

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pluvicto 1.000 MBq/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 1.000 MBq lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan op de datum en het tijdstip van kalibratie.

De totale hoeveelheid radioactiviteit per injectieflacon voor eenmalig gebruik is $7.400 \text{ MBq} \pm 10\%$ op de datum en het tijdstip van de toediening. Gezien de vaste volumetrische activiteit van 1.000 MBq/ml op de datum en het tijdstip van kalibratie, kan het volume van de oplossing in de injectieflacon variëren van 7,5 ml tot 12,5 ml om de vereiste hoeveelheid radioactiviteit op de datum en het tijdstip van de toediening te verschaffen.

Fysische eigenschappen

Lutetium-177 vervalst tot stabiel hafnium-177 met een fysische halfwaardetijd van 6,647 dagen door emissie van bèta-min-straling met een maximale energie van 0,498 MeV (79%) en fotonstraling (γ) van 0,208 MeV (11%) en 0,113 MeV (6,4%).

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat maximaal 0,312 mmol (7,1 mg) natrium. Elke injectieflacon bevat maximaal 88,75 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, pH: 4,5 tot 7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pluvicto in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) met of zonder androgeenreceptor (AR) pathway-inhibitie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) die behandeld zijn met AR pathway-inhibitie en met op taxaan gebaseerde chemotherapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Belangrijke veiligheidsinstructies

Pluvicto mag uitsluitend worden toegediend door personen die bevoegd zijn om radiofarmaca te hanteren in aangewezen klinische omgevingen (zie rubriek 6.6) en na evaluatie van de patiënt door een gekwalificeerde arts.

Radiofarmaca, waaronder Pluvicto, moeten worden gebruikt door of onder toezicht van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die door specifieke scholing en ervaring gekwalificeerd zijn om radiofarmaca op veilige wijze te gebruiken en te hanteren en van wie scholing en ervaring zijn goedgekeurd door de bevoegde overheidsinstantie die belast is met de uitgifte van vergunningen voor het gebruik van radiofarmaca.

Patiëntidentificatie

Patiënten dienen voor behandeling geïdentificeerd te worden door middel van PSMA-beeldvorming.

Dosering

Het aanbevolen behandelingschema voor Pluvicto is 7.400 MBq intraveneus iedere 6 weken (± 1 week) met een maximaal totaal aantal van 6 doses, tenzij er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit is.

Medische castratie met een ‘gonadotropin-releasing hormone’ (GnRH)-analoog moet voortgezet worden tijdens de behandeling bij patiënten die niet chirurgisch gecastreerd zijn.

Monitoren van de behandeling

Vóór en tijdens de behandeling met Pluvicto dienen laboratoriumtesten te worden uitgevoerd. Het is mogelijk dat de dosering op basis van de testresultaten moet worden gewijzigd (zie tabel 1).

- Hematologie (hemoglobine, aantal witte bloedcellen, absoluut aantal neutrofielen, aantal bloedplaatjes)
- Nierfunctie (serumcreatinine, berekende creatinineklaring [CL_{cr}])
- Leverfunctie (alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, alkalische fosfatase, bloedserymalbumine, totaal bloedsbilirubine)

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

De aanbevolen aanpassingen van de Pluvicto-dosis vanwege bijwerkingen staan vermeld in tabel 1. Voor de behandeling van ernstige of onverdraagbare bijwerkingen kan tijdelijke onderbreking van de toediening (verlenging van het toedieningsinterval met 4 weken, van 6 weken tot 10 weken), verlaging van de dosis of definitieve stopzetting van de behandeling met Pluvicto nodig zijn. Als een onderbreking van de behandeling vanwege een bijwerking langer dan 4 weken aanhoudt, moet de behandeling met Pluvicto worden stopgezet. De dosis van Pluvicto mag eenmaal met 20% worden verlaagd; de dosis mag niet opnieuw verhoogd worden. Als een patiënt nog meer bijwerkingen krijgt waarvoor een aanvullende dosisverlaging nodig zou zijn, moet de behandeling met Pluvicto worden stopgezet.

Tabel 1 Aanbevolen dosisaanpassingen van Pluvicto bij het optreden van bijwerkingen

Bijwerking	Ernst ^a	Dosisaanpassing
Droge mond	Graad 3	Verlaag Pluvicto-dosis met 20%.
Gastro-intestinale toxiciteit	Graad ≥ 3 (niet gevoelig voor medische interventie)	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 2 of uitgangswaarde. Verlaag Pluvicto-dosis met 20%.
Anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie	Graad 2	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 1 of uitgangswaarde. Behandel zoals passend wordt geacht. Het gebruik van groeifactoren is toegestaan maar moet worden gestaakt zodra verbetering tot graad 1 of uitgangswaarde is bereikt. Het controleren van hematologische waarden (ijzer, B12 en foliumzuur) en het geven van supplementen wordt aanbevolen. Transfusies kunnen worden toegediend wanneer dit klinisch aangewezen is.
	Graad ≥ 3	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 1 of uitgangswaarde. Verlaag Pluvicto-dosis met 20%.
Niertoxiciteit	Gedefinieerd als: • Bevestigde toename serumcreatinine (graad ≥ 2) • Bevestigde CLcr < 50 ml/min; bereken m.b.v. Cockcroft-Gault met het werkelijke lichaamsgewicht	Onderbreek Pluvicto tot verbetering.
	Gedefinieerd als: • Bevestigde toename van $\geq 40\%$ t.o.v. uitgangswaarde van serumcreatinine - en • Bevestigde afname van $> 40\%$ t.o.v. uitgangswaarde van CLcr; bereken m.b.v. Cockcroft-Gault met het werkelijke lichaamsgewicht	Onderbreek Pluvicto tot verbetering of terugkeer naar de uitgangswaarde. Verlaag Pluvicto-dosis met 20%.
	Terugkerende niertoxiciteit (graad ≥ 3)	Staak Pluvicto definitief.
Ruggenmergcompressie	Alle	Onderbreek Pluvicto tot de compressie adequaat is behandeld, eventuele neurologische sequelae zijn gestabiliseerd en de ECOG-prestatiestatus is gestabiliseerd.
Fractuur in gewichtdragende botten	Alle	Onderbreek Pluvicto tot de fractuur op adequate wijze is gestabiliseerd/behandeld en de ECOG-prestatiestatus is gestabiliseerd.

Vermoeidheid	Graad ≥ 3	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 2 of uitgangswaarde.
Elektrolytafwijking of metabole anomalie	Graad ≥ 2	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 1 of uitgangswaarde.
Niet-hematologische toxiciteit (klinisch significant, niet anders vermeld)	Graad ≥ 2	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 1 of uitgangswaarde.
ASAT of ALAT verhoogd	ASAT of ALAT > 5 maal ULN bij afwezigheid van levermetastasen	Staak Pluvicto definitief.
Afkortingen: CLcr = creatinineklaring; ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; ASAT = aspartaataminotransferase; ALAT = alanineaminotransferase; ULN = <i>upper limit of normal</i> (bovengrens van de normaalwaarde). Gradering volgens de laatste <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE). ^a Dezelfde drempelwaarden zijn ook van toepassing op de uitgangswaarden op het moment dat de behandeling met Pluvicto wordt gestart.		

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten van 65 jaar of ouder.

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis met uitgangswaarde van CLcr ≥ 50 ml/min volgens Cockcroft-Gault. Behandeling met Pluvicto wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis met uitgangswaarde van CLcr < 50 ml/min of een terminale nierziekte, aangezien het farmacokinetisch profiel en de veiligheid van Pluvicto bij deze patiënten niet zijn onderzocht (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een leverfunctiestoornis. Pluvicto werd niet onderzocht in patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Pluvicto bij pediatrische patiënten voor de indicatie van behandeling van prostaatkanker waarbij sprake is van PSMA-expressie.

Wijze van toediening

Pluvicto is een gebruiksklare oplossing voor injectie/infusie, uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor de toediening

De aanbevolen dosis Pluvicto kan intraveneus worden toegediend als een injectie met een wegwerpspuit voorzien van een spuitbescherming (met of zonder een injectiepomp) of als een infusie met behulp van de zwaartekrachtmethode (met of zonder een infuuspomp) of als een infusie met behulp van de injectieflacon (met een peristaltische infuuspomp).

Een verlaagde dosis Pluvicto moet worden toegediend met de injectiespuitmethode (met of zonder een injectiepomp) of met de injectieflaconmethode (met een peristaltische infuuspomp). Het gebruik van de zwaartekrachtmethode voor het toedienen van een verlaagde dosis Pluvicto wordt niet aanbevolen, omdat dit kan leiden tot afgifte van een onjuist volume Pluvicto als de dosis niet wordt aangepast voorafgaand aan de toediening.

Spoel, voorafgaand aan toediening, de uitsluitend voor de toediening van Pluvicto gebruikte intraveneuze katheter door met ≥ 10 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie om de doorgankelijkheid te garanderen en het risico op extravasatie tot een minimum te beperken. Gevallen van extravasatie dienen te worden behandeld volgens de richtlijnen van de

instelling. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat ze vóór en na toediening van Pluvicto goed gehydrateerd moeten blijven en regelmatig moeten plassen (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over de wijze van bereiding en intraveneuze methoden van toediening, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om het vereiste therapeutische effect te bereiken.

