

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 1 000 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan vid datum och tidpunkt för kalibrering.

Den totala mängden radioaktivitet per endosflaska är 7 400 MBq ± 10 % vid datum och tidpunkt för administrering. Med hänsyn till den fasta volymetriska aktiviteten på 1 000 MBq/ml vid datum och tidpunkt för kalibrering kan lösningens volym i injektionsflaskan variera mellan 7,5 ml och 12,5 ml för att ge den erforderliga mängden radioaktivitet vid datum och tidpunkt för administrering.

Fysikaliska egenskaper

Lutetium-177 sönderfaller till stabilt hafnium-177 med en fysikalisk halveringstid på 6,647 dagar genom att avge beta minus-strålning med en maximal energi på 0,498 MeV (79 %) och fotonstrålning (γ) på 0,208 MeV (11 %) och 0,113 MeV (64 %).

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller upp till 0,312 mmol (7,1 mg) natrium. Varje injektionsflaska innehåller upp till 88,75 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning, pH: 4,5 till 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pluvicto i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) med eller utan androgenreceptor (AR)- hämmare är avsett för behandling av vuxna patienter med progressiv prostataspecifikt membranantigen- positiv (PSMA-positiv) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) som har behandlats med AR- hämmare och taxanbaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Viktiga säkerhetsanvisningar

Pluvicto ska endast administreras av personal som är behörig att hantera radioaktiva läkemedel i en för ändamålet avsedd klinisk miljö (se avsnitt 6.6) och efter utvärdering av patienten av en kvalificerad läkare.

Radioaktiva läkemedel, inklusive Pluvicto, ska användas av eller under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal som är behörig genom särskild utbildning och erfarenhet av säker användning och hantering av radioaktiva läkemedel, och vars erfarenhet och utbildning har godkänts av lämplig statlig myndighet med behörighet att licensiera användning av radiofarmaka.

Patientidentifiering

Patienterna ska identifieras för behandling med PSMA-avbildning.

Dosering

Rekommenderad behandlingsregim med Pluvicto är 7 400 MBq intravenöst var 6:e vecka ($\pm$ 1 vecka) i upp till totalt 6 doser, förutom vid sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Medicinsk kastrering med en gonadotropinfrisättande hormonanalog (GnRH-analog) ska fortsätta under behandlingen hos patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

Övervakning av behandlingen

Laboratorietester ska utföras före och under behandling med Pluvicto. Dosen kan behöva ändras baserat på testresultaten (se tabell 1).

- Hematologi (hemoglobin, leukocytantal, absolut neutrofilantal, trombocytantal).
- Njurfunktion (serumkreatinin, beräknad kreatininclearance [CLCr]).
- Leverfunktion (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, alkalisk fosfatas, serumalbumin i blodet, totalt bilirubin i blodet).

Dosjusteringar vid biverkningar

Rekommenderade dosjusteringar av Pluvicto vid biverkningar anges i tabell 1. Hantering av allvarliga eller intolerabla biverkningar kan kräva tillfälligt behandlingsuppehåll (förlängt doseringsintervall med 4 veckor från 6 veckor upp till 10 veckor), dosminskning eller permanent utsättning av behandlingen med Pluvicto. Om behandlingen skjuts upp på grund av en biverkning i > 4 veckor måste behandlingen med Pluvicto avbrytas. Dosen av Pluvicto kan minskas med 20 % en gång. Dosen ska inte trappas upp igen. Om en patient får ytterligare biverkningar som skulle kräva ytterligare dosminskning måste behandlingen med Pluvicto avbrytas.

Tabell 1 Rekommenderade dosjusteringar av Pluvicto vid biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad ^a	Dosändring
Muntorrhet	Grad 3	Minska dosen av Pluvicto med 20 %.
Gastrointestinal toxicitet	Grad ≥ 3 (inte lämplig för medicinsk behandling)	Gör uppehåll med Pluvicto tills förbättring skett till grad 2 eller baslinjevärdet. Minska dosen av Pluvicto med 20 %.
Anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, pancytopeni	Grad 2	Gör uppehåll med Pluvicto tills förbättring skett till grad 1 eller baslinjevärdet. Hantera enligt vad som anses lämpligt. Användning av tillväxtfaktorer är tillåten men ska avbrytas när tillståndet har förbättrats till grad 1 eller baslinjevärdet. Det rekommenderas att nivåerna av järn, B12 och folat kontrolleras och att tillskott av dessa ges. Transfusioner kan ges efter vad som är kliniskt indicerat.
	Grad ≥ 3	Gör uppehåll med Pluvicto tills förbättring skett till grad 1 eller baslinjevärdet. Minska dosen av Pluvicto med 20 %.
Njurtoxicitet	Definierat som - bekräftad ökning av serumkreatinin (grad ≥ 2) - bekräftad CLcr < 50 ml/min; beräknad med Cockcroft-Gault på basis av faktisk kroppsvikt	Gör uppehåll med Pluvicto tills förbättring skett.
	Definierat som - bekräftad ökning av serumkreatinin på ≥ 40 % från baslinjevärdet <u>och</u> - bekräftad minskning av CLcr med > 40 % från baslinjevärdet; beräknad med Cockcroft-Gault på basis av faktisk kroppsvikt	Gör uppehåll med Pluvicto tills förbättring eller återgång till baslinjevärdet har skett. Minska dosen av Pluvicto med 20 %.
	Återkommande njurtoxicitet (grad ≥ 3)	Sätt ut Pluvicto permanent.
Ryggmärgskompression	Alla	Gör uppehåll med Pluvicto tills kompressionen har behandlats tillräckligt, eventuella neurologiska följdtilstånd har stabiliserats och ECOG-funktionsstatusen har stabiliserats.
Fraktur i vikt bärande ben	Alla	Gör uppehåll med Pluvicto tills frakturen har stabiliserats/behandlats tillräckligt och ECOG-funktionsstatusen har stabiliserats.
Fatigue	Grad ≥ 3	Gör uppehåll med Pluvicto tills förbättring till Grad 2 eller till baslinjevärdet.

Elektrolyt- eller metabola avvikelser	Grad ≥ 2	Gör uppehåll med Pluvicto tills förbättring till Grad 1 eller till baslinjevärdet.
Icke hematologisk toxicitet (kliniskt signifikant, ej annat angivet)	Grad ≥ 2	Gör uppehåll med Pluvicto tills förbättring till Grad 1 eller till baslinjevärdet.
Förhöjt ASAT eller ALAT	ASAT eller ALAT > 5 gånger ULN i frånvaro av levermetastaser	Sätt ut Pluvicto permanent.
Förkortningar: CLcr = kreatininclearance; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ASAT = aspartataminotransferas; ALAT = alaninaminotransferas; ULN = övre normalgräns. Gradering enligt den senaste versionen av Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). ^a Samma tröskelvärden gäller även för baslinjevärdena vid tidpunkten för behandlingsstart med Pluvicto.		

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter över 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion med CLcr ≥ 50 ml/min vid baslinjen enligt Cockcroft-Gault. Behandling med Pluvicto rekommenderas inte till patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion med CLcr < 50 ml/min vid baslinjen eller terminal njursjukdom eftersom Pluvictos farmakokinetiska profil och säkerhet inte har studerats hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion. Pluvicto har inte studerats hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Pluvicto för en pediatrisk population för indikationen behandling av PSMA-uttryckande prostatacancer.

Administreringssätt

Pluvicto är en bruksfärdig injektions-/infusionsvätska, lösning, endast avsedd för engångsbruk.

Administreringsanvisningar

Den rekommenderade dosen av Pluvicto kan administreras intravenöst som injektion med en engångsspruta med sprutskydd (med eller utan sprutpump), som infusion med gravitationsmetoden (droppinfusion, med eller utan infusionspump) eller som infusion via injektionsflaskan (med en peristaltisk infusionspump).

En reducerad dos av Pluvicto ska administreras med sprutmetoden (med eller utan sprutpump) eller metoden med injektionsflaska (med peristaltisk infusionspump). Användning av gravitationsmetoden för att administrera en reducerad dos av Pluvicto rekommenderas inte eftersom det kan leda till att fel mängd Pluvicto tillförs om dosen inte justeras före administrering.

Före administrering ska den intravenösa katetern, som enbart används för administrering av Pluvicto, spolas med ≥ 10 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion för att säkerställa att katetern är öppen och för att minimera risken för extravasering. Fall av extravasering ska hanteras i enlighet med klinikkens riktlinjer. Patienterna ska uppmanas att dricka mycket och kissa ofta före och efter administrering av Pluvicto (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredningssätt och intravenösa administreringsmetoder finns i avsnitt 12.

