

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pluvicto 1 000 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 1 000 MBq lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu w dniu i godzinie kalibracji.

Całkowita radioaktywność w jednodawkowej fiolce wynosi $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ w dniu i godzinie podania. Biorąc pod uwagę stałą aktywność wolumetryczną $1\,000\text{ MBq/ml}$ w dniu i godzinie kalibracji, objętość roztworu w fiolce może wahać się od 7,5 ml do 12,5 ml w celu zapewnienia wymaganej radioaktywności w dniu i godzinie podania.

Cechy fizyczne

Lutet-177 ulega rozpadowi do stabilnego hafnu-177 z okresem półtrwania wynoszącym 6,647 dni, któremu towarzyszy emisja cząstek β^- o maksymalnej energii 0,498 MeV (79%) i promieniowanie fotonowe (γ) wynoszące 0,208 MeV (11%) i 0,113 MeV (6,4%).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera do 0,312 mmol (7,1 mg) sodu. Każda fiolka zawiera do 88,75 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór, o pH od 4,5 do 7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy, ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. androgen receptor, AR), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. prostate-specific membrane antigen, PSMA), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ważne wskazówki dotyczące bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Pluvicto powinien być podawany wyłącznie przez osoby upoważnione do obchodzenia się z preparatami radiofarmaceutycznymi w wyznaczonych warunkach klinicznych (patrz punkt 6.6) i po przeprowadzeniu oceny pacjenta przez odpowiednio wykwalifikowanego lekarza.

Preparaty radiofarmaceutyczne, w tym Pluvicto powinny być stosowane przez lub pod kontrolą osób posiadających kwalifikacje po odbyciu specjalnego szkolenia oraz doświadczenie w bezpiecznym stosowaniu i obchodzeniu się z preparatami radiofarmaceutycznymi, których doświadczenie i szkolenie zostało zatwierdzone przez odpowiedni urząd państwowy upoważniony do wydawania pozwoleń na stosowanie preparatów radiofarmaceutycznych.

Identyfikacja pacjenta

Pacjenci powinni być wyznaczani do rozpoczęcia leczenia na podstawie obrazowania PSMA.

Dawkowanie

Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Pluvicto to 7 400 MBq dożylnie co 6 tygodni (± 1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne.

U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej należy podczas leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną przy użyciu analogu gonadoliberyny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

Monitorowanie leczenia

Przed i podczas leczenia produktem leczniczym Pluvicto należy wykonać badania laboratoryjne. Na podstawie wyników tych badań może zajść potrzeba zmodyfikowania dawki (patrz Tabela 1).

- Badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny, liczba białych krwinek, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, liczba płytek krwi)
- Czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, wyliczony klirens kreatyniny [CLcr])
- Czynność wątroby (aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, stężenie albuminy w surowicy, stężenie bilirubiny całkowitej we krwi)

Modyfikacje dawki z powodu działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Pluvicto z powodu działań niepożądanych. Postępowanie z ciężkimi lub nietolerowanymi działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania podawania produktu, zmniejszenia dawki lub definitywnego zakończenia leczenia produktem leczniczym Pluvicto. Jeśli opóźnienie spowodowane działaniem niepożądanym utrzymuje się przez >4 tygodnie, leczenie produktem leczniczym Pluvicto należy zakończyć. Dawkę produktu leczniczego Pluvicto można zmniejszyć jednorazowo o 20% do 5 900 MBq; dawki nie należy ponownie zwiększać. Jeśli u pacjenta wystąpią dalsze działania niepożądane wymagające dodatkowego zmniejszenia dawki, leczenie produktem leczniczym Pluvicto należy zakończyć.

Tabela 1 Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Pluvicto z powodu działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie działania niepożądanego^a	Modyfikacja dawki
Suchość w ustach	Stopień 3	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20% do 5 900 MBq.
Toksyczne działanie na układ pokarmowy	Stopień ≥ 3 (niepodatne na interwencję medyczną)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 2 lub do stanu początkowego. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20% do 5 900 MBq.
Mielosupresja (niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, pancytopenia)	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego. Wdrożyć odpowiednie postępowanie. Dozwolone jest stosowanie czynników wzrostu, jednak należy je odstawić po uzyskaniu poprawy do stopnia 1 lub do wartości początkowych. Zaleca się sprawdzenie czynników poprawiających wytwarzanie hemoglobiny (żelazo, witamina B12 i kwas foliowy) i zastosowanie suplementacji. W zależności od wskazań klinicznych można podać transfuzje krwi.
	Stopień ≥ 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20% do 5 900 MBq.
Toksyczne działanie na nerki	Definiowane jako: - Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (stopnia ≥ 2) - Potwierdzona wartość CLcr < 50 ml/min; obliczona z wzoru Cockcrofta-Gaulta z podstawieniem rzeczywistej masy ciała pacjenta	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do uzyskania poprawy.
	Definiowane jako: - Potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 40\%$ względem wartości początkowych - Potwierdzone zmniejszenie CLcr o $> 40\%$ względem wyjściowej wartości początkowej; obliczony z wzoru Cockcrofta-Gaulta z podstawieniem rzeczywistej masy ciała pacjenta	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto do uzyskania poprawy lub powrotu do wartości początkowych. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20% do 5 900 MBq.
	Nawrót toksycznych działań na nerki (stopnia ≥ 3)	Definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Pluvicto.

Ucisk na rdzeń kręgowy	Dowolne	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do czasu, gdy ucisk będzie odpowiednio leczony, a wszelkie następstwa neurologiczne ustabilizują się i stan sprawności według ECOG będzie stabilny.
Złamania obciążanych kości	Dowolne	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do czasu, gdy złamanie zostanie odpowiednio ustabilizowane/leczone i stan sprawności według ECOG będzie stabilny.
Uczucie zmęczenia	Stopień ≥ 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 2 lub do stanu początkowego.
Zaburzenia równowagi elektrolitowej lub metabolizmu	Stopień ≥ 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego.
Niehematologiczne działania toksyczne (klinicznie istotne, niewymienione gdzie indziej)	Stopień ≥ 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego.
Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT	Aktywność AspAT lub AlAT > 5 razy GGN przy braku przerzutów do wątroby	Definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Pluvicto.
Skróty: CLcr, klirens kreatyniny; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AspAT, transaminaza asparaginianowa; AlAT, transaminaza alaninowa; GGN, górna granica normy. Ocena stopnia nasilenia według najnowszej wersji Standardowych Kryteriów Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). ^a Te same wartości progowe mają również zastosowanie wobec wartości początkowych w chwili rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Pluvicto.		

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego z wyjściową wartością CLcr ≥ 50 ml/min obliczoną z wzoru Cockcrofta-Gaulta. Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Pluvicto u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z wyjściową wartością CLcr < 50 ml/min lub schyłkową niewydolnością nerek, ponieważ nie badano profilu farmakokinetycznego ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pluvicto u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Pluvicto nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Pluvicto u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu leczenie raka gruczołu krokowego z ekspresją PSMA.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pluvicto jest gotowym do podania roztworem do wstrzykiwań / do infuzji, wyłącznie do jednorazowego użycia.

Instrukcje dotyczące podania

Zalecana dawka produktu leczniczego Pluvicto może być podawana dożylnie w postaci wstrzyknięcia metodą z użyciem strzykawki, w postaci infuzji metodą grawitacyjną lub w postaci infuzji metodą z pompą perystaltyczną.

Stosując metodę grawitacyjną lub metodę z użyciem pompy perystaltycznej produkt leczniczy Pluvicto powinien być podawany w infuzji bezpośrednio ze swojego oryginalnego pojemnika.

Metody z użyciem strzykawki lub metody z pompą perystaltyczną należy użyć do podania zmniejszonej dawki produktu leczniczego Pluvicto po zmodyfikowaniu dawki z powodu działania niepożądanego. Stosując metodę grawitacyjną do podania zmniejszonej dawki, dawkę produktu leczniczego Pluvicto należy dostosować przed podaniem, aby uniknąć podania nieprawidłowej objętości produktu leczniczego Pluvicto.

Przed podaniem cewnik dożylny stosowany wyłącznie do podania produktu leczniczego Pluvicto powinien być przepłukany ≥ 10 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby potwierdzić drożność cewnika i zminimalizować ryzyko wynaczynienia. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej instytucji. Należy doradzić pacjentom, by przed i po podaniu produktu leczniczego Pluvicto byli dobrze nawodnieni i często oddawali mocz (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i dożylnych metod podania, patrz punkt 12.

Przygotowanie pacjenta, patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione prawdopodobną korzyścią. W każdym przypadku należy podać możliwie najmniejszą dawkę promieniowania, która pozwoli uzyskać wymagane działanie terapeutyczne.

Ryzyko związane z narażeniem na promieniowanie

Produkt leczniczy Pluvicto przyczynia się do zwiększenia całkowitego skumulowanego, długoterminowego narażenia pacjenta na promieniowanie. Długotrwałe skumulowane narażenie na promieniowanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej.

Podczas i po leczeniu produktem leczniczym Pluvicto należy minimalizować narażenie na promieniowanie pacjentów, personelu medycznego i innych osób, zgodnie z dobrymi praktykami bezpieczeństwa radiologicznego obowiązującymi w danej instytucji, procedurami postępowania z pacjentem i wskazówkami udzielonymi pacjentowi w zakresie dalszej ochrony przed promieniowaniem w domu.

Przygotowanie pacjenta

Należy zachęcać pacjentów, aby zwiększyli doustne przyjmowanie płynów i jak najczęściej oddawali mocz, aby zmniejszyć napromieniowanie pęcherza moczowego, zwłaszcza po podaniu dużej dawki, np. w przypadku terapii radionuklidem.