Risico van stralingsblootstelling

Pluvicto draagt bij aan de totale cumulatieve langetermijnblootstelling van een patiënt aan straling. Cumulatieve langetermijnblootstelling aan straling wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op kanker.

De stralingsblootstelling voor patiënten, medisch personeel en gezinsleden dient tijdens en na behandeling met Pluvicto te worden geminimaliseerd op een wijze die strookt met de goede werkwijzen van de instelling op het gebied van stralingsveiligheid, patiëntbehandelingsprocedures en instructies voor de patiënt voor opvolging van stralingsbescherming thuis.

Vorbereiding van de patiënt

Patiënten moeten worden aangespoord om meer te drinken en moeten worden gestimuleerd om zo vaak mogelijk te plassen om de straling in de blaas te verminderen, vooral na hoge stralingsactiviteit, bijv. bij radionuclidetherapie.

Na de procedure

Voordat de patiënt wordt ontslagen, dient de nucleair geneeskundige of de zorgverlener uitleg te geven over de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen radioactieve straling die de patiënt in acht moet nemen om de blootstelling aan straling voor anderen tot een minimum te beperken.

Na iedere toediening van Pluvicto kunnen de volgende algemene aanbevelingen aan patiënten in overweging genomen worden, samen met de nationale, lokale en institutionele procedures en regelgeving.

- Nauw contact (op minder dan 1 meter afstand) met anderen in hun gezin beperken gedurende 2 dagen, en met kinderen en zwangere vrouwen gedurende 7 dagen.
- Zich gedurende 7 dagen onthouden van seksuele activiteit.
- In een aparte slaapkamer slapen, afgezonderd van andere gezinsleden gedurende 3 dagen, afgezonderd van kinderen gedurende 7 dagen en afgezonderd van zwangere vrouwen gedurende 15 dagen.

Myelosuppressie

In het VISION-onderzoek kwam myelosuppressie, inclusief fatale gevallen, vaker voor bij patiënten die Pluvicto plus zorg volgens de beste standaard (BSoc, *best standard of care*) kregen in vergelijking met patiënten die alleen BSoc kregen (zie rubriek 4.8).

Hematologische laboratoriumtesten, waaronder hemoglobine, aantal witte bloedcellen, absoluut aantal neutrofielen en aantal bloedplaatjes, dienen vóór en tijdens de behandeling met Pluvicto te worden uitgevoerd. Pluvicto moet onderbroken, in dosis verlaagd of definitief gestaakt worden en de patiënten moeten klinisch behandeld worden op een passende wijze gelet op de ernst van de myelosuppressie (zie rubriek 4.2).

Niertoxiciteit

In het VISION-onderzoek kwam niertoxiciteit vaker voor bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen in vergelijking met patiënten die alleen BSoC kregen (zie rubriek 4.8).

Vóór en na toediening van Pluvicto moeten patiënten worden aangespoord om meer te drinken en moeten ze worden gestimuleerd om zo vaak mogelijk te plassen, vooral na hoge stralingsactiviteit, bijv. bij radionuclidetherapie. Laboratoriumonderzoeken naar de nierfunctie, waaronder serumcreatinine en berekende CLcr, dienen vóór en tijdens de behandeling met Pluvicto te worden uitgevoerd. Pluvicto moet onderbroken, in dosis verlaagd of definitief gestaakt worden afhankelijk van de ernst van de niertoxiciteit (zie rubriek 4.2).

Nier-/leverfunctiestoornis

De baten-risicoverhouding dient voor deze patiënten zorgvuldig overwogen te worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

De blootstelling (AUC) aan lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan neemt naar verwachting toe met de ernst van de nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis lopen mogelijk een groter risico op toxiciteit. Nierfunctie en bijwerkingen dienen frequent te worden gemonitord bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Behandeling met Pluvicto wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis met uitgangswaarde van CLcr < 50 ml/min of een terminale nierziekte.

Vruchtbaarheid

Straling van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan heeft mogelijk toxische effecten op de gonaden en spermatogenese bij mannen. De aanbevolen cumulatieve dosis van 44.400 MBq Pluvicto resulteert in een geabsorbeerde stralingsdosis voor de testes binnen het bereik waarbinnen Pluvicto mogelijk onvruchtbaarheid veroorzaakt. Als de patiënt na de behandeling kinderen wenst te krijgen, wordt genetisch advies aanbevolen. Voorafgaand aan de behandeling kan het invriezen van sperma als optie voor mannelijke patiënten worden besproken (zie rubriek 4.6).

Anticonceptie bij mannen

Mannelijke patiënten worden geadviseerd dat ze geen kind mogen verwekken en tijdens geslachtsgemeenschap een condoom moeten gebruiken gedurende de periode van behandeling met Pluvicto en gedurende 14 weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Bijzondere waarschuwingen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat maximaal 3,9 mmol (88,75 mg) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 4,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Voor voorzorgsmaatregelen in verband met risico's voor het milieu, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen

Vanwege mogelijke effecten op de spermatogenese geassocieerd met straling van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan, wordt mannelijke patiënten geadviseerd geen kind te verwekken en tijdens geslachtsgemeenschap een condoom te gebruiken gedurende de periode van behandeling met Pluvicto en gedurende 14 weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Pluvicto is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen. Er is geen dieronderzoek met lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan uitgevoerd om de effecten ervan op de vrouwelijke voortplanting en de embryo-foetale ontwikkeling te onderzoeken. Alle radiofarmaca, inclusief Pluvicto, kunnen echter schade aan de foetus veroorzaken wanneer ze worden toegediend aan een zwangere vrouw.

Borstvoeding

Pluvicto is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de aanwezigheid van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan in de moedermelk, noch over de effecten ervan op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen of op de melkproductie.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de effecten van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan op de vruchtbaarheid vast te stellen. Straling van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan heeft mogelijk toxische effecten op de gonaden en spermatogenese bij mannen. De aanbevolen cumulatieve dosis van 44.400 MBq Pluvicto resulteert in een geabsorbeerde stralingsdosis voor de testes binnen het bereik waarbinnen Pluvicto mogelijk onvruchtbaarheid veroorzaakt. Als de patiënt na de behandeling kinderen wenst te krijgen, wordt genetisch advies aanbevolen. Voorafgaand aan de behandeling kan het invriezen van sperma als optie voor mannelijke patiënten worden besproken (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pluvicto kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tenzij anders vermeld, is de frequentie van de vermelde bijwerkingen gebaseerd op gegevens van het VISION-onderzoek waarin 529 patiënten ten minste één dosis van 7.400 MBq kregen (het mediane aantal doses bedroeg vijf).

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn: vermoeidheid (43,1%), droge mond (39,3%), nausea (35,3%), anemie (31,8%), verminderde eetlust (21,2%) en constipatie (20,2%). De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3 tot 4 zijn: anemie (12,9%), trombocytopenie (7,9%), lymfopenie (7,8%) en vermoeidheid (5,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen (tabel 2) staan vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie, met de vaakst voorkomende bijwerkingen eerst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende internationale afspraak (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2 Bijwerkingen die in een hogere incidentie optraden bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen in vergelijking met alleen BSoC in VISION^a

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie categorie	Alle graden n (%)	Graad 3 tot 4 ^b n (%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeër vaak	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombocytopenie	Zeër vaak	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenie ^c	Zeër vaak	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymfopenie	Zeër vaak	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancytopenie ^d	Vaak	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid	Vaak	44 (8,3)	5 (0,9)
Hoofdpijn	Vaak	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgeusie ^e	Vaak	37 (7,0)	0 (0,0)
Oogaandoeningen			
Droog oog	Vaak	16 (3,0)	0 (0,0)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
Vertigo	Vaak	11 (2,1)	0 (0,0)
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Droge mond ^f	Zeër vaak	208 (39,3)	0 (0,0)
Nausea	Zeër vaak	187 (35,3)	7 (1,3)
Constipatie	Zeër vaak	107 (20,2)	6 (1,1)
Braken ^g	Zeër vaak	101 (19,1)	5 (0,9)
Diarree	Zeër vaak	100 (18,9)	4 (0,8)
Buikpijn ^h	Zeër vaak	59 (11,2)	6 (1,1)
Nier- en urinewegaandoeningen			
Urineweginfectie ⁱ	Zeër vaak	61 (11,5)	20 (3,8)
Acuut nierletsel ^j	Vaak	45 (8,5)	17 (3,2)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid	Zeër vaak	228 (43,1)	31 (5,9)
Verminderde eetlust	Zeër vaak	112 (21,2)	10 (1,9)
Gewicht verlaagd	Zeër vaak	57 (10,8)	2 (0,4)
Oedeem perifeer ^k	Vaak	52 (9,8)	2 (0,4)
Pyrexie	Vaak	36 (6,8)	2 (0,4)
Afkorting: BSoC = <i>Best Standard of Care</i> (zorg volgens de beste standaard).			
^a <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCAE), versie 5.0.			
^b Omvat uitsluitend bijwerkingen van graad 3 tot 4, met uitzondering van pancytopenie. Pancytopenie van graad 5 (fataal) werd gemeld bij 2 patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen.			
^c Leukopenie omvat leukopenie en neutropenie.			
^d Pancytopenie omvat pancytopenie en bicytopenie.			
^e Dysgeusie omvat dysgeusie en smaakstoornis.			
^f Droge mond omvat droge mond, aptyalisme en droge keel.			
^g Braken omvat braken en braakneiging.			
^h Buikpijn omvat buikpijn, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak, pijn laag in de onderbuik, buikgevoeligheid en gastro-intestinale pijn.			
ⁱ Urineweginfectie omvat urineweginfectie, cystitis en cystitis bacterieel.			
^j Acuut nierletsel omvat bloed creatinine verhoogd, acuut nierletsel, renaal falen en bloed ureum verhoogd.			
^k Oedeem perifeer omvat oedeem perifeer, vochtretentie en vochttopstapeling.			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myelosuppressie

