000 MBq di lutezio (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan alla data e ora di calibrazione.
- Gli altri componenti sono: acido acetico, sodio acetato, acido gentisico, sodio ascorbato, acido pentetico, acqua per preparazioni iniettabili (vedere "Pluvicto contiene sodio" nel paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Pluvicto e contenuto della confezione
Pluvicto é una soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla, fornita in un flaconcino di vetro di tipo I, trasparente, incolore, chiuso con un tappo di gomma bromobutilica e sigillo in alluminio. Ciascun flaconcino contiene un volume di soluzione che può variare da 7,5 mL a 12,5 mL corrispondente a una radioattività di 7 400 MBq ±10% alla data e all'ora della somministrazione. Il flaconcino è chiuso in un contenitore di piombo per la schermatura protettiva.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
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
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

Danmark
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

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

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) completo di Pluvicto viene fornito come documento separato nella confezione del medicinale, con l'obiettivo di fornire agli operatori sanitari informazioni scientifiche e pratiche aggiuntive per la somministrazione e l'utilizzo di questo radiofarmaco.

Fare riferimento al RCP.