Po procedurze

Zanim pacjent zostanie wypisany ze szpitala lekarz medycyny nuklearnej lub pracownik fachowego personelu medycznego powinien wyjaśnić niezbędne środki ostrożności ochrony przed promieniowaniem, których pacjent powinien przestrzegać, aby ograniczyć do minimum ekspozycję innych osób na promieniowanie.

Po każdym podaniu produktu leczniczego Pluvicto, oprócz przestrzegania krajowych, lokalnych oraz instytucjonalnych procedur i regulacji, można rozważyć podane niżej ogólne zalecenia dla pacjentów.

- Ograniczyć bliski kontakt (w odległości mniejszej niż 1 metr) z innymi osobami przez 2 dni, a z dziećmi i kobietami w ciąży przez 7 dni.
- Powstrzymać się od współżycia seksualnego przez 7 dni.
- Spać w oddzielnym pokoju niż inne osoby przez 3 dni; pacjenci nie powinni spać w tej samej sypialni z dziećmi przez 7 dni, a z kobietami w ciąży przez 15 dni.

Mielosupresja

W badaniu VISION mielosupresja, w tym przypadki śmiertelne, występowała częściej u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z najlepszym leczeniem standardowym (ang. best standard of care, BSoC) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali tylko BSoC (patrz punkt 4.8).

Przed i po leczeniu produktem leczniczym Pluvicto należy wykonać hematologiczne badania laboratoryjne, w tym oznaczenie stężenia hemoglobiny, liczby białych krwinek, bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i liczby płytek krwi. W zależności od nasilenia mielosupresji podawanie produktu leczniczego Pluvicto należy wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub definitywnie zakończyć leczenie, a pacjentów należy leczyć odpowiednio do stanu klinicznego (patrz punkt 4.2).

Toksyczny wpływ na nerki

W badaniu VISION toksyczny wpływ na nerki występował częściej u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali tylko BSoC (patrz punkt 4.8).

Przed i po podaniu produktu leczniczego Pluvicto, należy zachęcać pacjentów, aby zwiększyli doustne przyjmowanie płynów i jak najczęściej oddawali mocz, zwłaszcza po podaniu dużej dawki, np. w przypadku terapii radionuklidem. Przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Pluvicto należy wykonywać badania laboratoryjne oceniające czynność nerek, w tym oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i wyliczony CLcr. W zależności od nasilenia toksycznych działań na nerki podawanie produktu leczniczego Pluvicto należy wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub definitywnie zakończyć leczenie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek/wątroby

Należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów ponieważ możliwe jest zwiększone narażenie na promieniowanie.

Oczekuje się, że ekspozycja (AUC) na lutetu (^{177}Lu) wipiwotyd-tetraksetan będzie wzrastać wraz z nasileniem zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 5.2). Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia działań toksycznych. Należy często monitorować czynność nerek i działania niepożądane u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Pluvicto u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z wyjściową wartością CLcr <50 ml/min lub schyłkową niewydolnością nerek.

Płodność

Promieniowanie lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu może potencjalnie wywierać działanie toksyczne na gonady męskie i spermatogenezę. Zalecana skumulowana dawka 44 400 MBq produktu leczniczego Pluvicto skutkuje dawką promieniowania pochłonięta przez jądra mieszczącą się w zakresie, w którym produkt leczniczy Pluvicto może powodować bezpłodność. Konsultacje genetyczne są zalecane w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia. Zamrożenie nasienia może być omówione jako opcja dla pacjentów przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Antykoncepcja mężczyzn

Należy doradzić pacjentom, by nie płodzili potomstwa i używali prezerwatywy podczas stosunków płciowych w trakcie leczenia produktem leczniczym Pluvicto i przez 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Szczególne ostrzeżenia

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera maksymalnie 3,9 mmol (88,75 mg) sodu na fiolkę, co odpowiada 4,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Środki ostrożności dotyczące narażenia środowiska podano w punkcie 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja mężczyzn

Z uwagi na potencjalne działanie na spermatogenezę związane z promieniowaniem lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu, pacjentom radzi się, by nie płodzili potomstwa i używali prezerwatywy podczas stosunków płciowych w trakcie leczenia produktem leczniczym Pluvicto i przez 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Produkt leczniczy Pluvicto nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z użyciem lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu, w celu oceny jego wpływu na funkcje rozrodcze kobiet oraz rozwój zarodka i płodu. Jednak wszystkie emisje radioaktywne, w tym emisje pochodzące z produktu leczniczego Pluvicto mogą mieć szkodliwe działanie na płód, gdy podaje się je kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Pluvicto nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Brak danych dotyczących obecności lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu w mleku kobiecym lub jego wpływu na noworodka/niemowlę karmione piersią lub na wytwarzanie mleka.

Płodność

Nie przeprowadzono badań określających wpływ lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu na płodność. Promieniowanie lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu może potencjalnie wywierać działanie toksyczne na gonady męskie i spermatogenezę. Zalecana skumulowana dawka 44 400 MBq produktu leczniczego Pluvicto skutkuje dawką promieniowania pochłonięta przez jądra mieszczącą się w zakresie, w którym produkt leczniczy Pluvicto może powodować bezpłodność. Konsultacje genetyczne są zalecane w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia. Zamrożenie nasienia może być omówione jako opcja dla pacjentów przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pluvicto może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

O ile nie podano inaczej, częstość występowania wymienionych działań niepożądanych ustalono na podstawie danych z badania VISION, w którym 529 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę 7 400 MBq (mediana liczby dawek wyniosła pięć).

Najczęstsze działania niepożądane obejmują: uczucie zmęczenia (48,0%), suchość w ustach (39,3%), nudności (35,7%), niedokrwistość (31,9%), zmniejszone łaknienie (21,4%) i zaparcia (20,2%). Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3 do 4 obejmują: niedokrwistość (12,9%), małopłytkowość (7,9%), limfopenię (7,8%) i uczucie zmęczenia (6,6%).

Podczas przeprowadzania analizy końcowej badania VISION, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 14,2 miesiąca (zakres: 0,6 do 60,9 miesiąca), ogólny profil bezpieczeństwa pozostawał spójny z wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane (Tabela 2) zostały podane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane podano według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, odpowiednie kategorie częstości każdego działania niepożądanego określono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Tabela 2 Działania niepożądane występujące z większą częstością u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC w porównaniu z samym BsoC w badaniu VISION^a

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	Stopień 3 do 4 ^b n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie grzybicze jamy ustnej ^c	Często	13 (2,5)	0 (0,0)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	169 (31,9)	68 (12,9)
Małopłytkowość	Bardzo często	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenia ^d	Bardzo często	83 (15,7)	22 (4,2)
Limfopenia	Bardzo często	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancytopenia ^e	Często	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	1 (0,2)	1 (0,2) ^b
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	44 (8,3)	5 (0,9)
Ból głowy	Często	37 (7,0)	4 (0,8)
Zaburzenia smaku ^f	Często	37 (7,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka			
Suchość oka	Często	16 (3,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ucha i błędnika			
Zawroty głowy	Często	11 (2,1)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Suchość w ustach ^g	Bardzo często	208 (39,3)	0 (0,0)
Nudności	Bardzo często	189 (35,7)	7 (1,3)
Zaparcie	Bardzo często	107 (20,2)	6 (1,1)
Wymioty ^h	Bardzo często	101 (19,1)	5 (0,9)
Biegunka	Bardzo często	101 (19,1)	4 (0,8)
Ból brzucha ⁱ	Bardzo często	61 (11,5)	7 (1,3)
Zaburzenia przełyku ^j	Często	18 (3,4)	1 (0,2)
Zapalenie jamy ustnej	Często	9 (1,7)	1 (0,2)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Suchość skóry ^k	Często	8 (1,5)	0 (0,0)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zakażenie układu moczowego ^l	Bardzo często	63 (11,9)	20 (3,8)
Ostre uszkodzenie nerek ^m	Często	48 (9,1)	18 (3,4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Uczucie zmęczenia ⁿ	Bardzo często	254 (48,0)	35 (6,6)
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	113 (21,4)	10 (1,9)
Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	58 (11,0)	2 (0,4)
Obrzęki obwodowe ^o	Bardzo często	53 (10,0)	2 (0,4)
Gorączka	Często	37 (7,0)	2 (0,4)
Skrót: BSoC, standardowe leczenie. ^a Standardowe Kryteria Terminologiczne Zdarzeń Niepożądanych opracowane przez amerykański Narodowy Instytut Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 5.0. ^b Obejmuje tylko zdarzenia niepożądane stopnia 3 do 4 z wyjątkiem pancytopenii i niewydolności szpiku kostnego. Pancytopenię stopnia 5 (śmiertelną) zgłoszono u 2 pacjentów, którzy otrzymali Pluvicto + BSoC. Niewydolność szpiku kostnego stopnia 5 (śmiertelną) zgłoszono u 1 pacjenta, który otrzymał Pluvicto + BSoC. ^c Grzybicze zakażenie jamy ustnej obejmuje kandydozę jamy ustnej, zakażenie grzybami z rodzaju Candida, grzybicze zakażenie jamy ustnej, grzybicze zapalenie części ustnej gardła i grzybicze zakażenie języka. ^d Leukopenia obejmuje leukopenię i neutropenię. ^e Pancytopenia obejmuje pancytopenię i bicytopenię. ^f Zaburzenia smaku obejmują zaburzenia smaku i zmiany w odczuwaniu smaku. ^g Suchość w ustach obejmuje suchość w ustach, suchość warg, zmniejszone wydzielanie śliny i suchość w gardle. ^h Wymioty obejmują wymioty i odruchy wymiotne. ⁱ Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból w górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, tkliwość brzucha oraz ból żołądka i jelit. ^j Zaburzenia przełyku obejmują chorobę refluksową przełyku, dysfagię i zapalenie przełyku. ^k Suchość skóry obejmuje suchość skóry i kserodermię. ^l Zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie układu moczowego, zapalenie pęcherza i bakteryjne zapalenie pęcherza. ^m Ostre uszkodzenie nerek obejmuje zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek i zwiększenie stężenia mocznika we krwi. ⁿ Uczucie zmęczenia obejmuje uczucie zmęczenia i astenię. ^o Obrzęki obwodowe obejmują obrzęki obwodowe, zatrzymanie płynów i hiperwolemię.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Mielosupresja

W badaniu VISION mielosupresja występowała częściej u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali tylko BSoC (wszystkie stopnie nasilenia/stopień ≥ 3): niedokrwistość (31,9%/12,9%) w por. z (13,2%/4,9%); małopłytkowość (17,2%/7,9%) w por. z (4,4%/1,0%); leukopenia (12,5%/2,5%) w por. z (2,0%/0,5%); limfopenia (14,2%/7,8%) w por. z (3,9%/0,5%); neutropenia (8,5%/3,4%) w por. z (1,5%/0,5%); pancytopenia (1,5%/1,1%) w por. z (0%/0%) w tym dwa śmiertelne zdarzenia pancytopenii u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC; bicytopenia (0,2%/0,2%) w por. z (0%/0%) i niewydolność szpiku kostnego (0,2%/0,2%) w por. z (0%/0%), w tym jedno śmiertelne zdarzenie niewydolności szpiku kostnego u pacjenta, który otrzymał produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC.