In het VISION-onderzoek kwam myelosuppressie vaker voor bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen in vergelijking met patiënten die alleen BSoC kregen (alle graden/graad ≥ 3): anemie (31,8%/12,9%) versus (13,2%/4,9%); trombocytopenie (17,2%/7,9%) versus (4,4%/1,0%); leukopenie (12,5%/2,5%) versus (2,0%/0,5%); lymfopenie (14,2%/7,8%) versus (3,9%/0,5%); neutropenie (8,5%/3,4%) versus (1,5%/0,5%); pancytopenie (1,5%/1,1%) versus (0%/0%), inclusief twee fatale gevallen van pancytopenie bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen, en bicytopenie (0,2%/0,2%) versus (0%/0%).

Myelosuppressie-bijwerkingen die leidden tot definitieve stopzetting van behandeling bij $\geq 0,5\%$ van de patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen, waren: anemie (2,8%), trombocytopenie (2,8%), leukopenie (1,3%), neutropenie (0,8%) en pancytopenie (0,6%). Myelosuppressie-bijwerkingen die leidden tot onderbrekingen van de toediening/verlagingen van de dosis bij $\geq 0,5\%$ van de patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen, waren: anemie (5,1%/1,3%), trombocytopenie (3,6%/1,9%), leukopenie (1,5%/0,6%) en neutropenie (0,8%/0,6%).

Niertoxiciteit

In het VISION-onderzoek kwam niertoxiciteit vaker voor bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen in vergelijking met patiënten die alleen BSoC kregen (alle graden/graad 3 t/m 4): bloed creatinine verhoogd (5,3%/0,2%) versus (2,4%/0,5%); acuut nierletsel (3,6%/3,0%) versus (3,9%/2,4%); renaal falen (0,2%/0%) versus (0%/0%), en bloed ureum verhoogd (0,2%/0%) versus (0%/0%).

Renale bijwerkingen die leidden tot definitieve stopzetting van behandeling bij $\geq 0,2\%$ van de patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen, waren: bloed creatinine verhoogd (0,2%). Renale bijwerkingen die leidden tot onderbrekingen van de toediening/verlagingen van de dosis bij $\geq 0,2\%$ van de patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen, waren: bloed creatinine verhoogd (0,2%/0,4%) en acuut nierletsel (0,2%/0%).

Tweede primaire maligniteiten

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met inductie van kanker en mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. De stralingsdosis als gevolg van therapeutische blootstelling kan resulteren in een hogere incidentie van kanker en mutaties. In alle gevallen is het noodzakelijk om ervoor te zorgen dat de risico's van de straling kleiner zijn dan die van de ziekte op zich. Aangezien Pluvicto bijdraagt aan de totale langetermijnblootstelling aan straling van de patiënt, wat geassocieerd wordt met een verhoogd risico op kanker (zie rubriek 4.4), is een mogelijk risico op tweede primaire maligniteiten niet uit te sluiten voor radiofarmaca zoals Pluvicto. Ten tijde van de primaire analyse van VISION (afsluitingsdatum 27 januari 2021), werden gevallen gerapporteerd van plaveiselcelcarcinoom (4 patiënten; 0,8%), basaalcelcarcinoom, maligne melanoom en plaveiselcelcarcinoom van de huid (elk 1 patiënt; elk 0,2%) bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van toediening van een overdosis straling met Pluvicto dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis indien mogelijk te worden gereduceerd door de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam te verhogen door middel van frequente mictie of geforceerde diurese en frequent legen van de blaas. Het kan nuttig zijn om de effectieve dosis die werd toegediend te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Therapeutische radiofarmaca, Overige therapeutische radiofarmaca, ATC-code: V10XX05

Werkingsmechanisme

Het werkzame deel van Pluvicto is het radionuclide lutetium-177 dat is gekoppeld aan een kleinmoleculair ligand dat zich richt op en met hoge affiniteit bindt aan PSMA, een transmembraaneiwit dat in hoge mate tot expressie komt bij prostaatkanker, inclusief mCRPC. Na de binding van Pluvicto aan kankercellen met PSMA-expressie, geeft het lutetium-177 via bèta-min verval therapeutische straling aan de doelcel en de omliggende cellen af, en induceert DNA-schade die tot celdood kan leiden.

Farmacodynamische effecten

Niet-gelabeld vipivotide tetraxetan heeft geen farmacodynamische activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

VISION

De werkzaamheid van Pluvicto bij patiënten met progressieve, PSMA-positieve mCRPC werd geëvalueerd in VISION, een gerandomiseerd, multicentrisch, open-label fase III-onderzoek. 831 volwassen patiënten werden (in een verhouding van 2:1) gerandomiseerd naar behandeling met ofwel Pluvicto 7.400 MBq iedere 6 weken met een maximaal totaal aantal van 6 doses plus zorg volgens de beste standaard (BSoC) (N = 551) ofwel alleen BSoC (N = 280). Patiënten die 4 doses Pluvicto kregen, werden opnieuw beoordeeld op aanwijzingen voor respons, tekenen van residuele ziekte en verdraagbaarheid en konden, naar inzicht van de arts, maximaal 2 aanvullende doses krijgen.

Om de castratiestatus te behouden, bleven alle patiënten een GnRH-analoog ontvangen of hadden eerder een bilaterale orchidectomie ondergaan. Geschikte patiënten moesten voldoen aan de volgende vereisten: progressieve, PSMA-positieve mCRPC, een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-prestatiestatus (PS) van 0 tot 2, ten minste één gemetastaseerde laesie aanwezig op computertomografie (CT)-, magnetische resonantie (MRI)- of botscanbeelden en een toereikende nier-, lever- en hematologische functie.

Geschikte patiënten moesten ook ten minste één AR pathway-inhibitor hebben gekregen, zoals abirateronacetaat of enzalutamide, en 1 of 2 voorafgaande op taxaan gebaseerde chemotherapieregimes (met een regime gedefinieerd als een minimale blootstelling aan 2 cycli met een taxaan). Patiënten die met slechts 1 voorafgaand chemotherapieregime op basis van taxaan waren behandeld, kwamen in aanmerking als de patiënt niet bereid was of de arts de patiënt ongeschikt achtte om een tweede regime te ondergaan. Patiënten met instabiele symptomatische metastasen van het centraal zenuwstelsel of met symptomatische of klinisch/radiologisch naderende ruggenmergcompressie kwamen niet in aanmerking voor het onderzoek. Patiënten ondergingen een positronemissietomografie (PET)-scan met gallium (^{68}Ga)-gozetotide om de PSMA-expressie te evalueren in laesies gedefinieerd door ‘*central read criteria*’ (centrale beoordelingscriteria). Geschikte patiënten moesten PSMA-positieve mCRPC hebben, gedefinieerd als ten minste één tumorlaesie met een grotere opname van gallium (^{68}Ga)-gozetotide dan in een normale lever. Patiënten werden uitgesloten als laesies die de groottecriteria op de korte as overschreden (organen ≥ 1 cm, lymfeklieren $\geq 2,5$ cm, botten [weke-delencomponent] ≥ 1 cm) een opname hadden die kleiner was dan of gelijk was aan opname in een normale lever.

Naar inzicht van de arts toegediende BSoC omvatte: ondersteunende maatregelen, waaronder pijnbestrijding, hydratatie, bloedtransfusies, enz.; ketoconazol; bestralingstherapie (waaronder interne

bestraling met zaadjes of externe radiotherapie [waaronder stereotactische radiotherapie van het lichaam en palliatieve externe bestraling]) voor gelokaliseerde prostaatkankerdoelwitten; botgerichte middelen, waaronder zoledroninezuur, denosumab en alle bisfosfonaten; androgeenreducerende middelen, waaronder GnRH-analogen, corticosteroiden en 5-alfa-reductasen; AR pathway-inhibitoren. Uitgesloten van de BSoC waren experimentele middelen, cytotoxische chemotherapie, immunotherapie, andere systemische radio-isotopen en behandeling met halflichaams-radiotherapie.