För förberedelser av patient, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Individuell nytta-/riskbedömning

För varje patient måste strålexponeringen kunna motiveras av den förväntade nyttan. Den tillförda radioaktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att uppnå önskad behandlingseffekt.

Risk för strålningsexponering

Pluvicto bidrar till patientens långsiktiga totala kumulativa strålningsexponering. Långsiktig kumulativ strålningsexponering är förenad med en ökad risk för cancer.

Strålningsexponeringen för patienter, sjukvårdspersonal och hushållskontakter ska minimeras under och efter behandling med Pluvicto i enlighet med vårdinrättningens praxis för god strålsäkerhet, rutiner för patienthantering och anvisningar till patienten för uppföljning av strålskydd i hemmet.

Förberedelse av patienten

Patienterna ska uppmanas att öka sitt orala intag av vätska och att tömma blåsan så ofta som möjligt för att minska strålningen i urinblåsan, särskilt efter aktiviteter med hög stråldos, t.ex. radionuklidterapi.

Efter proceduren

Innan patienten skrivs ut ska läkaren eller annan vårdpersonal informera om de nödvändiga strålskyddsåtgärder som patienten ska följa för att minimera strålningsexponeringen för andra personer.

Efter varje administrering av Pluvicto kan följande allmänna rekommendationer övervägas för patienten tillsammans med nationella och lokala riktlinjer och föreskrifter.

- Begränsa närkontakten (mindre än 1 meter) med andra i hushållet i 2 dagar eller med barn och gravida kvinnor i 7 dagar.
- Avstå från sexuell aktivitet i 7 dagar.
- Sova i ett separat sovrum åtskilt från andra i hushållet i 3 dagar, åtskilt från barn i 7 dagar eller åtskilt från gravida kvinnor i 15 dagar.

Myelosuppression

I VISION-studien förekom myelosuppression, inklusive dödsfall, oftare hos patienter som fick Pluvicto plus bästa standardbehandling (BSoC) jämfört med patienter som fick enbart BSoC (se avsnitt 4.8).

Hematologiska laborietester, inklusive hemoglobin, leukocytantal, absolut neutrofilantal och trombocytantal, ska utföras före och under behandling med Pluvicto. Behandlingen med Pluvicto ska avbrytas, dosen sänkas eller sättas ut permanent och patienterna ska hanteras kliniskt på lämpligt sätt beroende på hur allvarlig myelosuppressionen är (se avsnitt 4.2).

Njurtoxicitet

I VISION-studien förekom njurtoxicitet oftare hos patienter som fick Pluvicto plus BSoC jämfört med patienter som fick enbart BSoC (se avsnitt 4.8).

Före och efter administrering av Pluvicto ska patienterna uppmanas att öka sitt orala intag av vätska och att tömma blåsan så ofta som möjligt, särskilt efter aktiviteter med hög stråldos, t.ex. radionuklidterapi. Laboratorietester av njurfunktionen, inklusive serumkreatinin och beräknad CL_{cr}, ska utföras före och under behandling med Pluvicto. Behandlingen med Pluvicto ska avbrytas, dosen sänkas eller sättas ut permanent beroende på njurtoxicitetens svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njur-/leverfunktion

En noggrann bedömning av nytta-/riskförhållandet hos dessa patienter krävs eftersom ökad strålningsexponering kan förekomma.

Exponeringen (AUC) för lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan förväntas öka med graden av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion kan löpa större risk för toxicitet. Njurfunktion och biverkningar ska övervakas ofta hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Behandling med Pluvicto rekommenderas inte till patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance < 50 ml/min vid baseline eller terminal njursjukdom.

Fertilitet

Strålning från lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan kan potentiellt ha toxiska effekter på manliga könskörtlar och spermatogenesisen. Den rekommenderade kumulativa dosen på 44 400 MBq Pluvicto ger en absorberad stråldos till testiklarna inom det intervall där Pluvicto kan orsaka infertilitet. Genetisk rådgivning rekommenderas om patienten vill ha barn efter behandlingen. Nedfrysning av sperma kan diskuteras som ett alternativ för manliga patienter före behandling (se avsnitt 4.6).

Preventivmedel för män

Manliga patienter rekommenderas att inte skaffa barn och att använda kondom vid samlag under behandling med Pluvicto och i 14 veckor efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Särskilda varningar

Natrium innehåll

Detta läkemedel innehåller upp till 3,9 mmol (88,75 mg) natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 4,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

För försiktighetsåtgärder med hänsyn till miljöpåverkan, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska studier av läkemedelsinteraktioner har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män

På grund av de potentiella effekterna på spermatogenesisen i samband med strålning från lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan rekommenderas manliga patienter att inte skaffa barn och att använda kondom vid samlag under behandling med Pluvicto och i 14 veckor efter den sista dosen (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Pluvicto är inte avsett för kvinnor. Inga djurstudier med lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan har utförts för att utvärdera dess effekt på reproduktionen hos kvinnor och embryo- och fosterutveckling. Alla radioaktiva läkemedel, inklusive Pluvicto, kan dock orsaka fosterskador om de ges till en gravid kvinna.

Amning

Pluvicto är inte avsett för kvinnor. Det finns inga data om förekomsten av lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan i bröstmjölks eller dess effekter på nyfödda barn/spädbarn som ammas eller på mjölkproduktionen.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att fastställa effekterna av lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan på fertiliteten. Strålning från lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan kan potentiellt ha toxiska effekter på manliga könskörtlar och spermatogenesis. Den rekommenderade kumulativa dosen på 44 400 MBq Pluvicto ger en absorberad stråldos till testiklarna inom det intervall där Pluvicto kan orsaka infertilitet. Genetisk rådgivning rekommenderas om patienten vill ha barn efter behandlingen. Nedfrysning av sperma kan diskuteras som ett alternativ för manliga patienter före behandling (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pluvicto kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Om inget annat anges baseras frekvensen av angivna biverkningar på data från VISION-studien, i vilken 529 patienter fick minst en dos på 7 400 MBq (medianantalet doser var fem).

De vanligaste biverkningarna är fatigue (43,1 %), muntorrhet (39,3 %), illamående (35,3 %), anemi (31,8 %), minskad aptit (21,2 %) och förstoppning (20,2 %). De vanligaste biverkningarna av grad 3-4 är anemi (12,9 %), trombocytopeni (7,9 %), lymfopeni (7,8 %) och fatigue (5,9 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna (tabell 2) anges enligt MedDRAs organsystemklass. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med den oftast förekommande biverkningen först. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baseras dessutom på följande princip (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 2 Biverkningar med högre incidens hos patienter som fick Pluvicto plus BSoC jämfört med endast BSoC i VISION^a

Organsystemklass Biverkning	Frekvenskategori	Alla grader n (%)	Grad 3 till 4 ^b n (%)
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Mycket vanliga	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombocytopeni	Mycket vanliga	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopeni ^c	Mycket vanliga	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymfopeni	Mycket vanliga	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancytopeni ^d	Vanliga	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel	Vanliga	44 (8,3)	5 (0,9)
Huvudvärk	Vanliga	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgeusi ^e	Vanliga	37 (7,0)	0 (0,0)
Ögon			
Torra ögon	Vanliga	16 (3,0)	0 (0,0)
Öron och balansorgan			
Vertigo	Vanliga	11 (2,1)	0 (0,0)
Magtarmkanalen			
Muntorrhet ^f	Mycket vanliga	208 (39,3)	0 (0,0)
Illamående	Mycket vanliga	187 (35,3)	7 (1,3)
Förstoppning	Mycket vanliga	107 (20,2)	6 (1,1)
Kräkning ^g	Mycket vanliga	101 (19,1)	5 (0,9)
Diarré	Mycket vanliga	100 (18,9)	4 (0,8)
Buksmärtor ^h	Mycket vanliga	59 (11,2)	6 (1,1)
Njurar och urinvägar			
Urinvägsinfektion ⁱ	Mycket vanliga	61 (11,5)	20 (3,8)
Akut njurskada ^j	Vanliga	45 (8,5)	17 (3,2)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Fatigue	Mycket vanliga	228 (43,1)	31 (5,9)
Minskad aptit	Mycket vanliga	112 (21,2)	10 (1,9)
Viktminskning	Mycket vanliga	57 (10,8)	2 (0,4)
Perifert ödem ^k	Vanliga	52 (9,8)	2 (0,4)
Pyrexia	Vanliga	36 (6,8)	2 (0,4)
Förkortning: BSoC = bästa standardbehandling.			
^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 5.0.			
^b Inkluderar endast biverkningar av grad 3 till 4, med undantag av pancytopeni. Pancytopeni av grad 5 (dödlig) rapporterades hos 2 patienter som fick Pluvicto plus BSoC.			
^c Leukopeni omfattar leukopeni och neutropeni.			
^d Pancytopeni omfattar pancytopeni och bicytopeni.			
^e Dysgeusi omfattar dysgeusi och smakrubbingar.			
^f Muntorrhet omfattar muntorrhet, aptyalism och torr hals.			
^g Kräkning omfattar kräkning och kväljning.			
^h Buksmärtor omfattar buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, besvär från buken, smärtor i nedre delen av buken, ömhet i buken och gastrointestinala smärtor.			
ⁱ Urinvägsinfektion omfattar urinvägsinfektion, cystit och bakteriell cystit.			
^j Akut njurskada omfattar förhöjt blodkreatinin, akut njurskada, njursvikt och förhöjt blodurea.			
^k Perifert ödem omfattar perifert ödem, vätskeretention och hypervolemi.			