Działania niepożądane dotyczące mielosupresji, które doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia u $\geq 0,5\%$ pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC obejmowały: niedokrwistość (2,8%), małopłytkowość (2,8%), leukopenię (1,3%), neutropenię (0,8%) i pancytopenię (0,6%). Działania niepożądane dotyczące mielosupresji, które doprowadziły do przerwania podawania leku/zmniejszenia dawki u $\geq 0,5\%$ pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC obejmowały: niedokrwistość (5,1%/1,3%), małopłytkowość (3,6%/1,9%), leukopenię (1,5%/0,6%) i neutropenię (0,8%/0,6%).

Toksyczne działanie na nerki

W badaniu VISION toksyczne działania na nerki występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko BSoC (wszystkie stopnie nasilenia/stopień 3 do 4): zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (5,7%/0,2%) w por. z (2,4%/0,5%); ostre uszkodzenie nerek (3,8%/3,2%) w por. z (3,9%/2,4%); niewydolność nerek (0,2%/0%) w por. z (0%/0%) i zwiększenie stężenia mocznika we krwi (0,2%/0%) w por. z (0%/0%).

Działania niepożądane na nerki, prowadzące do definitywnego zakończenia leczenia u $\geq 0,2\%$ pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC obejmowały: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (0,2%). Działania niepożądane dotyczące nerek, prowadzące do przerwania podawania produktu/zmniejszenia dawki u $\geq 0,2\%$ pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC obejmowały: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (0,2%/0,4%) i ostre uszkodzenie nerek (0,2%/0%).

Drugi pierwotny nowotwór złośliwy

Narażenie na promieniowanie jonizujące wiąże się z ryzykiem wystąpienia nowotworu i może powodować wady dziedziczne. Dawka promieniowania podana w wyniku narażenia terapeutycznego może skutkować większą częstością występowania nowotworów i mutacji. We wszystkich przypadkach należy zapewnić, by zagrożenia wynikające z napromieniowania były mniejsze niż zagrożenia związane z samą chorobą. Ponieważ produkt leczniczy Pluvicto przyczynia się do całkowitego długotrwałego narażenia pacjenta na promieniowanie, które wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu (patrz punkt 4.4), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego po zastosowaniu preparatów radiofarmaceutycznych takich jak Pluvicto. W czasie przeprowadzania pierwszej analizy badania VISION (data zamknięcia bazy danych: 27 stycznia 2021 r.) u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC zgłoszono przypadki raka kolczystokomórkowego (4 pacjentów; 0,8%) oraz raka podstawnokomórkowego, czerniaka złośliwego i raka kolczystokomórkowego skóry (po 1 pacjencie; 0,2% każdy z tych nowotworów).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku podania zbyt dużej dawki aktywności produktu leczniczego Pluvicto, gdy tylko jest to możliwe konieczne jest zmniejszenie dawki zaabsorbowanej przez pacjenta poprzez zwiększenie eliminacji radionuklidu z organizmu przez częste oddawanie moczu lub wymuszoną diurezę i częste opróżnianie pęcherza. Pomocne może być określenie dawki skutecznej podanej pacjentowi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Radiofarmaceutyki do terapii, Inne radiofarmaceutyki do terapii, kod ATC: V10XX05

Mechanizm działania

Cząsteczką czynną w produkcie leczniczym Pluvicto jest radionuklid lutet-177, powiązany z ligandem drobnocząsteczkowym ukierunkowanym na i wiążącym się z dużym powinowactwem z PSMA, białkiem przezbłonowym, którego ekspresja jest wysoka w raku gruczołu krokowego, w tym w mCRPC. Po związaniu produktu leczniczego Pluvicto z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję PSMA, emisja promieniowania β^- przez lutet-177 dostarcza promieniowanie działające terapeutycznie do docelowych komórek guza, a także do otaczających je komórek i powoduje uszkodzenie DNA, co może prowadzić do śmierci komórki.

Działanie farmakodynamiczne

Wipiwotyd-tetraksetan nie posiada żadnej aktywności farmakodynamicznej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie VISION

Skuteczność produktu leczniczego Pluvicto u pacjentów z postępującym, PSMA-dodatnim mCRPC oceniano w badaniu VISION, będącym randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem III fazy. Ośmiuset trzydziestu jeden (N=831) dorosłych pacjentów zostało losowo przydzielonych (w stosunku 2:1) do leczenia produktem leczniczym Pluvicto w dawce 7 400 MBq co 6 tygodni aż do podania maksymalnie 6 dawek, w skojarzeniu z najlepszym leczeniem standardowym (BSoC) (N=551) lub do grupy otrzymującej tylko BSoC (N=280). Pacjenci, którzy otrzymali 4 dawki produktu leczniczego Pluvicto zostali poddani ponownej ocenie pod kątem dowodów na wystąpienie odpowiedzi, oznak choroby resztkowej i tolerancji leczenia i mogli oni otrzymać maksymalnie 2 dodatkowe dawki według uznania lekarza.

Aby utrzymać stan kastracji wszyscy pacjenci kontynuowali przyjmowanie analogu GnRH lub wcześniej wykonano u nich obustronną orchidektomię. U pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania musiał występować postępujący, PSMA-dodatni mCRPC, stan sprawności (ang. performance status, PS) według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 - 2, przynajmniej jeden przerzut widoczny w tomografii komputerowej (TK), obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) lub badaniu obrazowym kości oraz odpowiednia czynność nerek, wątroby i odpowiednie parametry hematologiczne.

Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu musieli także wcześniej otrzymać co najmniej jeden inhibitor szlaku sygnałowego AR, taki jak octan abirateronu lub enzalutamid oraz 1 lub 2 schematy chemioterapii oparte na taksanach (przy czym schemat definiowano jako ekspozycja na minimum 2 cykle leczenia taksanem). Pacjenci leczeni wcześniej tylko 1 schematem chemioterapii opartym na taksanach kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli pacjent nie chciał otrzymać drugiego schematu lub lekarz prowadzący uważał, że podanie pacjentowi drugiego schematu nie jest właściwe. Pacjenci z nieustabilizowanymi, objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego bądź objawowym lub klinicznie/radiologicznie nieuchronnym uciskiem na rdzeń kręgowy nie spełniali kryteriów włączenia do badania. U pacjentów wykonano pozytonową tomografię emisyjną (ang. positron emission tomography, PET) z gozetotydem galu (^{68}Ga) w celu oceny ekspresji PSMA w zmianach definiowanych według centralnie oznaczanych kryteriów. U pacjentów kwalifikujących się do badania musiał występować PSMA-dodatni mCRPC definiowany jako obecność przynajmniej jednego guza z wychwytem gozetotydu galu (^{68}Ga) większym niż w prawidłowej tkance wątroby. Pacjenci byli wykluczeni z udziału w badaniu, jeśli w jakichkolwiek zmianach przekraczających kryteria wielkościowe w osi krótkiej (narządy ≥ 1 cm, węzły chłonne $\geq 2,5$ cm, kości [z komponentem tkanek miękkich] ≥ 1 cm) występował wychwyt mniejszy lub równy wychwytowi w prawidłowej tkance wątroby.

BSoC podawane według uznania lekarza obejmowało: leczenie podtrzymujące w tym leki stosowane w postępowaniu z bólem, nawadnianie, transfuzje krwi, itp.; ketokonazol; radioterapię (w tym radioterapię z implantacją ziaren zawierających źródła promieniotwórcze lub dowolną radioterapię z użyciem wiązek zewnętrznych [w tym stereotaktyczną radioterapię pozaczaszkową i paliatywną radioterapię z użyciem wiązek zewnętrznych]) na zlokalizowane zmiany docelowe raka gruczołu krokowego; leki ukierunkowane na kości, w tym kwas zoledronowy, denosumab i dowolne bisfosfoniany; leki zmniejszające stężenie androgenów, w tym analogi GnRH, dowolne kortykosteroidy i 5-alfa reduktazy; inhibitory szlaku sygnałowego AR. BSoC wykluczało podawanie leków eksperymentalnych, chemioterapii cytotoksycznej, immunoterapii, innych radioizotopów systemowych i leczenia radioterapią obejmującego połowę ciała.