Patiënten gingen met de gerandomiseerde behandeling door tot bewijs van tumorprogressie (op basis van beoordeling door de onderzoeker volgens de criteria van *Prostate Cancer Working Group 3* [PCWG3]), onaanvaardbare toxiciteit, gebruik van een verboden behandeling, niet-naleving, terugtrekking of gebrek aan klinisch voordeel.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren totale overleving (*overall survival*, OS) en radiografische progressievrije overleving (*radiographic progression-free survival*, rPFS) zoals vastgesteld door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (*blinded independent central review*, BICR) volgens de PCWG3-criteria. Tot de secundaire werkzaamheidseindpunten behoorden het totale responspercentage (*overall response rate*, ORR) zoals vastgesteld door BICR volgens de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1 en de tijd tot het eerste symptomatische skelet-gerelateerde voorval (*symptomatic skeletal event*, SSE) gedefinieerd als de eerste nieuwe symptomatische pathologische botfractuur, ruggenmergcompressie, tumor-gerelateerde orthopedische chirurgische interventie, de noodzaak van bestralingstherapie ter verlichting van botpijn of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. Radiografische beeldvorming ter beoordeling van tumoren (CT met contrastmiddel/MRI beeldvorming en botscan) werd na de eerste dosis gedurende de eerste 24 weken om de 8 weken (± 4 dagen) uitgevoerd (onafhankelijk van dosisuitstel), daarna om de 12 weken (± 4 dagen).

De demografische kenmerken en de ziektekenmerken bij aanvang waren gelijk verdeeld in de behandelarmen. De mediane leeftijd was 71 jaar (spreiding: 40 tot 94 jaar); 86,8% blank; 6,6% zwart of Afro-Amerikaans; 2,4% Aziatisch; 92,4% had ECOG PS0-1; 7,6% had ECOG PS2. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van lactaatdehydrogenase bij aanvang ($LDH \leq 260$ IE/l vs. > 260 IE/l), aanwezigheid van levermetastasen (ja vs. nee), ECOG PS-score (0 of 1 vs. 2) en opname van een AR pathway-inhibitor als onderdeel van BSoC ten tijde van de randomisatie (ja vs. nee). Ten tijde van de randomisatie hadden alle patiënten (100,0%) eerder ten minste één op taxaan gebaseerd chemotherapieregime gekregen en 41,2% van de patiënten twee; 97,1% van de patiënten had docetaxel gekregen en 38,0% van de patiënten had cabazitaxel gekregen. Ten tijde van de randomisatie had 51,3% van de patiënten eerder één AR pathway-inhibitor gekregen, 41,0% van de patiënten had er 2 gekregen en 7,7% van de patiënten had er 3 of meer gekregen. Tijdens de gerandomiseerde behandelingsperiode kreeg 52,6% van de patiënten in de Pluvicto-plus-BSoC-arm en 67,8% van de patiënten in de alleen-BSoC-arm ten minste één AR pathway-inhibitor.

De werkzaamheidsresultaten van VISION zijn weergegeven in tabel 3 en figuur 1 en 2. De eindanalyses van OS en rPFS waren voorval-gedreven en werden uitgevoerd na het optreden van respectievelijk 530 overlijdensgevallen en 347 voorvallen.

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten van het VISION-onderzoek

Werkzaamheidsparameters	Pluvicto plus BsoC	BSoC
Alternatieve primaire werkzaamheidseindpunten		
Totale overleving (OS) ^a	N = 551	N = 280
Overlijdensgevallen, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Mediaan, maanden (95%-BI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Hazardratio (95%-BI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
P-waarde ^d	< 0,001	
Radiografische progressievrije overleving (rPFS) ^{e,f}	N = 385	N = 196
Voorvallen (progressie of overlijden), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Radiografische progressies, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Overlijdensgevallen, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Mediaan, maanden (99,2%-BI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Hazardratio (99,2%-BI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
P-waarde ^d	< 0,001	
Secundaire werkzaamheidseindpunten		
Tijd tot eerste symptomatische skelet-gerelateerde voorval (SSE) ^f	N = 385	N = 196
Voorvallen (SSE of overlijden), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
SSE's, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Overlijdensgevallen, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Mediaan, maanden (95%-BI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Hazardratio (95%-BI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
P-waarde ^g	< 0,001	
Beste totale respons (BOR)		
Patiënten met evalueerbare ziekte bij aanvang	N = 319	N = 120
Complete respons (CR), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Partiële respons (PR) n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Totaal responspercentage (ORR) ^{h,i}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
P-waarde ^j	< 0,001	
Duur van de respons (DOR) ^h		
Mediaan, maanden (95%-BI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC: *Best Standard of Care* (zorg volgens de beste standaard); BI: betrouwbaarheidsinterval; NE: niet evalueerbaar; BICR: *Blinded Independent Central Review* (geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling); PCWG3: *Prostate Cancer Working Group 3*; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (responseevaluatiecriteria bij solide tumoren).

^a Geanalyseerd op basis van *intent-to-treat* (intentie tot behandeling, ITT) bij alle gerandomiseerde patiënten.

^b Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting.

^c Hazardratio gebaseerd op het gestratificeerde Cox PH-model. Hazardratio < 1 is in het voordeel van Pluvicto plus BSoC.

^d Eenzijdige p-waarde van gestratificeerde log-rank test.

^e Middels BICR volgens PCWG3-criteria. De primaire analyse van rPFS omvatte censurering van patiënten die ≥ 2 opeenvolgende gemiste tumorbeoordelingen hadden onmiddellijk voorafgaand aan progressie of overlijden. De resultaten voor rPFS met en zonder censurering voor gemiste beoordelingen waren consistent.

^f Geanalyseerd op basis van ITT bij alle patiënten die werden gerandomiseerd op of na 5 maart 2019, toen maatregelen werden geïmplementeerd om vroegtijdige uitval uit de BSoC-arm te beperken.

^g Tweezijdige p-waarde van gestratificeerde log-rank test.

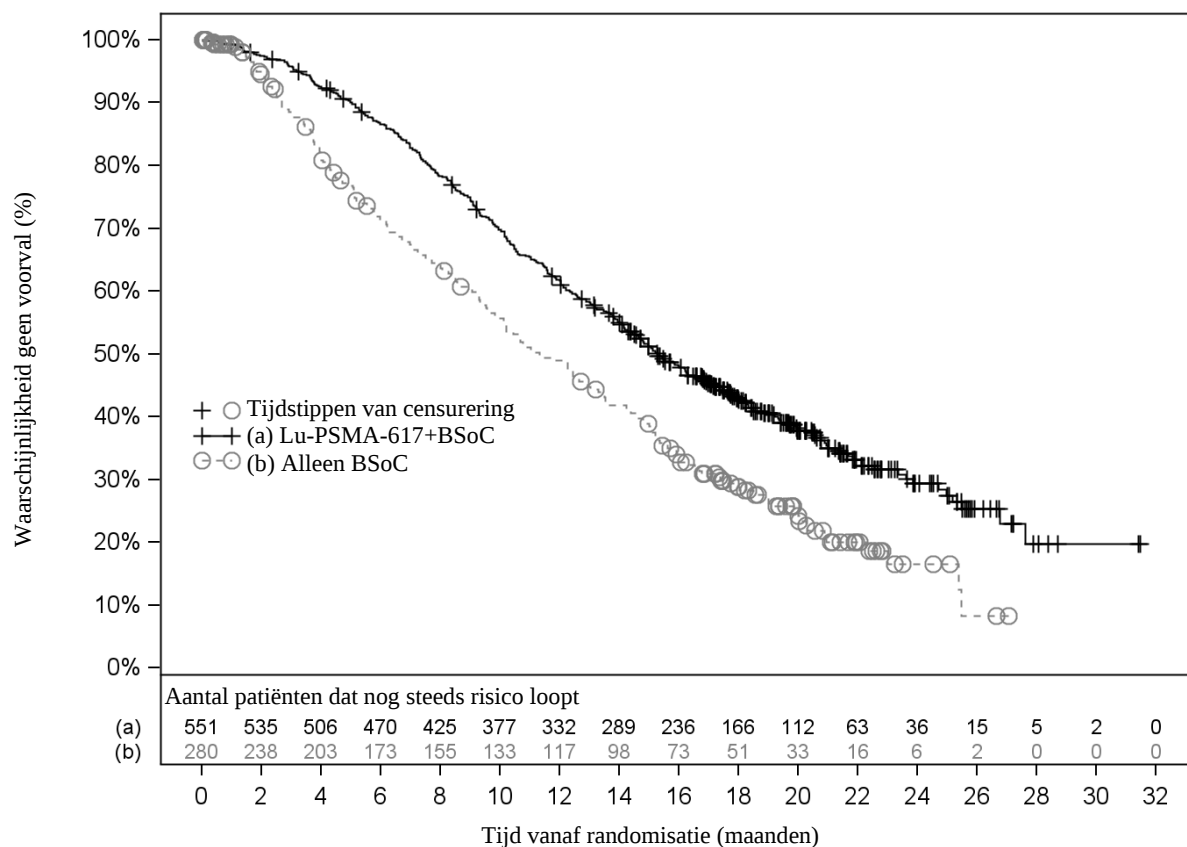
^h Middels BICR conform RECIST v1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Bevestigde respons voor CR en PR.