Beskrivning av valda biverkningar

Myelosuppression

I VISION-studien förekom myelosuppression oftare hos patienter som fick Pluvicto plus BSoC än hos patienter som fick enbart BSoC (alla grader/grad ≥ 3): anemi (31,8 %/12,9 %) jämfört med (13,2 %/4,9 %), trombocytopeni (17,2 %/7,9 %) jämfört med (4,4 %/1,0 %), leukopeni (12,5 %/2,5 %) jämfört med (2,0 %/0,5 %), lymfopeni (14,2 %/7,8 %) jämfört med (3,9 %/0,5 %), neutropeni (8,5 %/3,4 %) jämfört med (1,5 %/0,5 %), pancytopeni (1,5 %/1,1 %) jämfört med (0 %/0 %) inklusive två dödliga händelser med pancytopeni hos patienter som fick Pluvicto plus BSoC och bicytopeni (0,2 %/0,2 %) jämfört med (0 %/0 %).

Biverkningar i form av myelosuppression som ledde till permanent utsättning hos $\geq 0,5$ % av patienterna som fick Pluvicto plus BSoC var anemi (2,8 %), trombocytopeni (2,8 %), leukopeni (1,3 %), neutropeni (0,8 %) och pancytopeni (0,6 %). Biverkningar i form av myelosuppression som ledde till behandlingsavbrott/dosminskning hos $\geq 0,5$ % av patienterna som fick Pluvicto plus BSoC var anemi (5,1 %/1,3 %), trombocytopeni (3,6 %/1,9 %), leukopeni (1,5 %/0,6 %) och neutropeni (0,8 %/0,6 %).

Njurtoxicitet

I VISION-studien förekom njurtoxicitet oftare hos patienter som fick Pluvicto plus BSoC än hos patienter som fick enbart BSoC (alla grader/grad 3 till 4): förhöjt blodkreatinin (5,3 %/0,2 %) jämfört med (2,4 %/0,5 %), akut njurskada (3,6 %/3,0 %) jämfört med (3,9 %/2,4 %), njursvikt (0,2 %/0 %) jämfört med (0 %/0 %) och förhöjt blodurea (0,2 %/0 %) jämfört med (0 %/0 %).

Njurbiverkningar som ledde till permanent utsättning hos $\geq 0,2$ % av patienterna som fick Pluvicto plus BSoC var förhöjt blodkreatinin (0,2 %). Njurbiverkningar som ledde till behandlingsavbrott/dosminskning hos $\geq 0,2$ % av patienterna som fick Pluvicto plus BSoC var förhöjt blodkreatinin (0,2 %/0,4 %) och akut njurskada (0,2 %/0 %).

Andra primära maligniteter

Exponering för joniserande strålning förknippas med framkallande av cancer och en potential för utveckling av ärftliga defekter. Stråldosen från terapeutisk exponering kan resultera i högre incidens av cancer och mutationer. I samtliga fall är det nödvändigt att säkerställa att riskerna med strålningen är mindre än riskerna med själva sjukdomen. Eftersom Pluvicto bidrar till en patients totala långtidsstrålningsexponering, vilket är associerat med en ökad risk för cancer (se avsnitt 4.4), kan en potentiell risk för andra primära maligniteter inte uteslutas för radiofarmaka som Pluvicto. Vid tidpunkten för den primära analysen av VISION (cut-off datum 27 januari 2021), rapporterades fall av skivepitelcancer (4 patienter; 0,8 %) och basalcells cancer, malignt melanom och skivepitelcancer i huden (1 patient vardera; 0,2 % vardera) hos patienter som fick Pluvicto plus BSoC.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering av strålning med Pluvicto ska den absorberade dosen till patienten om möjligt reduceras genom att elimineringen av radionukliden från kroppen ökas med frekvent urinering eller forcerad diures och frekvent tömning av urinblåsan. Det kan vara till hjälp att uppskatta den effektiva dosen som gavs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Terapeutiska radiofarmaka, Radiofarmaceutiska terapeutika, övriga, ATC-kod: V10XX05

Verkningsmekanism

Den aktiva delen av Pluvicto är radionukliden lutetium-177 som är kopplad till en liten molekyllär ligand som är riktad mot och binder med hög affinitet till PSMA, ett transmembranprotein som uttrycks i hög grad vid prostatacancer, inklusive mCRPC. När Pluvicto binder till PSMA-uttryckande cancerceller ger beta minus-strålningen från lutetium-177 terapeutisk strålning till målcellen och till omgivande celler, och inducerar DNA-skada som kan leda till celldöd.

Farmakodynamisk effekt

Omärkt vipivotidtetraaxetan har ingen farmakodynamisk aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

VISION

Effekten av Pluvicto hos patienter med progressiv, PSMA-positiv mCRPC utvärderades i VISION, en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas III. Åttahundratrettioen (N=831) vuxna patienter randomiserades (2:1) till att få antingen Pluvicto 7 400 MBq var 6:e vecka i upp till totalt 6 doser plus bästa standardbehandling (BSoC) (N=551) eller enbart BSoC (N=280). Patienter som fick 4 doser Pluvicto bedömdes på nytt avseende tecken på respons, tecken på kvarstående sjukdom och tolerabilitet och kunde få upp till ytterligare 2 doser enligt läkarens bedömning.

För att bibehålla kastrationsstatus fortsatte alla patienter att behandlas med en GnRH-analog eller hade tidigare genomgått bilateral orkiektomi. För att uppfylla kriterierna skulle patienterna ha progressiv PSMA-positiv mCRPC, en ECOG-funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group) på 0 till 2, minst en metastatisk lesion påvisad med datortomografi (DT), magnetisk resonanstomografi (MR) eller skelettskintigrafi samt adekvat njur-, lever- och hematologisk funktion.

Inkluderade patienter i studien var tvungna att ha fått minst en AR-hämmare, till exempel abirateronacetat eller enzalutamid, och 1 eller 2 tidigare taxanbaserade kemoterapiregimer (med en regim definierad som en minimiexponering på 2 cykler av en taxan). Patienter som hade behandlats med endast 1 tidigare taxanbaserad kemoterapiregim kunde också delta om de var ovilliga att genomgå en andra regim eller om läkaren ansåg att en andra regim inte var lämplig för dem. Patienter med instabila symtomatiska metastaser i centrala nervsystemet eller symtomatiska eller kliniskt/radiologiskt hotande ryggmärgskompression var inte lämpliga som studiedeltagare. Patienterna genomgick positronemissionstomografi (PET) med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid för att utvärdera PSMA-uttrycket i lesioner definierade enligt centrala avläsningskriterier. Inkluderade patienter var tvungna att ha PSMA-positiv mCRPC definierad som minst en tumörlesion med ett upptag av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid som var större än i en normal lever. Patienter uteslöts om någon lesion som överskred storlekskriterierna för kort axel (organ ≥ 1 cm, lymfkörtlar $\geq 2,5$ cm, skelett [mjukvävnadskomponent] ≥ 1 cm) hade ett upptag som var mindre än eller lika med upptaget i en normal lever.