Pacjenci kontynuowali losowo przydzielone leczenie do czasu wystąpienia dowodów na progresję guza (na podstawie oceny badacza według kryteriów Grupy Roboczej 3 ds. Raka Gruczołu Krokowego (ang. Prostate Cancer Working Group 3, PCWG3)), niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych, zastosowania niedozwolonego leczenia, nieprzestrzegania wymogów protokołu lub wycofania się z badania bądź braku korzyści klinicznej.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności było przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) i przeżycie bez radiologicznej progresji choroby (ang. radiographic progression-free survival, rPFS) określone na podstawie zaślepionej niezależnej oceny centralnej (ang. blinded independent central review, BICR) według kryteriów PCWG3. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) określany na podstawie BICR według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) w. 1.1 i czas do pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kości (ang. symptomatic skeletal event, SSE) definiowany jako pierwsze nowe objawowe patologiczne złamanie kości, ucisk na rdzeń kręgowy, ortopedyczna interwencja chirurgiczna związana z guzem, konieczność zastosowania radioterapii w celu złagodzenia bólu kości lub zgon z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze. Radiologiczne badania obrazowe w celu oceny guza (TK z kontrastem/MRI i obrazowanie kości) wykonywano co 8 tygodni (± 4 dni) od podania pierwszej dawki przez pierwsze 24 tygodnie (niezależnie od opóźnień w podaniu dawki), a następnie co 12 tygodni (± 4 dni).

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 71 lat (zakres: 40 do 94 lat); 86,8% stanowili pacjenci rasy białej; 6,6% - rasy czarnej lub Afroamerykanie; 2,4% - Azjaci; u 92,4% uczestników PS wg ECOG wyniósł 0-1; u 7,6% PS wg ECOG wyniósł 2. Randomizację poddano stratyfikacji uwzględniającej wyjściową aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH ≤ 260 j.m./l w por. z >260 j.m./l), obecność przerzutów w wątrobie (tak / nie), PS wg ECOG (0 lub 1 w por. z 2) i włączenie inhibitora szlaku sygnałowego AR do BSoC w chwili randomizacji (tak/nie). W momencie randomizacji wszyscy pacjenci (100,0%) otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat chemioterapii opartej na taksanach, a 41,2% pacjentów otrzymało wcześniej dwa takie schematy; 97,1% pacjentów otrzymało wcześniej docetaksel, a 38,0% pacjentów otrzymało wcześniej kabazytaksel. W chwili randomizacji 51,3% pacjentów otrzymało wcześniej jeden inhibitor szlaku sygnałowego AR, 41,0% pacjentów otrzymało wcześniej 2 inhibitory szlaku sygnałowego AR, a 7,7% pacjentów otrzymało wcześniej 3 lub więcej leków z tej grupy. Podczas losowo przydzielonego leczenia 52,6% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC i 67,8% pacjentów z grupy otrzymującej tylko BSoC otrzymało co najmniej jeden inhibitor szlaku sygnałowego AR.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu VISION przedstawiono w Tabeli 3 oraz na Rycinach 1 i 2. Końcowe analizy OS i rPFS były zależne od zdarzeń i zostały przeprowadzone po wystąpieniu odpowiednio 530 zgonów i 347 zdarzeń.

Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu VISION

Parametry skuteczności	Pluvicto + BsoC	BSoC
Zamienne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności		
Przeżycie całkowite (OS) ^a	N=551	N=280
Zgony, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Mediana, miesiące (95% CI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
Wartość p ^d	<0,001	
Przeżycie bez radiologicznej progresji choroby (rPFS) ^{e,f}	N=385	N=196
Zdarzenia (progresja lub zgon), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Progresje w badaniach radiologicznych, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Zgony, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Mediana, miesiące (99,2% CI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Współczynnik ryzyka (99,2% CI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
Wartość p ^d	<0,001	
Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności		
Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE) ^f	N=385	N=196
Zdarzenia (SSE lub zgon), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
Zdarzenia SSE, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Zgony, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Mediana, miesiące (95% CI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
Wartość p ^g	<0,001	
Najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie (BOR)		
Pacjenci z chorobą możliwą do oceny w punkcie początkowym	N=319	N=120
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) ^{h,i}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
Wartość p ^j	<0,001	
Czas trwania odpowiedzi (DOR) ^h		
Mediana, miesiące (95% CI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC: najlepsze leczenie standardowe; CI: przedział ufności; NE: niemożliwe do oceny BICR: zaślepienia niezależna ocena centralna; PCWG3: Grupa Robocza 3 ds. Raka Gruczołu Krokowego; RECIST: kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych.

^a Analizowane na podstawie zgodności z intencją leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT) u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

^b Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera.

^c Współczynnik ryzyka na podstawie modelu PH Coxa ze stratyfikacją. Współczynnik ryzyka <1 przemawia na korzyść leczenia Pluvicto + BSoC.

^d Jednostronna wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją.

^e Na podstawie BICR według kryteriów PCWG3. Pierwotna analiza rPFS obejmowała ocenę guza bezpośrednio poprzedzających progresję lub zgon. Wyniki rPFS z oceną guza bezpośrednio poprzedzających progresję lub zgon. Wyniki rPFS z oceną guza bezpośrednio poprzedzających progresję lub zgon.

^f Analizowane na podstawie ITT u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji w dniu 5 marca 2019 r. lub po tej dacie, po wdrożeniu działań mających na celu zmniejszenie odsetka pacjentów z grupy BSoC przedwcześnie opuszczających badanie.

^g Dwustronna wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją.

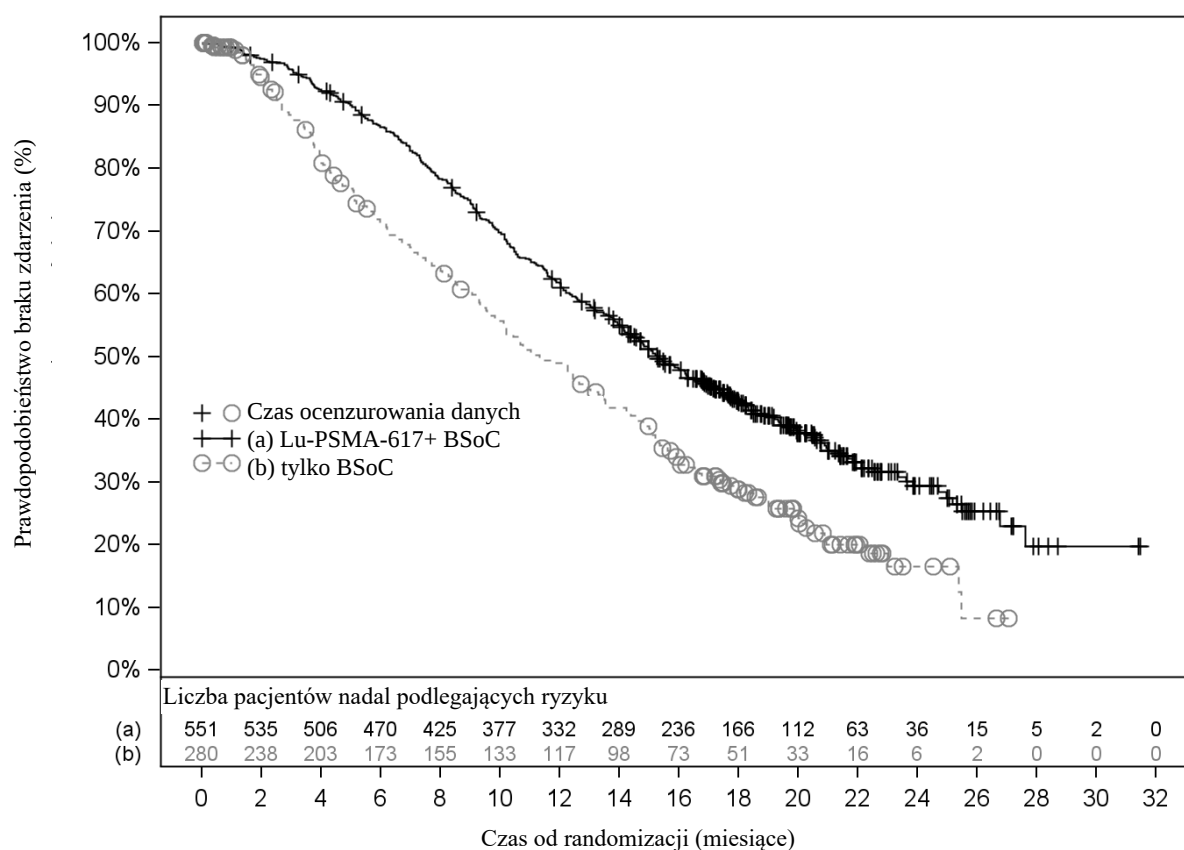
^h Na podstawie BICR według RECIST w.1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Potwierdzona odpowiedź w przypadku CR i PR.

^j Dwustronna wartość p w teście chi-kwadrat Walda ze stratyfikacją.

^k Mediana DOR w grupie terapeutycznej otrzymującej tylko BSoC nie była wiarygodna, ponieważ tylko u 1 z 2 pacjentów z odpowiedzią wystąpiła progresja radiologiczna według RECIST w. 1.1 lub zgon.