^j Tweezijdige p-waarde van de gestratificeerde Chi-kwadraattest van Wald.

^k De mediane DOR in de alleen-BSoC-arm was niet betrouwbaar omdat slechts 1 van de 2 patiënten met respons radiografische progressie volgens RECIST v1.1 vertoonde of overleed.

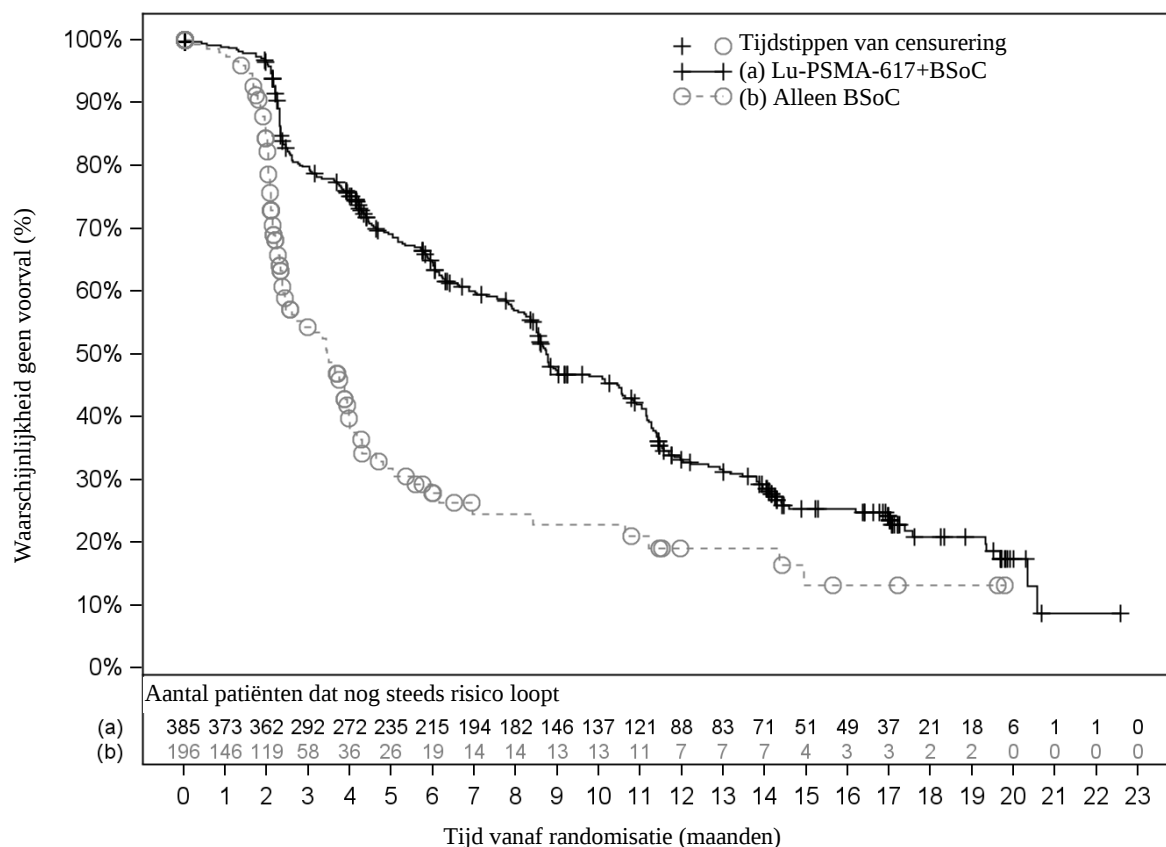
Figuur 1 Kaplan-Meiercurve van OS in het VISION-onderzoek



Gestratificeerde log-rank test en gestratificeerd Cox-model met gebruikmaking van strata conform *Interactive Response Technology* (interactieve respons technologie, IRT) gedefinieerd op basis van LDH-niveau, aanwezigheid van levermetastasen, ECOG-score en opname van een AR pathway-inhibitor in de BSoC ten tijde van de randomisatie.

n/N: Aantal voorvallen/aantal patiënten in de behandelarm.

Figuur 2 Kaplan-Meiercurve van BICR-beoordeelde rPFS in het VISION-onderzoek



Gestratificeerde log-rank test en gestratificeerd Cox-model met gebruikmaking van strata conform IRT gedefinieerd op basis van LDH-niveau, aanwezigheid van levermetastasen, ECOG-score en opname van een AR pathway-inhibitor in de BSoC ten tijde van de randomisatie.
n/N: Aantal voorvallen/aantal patiënten in de behandelarm.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pluvicto in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van prostaatkanker met PSMA-expressie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan is gekarakteriseerd bij 30 patiënten in een deelonderzoek van de fase III-studie VISION.

Absorptie

Pluvicto wordt intraveneus toegediend en is onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

De geometrisch gemiddelde blootstelling van het bloed (oppervlakte onder de curve [AUC_{inf}]) voor lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan bij de aanbevolen dosis is 52,3 ng.u/ml (geometrisch gemiddelde variatiecoëfficiënt [CV] 31,4%). De geometrisch gemiddelde maximale bloedconcentratie (C_{max}) voor lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan is 6,58 ng/ml (CV 43,5%).

Distributie

Het geometrisch gemiddelde distributievolume (V_z) voor lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan is 123 l (CV 78,1%).

Niet-gelabeld vipivotide tetraxetan en niet-radioactief lutetium (^{175}Lu)-vipivotide tetraxetan binden elk voor 60% tot 70% aan humane plasma-eiwitten.

Opname door organen

De biodistributie van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan vertoont een primaire opname in traanklieren, speekselklieren, nieren, urineblaaswand, lever, dunne darm en dikke darm (linker en rechter colon).

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde klaring (CL) voor lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan is 2,04 l/u (CV 31,5%).

Lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden.

Halfwaardetijd

Pluvicto vertoont een bi-exponentiële eliminatie met een geometrisch gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 41,6 uur (CV 68,8%).

Biotransformatie

Lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan ondergaat geen hepatisch of renaal metabolisme.

In vitro evaluatie van mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen

CYP450-enzymen

Vipivotide tetraxetan is geen substraat van cytochroom P450 (CYP450)-enzymen. Het induceert cytochroom P450 (CYP) 1A2, 2B6 of 3A4 niet, en het remt cytochroom P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 of 3A4/5 niet *in vitro*.

Transporteiwitten

Vipivotide tetraxetan is geen substraat van BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 of OCT2, en het is geen remmer van BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 of OCT2 *in vitro*.

Speciale populaties

Effecten van leeftijd en lichaamsgewicht

Er werden geen klinisch significante effecten op de farmacokinetische parameters van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan vastgesteld voor de volgende covariaten die werden beoordeeld bij 30 patiënten in een deelonderzoek van de fase III-studie VISION: leeftijd (mediaan: 67 jaar; spreiding: 52 tot 80 jaar) en lichaamsgewicht (mediaan: 88,8 kg; spreiding: 63,8 tot 143,0 kg).

Nierfunctiestoornis

De blootstelling (AUC) van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan nam toe met 20% bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Nierdosimetrie halfwaardetijd nam ook toe bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie, respectievelijk 51 uur en 37 uur. Patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis kunnen een groter risico op toxiciteit hebben (zie rubriek 4.4). Er

zijn geen farmacokinetische data beschikbaar voor patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis met uitgangswaarde CLcr < 50 ml/min of een terminale nierziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen toxicologische effecten waargenomen bij veiligheidsfarmacologisch onderzoek of onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening bij ratten en minivarkens die een niet-radioactieve formulering met niet-gelabeld vipivotide tetraxetan en lutetium (¹⁷⁵Lu)-vipivotide tetraxetan toegediend kregen, noch bij onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten die niet-gelabeld vipivotide tetraxetan toegediend kregen.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er zijn geen onderzoeken naar mutageniteit en carcinogeniteit op lange termijn uitgevoerd met lutetium (¹⁷⁷Lu)-vipivotide tetraxetan; straling is echter carcinogeen en mutageen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur
Natriumacetaat
Gentisinezuur
Natriumascorbaat
Pentetinezuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 4.2 en 12.

6.3 Houdbaarheid

120 uur (5 dagen) vanaf de datum en het tijdstip van de kalibratie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen ioniserende straling (loden afscherming).

Radiofarmaca dienen te worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze injectieflacon van type I-glas, afgesloten met een stop van broombutylrubber en een aluminium verzegeling.

Elke injectieflacon bevat een volume van de oplossing dat kan variëren van 7,5 ml tot 12,5 ml, wat overeenkomt met een radioactiviteit van 7.400 MBq ± 10% op de datum en het tijdstip van toediening.