BSoC administrerades enligt läkarens bedömning och omfattade följande: understödjande åtgärder som smärtlindring, hydrering, blodtransfusioner osv.; ketokonazol; strålbehandling (inklusive brakyterapi eller någon extern strålbehandling [inklusive stereotaktisk strålbehandling av kroppen och palliativ extern strålbehandling]) mot lokala prostatacancermål; medel riktade mot skelettet inklusive zoledronsyra, denosumab och bisfosfonater; androgenreducerande medel inklusive GnRH-analoger, kortikosteroider och 5-alfa-reduktas; och AR-hämmare. BSoC omfattade inte prövningsläkemedel, cytotoxisk kemoterapi, immunterapi, andra systemiska radioisotoper och halvkroppsstrålning.

Patienterna fortsatte med den randomiserade behandlingen tills tecken på tumörprogression uppträdde (baserat på prövarens bedömning enligt kriterierna från Prostate Cancer Working Group 3 [PCWG3]), oacceptabel toxicitet, användning av otillåten behandling, icke-följsamhet eller utsättning, eller utebliven klinisk nytta.

De primära effektmått var total överlevnad (OS) och radiologiskt progressionsfri överlevnad (rPFS) fastställd enligt en blindad oberoende central granskning (BICR) baserad på PCWG3-kriterierna. Bland de sekundära effektmått var total responsfrekvens (ORR) enligt BICR baserad på Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 och tid till första symtomatiska skeletthändelse (SSE) definierad som första nya symtomatiska patologiska benfraktur, ryggmärgskompression, tumörrelaterat ortopediskt kirurgiskt ingrepp, behov av strålbehandling för att lindra skelettsmärta eller död oavsett orsak, beroende på vad som inträffade först. Röntgenundersökning för tumörbedömning (DT med kontrast/MR-avbildning och skelettskintigrafi) gjordes var 8:e vecka (± 4 dagar) efter den första dosen under de första 24 veckorna (oberoende av uppskjutna doser) och därefter var 12:e vecka (± 4 dagar).

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 71 år (intervall: 40-94 år), 86,8 % var vita, 6,6 % var svarta eller afroamerikaner, 2,4 % var asiater, 92,4 % hade ECOG PS0-1 och 7,6 % hade ECOG PS2. Randomiseringen stratifierades efter laktatdehydrogenas vid baslinjen ($\text{LDH} \leq 260 \text{ IE/l}$ kontra $> 260 \text{ IE/l}$), förekomst för levermetastaser (ja kontra nej), ECOG PS-poäng (0 eller 1 kontra 2) och inklusion av en AR-hämmare som en del av BSoC vid tidpunkten för randomiseringen (ja kontra nej). Vid randomiseringen hade alla patienter (100,0 %) fått minst en tidigare taxanbaserad kemoterapiregim och 41,2 % av patienterna hade fått två. 97,1 % av patienterna hade fått docetaxel och 38,0 % av patienterna hade fått kabazitaxel. Vid randomiseringen hade 51,3 % av patienterna fått en tidigare AR-hämmare, 41,0 % av patienterna hade fått 2 och 7,7 % av patienterna hade fått 3 eller fler. Under den randomiserade behandlingsperioden fick 52,6 % av patienterna i Pluvicto plus BSoC-armen och 67,8 % av patienterna i enbart BSoC-armen minst en AR-hämmare.

Effektresultaten för VISION presenteras i tabell 3 och figur 1 och 2. De slutliga analyserna av OS och rPFS var händelsedrivna och utfördes efter 530 dödsfall respektive 347 händelser.

Tabell 3 Effektnresultat i VISION

Effektparametrar	Pluvicto plus BsoC	BSoC
Alternativa primära effektmått		
Total överlevnad (OS) ^a	N=551	N=280
Dödsfall, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
Median, månader (95 % KI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Riskkvot (95 % KI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
P-värde ^d	< 0,001	
Radiologiskt progressionsfri överlevnad (rPFS) ^{e,f}	N=385	N=196
Händelser (progression eller död), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
Radiologisk progression, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
Dödsfall, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
Median, månader (99,2 % KI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Riskkvot (99,2 % KI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
P-värde ^d	< 0,001	
Sekundära effektmått		
Tid till första symtomatiska skeletthändelse (SSE) ^f	N=385	N=196
Händelser (SSE eller dödsfall), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
SSE, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
Dödsfall, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
Median, månader (95 % KI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Riskkvot (95 % KI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
P-värde ^g	< 0,001	
Bästa total respons (BOR)		
Patienter med utvärderingsbar sjukdom vid studiestart	N=319	N=120
Komplett respons (CR), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
Partiell respons (PR), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
Total responsfrekvens (ORR) ^{h,i}	95 (29,8 %)	2 (1,7 %)
P-värde ^j	< 0,001	
Responsduration (DOR) ^h		
Median, månader (95 % KI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC: bästa standardbehandling; KI: konfidensintervall; NE: ej utvärderingsbart; BICR: blindad oberoende central granskning; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

^a Analyserad på basis av intent-to-treat (ITT) för alla randomiserade patienter.

^b Baserat på Kaplan-Meier-beräkning.

^c Riskkvot baserad på den stratifierade Cox PH-modellen. Riskkvot < 1 gynnar Pluvicto plus BSoC.

^d Stratifierat log-rank-test med ensidigt p-värde.

^e Enligt BICR i enlighet med PCWG3-kriterierna. Den primära analysen av rPFS omfattade censurering av patienter som hade ≥ 2 missade tumörbedömningar i följd omedelbart före progression eller död. Resultaten för rPFS med och utan censurering av missade bedömningar var konsekventa.

^f Analyserad på basis av ITT för alla patienter som randomiserats på eller efter den 5 mars 2019, när åtgärder vidtogs för att minska tidiga avhopp från BSoC-armen.

^g Stratifierat log-rank-test med tvåsidigt p-värde.

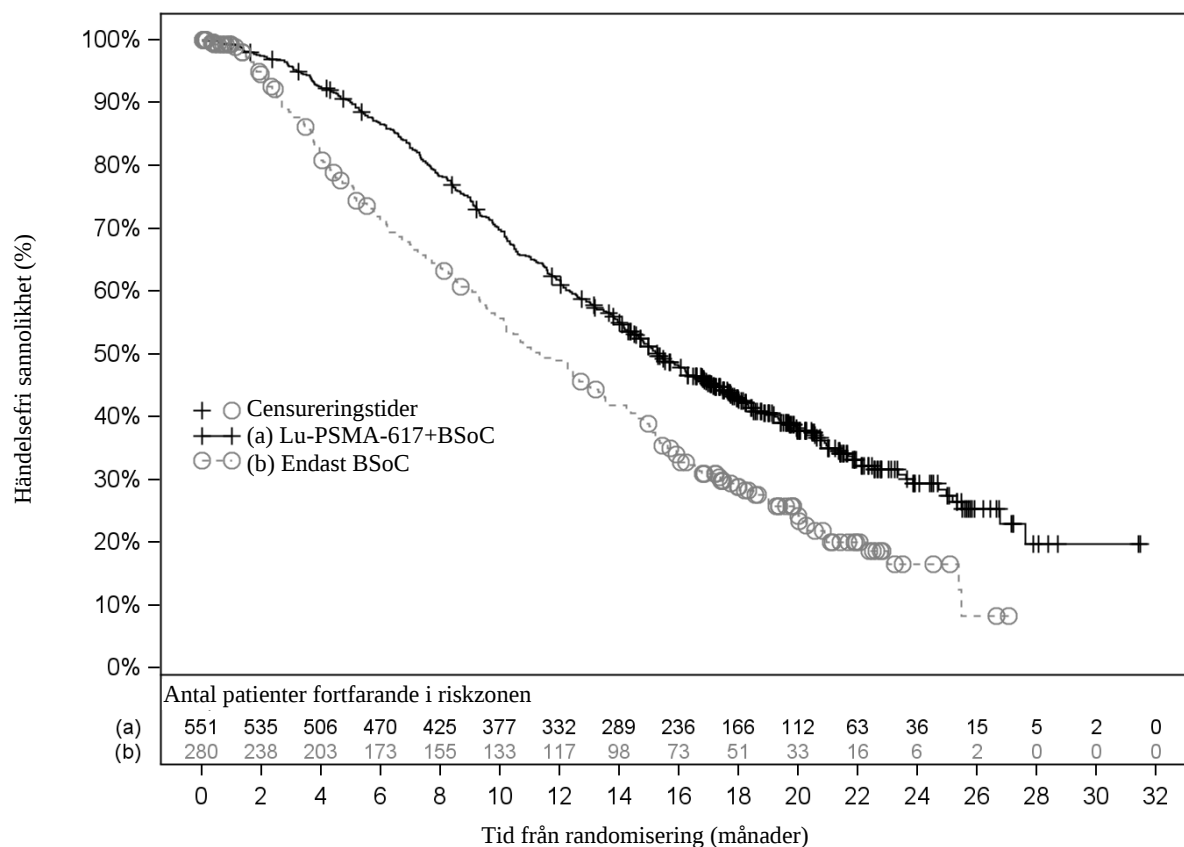
^h Enligt BICR i enlighet med RECIST version 1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Bekräftad respons för CR och PR.