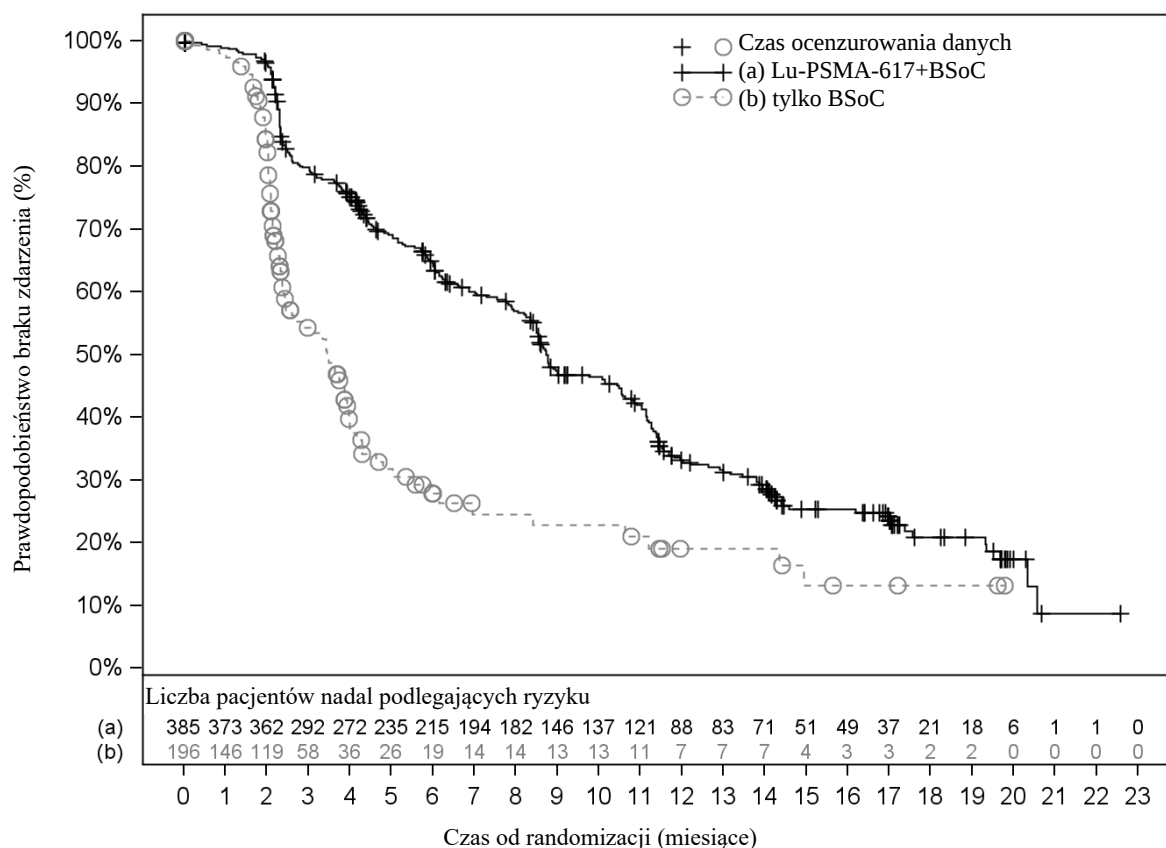
Rycina 1 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu VISION



Test log-rank ze stratyfikacją i model Coxa ze stratyfikacją uwzględniający podział warstwowy według interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. *Interactive Response System*, IRT) określany przez aktywność LDH, obecność przerzutów do wątroby, wynik ECOG oraz włączenie inhibitora szlaku sygnałowego AR do BSoC w chwili randomizacji.

n/N: liczba zdarzeń/liczba pacjentów w grupie terapeutycznej.

Rycina 2 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający rPFS na podstawie BICR w badaniu VISION



Test log-rank ze stratyfikacją i model Coxa ze stratyfikacją uwzględniający podział warstwowy według IRT określany przez aktywność LDH, obecność przerzutów do wątroby, wynik ECOG oraz włączenie inhibitora szlaku sygnałowego AR do BSoC w chwili randomizacji.

n/N: liczba zdarzeń/liczba pacjentów w grupie terapeutycznej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pluvicto we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka gruczołu krokowego z ekspresją PSMA (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu opisano u 30 pacjentów uczestniczących w badaniu dodatkowym do badania III fazy VISION.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Pluvicto jest podawany dożylnie i jest natychmiast i całkowicie biodostępny.

Średnia geometryczna ekspozycji krwi (pole pod krzywą [AUC_{inf}]) dla lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu po podaniu zalecanej dawki wynosi 52,3 ng.h/ml (średnia geometryczna współczynnika zmienności [ang. coefficient of variation, CV] 31,4%). Średnia geometryczna maksymalnego stężenia (C_{max}) lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu we krwi po podaniu zalecanej dawki wynosi 6,58 ng/ml (CV 43,5%).

Dystrybucja

Średnia geometryczna objętości dystrybucji (V_z) dla lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu wynosi 123 l (CV 78,1%).

Wipiwotydu-tetraksetan i nieradioaktywny lutetu (^{175}Lu) wipiwotydu-tetraksetan wiążą się w 60% do 70% z białkami osocza ludzkiego.

Wychwyt przez narządy

Biodystrybucja lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu wykazuje, że główny wychwyt zachodzi w gruczołach łzowych, śliniankach, nerkach, ścianie pęcherza moczowego, wątrobie, jelicie cienkim i jelicie grubym (zstępniczy i wstępniczy).

Eliminacja

Średnia geometryczna klirensu (CL) lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu wynosi 2,04 l/h (CV 31,5%).

Lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetan jest wydalany głównie przez nerki.

Okres półtrwania

Produkt leczniczy Pluvicto wykazuje eliminację dwuwykładniczą; średnia geometryczna okresu półtrwania eliminacji w fazie końcowej ($t_{1/2}$) wynosi 41,6 godziny (CV 68,8%).

Metabolizm

Lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetan nie podlega metabolizmowi wątrobowemu lub nerkowemu.

Ocena potencjalnych interakcji z lekami w warunkach *in vitro*

Enzymy CYP450

Wipiwotydu-tetraksetan nie jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Wipiwotydu-tetraksetan nie indukuje cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2B6 lub 3A4 i nie hamuje cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4/5 w warunkach *in vitro*.

Transportery

Wipiwotydu-tetraksetan nie jest substratem BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 lub OCT2 i nie jest inhibitorem BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 lub OCT2 w warunkach *in vitro*.

Szczególne populacje pacjentów

Wpływ wieku i masy ciała

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu następujących zmiennych towarzyszących na parametry farmakokinetyczne lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu, oceniane u 30 pacjentów w badaniu dodatkowym do badania III fazy VISION: wiek (mediana: 67 lat; zakres: 52 do 80 lat) i masa ciała (mediana: 88,8 kg; zakres: 63,8 do 143,0 kg).

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja (AUC) na lutetu (^{177}Lu) wipiwotyd-tetraksetan zwiększała się o 20% u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z prawidłową czynnością nerek. Dozymetryczny okres półtrwania dla nerek również zwiększał się u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z prawidłową czynnością nerek i wyniósł odpowiednio 51 godzin w porównaniu z 37 godzinami. Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia działań toksycznych (patrz punkt 4.4). Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z wyjściową wartością $\text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie obserwowano działań toksykologicznych w badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badaniach toksyczności po podaniu pojedynczej dawki przeprowadzonych na szczurach i świnkach miniaturowych, którym podano nieradioaktywną postać zawierającą wipiwotyd-tetraksetan i lutetu (^{175}Lu) wipiwotyd-tetraksetan, lub w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na szczurach, którym podano wipiwotyd-tetraksetan.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie przeprowadzono badań nad mutagennością ani długoterminowych badań rakotwórczego działania lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu; jednak promieniowanie jest czynnikiem rakotwórczym i mutagennym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy
Sodu octan
Kwas gentyzynowy
Sodu askorbinian
Kwas pentetynowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 4.2 i 12.

6.3 Okres ważności

120 godzin (5 dni) od daty i godziny kalibracji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem jonizującym (osłona ołowiana).

Preparaty radiofarmaceutyczne należy przechowywać w sposób zgodny z krajowymi przepisami dotyczącymi postępowania z materiałami radioaktywnymi.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta, bezbarwna fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

Każda fiolka zawiera objętość roztworu z zakresu od 7,5 ml do 12,5 ml odpowiadającą aktywności $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ w dniu i godzinie kalibracji.

Fiolka jest zamknięta w ołowianym pojemniku w celu zapewnienia osłony ochronnej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ostrzeżenia ogólne

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane wyłącznie przez upoważnione osoby, w wyznaczonych jednostkach klinicznych. Ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i utylizacja regulowane są przepisami i (lub) wymagają stosownych pozwoleń wydawanych przez właściwe urzędy.

Preparaty radiofarmaceutyczne należy przygotowywać w taki sposób, aby zapewnić bezpieczeństwo przed promieniowaniem jonizującym i spełnić wymagania odnośnie jakości produktów farmaceutycznych. Należy zachować środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu w jałowych warunkach.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeśli w jakimkolwiek momencie podczas przygotowania niniejszego produktu leczniczego nastąpi uszkodzenie ołowianego pojemnika lub fiolki, nie należy go używać.

Procedury podawania należy prowadzić w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko skażenia produktu leczniczego i napromieniania operatorów. Używanie odpowiednich osłon jest obowiązkowe.

Podawanie preparatów radiofarmaceutycznych stanowi zagrożenie dla innych osób w wyniku emisji promieniowania na zewnątrz lub skażenia poprzez kontakt z rozlanym moczem, wymiocinami, itp. Dlatego konieczne jest stosowanie środków ochrony przed promieniowaniem zgodnie z przepisami obowiązującymi w danym kraju.

Ten preparat prawdopodobnie dostarczy względnie dużą dawkę promieniowania u większości pacjentów. Podanie produktu leczniczego Pluvicto może spowodować znaczne zagrożenie dla środowiska. Może to dotyczyć członków najbliższej rodziny osób poddanych leczeniu lub ogółu społeczeństwa, zależnie od podanego poziomu aktywności. W celu uniknięcia jakichkolwiek skażeń należy podjąć odpowiednie środki ostrożności zgodnie z krajowymi przepisami odnośnie do aktywności usuwanej przez organizm pacjenta.