De injectieflacon is ter bescherming in een afschermende loodcontainer geplaatst.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, het gebruik, de verplaatsing en verwijdering ervan zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Radiofarmaca moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als op enig moment tijdens de bereiding ervan de loodcontainer of de injectieflacon beschadigd raken.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en bestraling van de operators tot een minimum wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca brengt risico's met zich mee voor andere personen, door externe straling of door besmetting via gemorst(e) urine, braaksel enz. Daarom dienen stralingsbeschermende voorzorgsmaatregelen te worden genomen, conform de nationale regelgeving.

Waarschijnlijk resulteert deze bereiding voor de meeste patiënten in een relatief hoge stralingsdosis. De toediening van Pluvicto kan leiden tot een aanzienlijk gevaar voor de omgeving. Afhankelijk van de hoeveelheid toegediende activiteit, kan dit van belang zijn voor de naaste familie van personen die de behandeling ondergaan of voor de bevolking in het algemeen. Wat de activiteit die door patiënten wordt afgegeven betreft, dienen geschikte voorzorgsmaatregelen in overeenstemming met de nationale voorschriften te worden genomen, om besmettingen te voorkomen.

Lutetium-177 voor Pluvicto kan worden bereid met behulp van twee verschillende bronnen van stabiele isotopen (lutetium-176 of ytterbium-176). Lutetium-177 voor Pluvicto bereid met behulp van de stabiele isotoop lutetium-176 (*"carrier-added"*) vereist speciale aandacht met betrekking tot afvalbeheer door de aanwezigheid van de langlevende metastabiele lutetium-177 ($^{177\text{m}}\text{Lu}$)-onzuiverheid met een halfwaardetijd van 160,4 dagen. Lutetium-177 voor Pluvicto wordt bereid met ytterbium-176 (*"non-carrier added"*), tenzij anders vermeld op het vrijgiftecertificaat van de productiepartij. De gebruiker moet het meegeleverde vrijgiftecertificaat van de productiepartij consulteren voor gebruik van Pluvicto om het gepaste afvalbeheer te garanderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1703/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

09 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

De stralingsdosis voor specifieke organen, die mogelijk niet het doelorgaan van de therapie zijn, kan aanzienlijk worden beïnvloed door pathofysiologische veranderingen die door het ziekteproces worden geïnduceerd. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het gebruik van de volgende informatie.

De dosimetrie van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan werd verzameld bij 29 patiënten in het deelonderzoek van de fase III-studie VISION, om de stralingsdosimetrie voor het hele lichaam en de organen te berekenen. Het gemiddelde en de standaarddeviatie (SD) van de geschatte geabsorbeerde doses voor verschillende organen bij volwassen patiënten die Pluvicto kregen, zijn vermeld in tabel 4. De organen met de hoogste geabsorbeerde doses zijn traanklieren en speekselklieren.

De maximale penetratie van lutetium-177 in weefsel is ongeveer 2 mm en de gemiddelde penetratie is 0,67 mm.

Tabel 4 Geschatte geabsorbeerde dosis voor Pluvicto in het deelonderzoek van VISION

	Geabsorbeerde dosis per eenheid activiteit (mGy/MBq)^a (N = 29)		Berekende geabsorbeerde dosis voor toediening van 7.400 MBq (Gy)^a		Berekende geabsorbeerde dosis voor 6 x 7.400 MBq (cumulatieve activiteit 44.400 MBq) (Gy)^a	
Orgaan	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Bijnieren	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Hersenen	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Ogen	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Galblaaswand	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Hartwand	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Nieren	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Traanklieren	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Linker colon	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Lever	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Longen	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Slokdarm	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Osteogene cellen	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
Prostaat	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Rood beenmerg	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Rectum	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Rechter colon	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Speekselklieren	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Dunne darm	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Milt	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Maagwand	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Testes	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Thymus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Schildklier	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Totale lichaam	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Urineblaaswand	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Effectieve dosis ^b	0,120	0,043	0,886	0,315	5,319	1,892
	mSv/MBq	mSv/MBq	Sv	Sv	Sv	Sv
^a Schattingen van de geabsorbeerde dosis werden afgeleid met behulp van OLINDA v2.2. De waarden zijn berekend op basis van dosimetrische schattingen met volledige nauwkeurigheid en afgerond op relevante cijfers.						
^b Afgeleid volgens ICRP Publicatie 103.						

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

De gebruiker moet het meegeleverde vrijgiftecertificaat van de productiepartij consulteren voor gebruik van Pluvicto om het gepaste afvalbeheer te garanderen (zie rubriek 6.6).

Het optrekken dient onder aseptische omstandigheden te worden uitgevoerd. De injectieflacons mogen niet geopend worden voordat de stop is gedesinfecteerd; de oplossing dient via de stop te worden opgetrokken met een spuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van een geschikte afscherming en een steriele wegwerpnald of met een toegestaan geautomatiseerd toedieningssysteem.

Bereidingsinstructies

- Gebruik aseptische technieken en stralingsafscherming bij het hanteren of toedienen van Pluvicto, zo nodig met een tang om de blootstelling aan straling tot een minimum te beperken.
- Inspecteer onder een afscherming de injectieflacon visueel op deeltjes en verkleuringen voorafgaand aan de toediening. Gooi de injectieflacon weg als er deeltjes en/of verkleuringen aanwezig zijn.
- Injecteer de Pluvicto-oplossing niet rechtstreeks in een andere intraveneuze oplossing.
- Bevestig voor en na de toediening van Pluvicto de hoeveelheid radioactiviteit die aan de patiënt wordt/is toegediend, met een correct gekalibreerde dosiskalibrator.

Intraveneuze toedieningsmethoden

Instructies voor de spuitmethode (met of zonder een injectiepomp)

- Desinfecteer eerst de stop van de injectieflacon en trek vervolgens met een wegwerpspuit, die is voorzien van een spuitbescherming en een steriele wegwerpnaald, de juiste hoeveelheid Pluvicto-oplossing op om de gewenste radioactiviteit af te geven.
- Dien Pluvicto aan de patiënt toe met een langzame intraveneuze push binnen ongeveer 1 tot 10 minuten (ofwel met een injectiepomp ofwel handmatig zonder een injectiepomp) via een intraveneuze katheter die vooraf is gevuld met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie en die uitsluitend wordt gebruikt voor de toediening van Pluvicto aan de patiënt.
- Zodra de gewenste Pluvicto-radioactiviteit is toegediend, voert u een intraveneuze spoeling uit van ≥ 10 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie via de intraveneuze katheter bij de patiënt.

Instructies voor de zwaartekrachtmethode (met of zonder een infuuspomp)

- Steek een 20 gauge-naald van 2,5 cm (korte naald) in de Pluvicto-injectieflacon en sluit deze via een katheter aan op 500 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie (gebruikt om de Pluvicto-oplossing tijdens de infusie te transporteren). Zorg ervoor dat de korte naald de Pluvicto-oplossing in de injectieflacon niet aanraakt en sluit de korte naald niet rechtstreeks op de patiënt aan. Laat de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie niet in de injectieflacon met Pluvicto vloeien voordat de infusie van Pluvicto is gestart, en injecteer de Pluvicto-oplossing niet rechtstreeks in de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Steek een tweede naald, van 9 cm en 18 gauge (lange naald), in de injectieflacon met Pluvicto en zorg ervoor dat de lange naald gedurende de gehele infusie de bodem van de injectieflacon met Pluvicto raakt en er goed tegenaan zit. Sluit de lange naald op de patiënt aan via een intraveneuze katheter die vooraf is gevuld met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie en die uitsluitend voor de infusie van Pluvicto in de patiënt wordt gebruikt.
- Gebruik een klem of een infuuspomp om de stroming van de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie via de korte naald in de injectieflacon met Pluvicto te reguleren (de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie die via de korte naald in de injectieflacon komt, zal de Pluvicto-oplossing via de op de lange naald aangesloten intraveneuze katheter binnen ongeveer 30 minuten vanuit de injectieflacon naar de patiënt transporteren).
- Zorg er tijdens de infusie voor dat het peil van de oplossing in de injectieflacon met Pluvicto constant blijft.
- Koppel de injectieflacon los van de lange naald-lijn en klem de natriumchloridelijn af zodra het radioactiviteitsniveau gedurende ten minste vijf minuten stabiel is.
- Vervolg de infusie aan de patiënt met een intraveneuze spoeling van ≥ 10 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie via de intraveneuze katheter.