^j Stratifierat Walds chi-kvadrattest med tvåsidigt p-värde.

^k Median-DOR i armen som fick enbart BSoC var inte tillförlitlig eftersom radiologisk progression eller död enligt RECIST version 1.1 förekom hos endast 1 av de 2 patienterna som svarade.

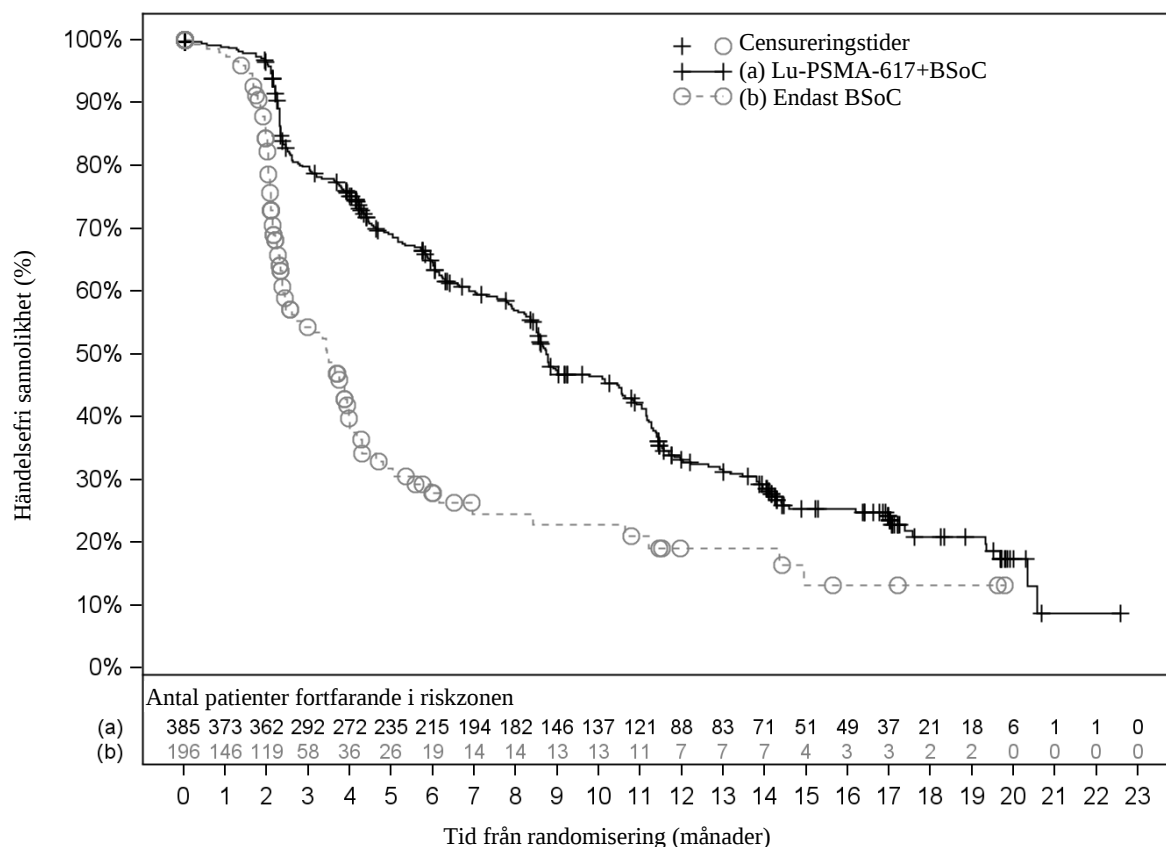
Figur 1 Kaplan-Meier-diagram över OS i VISION



Stratifierat log-rank-test och stratifierad Cox-modell med strata per Interactive Response Technology (IRT) definierat efter LDH-nivå, förekomst av levermetastaser, ECOG-poäng och inklusion av en AR-hämmare i BSoC vid tidpunkten för randomiseringen.

n/N: Antal händelser/antal patienter i behandlingsarmen.

Figur 2 Kaplan-Meier-diagram över BICR-bedömd rPFS i VISION



Stratifierat log-rank-test och stratifierad Cox-modell med strata per IRT definierat efter LDH-nivå, förekomst av levermetastaser, ECOG-poäng och inklusion av en AR-hämmare i BSoC vid tidpunkten för randomiseringen.
n/N: Antal händelser/antal patienter i behandlingsarmen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Pluvicto för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av PSMA-uttryckande prostatacancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidetraxetan har karakteriserats hos 30 patienter i fas III-substudien VISION.

Absorption

Pluvicto administreras intravenöst med omedelbar och fullständig biotillgänglighet.

Det geometriska medelvärdet för blodexponeringen (ytan under kurvan [AUC_{inf}]) för lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidetraxetan vid den rekommenderade dosen är 52,3 ng.h/ml (geometriskt medelvärde för variationskoefficienten [CV] 31,4 %). Det geometriska medelvärdet för maximal blodkoncentration (C_{max}) för lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidetraxetan är 6,58 ng/ml (CV 43,5 %).

Distribution

Det geometriska medelvärdet för distributionsvolymen (V_z) för lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidetraxetan är 123 l (CV 78,1 %).

Omärkt vipivotidtetraxetan och icke-radioaktivt lutetium(¹⁷⁵Lu)vipivotidtetraxetan binder vardera till 60-70 % till humana plasmaproteiner.

Organupptag

Biodistributionen av lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtetraxetan visar primärt upptag i tårkörtlar, spottkörtlar, njurar, urinblåsans vägg, lever, tunntarm och tjocktarm (vänster- och högerkolon).

Eliminering

Det geometriska medelvärdet för clearance (CL) för lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtetraxetan är 2,04 l/h (CV 31,5 %).

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtetraxetan elimineras huvudsakligen renalt.

Halveringstid

Pluvicto uppvisar en biexponentiell eliminering med ett geometriskt medelvärde för terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på 41,6 timmar (CV 68,8 %).

Metabolism

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtetraxetan genomgår inte metabolism i lever eller njurar.

Risk för läkemedelsinteraktion via utvärdering *in vitro*

CYP450-enzym

Vipivotidtetraxetan är inte ett substrat för cytokrom P450-enzym (CYP450). Det inducerar inte cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2B6 eller 3A4, och hämmar inte cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4/5 *in vitro*.

Transportörer

Vipivotidtetraxetan är inte ett substrat för BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 eller OCT2 och hämmar inte BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 eller OCT2 *in vitro*.

Särskilda populationer

Effekter av ålder och kroppsvikt

Inga kliniskt signifikanta effekter på de farmakokinetiska parametrarna för lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtetraxetan identifierades för följande kovariater som bedömdes hos 30 patienter i substudien i fas III-studien VISION: ålder (medianvärde: 67 år; intervall: 52-80 år), och kroppsvikt (medianvärde: 88,8 kg; intervall: 63,8 till 143,0 kg).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen (AUC) av lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtetraxetan ökade 20 % hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion jämfört med normal njurfunktion. Halveringstiden för njurdosimetri ökade också hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion jämfört med normal njurfunktion, 51 timmar respektive 37 timmar. Patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion kan löpa större risk för toxicitet (se avsnitt 4.4). Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance < 50 ml/min vid baseline eller terminal njursjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga toxikologiska effekter observerades i säkerhetsfarmakologiska studier eller toxicitetsstudier med enkeldoser till råttor och minigris som fick en icke-radioaktiv formulering innehållande omärkt

vipivotidtetraxetan och lutetium(¹⁷⁵Lu)vipivotidtetraxetan, eller i toxicitetstudier med upprepade doser till råttor som fick omärkt vipivotidtetraxetan.

Karcinogenitet och mutagenitet

Inga studier av mutagenitet eller långsiktig karcinogenitet har utförts med lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtetraxetan. Strålning är dock karcinogen och mutagen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra
Natriumacetat
Gentisinsyra
Natriumaskorbat
Pentetsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 4.2 och 12.