Lutet-177 dla produktu Pluvicto może być przygotowany przy użyciu dwóch różnych źródeł stabilnych nuklidów (lutetu -176 lub iterbu-176). Lutet-177 dla produktu Pluvicto przygotowany z użyciem stabilnego izotopu lutetu-176 („z dodatkiem nośnika”) wymaga szczególnej uwagi podczas postępowania z odpadami ze względu na obecność zanieczyszczenia długożyjącym metastabilnym lutetem-177 (^{177m}Lu) o okresie półtrwania wynoszącym 160,4 dnia. Lutet-177 jest przygotowywany z użyciem iterbu -176 („bez dodatku nośnika”), chyba, że w certyfikacie zwolnienia serii produktu podano inaczej. Użytkownik powinien sprawdzić certyfikat zwolnienia serii produktu przed użyciem produktu leczniczego Pluvicto, aby zapewnić odpowiednie postępowanie z odpadami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1703/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

9 grudnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

Zmiany patofizjologiczne wywołane przez proces chorobowy mogą mieć znaczny wpływ na dawkę promieniowania pochłoniętą przez określone narządy, które mogą nie być docelowymi narządami leczenia. Tę informację należy brać pod uwagę podczas wykorzystania poniższych informacji.

Dane dotyczące dozymetrii lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu zebrano od 29 pacjentów uczestniczących w badaniu dodatkowym do badania III fazy VISION, w celu obliczenia dozymetrii dla całego ciała i poszczególnych narządów. W Tabeli 4 przedstawiono wartości średnie i odchylenie standardowe (SD) szacowanej dawki zaabsorbowanej przez różne narządy u dorosłych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pluvicto. Narządami o największych zaabsorbowanych dawkach są gruczoły łzowe i ślinianki.

Maksymalny zakres penetracji lutetu-177 w tkankach wynosi około 2 mm, a średni zakres penetracji wynosi 0,67 mm.

Tabela 4 Szacowana dawka zaabsorbowana^a produktu leczniczego Pluvicto w badaniu dodatkowym do badania VISION

Narząd	Dawka zaabsorbowana na jednostkę aktywności (mGy/MBq) (N=29)		Wyliczona dawka zaabsorbowana dla podania 7 400 MBq (Gy)		Wyliczona dawka zaabsorbowana dla podania 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq aktywności skumulowanej) (Gy)	
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD
Nadnercza	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Mózg	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Oczy	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Ściana serca	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Nerki	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Gruczoły łzowe	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Zstępnica	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Wątroba	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Płuca	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Przełyk	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Komórki osteogenne	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Trzustka	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Gruczoł krokowy	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Czerwony szpik kostny	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Odbytnica	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Wstępnica	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Slinianki	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Jelito cienkie	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Śledziona	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Ściana żołądka	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Jądra	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Grasica	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Tarczycza	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Całe ciało	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Ściana pęcherza moczowego	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Dawka skuteczna ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv
^a Szacowane dawki zaabsorbowane zostały obliczone przy użyciu oprogramowania OLINDA w. 2.2. Wartości zostały obliczone na podstawie szacunkowej dozymetrii przy zachowaniu pełnej precyzji i po zaokrągleniu do odpowiednich cyfr. ^b Obliczona zgodnie z ICRP Publication 103.						

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Przed użyciem produktu leczniczego Pluvicto użytkownik powinien sprawdzić dołączony certyfikat zwolnienia serii produktu, aby zapewnić odpowiednie postępowanie z odpadami (patrz punkt 6.6).

Pobranie roztworu z fiolki powinno odbywać się z zachowaniem zasad aseptyki. Nie wolno otwierać fiolek przed zdezynfekowaniem korka; roztwór należy pobrać z fiolki przez korek przy użyciu strzykawki przeznaczonej do podania jednej dawki, wyposażonej w odpowiednią osłonkę i jednorazowej jałowej igły lub przy użyciu zarejestrowanego automatycznego systemu do podawania leku.

Instrukcje dotyczące przygotowania

- Podczas postępowania z produktem leczniczym Pluvicto i jego podawania stosować technikę aseptyczną i osłonę przed promieniowaniem, w razie potrzeby używając szczypiec, aby zminimalizować narażenie na promieniowanie.
- Przed podaniem produktu sprawdzić wzrokowo pod ekranem z osłoną upewniając się, że w roztworze nie występują widoczne cząstki i przebarwienia. W przypadku stwierdzenia cząstek i (lub) przebarwień fiolkę zutylizować.
- Nie wstrzykiwać roztworu z produktem leczniczym Pluvicto bezpośrednio do żadnego innego roztworu podawanego dożylnie.
- Przed i po każdym podaniu produktu leczniczego Pluvicto potwierdzić ilość aktywności do podania lub podanej pacjentowi za pomocą odpowiednio skalibrowanego systemu do pomiaru dawki.

Dożylna metoda podania

Instrukcja podania za pomocą strzykawki

- Pobrać odpowiednią objętość produktu leczniczego Pluvicto w postaci roztworu, aby podać żądaną ilość aktywności. Do pobrania należy użyć jednorazowej strzykawki wyposażonej w osłonkę i jednorazowej jałowej igły o długości 9 cm i przekroju 18 (długa igła). W celu łatwiejszego pobrania roztworu można użyć igły z filtrem o długości 2,5 cm i przekroju 20 (krótka igła odpowietrzająca) do zmniejszenia oporu w fiolce pod ciśnieniem. Należy uważać, by krótka igła nie dotknęła roztworu produktu Pluvicto znajdującego się w fiolce.
- Używając pompy strzykawkowej umieścić strzykawkę w pompie z osłoną, z zastosowaniem trójdrożnego zaworu pomiędzy strzykawką a cewnikiem dożylnym, który został uprzednio przygotowany przez wstrzyknięcie jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i który jest przeznaczony do podania produktu leczniczego Pluvicto pacjentowi.
- Podać produkt leczniczy Pluvicto pacjentowi w wolnym wstrzyknięciu dożylnym w ciągu 1 do 10 minut (korzystając z pompy strzykawkowej lub ręcznie, bez użycia pompy strzykawkowej) przez cewnik dożylny, który został uprzednio przygotowany przez wstrzyknięcie jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i który jest przeznaczony wyłącznie do podania produktu leczniczego Pluvicto pacjentowi.
- Po podaniu żądanej aktywności produktu leczniczego Pluvicto, zatrzymać pompę strzykawkową, a następnie zmienić pozycję trójdrożnego zaworu, aby przepłukać strzykawkę 25 mililitrami jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Ponownie włączyć pompę.
- Po zakończeniu płukania strzykawki, przepłukać cewnik dożylny wstrzykując do niego ≥ 10 ml jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Instrukcja podania metodą grawitacyjną

- Umieścić igłę o długości 2,5 cm i przekroju 20 (krótka igła) w fiolce z produktem leczniczym Pluvicto i podłączyć ją za pośrednictwem cewnika do 500 ml jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (używanego do przeniesienia produktu leczniczego Pluvicto w postaci roztworu podczas infuzji). Należy upewnić się, że krótka igła nie styka się z roztworem produktu leczniczego Pluvicto w fiolce i nie należy podłączać krótkiej igły bezpośrednio do pacjenta. Nie należy pozwolić, by jałowy roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań dostał się do fiolki z produktem leczniczym Pluvicto przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Pluvicto i nie należy wstrzykiwać roztworu produktu leczniczego Pluvicto bezpośrednio do sterylnego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

- Umieścić drugą igłę o długości 9 cm i przekroju 18 (długa igła) w fiolce z produktem leczniczym Pluvicto, w taki sposób, aby dotykała dna fiolki z produktem leczniczym Pluvicto i była dobrze umocowana podczas całej infuzji. Podłączyć długą igłę do pacjenta przez cewnik dożylny uprzednio przygotowany przez wstrzyknięcie jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, przeznaczony wyłącznie do infuzji produktu leczniczego Pluvicto pacjentowi.
- Użyć zacisku lub pompy infuzyjnej do regulacji przepływu jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przez krótką igłę wprowadzoną do fiolki z produktem leczniczym Pluvicto (jałowy roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań podany do fiolki przez krótką igłę przeniesie roztwór z produktem leczniczym Pluvicto z fiolki do pacjenta przez cewnik dożylny połączony z długą igłą w ciągu około 30 minut).
- Podczas infuzji należy sprawdzić, że poziom roztworu w fiolce z produktem leczniczym Pluvicto pozostaje stały.
- Odłączyć fiolkę od linii przewodów z długą igłą i zacisnąć linię przewodów z jałowym roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), gdy poziom radioaktywności ustabilizuje się na co najmniej 5 minut.
- Po infuzji dożylnie podać pacjentowi ≥ 10 ml jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przez cewnik dożylny.

Instrukcja podania metodą z pompą perystaltyczną

- Umieścić igłę z filtrem o długości 2,5 cm i przekroju 20 (krótka igła odpowietrzająca) w fiolce z produktem leczniczym Pluvicto. Należy upewnić się, że krótka igła nie styka się z roztworem produktu leczniczego Pluvicto w fiolce i nie należy podłączać krótkiej igły bezpośrednio do pacjenta lub do pompy perystaltycznej.
- Umieścić drugą igłę o długości 9 cm i przekroju 18 (długa igła) w fiolce z produktem leczniczym Pluvicto, w taki sposób, aby dotykała dna fiolki z produktem leczniczym Pluvicto i była dobrze umocowana podczas całej infuzji. Podłączyć długą igłę i jałowy roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do trójdrożnego zaworu przez odpowiednią linię.
- Połączyć wyjście trójdrożnego zaworu z linią zainstalowaną po stronie wejścia pompy perystaltycznej zgodnie z instrukcją wytwórcy pompy.
- Przygotować linię otwierając trójdrożny zawór i pompując roztwór Pluvicto przez linię aż dojdzie do wylotu z zaworu.
- Przygotować cewnik dożylny, który będzie podłączony do pacjenta otwierając trójdrożny zawór dla jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań i pompując jałowy roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań aż do chwili, gdy znajdzie się na końcu przewodu cewnika.
- Połączyć uprzednio przygotowany cewnik dożylny z pacjentem i ustawić trójdrożny zawór w taki sposób, by roztwór z produktem leczniczym Pluvicto był połączony linią z pompą perystaltyczną.
- Podać w infuzji odpowiednią objętość roztworu z produktem leczniczym Pluvicto z prędkością około 25 ml/h dostarczając żadaną aktywność.
- Po podaniu żądanej aktywności produktu leczniczego Pluvicto zatrzymać pompę perystaltyczną, a następnie zmienić pozycję trójdrożnego zaworu w taki sposób, by pompa perystaltyczna była podłączona do jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Ponownie włączyć pompę perystaltyczną i podać we wlewie dożylnym ≥ 10 ml jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przez cewnik dożylny.