Instructies voor de injectieflaconmethode (met een peristaltische infuuspomp)

- Steek een 20 gauge-naald van 2,5 cm (korte ontluichtingsnaald) in de injectieflacon met Pluvicto. Zorg ervoor dat de korte naald de Pluvicto-oplossing in de injectieflacon niet aanraakt en sluit de korte naald niet rechtstreeks aan op de patiënt of op de peristaltische infuuspomp.
- Steek een tweede naald, van 9 cm en 18 gauge (lange naald), in de injectieflacon met Pluvicto en zorg ervoor dat de lange naald gedurende de gehele infusie de bodem van de injectieflacon met Pluvicto raakt en er goed tegenaan zit. Sluit de lange naald en een steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie via geschikte slangen aan op een 3-wegkraan.
- Sluit de uitvoer van de 3-wegkraan op de slangen aan de invoerzijde van de peristaltische infuuspomp aan volgens de instructies van de fabrikant van de pomp.
- Vul de lijn voor, door de 3-wegkraan te openen en de Pluvicto-oplossing door de slang te pompen tot aan de uitgang van de kraan.
- Vul de op de patiënt aan te sluiten intraveneuze katheter voor, door de 3-wegkraan te openen naar de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, en de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie te pompen tot deze het uiteinde van de katheterslang verlaat.
- Sluit de voorgevulde intraveneuze katheter aan bij de patiënt en draai de 3-wegkraan zo dat de Pluvicto-oplossing rechtstreeks in verbinding staat met de peristaltische infuuspomp.
- Infundeer een geschikte hoeveelheid Pluvicto-oplossing met een snelheid van ongeveer 25 ml/u om de gewenste radioactiviteit te leveren.
- Wanneer de gewenste hoeveelheid Pluvicto-radioactiviteit is geleverd, stopt u de peristaltische infuuspomp en verandert u vervolgens de positie van de 3-wegkraan zodanig dat de peristaltische infuuspomp rechtstreeks in verbinding staat met de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie. Start de peristaltische infuuspomp opnieuw op en infundeer een intraveneuze spoeling van ≥ 10 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie via de intraveneuze katheter bij de patiënt.

Kwaliteitscontrole

De oplossing moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd op beschadiging en contaminatie, en alleen heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt. De visuele inspectie van de oplossing dient te worden uitgevoerd onder een afscherming voor bescherming tegen stralingseffecten. De injectieflacon mag niet geopend worden.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als op enig moment tijdens de bereiding ervan de loodcontainer of de injectieflacon beschadigd raken.

Vóór de toediening moet de hoeveelheid straling in de injectieflacon worden gemeten met een geschikt kalibratiesysteem voor radioactiviteit om te bevestigen dat de werkelijke toe te dienen hoeveelheid radioactiviteit hetzelfde is als de geplande hoeveelheid op het tijdstip van de toediening.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het op de markt brengen van Pluvicto in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de bevoegde instantie in de betreffende lidstaat overeenstemming bereiken over de inhoud en het formaat van de patiënthandleiding, waaronder communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

De patiënthandleiding is gericht op het verkleinen van het risico op onbedoelde blootstelling aan straling.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Pluvicto op de markt is, patiënten toegang hebben tot de patiënthandleiding.

De Pluvicto patiënthandleiding bevat de volgende hoofdelementen:

- Wat Pluvicto is en hoe het werkt
- Beschrijving van risicorichtlijnen over
 - Hydratatie
 - Nauwe contacten
 - Verzorgers
 - Seksuele activiteit en anticonceptie
 - Toiletgebruik
 - Douchen en de was
 - Afvalverwijdering

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**AFSCHERMENDE LOODCONTAINER****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pluvicto 1.000 MBq/ml oplossing voor injectie/infusie
lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml bevat 1.000 MBq lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan op het tijdstip van kalibratie.
Volumetrische activiteit op het tijdstip van kalibratie: 1.000 MBq/ml - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumacetaat, gentisinezuur, natriumascorbaat, pentetinezuur, water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie

1 injectieflacon voor eenmalig gebruik

Injectieflacon nr.: {X}

Volume: {Y} ml

Activiteit op het tijdstip van de toediening: {Z} MBq - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen ioniserende straling (loden afscherming).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1703/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Pluvicto 1.000 MBq/ml oplossing voor injectie/infusie
lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Injectieflacon voor eenmalig gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacon nr.: {X}
Volume: {Y} ml
Volumetrische activiteit op het tijdstip van kalibratie: 1.000 MBq/ml - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}
Activiteit op het tijdstip van de toediening: {Z} MBq - {DD/MM/JJJJ uu:mm UTC}

6. OVERIGE



Fabrikant

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

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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Pluvicto 1.000 MBq/ml oplossing voor injectie/infusie lutetium (¹⁷⁷Lu)-vipivotide tetraxetan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pluvicto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pluvicto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Pluvicto?

Pluvicto bevat lutetium (¹⁷⁷Lu)-vipivotide tetraxetan. Dit geneesmiddel is een radiofarmaceutisch product dat uitsluitend is bedoeld voor therapie.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pluvicto wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met progressieve castratieresistente prostaatkanker die is verspreid naar andere delen van het lichaam (uitgezaaid) en die al is behandeld met andere kankerbehandelingen. Castratieresistente prostaatkanker is een kanker van de prostaat (een klier van het mannelijke voortplantingssysteem) die niet reageert op een behandeling die mannelijke hormonen vermindert. Pluvicto wordt gebruikt als de prostaatkankercellen een eiwit op hun oppervlak hebben, genaamd prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA).

Hoe werkt dit middel?

Pluvicto bindt aan PSMA dat zich op het oppervlak van de prostaatkankercellen bevindt. Na deze binding geeft de radioactieve stof in Pluvicto, lutetium-177, straling af, die ervoor zorgt dat de prostaatkankercellen afsterven.

Uw arts zal testen uitvoeren om te kijken of er PSMA aanwezig is op het oppervlak van de kankercellen. Het is waarschijnlijker dat uw kanker op de behandeling met Pluvicto reageert als de testuitslag positief is.

Het gebruik van Pluvicto gaat gepaard met blootstelling aan een hoeveelheid radioactiviteit. Uw arts en de nucleair geneeskundige zijn van mening dat het klinisch voordeel dat u bij de procedure met het radiofarmaceutisch product heeft, groter is dan het risico van de straling.

Als u vragen heeft over hoe Pluvicto werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, vraag dat dan aan uw nucleair geneeskundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Volg alle instructies van uw nucleair geneeskundige heel goed op. Die kunnen afwijken van de algemene informatie in deze bijsluiter.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Als een van de onderstaande punten op u van toepassing is, vertel dit dan aan uw nucleair geneeskundige voordat u Pluvicto krijgt:

- als u lage aantallen van een bepaald type cellen in het bloed heeft (rode bloedcellen, witte bloedcellen, neutrofielen, bloedplaatjes)
- als u last heeft/heeft gehad van moeheid, zwakte, een bleke huid, kortademigheid, gemakkelijker bloedingen of blauwe plekken krijgen dan anders of langer bloed dan normaal, of vaak last heeft/heeft gehad van infecties met tekenen als koorts, koude rillingen, keelpijn of mondzweren (mogelijke tekenen van myelosuppressie [een aandoening waarbij het beenmerg niet genoeg bloedcellen kan maken])
- als u nierproblemen heeft of heeft gehad
- als u een ander type kanker of een andere behandeling voor kanker heeft of heeft gehad, want Pluvicto draagt bij aan uw totale cumulatieve (ophopende) langetermijnblootstelling aan straling

Wat moet u doen vóór toediening van Pluvicto?

- Drink veel water zodat u gehydrateerd blijft en plas zo vaak mogelijk tijdens de eerste uren na de toediening

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel zijn niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit geneesmiddel moet niet toegediend worden aan kinderen of jongeren tot 18 jaar aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn in deze leeftijdscategorie.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Pluvicto is niet bedoeld voor gebruik bij vrouwen.

Vertel uw nucleair geneeskundige voordat u Pluvicto krijgt, of u seksueel actief bent, want alle radiofarmaceutische producten, ook Pluvicto, kunnen mogelijk schadelijk zijn voor een ongeboren baby.

Vruchtbaarheid

Pluvicto kan onvruchtbaarheid veroorzaken. Vraag uw nucleair geneeskundige welke gevolgen dit voor u kan hebben, vooral als u van plan bent in de toekomst kinderen te krijgen. Mogelijk wilt u advies inwinnen over het invriezen van sperma voordat de behandeling begint.

Anticonceptie bij mannen

- U moet seksuele activiteit vermijden gedurende 7 dagen na toediening van Pluvicto.
- U mag geen kind verwekken en moet tijdens seks een condoom gebruiken gedurende de periode van behandeling met Pluvicto en gedurende 14 weken na de laatste dosis.
- Vertel het onmiddellijk aan uw nucleair geneeskundige als u een kind verwerkt op enig moment tijdens deze periode.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat Pluvicto invloed heeft op uw rijvaardigheid of het gebruik van machines.

Pluvicto bevat natrium

Dit middel bevat maximaal 88,75 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 4,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Er zijn strenge wetten voor het gebruiken, hanteren en verwijderen van radiofarmaceutische producten. Pluvicto zal alleen worden gebruikt in speciaal gecontroleerde ruimten. Dit radiofarmaceutisch product wordt alleen gehanteerd en aan u gegeven door mensen die zijn opgeleid om het middel veilig te gebruiken. Deze personen letten speciaal op het veilige gebruik van dit radiofarmaceutisch product en houden u op de hoogte van wat ze doen.

Hoeveel Pluvicto wordt gegeven?