6.3 Hållbarhet

120 timmar (5 dagar) från datumet och tidpunkten för kalibrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot joniserande strålning (skyddande blybehållare).

Radioaktiva läkemedel ska förvaras i enlighet med nationella bestämmelser för radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar, färglös injektionsflaska av typ I-glas, försluten med en brombutylgummipropp och aluminiumförsegling.

Varje injektionsflaska innehåller en lösningsvolym som kan variera från 7,5 ml till 12,5 ml, vilket motsvarar en radioaktivitet på $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ vid datumet och tidpunkten för administrering.

Injektionsflaskan är innesluten i en skyddande blybehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radioaktiva läkemedel ska endast tas emot, användas och administreras av behöriga personer i en för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, överföring och destruktion av dessa läkemedel ska ske i enlighet med regler och/eller tillämpliga tillstånd från behörig myndighet.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på ett sätt som uppfyller såväl strålsäkerhetsmässiga som farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Läkemedlet ska inte användas om blybehållaren eller injektionsflaskan vid något tillfälle under beredning kan ha skadats.

Administrering ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och strålningsexponering för personal som administrerar läkemedlet. Effektivt strålningsskydd är obligatorisk.

Administrering av radioaktiva läkemedel innebär risker för andra personer genom extern strålning eller kontaminering från spill av urin, kräkningar osv. Strålskyddsåtgärder måste därför vidtas i enlighet med nationella bestämmelser.

Denna beredning kommer sannolikt att resultera i en relativt hög stråldos till de flesta patienter. Administrering av Pluvicto kan resultera i betydande miljöfara. Detta kan utgöra ett problem för behandlade personers närmaste familj eller för allmänheten, beroende på den nivå av aktivitet som administreras. För att undvika kontaminering ska lämpliga försiktighetsåtgärder i enlighet med nationella bestämmelser vidtas beträffande den aktivitet som patienten utsöndrar.

Lutetium-177 för Pluvicto kan framställas med hjälp av två olika källor till stabila isotoper (antingen lutetium-176 eller ytterbium-176). Lutetium-177 för Pluvicto framställt med den stabila isotopen lutetium-176 ("bärare tillsatt") kräver särskild uppmärksamhet med avseende på avfallshantering av den långlivade metastabila lutetium-177 (^{177m}LU)-föreningen med en halveringstid på 160,4 dagar. Lutetium-177 för Pluvicto framställs med hjälp av ytterbium-176 ("icke-bärare tillsatt") om inte annat anges i frisläppningscertifikatet för produktsatsen. Användaren måste ta del av batchens frisläppningscertifikat som tillhandahålls innan Pluvicto används för att säkerställa lämplig avfallshantering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1703/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

09 december 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Stråldosen till specifika organ som kanske inte är målorganet för behandlingen, kan påverkas signifikant av patofysiologiska förändringar till följd av sjukdomsprocessen. Detta ska beaktas när följande information används.

Uppgifter om absorberad dos och effektiv dos av lutetium(¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan samlades in hos 29 patienter i substudien i fas III-studien VISION för att beräkna absorberad dos och effektiv dos för helkropps- och organstrålning. Medelvärde och standardavvikelsen (SD) för de beräknade absorberade doserna till olika organ hos vuxna patienter som får Pluvicto visas i tabell 4. Organen med de högsta absorberade doserna är tårkörtlar och spottkörtlar.

Den maximala penetrationen av lutetium-177 i vävnad är cirka 2 mm och den genomsnittliga penetrationen är 0,67 mm.

Tabell 4 Beräknad absorberad dos för Pluvicto i VISION-substudien

	Absorberad dos per enhet aktivitet (mGy/MBq)^a (N=29)		Beräknad absorberad dos vid administrering av 7 400 MBq (Gy)^a		Beräknad absorberad dos för 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq kumulativ aktivitet) (Gy)^a	
Organ	Medelvärde	SD	Medelvärde	SD	Medelvärde	SD
Binjurar	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Hjärna	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Ögon	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Gallblåsevägg	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Hjärtvägg	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Njurar	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Tårkörtlar	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Vänsterkolon	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Lever	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Lungor	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Matstrupe	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Osteogena celler	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Bukspottkörtel	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Prostata	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Röd benmärg	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Ändtarm	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Högerkolon	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Spottkörtlar	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Tunntarm	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Mjälte	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Magsäcksvägg	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Testiklar	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Tymus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Sköldkörtel	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Helkropp	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Urinblåsans vägg	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Effektiv dos ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv
^a Beräkningar av absorberad dos gjordes med hjälp av OLINDA v2.2. Värdena har baserats på beräkningar av absorberad dos och effektiv dos med fullständig precision och har avrundats till relevanta siffror.						
^b Beräknat enligt ICRP Publication 103.						

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Användaren måste ta del av den erhållna batchens frisläppningsscertifikat före användning av Pluvicto för att säkerställa lämplig avfallshantering (se avsnitt 6.6).

Uppdragning av lösning ska ske under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får inte öppnas innan proppen har desinficerats. Lösningen ska dras upp via proppen med hjälp av en endosspruta med lämpligt skydd och en steril engångsnål eller med ett godkänt automatiskt appliceringssystem.

Förberedelser

- Tillämpa aseptisk teknik och strålavskärmning vid hantering eller administrering av Pluvicto, och vid behov använd tång för att minimera strålningsexponeringen.
- Inspektera injektionsflaskan visuellt under en skyddsskärm med avseende på partiklar eller missfärgning före administrering. Injektionsflaskan ska kasseras om partiklar eller missfärgning förekommer.
- Injicera inte Pluvicto-lösningen direkt i någon annan intravenös lösning.
- Bekräfta mängden radioaktivitet som avges till patienten med en lämpligt kalibrerad doskalibrator före och efter administrering av Pluvicto.

Intravenösa administreringssätt

Anvisningar för sprutmetoden (med eller utan sprutpump)

- När injektionsflaskans propp har desinficerats, dra upp en lämplig volym Pluvicto-lösning för att tillföra önskad radioaktivitet genom att använda en spruta för engångsbruk med sprutskydd och en steril nål för engångsbruk.
- Administrera Pluvicto till patienten genom långsam intravenös injektion inom cirka 1 till 10 minuter (antingen med en sprutpump eller manuellt utan sprutpump) med hjälp av en intravenös kateter som är förfylld med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, och som enbart används för administrering av Pluvicto till patienten.
- När önskad radioaktivitet har administrerats med Pluvicto ska en intravenös spolning utföras med ≥ 10 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, genom den intravenösa katetern till patienten.

Anvisningar för gravitationsmetoden (droppinfusion med eller utan infusionspump)

- För in en nål på 2,5 cm och 20G (kort nål) i injektionsflaskan med Pluvicto och anslut den via en kateter till 500 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (används för att överföra Pluvicto-lösningen under infusionen). Se till att den korta nålen inte kommer i kontakt med Pluvicto-lösningen i injektionsflaskan och anslut inte den korta nålen direkt till patienten. Låt inte steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, flöda in i injektionsflaskan med Pluvicto innan infusionen påbörjas och injicera inte Pluvicto-lösningen direkt i steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- För in en andra nål som är 9 cm och 18G (lång nål) i injektionsflaskan med Pluvicto. Se till att den långa nålen vidrör och är placerad stadigt vid botten av injektionsflaskan med Pluvicto under hela infusionen. Anslut den långa nålen till patienten med hjälp av en intravenös kateter som är förfylld med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, och som enbart används för infusion av Pluvicto till patienten.
- Använd en klämma eller infusionspump för att reglera flödet av steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, genom den korta nålen till injektionsflaskan med Pluvicto. Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % injektionsvätska, lösning som genom den korta nålen går till injektionsflaskan överför sedan Pluvicto-lösningen från injektionsflaskan till patienten via den intravenösa kateter som är ansluten till den långa nålen inom cirka 30 minuter).
- Kontrollera under infusionen att nivån av lösning i injektionsflaskan med Pluvicto är konstant.
- Koppla bort injektionsflaskan från den långa nålens slang och stäng klämman på natriumkloridslangen när radioaktiviteten har varit stabil i minst fem minuter.

- Efter infusionen ska en intravenös spolning utföras med ≥ 10 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, genom den intravenösa katetern till patienten.