Kontrola jakości

Przed użyciem roztwór należy sprawdzić wzrokowo pod kątem uszkodzeń i skażenia; należy używać wyłącznie przejrzystego roztworu, niezawierającego widocznych cząstek. Inspekcję wzrokową roztworu należy przeprowadzić pod ekranem z osłoną w celu ochrony przed promieniowaniem. Nie wolno otwierać fiolki.

Jeśli w jakimkolwiek momencie podczas przygotowania tego produktu leczniczego nastąpi uszkodzenie ołowianego pojemnika lub fiolki, nie należy jej używać.

Aktywność w fiołce musi zostać zmierzona przed podaniem za pomocą odpowiedniego skalibrowanego systemu do pomiaru aktywności w celu potwierdzenia, że rzeczywista ilość aktywności, która ma być podana pacjentowi jest równa planowanej ilości aktywności w czasie podania.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Pluvicto do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format przewodnika dla pacjenta, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu, z właściwym organem krajowym.

Celem przewodnika dla pacjenta jest zmniejszenie ryzyka niezamierzonego narażenia na promieniowanie.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Pluvicto jest wprowadzany do obrotu pacjenci mieli dostęp do przewodnika dla pacjenta.

Przewodnik dla pacjenta dotyczący produktu Pluvicto zawiera następujące elementy główne:

- Co to jest lek Pluvicto i jak działa
- Wskazówki dotyczące ryzyka obejmujące:
 - Nawodnienie
 - Bliskie kontakty z innymi osobami
 - Opiekunów
 - Aktywność seksualną i antykoncepcję
 - Korzystanie z toalety
 - Kąpiel pod prysznicem i pranie odzieży
 - Usuwanie odpadów

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OŁOWIANY POJEMNNIK OCHRONNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pluvicto 1 000 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml zawiera 1 000 MBq lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu w momencie kalibracji.
Aktywność wolumetryczna w momencie kalibracji: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy, sodu octan, kwas gentyzynowy, sodu askorbinian, kwas pentetynowy, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

1 fiolka zawierająca pojedynczą dawkę

Fiolka nr: {X}

Objętość: {Y} ml

Aktywność w momencie podania: {Z} MBq - {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem jonizującym (ołowiana osłona).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1703/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Pluvicto 1 000 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
lutetu (^{177}Lu) wipiwotyld-tetraksetan
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Fiolka zawierająca pojedynczą dawkę

3. TERMIN WAŻNOŚCI

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

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Fiolka nr: {X}
Objętość: {Y} ml
Aktywność wolumetryczna w momencie kalibracji: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}
Aktywność w momencie kalibracji: {Z} MBq - {DD/MM/RRRR hh:mm UTC}

6. INNE



Wytwórca

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

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

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pluvicto 1 000 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotyld-tetraksetan

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki zanim ten lek zostanie podany pacjentowi, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował procedurę.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pluvicto i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pluvicto
3. Jak lek Pluvicto jest stosowany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak lek Pluvicto jest przechowywany
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pluvicto i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Pluvicto

Pluvicto zawiera lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotyld-tetraksetan. Ten lek jest preparatem radiofarmaceutycznym przeznaczonym wyłącznie do terapii.

W jakim celu stosuje się lek Pluvicto

Lek Pluvicto stosuje się w leczeniu dorosłych z postępującym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, który rozprzestrzenił się do innych części ciała (nastąpiły przerzuty) i który był już leczony innymi lekami przeciwnowotworowymi. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację to rak gruczołu krokowego (gruczołu będącego częścią męskiego układu płciowego), który nie odpowiada na leczenie zmniejszające stężenie męskich hormonów. Lek Pluvicto jest stosowany w sytuacji, gdy komórki raka gruczołu krokowego posiadają na swojej powierzchni białko zwane antygenem błonowym gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific membrane antigen*, PSMA).

Jak działa lek Pluvicto

Lek Pluvicto wiąże się z PSMA występującym na powierzchni komórek raka gruczołu krokowego. Po związaniu z tym białkiem substancja radioaktywna zawarta w leku Pluvicto, lutet-177 uwalnia promieniowanie, które powoduje obumieranie komórek raka gruczołu krokowego.

Aby sprawdzić, czy PSMA występuje na powierzchni komórek nowotworowych lekarz prowadzący przeprowadzi badania. Jeśli ich wynik będzie dodatni, bardziej prawdopodobne jest, że nowotwór występujący u pacjenta odpowie na leczenie lekiem Pluvicto.

Stosowanie leku Pluvicto wiąże się z narażeniem na pewną ilość promieniowania jonizującego. Lekarz prowadzący oraz lekarz medycyny nuklearnej ocenili, że korzyści kliniczne dla pacjenta wynikające ze stosowania preparatu radiofarmaceutycznego przeważają nad ryzykiem ekspozycji na promieniowanie jonizujące.

W przypadku pytań dotyczących sposobu działania leku Pluvicto lub przyczyn, dla których ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pluvicto

Należy postępować zgodnie ze wszystkimi wskazówkami udzielonymi pacjentowi przez lekarza medycyny nuklearnej. Mogą one różnić się od informacji ogólnych zawartych w tej ulotce.

Kiedy nie wolno stosować leku Pluvicto

- jeśli pacjent ma uczulenie na lutetu (^{177}Lu) wipiwotyld-tetraksetan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej przed otrzymaniem leku Pluvicto:

- jeśli u pacjenta występuje mała liczba pewnych rodzajów komórek krwi (krwinki czerwone, krwinki białe, granulocyty obojętnochłonne, płytki krwi)
- jeśli u pacjenta występuje lub występowało zmęczenie, osłabienie, bladość skóry, duszność, łatwe krwawienia lub powstawanie siniaków bądź krwawienia trwające dłużej niż zwykle lub częste zakażenia z takimi objawami, jak gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia w jamie ustnej (możliwe objawy zahamowania czynności szpiku kostnego [stan, w którym szpik kostny nie może produkować wystarczającej liczby komórek krwi])
- jeśli u pacjenta występują lub występowały problemy z nerkami
- jeśli u pacjenta występuje lub występował jakikolwiek inny rodzaj nowotworu złośliwego lub wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, ponieważ lek Pluvicto przyczynia się do zwiększenia całkowitego, długoterminowego, skumulowanego narażenia na promieniowanie jonizujące

Przed podaniem leku Pluvicto pacjent powinien:

- pić duże ilości wody, aby utrzymać nawodnienie i jak najczęściej oddawać mocz w pierwszych godzinach po podaniu leku

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Tego leku nie należy podawać dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ dane dla tej grupy wiekowej nie są dostępne.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Lek Pluvicto nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

Przed otrzymaniem leku Pluvicto należy powiedzieć lekarzowi medycyny nuklearnej, jeśli pacjent jest aktywny seksualnie, ponieważ wszystkie emisje radioaktywności, w tym emisje pochodzące z leku Pluvicto mogą mieć szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko.

Płodność

Pluvicto może powodować bezpłodność. Należy zapytać lekarza medycyny nuklearnej, jak to może wpłynąć na pacjenta, zwłaszcza, jeśli pacjent planuje w przyszłości mieć dzieci. Przed rozpoczęciem leczenia pacjent może chcieć uzyskać poradę dotyczącą przechowania nasienia.

Antykoncepcja mężczyzn

- Należy unikać współżycia seksualnego przez 7 dni po podaniu leku Pluvicto.
- Nie należy płodzić potomstwa i należy używać prezerwatywy podczas stosunków płciowych w trakcie całego leczenia lekiem Pluvicto i przez 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki.
- Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi medycyny nuklearnej, jeśli pacjent spłodził potomstwo w dowolnym momencie w tym okresie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uważa się, że jest mało prawdopodobne, by lek Pluvicto wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Pluvicto zawiera sól

Lek zawiera do 88,75 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 4,4% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak lek Pluvicto jest stosowany

Istnieją ścisłe przepisy dotyczące stosowania preparatów radiofarmaceutycznych, obchodzenia się z nimi i ich usuwania. Lek Pluvicto można stosować wyłącznie w specjalnie kontrolowanych pomieszczeniach. Ten preparat radiofarmaceutyczny będzie przygotowywany i podawany pacjentowi wyłącznie przez odpowiednio przeszkolone osoby z kwalifikacjami w zakresie bezpiecznego stosowania leku. Te osoby zapewnią bezpieczeństwo podania tego preparatu radiofarmaceutycznego i będą informować pacjenta o przeprowadzanych procedurach.

Jaka ilość leku Pluvicto jest podawana

Zalecany schemat leczenia lekiem Pluvicto to 7 400 MBq (megabekereli, czyli jednostek, w których wyrażana jest radioaktywność), które podaje się w przybliżeniu co 6 tygodni, łącznie do 6 dawek.

Podanie leku Pluvicto i przebieg procedury

Lek Pluvicto jest podawany bezpośrednio do żyły.

Czas trwania procedury

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o przewidywanym czasie trwania procedury.

W przypadku pytań o to, jak długo pacjent będzie otrzymywał lek Pluvicto należy porozmawiać z lekarzem medycyny nuklearnej.