Het aanbevolen behandelingsschema van Pluvicto is 7.400 MBq (megabecquerel, de eenheid die wordt gebruikt om de mate van radioactiviteit aan te geven); deze dosis wordt ongeveer iedere 6 weken toegediend, met een maximaal totaal van 6 doses.

Toediening van Pluvicto en uitvoering van de procedure

Pluvicto wordt rechtstreeks in een ader toegediend.

Duur van de procedure

Uw nucleair geneeskundige zal u informeren over de gebruikelijke duur van de procedure.

Heeft u vragen over hoelang u Pluvicto toegediend krijgt? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige.

Monitoren van de behandeling

Uw nucleair geneeskundige zal vóór en tijdens de behandeling uw bloed onderzoeken om uw gezondheidstoestand te controleren en mogelijke bijwerkingen zo vroeg mogelijk vast te stellen. Aan de hand van de resultaten kan uw nucleair geneeskundige beslissen uw behandeling met Pluvicto indien nodig uit te stellen, aan te passen of stop te zetten.

Wat moet u doen na toediening van Pluvicto?

- drink veel water gedurende 2 dagen zodat u gehydrateerd blijft en ga zo vaak mogelijk plassen om het radiofarmaceutische product uit uw lichaam te verwijderen

Omdat dit geneesmiddel radioactief is, moet u de hieronder beschreven instructies opvolgen om blootstelling aan straling voor anderen tot een minimum te beperken, tenzij anders aangegeven door uw nucleair geneeskundige.

Contact met anderen in uw gezin, kinderen en/of zwangere vrouwen

- Beperk nauw contact (op minder dan 1 meter afstand) met:
 - anderen in uw gezin gedurende 2 dagen
 - kinderen en zwangere vrouwen gedurende 7 dagen
- Slaap in een aparte slaapkamer, afgezonderd van:
 - andere gezinsleden gedurende 3 dagen
 - kinderen gedurende 7 dagen
 - zwangere vrouwen gedurende 15 dagen
- Vermijd seksuele activiteit gedurende 7 dagen
- Verwek geen kind en gebruik een condoom tijdens seks gedurende de behandeling met Pluvicto en gedurende 14 weken na uw laatste dosis

Gebruik van toiletten

Neem speciale voorzorgsmaatregelen gedurende 2 dagen na de toediening om besmetting te voorkomen:

- U moet altijd zitten als u naar het toilet gaat.
- Het is essentieel dat u elke keer als u naar het toilet gaat toiletpapier gebruikt.
- Was altijd goed uw handen na gebruik van het toilet.
- Spoel alle doekjes en/of het toiletpapier direct na gebruik door het toilet.
- Spoel eventuele tissues of andere voorwerpen die lichaamsafval bevatten, zoals bloed, urine en ontlasting, door het toilet. Artikelen die niet door het toilet kunnen worden gespoeld, zoals verband, moeten in aparte plastic afvalzakken worden gedaan (zie de paragraaf 'Aanbevelingen voor afvalverwijdering' hieronder).
- Alle speciale medische hulpmiddelen die besmet kunnen raken door lichaamsvloeistoffen (zoals katheterzakjes, stomazakjes, ondersteek, waterspuit) moeten onmiddellijk in het toilet geleegd worden en daarna gereinigd worden.

Douchen en de was

- Neem elke dag een douche gedurende ten minste 7 dagen na toediening.
- Was uw ondergoed, pyjama, lakens en andere kleding die zweet, bloed of urine bevatten apart van de was van andere huisgenoten, en gebruik een standaard wasprogramma. U hoeft geen bleekmiddel te gebruiken en u hoeft de was niet extra te spoelen.

Zorgverleners

Gedurende 2-3 dagen na toediening:

- Patiënten die bedlegerig of minder mobiel zijn, krijgen bij voorkeur hulp van een zorgverlener. Het wordt zorgverleners aanbevolen om tijdens hulpverlening in de badkamer/toilet wegwerphandschoenen te dragen.
- Zorgverleners die helpen bij het opruimen van braaksel, bloed, urine of ontlasting, moeten plastic handschoenen dragen, die daarna weggegooid moeten worden in een aparte plastic afvalzak (zie de paragraaf 'Aanbevelingen voor afvalverwijdering' hieronder).

Aanbevelingen voor afvalverwijdering

- Alle spullen die weggegooid moeten worden, moeten in een aparte plastic afvalzak worden gedaan die alleen hiervoor wordt gebruikt.
- Houd de plastic afvalzakken apart van het andere huishoudelijke afval en weg van kinderen en dieren.
- Een personeelslid van het ziekenhuis zal u vertellen waar u deze afvalzakken moet laten.

Ziekenhuisopname en spoedeisende hulp

- Indien u om wat voor reden dan ook spoedeisende medische hulp nodig heeft of onverwacht in het ziekenhuis wordt opgenomen in de eerste 7 dagen na toediening, moet u het zorgpersoneel inlichten over de naam, de datum en de dosis van uw radioactieve behandeling.

Andere voorzorgsmaatregelen

- De nucleair geneeskundige zal u laten weten of u andere speciale voorzorgen moet treffen nadat u dit geneesmiddel gekregen heeft. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Een overdosis is onwaarschijnlijk aangezien u alleen Pluvicto ontvangt in doses die precies zijn afgemeten door de nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure. In geval van een overdosis krijgt u echter de daarvoor aangewezen behandeling.

Bent u een toediening van dit middel vergeten?

Heeft u een afspraak voor het ontvangen van Pluvicto gemist? Neem dan zo snel mogelijk contact op met uw nucleair geneeskundige om een nieuwe afspraak te maken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Pluvicto? Neem dan contact op met de nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Neem direct contact op met uw nucleair geneeskundige als u één van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt.

Zeer vaak: kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen

- moeheid, zwakte, een bleke huid of kortademigheid (mogelijke tekenen van een laag aantal rode bloedcellen [*anemie*])
- gemakkelijker bloedingen of blauwe plekken krijgen dan anders of langer bloeden dan normaal (mogelijke tekenen van een laag aantal bloedplaatjes [*trombocytopenie*])
- vaak infecties met tekenen als koorts, keelpijn of mondzweren (mogelijke tekenen van een laag aantal witte bloedcellen [*leukopenie*, *lymfopenie*])

Vaak: kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen

- minder vaak plassen dan normaal of in veel kleinere hoeveelheden dan normaal (een mogelijk teken van nierproblemen [*acuut nierletsel*])
- moeheid, zwakte, een bleke huid, kortademigheid, gemakkelijker bloedingen of blauwe plekken krijgen dan anders of langer bloeden dan normaal of vaak infecties met tekenen als koorts, koude rillingen, keelpijn of mondzweren (mogelijke tekenen van een laag aantal bloedcellen [*pancytopenie*])

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen zijn de bijwerkingen die hieronder worden vermeld. Als deze bijwerkingen ernstig worden, vertel dat dan uw nucleair geneeskundige.

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen

- moeheid (vermoeidheid)
- droge mond
- misselijkheid
- verlies van eetlust
- veranderingen in de stoelgang (verstopping of diarree)
- overgeven
- vaak urineren met pijn of een branderig gevoel (*urineweginfectie*)
- buikpijn
- gewichtsverlies

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen

- gezwollen handen, enkels of voeten (*perifeer oedeem*)
- duizeligheid
- hoofdpijn
- verstoorde smaakzin (*dysgeusie*)
- koorts (*pyrexie*)
- droge ogen
- duizeligheid, met een draaierig gevoel (*vertigo*)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks

melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

U hoeft dit geneesmiddel niet te bewaren. Dit geneesmiddel wordt onder de verantwoordelijkheid van de specialist bewaard in een geschikte omgeving. Radiofarmaceutische producten worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor de specialist.

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen ioniserende straling (loden afscherming).
- Pluvicto mag niet meer gebruikt worden na de uiterste houdbaarheidsdatum en -tijd. Die vindt u op de loodcontainer en de etiketten van de injectieflacons na EXP.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan. Eén ml oplossing bevat 1.000 MBq lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan op de datum en het tijdstip van kalibratie (ijking).
- De andere stoffen in dit middel zijn: azijnzuur, natriumacetaat, gentisinezuur, natriumascorbaat, pentetinezuur, water voor injecties (zie 'Pluvicto bevat natrium' in rubriek 2).

Hoe ziet Pluvicto eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pluvicto is een heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing die wordt geleverd in een heldere, kleurloze injectieflacon van type I-glas, afgesloten met een stop van broombutylrubber en een aluminium verzegeling.

Elke injectieflacon bevat een volume van de oplossing dat kan variëren van 7,5 ml tot 12,5 ml, wat overeenkomt met een radioactiviteit van $7.400 \text{ MBq} \pm 10\%$ op de datum en het tijdstip van toediening. De injectieflacon is ter bescherming in een loden afschermingscontainer geplaatst.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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 Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De volledige SPC van Pluvicto is meegeleverd als afzonderlijk document in de verpakking van het product, met als doel om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aanvullende wetenschappelijke en praktische informatie te verstrekken met betrekking tot de toediening en het gebruik van dit radiofarmacon.

Raadpleeg de SPC.