Anvisningar för metoden med injektionsflaska (med en peristaltisk infusionspump)

- För in en nål som är 2,5 cm och 20G (kort luftningsnål) i injektionsflaskan med Pluvicto. Se till att den korta nålen inte kommer i kontakt med Pluvicto-lösningen i injektionsflaskan och anslut inte den korta nålen direkt till patienten eller till den peristaltiska infusionspumpen.
- För in en andra nål som är 9 cm och 18G (lång nål) i injektionsflaskan med Pluvicto. Se till att den långa nålen vidrör och är placerad stadigt vid botten av injektionsflaskan med Pluvicto under hela infusionen. Anslut den långa nålen och steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, till en trevägskran med hjälp av en lämplig slang.
- Anslut trevägskranens utlopp till slangen som är installerad på den peristaltiska infusionspumpens inlopp enligt pumpstillverkarens anvisningar.
- Förfyll slangen genom att öppna trevägskranen och pumpa Pluvicto-lösningen genom slangen tills den når kranens utlopp.
- Förfyll den intravenösa katetern som ska anslutas till patienten genom att öppna trevägskranen till steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, och pumpa steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, tills den kommer ut ur kateterslangens ände.
- Anslut den förfyllda intravenösa katetern till patienten och ställ in trevägskranen så att Pluvicto-lösningen är i linje med den peristaltiska infusionspumpen.
- Infundera en lämplig volym Pluvicto-lösning vid cirka 25 ml/h för att tillföra önskad radioaktivitet.
- När önskad radioaktivitet med Pluvicto har tillförts stoppar du den peristaltiska infusionspumpen och ändrar sedan positionen på trevägskranen så att den peristaltiska infusionspumpen är i linje med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Starta om den peristaltiska infusionspumpen och infundera en intravenös spolning med ≥ 10 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, genom den intravenösa katetern till patienten.

Kvalitetskontroll

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning för att utesluta skador och kontaminering, och endast klar lösning som är fri från synliga partiklar ska användas. Den visuella inspektionen av lösningen ska utföras under en skyddsskärm för att skydda mot radioaktivitet. Injektionsflaskan får inte öppnas.

Läkemedlet ska inte användas om blybehållaren eller injektionsflaskan vid något tillfälle under beredning kan ha skadats.

Mängden radioaktivitet i injektionsflaskan måste mätas före administrering med ett lämpligt kalibreringssystem för radioaktivitet för att bekräfta att den faktiska mängden radioaktivitet som ska administreras överensstämmer med den planerade mängden vid administreringstillfället.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR MED AVSEENDE PÅ EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Locametz i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens om innehållet och formatet för patientvägledningen inklusive kommunikationsmedia, distributionskanaler och andra aspekter av programmet, med behörig nationell myndighet (NCA).

Patientvägledningen syftar till att minska risken för avsiktlig strålningsexponering.

I varje medlemsstat där Pluvicto marknadsförs ska MAH se till att patienterna har tillgång till patientvägledningen,

Pluvicto patientvägledning innehåller följande viktiga delar:

- Vad Pluvicto är och vad det används för.
- Beskrivning av riskerna gällande:
 - Hydrering
 - Nära kontakter
 - Vårdgivare
 - Sexuell kontakt och preventivmedel
 - Användning av toaletter
 - Dusch och tvätt
 - Avfallshantering

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

SKYDDANDE BLYBEHÅLLARE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 1 000 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan vid tidpunkten för kalibrering.
Volymetrisk aktivitet vid tidpunkten för kalibrering: 1 000 MBq/ml – {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Ättiksyra, natriumacetat, gentisinsyra, natriumaskorbat, pentetsyra, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 endosflaska

Flasknr: {X}

Volym: {Y} ml

Aktivitet vid tidpunkten för administrering: {Z} MBq – {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs produktresumén före användning.

Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT



8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot joniserande strålning (skyddande blybehållare).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1703/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidetraxetan
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endosflaska

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Flasknr: {X}
Volym: {Y} ml
Volymetrisk aktivitet vid tidpunkten för kalibrering: 1 000 MBq/ml – {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}
Aktivitet vid tidpunkten för administrering: {Z} MBq – {DD/MM/ÅÅÅÅÅ tt:mm UTC}

6. ÖVRIGT**Tillverkare**

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

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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektions-/infusionsvätska, lösning lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare som kommer att övervaka behandlingen.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information, se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Pluvicto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Pluvicto
3. Hur Pluvicto används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pluvicto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pluvicto är och vad det används för

Vad Pluvicto är

Pluvicto innehåller lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan. Detta läkemedel är ett radiofarmaka och endast avsett för behandling.

Vad Pluvicto används för

Pluvicto används för att behandla vuxna med progressiv kastrationsresistent prostatacancer som har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserats) och redan har behandlats med andra cancerläkemedel. Kastrationsresistent prostatacancer är en cancer i prostata (en körtel i det manliga reproduktionssystemet) som inte svarar på behandling som minskar manliga hormoner. Pluvicto används om prostatacancer cellerna har ett protein på sin yta som kallas prostataspecifikt membranantigen (PSMA).

Hur Pluvicto fungerar

Pluvicto binder till PSMA som finns på ytan av prostatacancer cellerna. När läkemedlet har bundits till prostatacancer cellerna, avger den radioaktiva substansen i Pluvicto, lutetium-177, strålning som leder till att cellerna dör.

Din läkare kommer utföra tester för att undersöka om PSMA finns på cancer cellernas yta. Om testresultatet är positivt är det mer sannolikt att din cancer svarar på behandling med Pluvicto.

Användning av Pluvicto medför exponering för en mängd radioaktivitet. Din läkare har bedömt att nyttan med behandlingen med detta radiofarmaka väger tyngre än riskerna med den strålning du utsätts för.

Fråga din läkare om du undrar hur Pluvicto fungerar eller varför läkemedlet har ordinerats till dig.

2. Vad du behöver veta innan du ges Pluvicto

Följ noggrant alla anvisningar som du får av din läkare. De kan skilja sig från den allmänna information som finns i den här bipacksedeln.

Pluvicto får inte användas:

- om du är allergisk mot lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidetraxetan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Om något av detta gäller dig, berätta för din läkare innan du ges Pluvicto:

- om du har låga nivåer av vissa typer av celler i blodet (röda blodkroppar, vita blodkroppar, neutrofiler, blodplättar)
- om du har eller har haft/upplever trötthet, svaghet, blek hud, andfåddhet, lättare att blöda eller få blåmärken än normalt eller blöder längre än normalt, eller täta infektioner med symtom som feber, frossa, halsont eller munsår (kan vara tecken på myelosuppression (ett tillstånd där benmärgen inte kan bilda tillräckligt med blodkroppar))
- om du har eller har haft njurproblem
- om du har eller har haft någon annan typ av cancer eller genomgår eller har genomgått annan typ av cancerbehandling, eftersom Pluvicto bidrar till din totala strålningsexponering på lång sikt.

Före administrering av Pluvicto ska du

- dricka mycket vatten så att du förblir hydrerad och kissa så ofta som möjligt under de första timmarna efter administreringen

Barn och ungdomar

Säkerhet och effekt för detta läkemedel har inte fastställts för barn och ungdomar under 18 år. Detta läkemedel ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år eftersom inga data finns tillgängliga för denna åldersgrupp.

Graviditet, amning och fertilitet

Pluvicto är inte avsett för användning hos kvinnor.

Innan du får Pluvicto ska du tala om för din läkare om du är sexuellt aktiv eftersom alla radiofarmaka, inklusive Pluvicto, kan orsaka fosterskador.

Fertilitet

Pluvicto kan orsaka infertilitet. Fråga din läkare hur detta kan påverka dig, särskilt om du planerar att skaffa barn i framtiden. Du kanske önskar att få rådgivning om bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas.

Preventivmedel för män

- Du ska undvika sexuell aktivitet i 7 dagar efter administrering av Pluvicto.
- Du ska inte skaffa barn och du ska använda kondom vid samlag under hela behandlingen med Pluvicto och i 14 veckor efter den sista dosen.
- Tala omedelbart om för din läkare om du får barn någon gång under denna tidsperiod.

Körförmåga och användning av maskiner

Det anses inte troligt att Pluvicto påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Pluvicto innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller upp till 88,75 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) i varje injektionsflaska. Detta motsvarar 4,4 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur Pluvicto används

Användning, hantering och destruktion av radiofarmaka regleras av sträng lagstiftning. Pluvicto kommer endast att användas inom särskilda kontrollerade områden. Detta radiofarmaka kommer endast att hanteras och ges till dig av personer som är utbildade och behöriga att använda det på ett säkert sätt. Dessa personer kommer att vara särskilt noga med att använda detta radiofarmaka på ett säkert sätt och kommer att informera dig om vad de gör.