Monitorowanie leczenia

Lekarz medycyny nuklearnej zleci wykonanie u pacjenta badań krwi przed i w trakcie leczenia, aby sprawdzić stan pacjenta i jak najwcześniej wykryć wszelkie działania niepożądane. W zależności od wyników tych badań lekarz medycyny nuklearnej może w razie konieczności zdecydować o opóźnieniu, zmianie lub zakończeniu leczenia lekiem Pluvicto.

Po podaniu leku Pluvicto należy:

- pić duże ilości wody przez 2 dni, tak by pacjent pozostał nawodniony i jak najczęściej oddawać mocz, aby wydalic preparat radiofarmaceutyczny z organizmu

Ponieważ lek jest radioaktywny, pacjent musi przestrzegać instrukcji opisanych poniżej w celu ograniczenia narażenia innych osób na promieniowanie, chyba, że lekarz medycyny nuklearnej zalecił inaczej.

Kontakt z innymi osobami, z dziećmi i (lub) kobietami w ciąży

- Ograniczyć bliskie kontakty (w odległości mniejszej niż 1 metr) z:
 - innymi osobami przez 2 dni
 - dziećmi i kobietami w ciąży przez 7 dni
- Spać w oddzielnym pokoju niż:
 - inne osoby przez 3 dni
 - dzieci przez 7 dni
 - kobiety w ciąży przez 15 dni
- Unikać współżycia seksualnego przez 7 dni
- Nie płodzić dzieci i używać prezerwatywy podczas stosunku płciowego przez cały okres leczenia lekiem Pluvicto i przez 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki

Korzystanie z toalety

Należy podjąć specjalne środki ostrożności w ciągu 2 dni po podaniu leku, aby uniknąć skażenia:

- Należy korzystać z toalety w pozycji siedzącej.
- Absolutnie konieczne jest korzystanie za każdym razem z papieru toaletowego.
- Po każdym skorzystaniu z toalety należy starannie umyć ręce.
- Należy spłukać wszystkie chusteczki i (lub) papier toaletowy w toalecie natychmiast po użyciu.
- Należy spłukać w toalecie wszelkie chusteczki lub inne przedmioty zawierające jakiegokolwiek płyny ustrojowe takie, jak krew, mocz i kał. Przedmioty, których nie można spłukać w toalecie, takie jak bandaże, należy umieścić w osobnych plastikowych torbach na odpady (zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie „Zalecenia dotyczące wyrzucania odpadków” poniżej).
- W przypadku używania specjalnego sprzętu medycznego, który może ulec skażeniu płynami ustrojowymi (np. worków na mocz, worków do kolostomii, nocników, dyszy wodnej) należy jego zawartość niezwłocznie wylać do toalety, a następnie wyczyścić skażony sprzęt.

Prysznic i pranie

- Codziennie brać prysznic przez co najmniej 7 dni po podaniu leku.
- Należy prać bieliznę, piżamę, prześcieradło i wszelkie części odzieży, które zawierają pot, krew lub mocz, oddzielnie od prania pozostałych osób mieszkających z pacjentem, stosując standardowy cykl prania. Nie ma konieczności stosowania wybielacza, ani dodatkowych cykli płukania.

Opiekunowie

Przez 2-3 dni po podaniu leku:

- Pacjenci pozostający w łóżku lub z ograniczeniem poruszania się powinni otrzymywać pomoc ze strony opiekuna. Zaleca się, aby podczas udzielania pomocy w łazience opiekun nosił jednorazowe rękawiczki.
- Opiekunowie sprzątający wymiociny, krew, mocz lub kał powinni nosić plastikowe rękawiczki, które następnie należy wyrzucić do osobnego pojemnika na odpady (zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie „Zalecenia dotyczące wyrzucania odpadków” poniżej).

Zalecenia dotyczące wyrzucania odpadków

- Wszystkie przedmioty, które powinny zostać wyrzucone, należy wyrzucić do osobnego plastikowego worka na odpady do użytku wyłącznie w tym celu.
- Należy trzymać plastikowe worki na odpady oddzielnie od innych śmieci i poza zasięgiem dzieci i zwierząt.
- Członek personelu szpitala poinformuje pacjenta jak i kiedy wyrzucać te worki z odpadkami.

Hospitalizacja i opieka w nagłych wypadkach

- Jeśli z dowolnej przyczyny pacjent wymaga udzielenia mu natychmiastowej pomocy medycznej lub nieplanowana hospitalizacja następuje w ciągu 7 dni od podania pacjentowi leku, należy poinformować personel medyczny o nazwie, dacie i dawce preparatu radiofarmaceutycznego otrzymanego przez pacjenta.

Inne środki ostrożności

- Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta, czy konieczne jest podjęcie innych specjalnych środków ostrożności po otrzymaniu tego leku. W przypadku pytań należy skontaktować się z lekarzem medycyny nuklearnej.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pluvicto

Przedawkowanie jest bardzo mało prawdopodobne, ponieważ pacjent otrzyma lek Pluvicto wyłącznie w dawkach ściśle kontrolowanych przez lekarza medycyny nuklearnej przeprowadzającego procedurę podania leku. Jednak w przypadku przedawkowania pacjent otrzyma odpowiednie leczenie.

Pominięcie przyjęcia dawki leku Pluvicto

Jeśli pacjent opuści wizytę, na której miał otrzymać lek Pluvicto, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem medycyny nuklearnej, aby wyznaczyć nowy termin wizyty.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Pluvicto należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej nadzorującego procedurę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej.**

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10

- zmęczenie, osłabienie, bladość skóry lub duszność (możliwe objawy małej liczby czerwonych krwinek [*niedokrwistość*])
- łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków bądź krwawienia trwające dłużej niż zwykle (możliwe objawy małej liczby płytek krwi [*małopłytkowość*])
- częste zakażenia z takimi objawami, jak gorączka, ból gardła lub owrzodzenia w jamie ustnej (możliwe objawy małej liczby białych krwinek [*leukopenia, limfopenia*])

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10

- rzadsze niż zwykle oddawanie moczu lub oddawanie dużo mniejszej niż zwykle ilości moczu (możliwe objawy problemów z nerkami [*ostre uszkodzenie nerek*])
- zmęczenie, osłabienie, bladość skóry, duszność, łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków bądź krwawienia trwające dłużej niż zwykle lub częste zakażenia z takimi objawami, jak gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia w jamie ustnej (możliwe objawy małej liczby komórek krwi [*pancytopenia*])

Niezbyst często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100

- osłabienie, bladość skóry, łatwiejsze niż zwykle występowanie krwawienia lub siniaczenia bądź trudności z zatrzymaniem krwawienia i częste zakażenia z takimi objawami jak gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej (niewydolność szpiku kostnego)

Inne możliwe działania niepożądane

Inne możliwe działania niepożądane obejmują działania wymienione niżej. Jeśli te działania nasilą się, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10

- zmęczenie (*uczucie zmęczenia*)
- suchość w ustach
- nudności
- utrata apetytu
- zmiany rytmu wypróżnień (zaparcie lub biegunka)
- wymioty
- częste oddawanie moczu, któremu towarzyszy ból lub uczucie pieczenia (*zakażenie układu moczowego*)
- zakażenie układu moczowego
- ból brzucha
- utrata masy ciała
- opuchnięcie dłoni, stóp lub opuchnięcie wokół kostek (*obrzęki obwodowe*)

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10

- zawroty głowy
- ból głowy
- zaburzone odczuwanie smaku (*zaburzenia smaku*)
- gorączka

- trudności z przełykaniem i (lub) zgaga (*zaburzenia przełyku*)
- suchość oczu
- grzybicze zakażenia jamy ustnej
- zawroty głowy z uczuciem wirowania (*zawroty głowy pochodzenia błędnikowego*)
- owrzodzenia w jamie ustnej (*zapalenie jamy ustnej*)
- suchość skóry

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak lek Pluvicto jest przechowywany

Pacjent nie będzie odpowiedzialny za przechowywanie tego leku. Ten lek jest przechowywany pod nadzorem specjalisty w odpowiednim pomieszczeniu. Preparaty radiofarmaceutyczne będą przechowywane zgodnie z krajowymi przepisami dotyczącymi postępowania z preparatami radioaktywnymi.

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla specjalistów.

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem jonizującym (osłona ołowiana).
- Leku Pluvicto nie wolno stosować po upływie daty i godziny ważności podanych na etykiecie ołowianego pojemnika osłonowego i fiolki po: „EXP”.
- Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pluvicto

- Substancją czynną leku jest lutetu (^{177}Lu) wipiwotyld-tetraksetan. Jeden ml roztworu zawiera 1 000 MBq lutetu (^{177}Lu) wipiwotyldu-tetraksetanu w dniu i godzinie kalibracji.
- Pozostałe składniki to: kwas octowy, sodu octan, kwas gentyzynowy, sodu askorbinian, kwas pentetynowy, woda do wstrzykiwań (patrz „Lek Pluvicto zawiera sól” w punkcie 2).

Jak wygląda lek Pluvicto i co zawiera opakowanie

Lek Pluvicto jest przezroczystym roztworem w kolorze od bezbarwnego do jasnożółtego, dostarczany w przezroczystej, bezbarwnej fiolce ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

Każda fiolka zawiera objętość, która może wahać się od 7,5 ml do 12,5 ml roztworu odpowiadającego aktywności $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ w dniu i godzinie podania.

Fiolka jest zamknięta w ołowianym pojemniku z osłoną ochronną.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Kompletna Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Pluvicto jest dostarczana jako oddzielny dokument w opakowaniu produktu. Jej celem jest zapewnienie personelowi medycznemu dodatkowych informacji naukowych i praktycznych na temat podawania i stosowania tego preparatu radiofarmaceutycznego.

Należy zapoznać się z ChPL.