Hur mycket Pluvicto kommer du att få

Den rekommenderad dosen av Pluvicto är 7 400 MBq (megabecquerel, enheten för radioaktivitet). som ges ungefär var 6:e vecka i upp till totalt 6 doser.

Administrering av Pluvicto och genomförande av behandlingen

Pluvicto administreras direkt i en ven.

Behandlingens längd

Din läkare kommer att informera dig om hur lång tid behandlingen brukar ta.

Tala med din läkare om du undrar hur länge du ska få Pluvicto.

Övervakning av behandlingen

Läkaren kommer att ta blodprover före och under behandlingen för att kontrollera ditt tillstånd och för att upptäcka eventuella biverkningar så tidigt som möjligt. Beroende på resultaten av dessa kan läkaren besluta att skjuta upp, ändra eller avbryta din behandling med Pluvicto om det behövs.

Efter administrering av Pluvicto ska du:

- dricka mycket vatten under 2 dagar så du håller dig hydrerad och kissa så ofta som möjligt för att få ut det radioaktiva läkemedlet ur kroppen

Eftersom detta läkemedel är radioaktivt måste du följa nedanstående anvisningar för att minimera strålningsexponeringen för andra såvida du inte får någon annan instruktion av din läkare.

Kontakt med andra medlemmar i ditt hushåll, barn och/eller gravida kvinnor

- Begränsa närkontakten (mindre än 1 meter) med:
 - andra i hushållet i 2 dagar
 - barn och gravida kvinnor i 7 dagar
- Sov i ett annat sovrum än:
 - andra i hushållet i 3 dagar
 - barn i 7 dagar
 - gravida kvinnor i 15 dagar
- Undvik sexuell kontakt i 7 dagar
- Skaffa inte barn och använd kondom under samlag under hela behandlingen med Pluvicto och i 14 veckor efter din sista dos

Användning av toaletter

Vidta särskilda försiktighetsåtgärder för att undvika kontaminering 2 dagar efter administrering:

- Du ska alltid sitta när du använder toaletten.
- Det är viktigt att du använder toalettpapper varje gång du använder toaletten.
- Tvätta alltid händerna noggrant efter toalettbesök.
- Spola ner alla torklappar och/eller toalettpapper i toaletten direkt efter användning.
- Spola ner allt papper eller andra föremål som innehåller sekret från din kropp, såsom blod, urin och avföring, i toaletten. Föremål som inte kan spolas ner i toaletten, såsom bandage, måste placeras i separata plastpåsar för avfallshantering (enligt "Avfallsrekommendationer" nedan).
- Vid användning av speciell medicinsk utrustning som kan kontamineras med dina kroppsvätskor (t.ex. kateterpåsar, stomipåsar, bäcken, vattenmunstycken) måste dessa omedelbart tömmas i toaletten och sedan rengöras.

Dusch och tvätt

- Duscha varje dag i minst 7 dagar efter administrering.
- Tvätta dina underkläder, pyjamas, lakan och andra kläder med svett, blod eller urin separat från kläder från andra medlemmar i hushållet med ett vanligt tvättprogram. Du behöver inte använda blekmedel och du behöver inga extra sköljningar.

Vårdgivare

I 2-3 dagar efter administrationen:

- Personer som är sängbundna eller har nedsatt rörlighet får företrädesvis hjälp av vårdgivare. Vårdgivare som assisterar i badrum rekommenderas att använda engångshandskar.
- Vårdgivare som hjälper dig att städa upp kräkningar, blod, urin eller avföring ska använda plasthandskar. Handskarna skall därefter kastas i en separat avfallspåse (enligt rekommendationen i avsnittet "Avfallsrekommendationer" nedan).

Avfallsrekommendationer

- Alla föremål som ska kastas ska kasseras i en separat plastavfallspåse som endast ska användas för detta ändamål.
- Förvara avfallspåsarna åtskilda från annat hushållsavfall och håll dem borta från barn och djur.
- Sjukvårdspersonalen kommer att tala om för dig hur och när du ska kassera dessa avfallspåsar.

Sjukhusinläggning och akut vård

- Om du av någon orsak behöver akut läkarvård eller oväntat blir inlagd på sjukhus inom 7 dagar efter behandlingen ska du informera sjukvårdspersonalen om den radioaktiva behandlingens namn, datum och dos.

Andra försiktighetsåtgärder

- Din läkare kommer att berätta om du behöver vidta några andra särskilda försiktighetsåtgärder efter att du har fått detta läkemedel. Kontakta din läkare om du har några frågor.

Om du har fått för stor mängd av Pluvicto

Det är osannolikt att överdosering inträffar eftersom du endast ges Pluvicto i doser som kontrolleras noggrant av läkaren som övervakar behandlingen. Om du ändå skulle få för stor dos kommer du att få lämplig behandling.

Om du har glömt att få Pluvicto

Om du missar ett besök för att få Pluvicto måste du kontakta din läkare så snart som möjligt för att boka en ny tid.

Om du har ytterligare frågor om användningen av Pluvicto, kontakta den läkare som övervakar behandlingen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Tala omedelbart om för din läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- trötthet, svaghet, blek hud eller andfåddhet (kan vara tecken på låga nivåer av röda blodkroppar (*anemi*))
- lättare än normalt att blöda eller få blåmärken eller blöda längre tid än normalt (kan vara tecken på låga nivåer av blodplättar (*trombocytopeni*))

- täta infektioner med symtom som feber, halsont eller munsår (kan vara tecken på låga nivåer av vita blodkroppar (*leukopeni*, *lymfopeni*))

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- urinerar mindre ofta eller i mindre mängd än vanligt (kan vara tecken på njurproblem (*akut njurskada*))
- trötthet, svaghet, blek hud, andfåddhet, lättare än normalt att blöda eller få blåmärken eller blöda längre tid än normalt samt täta infektioner med symtom som feber, frossa, halsont eller munsår (kan vara tecken på låga nivåer av blodkroppar (*pancytopeni*))

Andra möjliga biverkningar

Andra biverkningar som kan förekomma listas nedan. Om dessa biverkningar blir svåra ska du informera din läkare.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- trötthet (*fatigue*)
- muntorrhet
- illamående
- minskad aptit
- förändringar i avföringen (förstoppning eller diarré)
- kräkning
- frekvent urinering med smärta eller brännande känsla (*urinvägsinfektion*)
- buksmärtor
- viktninskning

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- svullna händer, anklar eller fötter (*perifert ödem*)
- yrsel
- huvudvärk
- förändrat smaksinne (*dysguesi*)
- feber (*pyrexia*)
- torra ögon
- yrsel, med en snurrande känsla (*svindel*)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) som listas i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Pluvicto ska förvaras

Du behöver inte förvara detta läkemedel. Läkemedlet förvaras på lämplig plats under överinseende av specialist. Radiofarmaka förvaras i enlighet med nationella bestämmelser för radioaktivt material.

Följande uppgifter är endast avsedda för specialisten:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Får ej frysas.
- Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot joniserande strålning (skyddande blybehållare).
- Pluvicto får inte användas efter det utgångsdatum och den tid som anges på blybehållarens och flaskans etikett efter EXP.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan. En ml lösning innehåller 1 000 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotidtraxetan vid datumet och tidpunkten för kalibrering.
- Övriga innehållsämnen är: ättiksyra, natriumacetat, gentisinsyra, natriumaskorbat, pentetsyra, vatten för injektionsvätskor (se ”Pluvicto innehåller natrium” i avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pluvicto är en klar, färglös till svagt gul lösning som levereras i en klar, färglös injektionsflaska av typ I-glas, försluten med en bromobutylgummipropp och aluminiumförsegling.

Varje injektionsflaska innehåller en volym lösning som kan variera från 7,5 ml till 12,5 ml, vilket motsvarar en radioaktivitet på $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ vid datumet och tidpunkten för administrering. Injektionsflaskan är innesluten i en skyddande blybehållare.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Den fullständiga produktresumén för Pluvicto tillhandahålls som ett separat dokument i produktförpackningen. Den är avsedd att ge hälso- och sjukvårdspersonal ytterligare vetenskaplig och praktisk information om administrering och användning av detta radioaktiva läkemedel.

Se produktresumén.