

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 1 000 MBq lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraxetan på kalibreringsdatoen og -tidspunktet.

Den samlede mængde radioaktivitet pr. enkeltdosishætteglas er $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ på datoen og tidspunktet for administration. Givet den faste volumetriske aktivitet på $1\,000\text{ MBq/ml}$ på datoen og tidspunktet for kalibrering kan mængden af opløsning i hætteglasset variere fra 7,5 ml til 12,5 ml for at give den nødvendige mængde radioaktivitet på datoen og tidspunktet for administrationen.

Fysiske egenskaber

Lutetium-177 henfalder til et stabilt hafnium-177 med en fysisk halveringstid på 6,647 dage ved at udsende beta-minus-stråling med en maksimal energi på 0,498 MeV (79 %) og fotonstråling (γ) på 0,208 MeV (11 %) og 0,113 MeV (6,4 %).

Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder op til 0,312 mmol (7,1 mg) natrium. Hvert hætteglas indeholder op til 88,75 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til svag gul opløsning, pH-værdi: 4,5 til 7,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pluvicto er, i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT) med eller uden androgenreceptor (AR)-signalvejshæmning, indiceret til behandling af voksne patienter med progression af prostata-specifikt membranantigen (PSMA)-positiv metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), som er blevet behandlet med AR-signalvejshæmning og taxan-baseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Vigtige sikkerhedsanvisninger

Pluvicto må kun administreres af personer, som har autorisation til at arbejde med radiofarmaka i et dertil egnet miljø (se pkt. 6.6), og efter at patienten er blevet vurderet af en kvalificeret læge.

Radiofarmaka, herunder Pluvicto, skal anvendes af eller under kontrol af sundhedspersonale, der er kvalificeret på baggrund af specifik uddannelse og erfaring i sikker brug og håndtering af radiofarmaka, og hvis erfaring og uddannelse er godkendt af den relevante statslige myndighed, der er bemyndiget til at give tilladelse til brug af radiofarmaka.

Patientidentifikation

Patienten skal identificeres til behandling ved hjælp af PSMA-billeddannelse.

Dosering

Det anbefalede behandlingsregime for Pluvicto er 7 400 MBq intravenøst hver 6. uge (\pm 1 uge) med op til i alt 6 doser, medmindre der ses sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinsk kastration med en gonadotropinfrigørende hormonanalog (GnRH) skal fortsættes under behandling af patienter, der ikke er kirurgisk kastreret.

Monitorering af behandlingen

Der skal udføres laborietest før og under behandling med Pluvicto. Det kan være nødvendigt at ændre doseringen på baggrund af testresultaterne (se tabel 1).

- Hæmatologi (hæmoglobin, leukocytaltal, absolut neutrofilantal, trombocytaltal)
- Nyrefunktion (serumkreatinin, beregnet kreatinin-clearance [CLcr])
- Leverfunktion (alanin-aminotransferase, aspartat-aminotransferase, basisk fosfatase, serumalbumin i blodet, total bilirubin i blodet)

Dosisændringer ved bivirkninger

De anbefalede dosisændringer for Pluvicto ved bivirkninger er angivet i tabel 1. Behandling af svære eller intolerable bivirkninger kan kræve midlertidig afbrydelse af doseringen (forlængelse af doseringsintervallet med 4 uger fra 6 uger op til 10 uger), dosisreduktion eller permanent seponering af behandlingen med Pluvicto. Hvis en udsættelse af behandlingen på grund af en bivirkning varer ved i >4 uger, skal behandlingen med Pluvicto seponeres. Dosis af Pluvicto kan reduceres med 20 % én gang; dosis må ikke øges igen. Hvis en patient får yderligere bivirkninger, der kræver en yderligere dosisreduktion, skal behandlingen med Pluvicto seponeres.

Tabel 1 Anbefalede dosisændringer af Pluvicto ved bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad^a	Dosisændring
Mundtørhed	Grad 3	Reducér dosis af Pluvicto med 20 %.
Gastrointestinal toksicitet	Grad ≥ 3 (ikke egnet til medicinsk intervention)	Afbryd Pluvicto indtil bedring til grad 2 eller <i>baseline</i> . Reducér dosis af Pluvicto med 20 %.
Anæmi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, pancytopeni	Grad 2	Afbryd Pluvicto indtil bedring til grad 1 eller <i>baseline</i> . Behandles efter behov. Brugen af vækstfaktorer er tilladt, men skal seponeres, når tilstanden er bedret til grad 1 eller <i>baseline</i> . Det anbefales at kontrollere hæmatinikum-niveauerne (jern, B12 og folat) og give tilskud. Transfusioner kan gives som klinisk indiceret.
	Grad ≥ 3	Afbryd Pluvicto indtil bedring til grad 1 eller <i>baseline</i> . Reducér dosis af Pluvicto med 20 %.
Renal toksicitet	Defineret som: <ul style="list-style-type: none"> • Bekræftet stigning i serumkreatinin (grad ≥ 2) • Bekræftet CLcr <50 ml/min; beregnet ved brug af Cockcroft-Gault med faktisk legemsvægt 	Afbryd Pluvicto indtil bedring.
	Defineret som: <ul style="list-style-type: none"> • Bekræftet ≥ 40 % stigning i serumkreatinin i forhold til <i>baseline</i> og <ul style="list-style-type: none"> • Bekræftet >40 % fald fra CLcr ved <i>baseline</i>; beregnes ved brug af Cockcroft-Gault med faktisk legemsvægt 	Afbryd Pluvicto indtil bedring eller tilbagevend til <i>baseline</i> . Reducér dosis af Pluvicto med 20 %.
	Tilbagevendende renal toksicitet (grad ≥ 3)	Afbryd Pluvicto permanent.
Rygmarvskompression	Enhver	Afbryd Pluvicto, indtil kompressionen er tilstrækkeligt behandlet, eventuelle neurologiske følgetilstande er stabiliseret, og ECOG performance status er stabiliseret.
Fraktur i vægtbærende knogler	Enhver	Afbryd Pluvicto, indtil frakturen er tilstrækkeligt stabiliseret/behandlet, og ECOG performance status er stabiliseret.
Træthed	Grad ≥ 3	Afbryd Pluvicto indtil bedring til grad 2 eller <i>baseline</i> .
Forstyrrelser i elektrolytbalancen eller metabolismen	Grad ≥ 2	Afbryd Pluvicto indtil bedring til grad 1 eller <i>baseline</i> .
Ikke-hæmatologisk toksicitet (klinisk signifikant, andet ikke angivet)	Grad ≥ 2	Afbryd Pluvicto indtil bedring til grad 1 eller <i>baseline</i> .

Forhøjet ASAT eller ALAT	ASAT eller ALAT >5 gange ULN ved fravær af levermetastaser	Seponer Pluvicto permanent.
Forkortelser: CLcr: kreatinin-clearance, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ASAT: aspartat-aminotransferase, ALAT: alanin-aminotransferase, ULN: øvre normalgrænse. Gradsinddeling i henhold til den nyeste CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). ^a De samme tærskler gælder også for <i>baseline</i> -værdier på tidspunktet for påbegyndelse af behandling med Pluvicto.		

Særlige populationer

Ældre

Ingen dosisjustering anbefales til patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering anbefales til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion med *baseline*-CLcr ≥ 50 ml/min målt ved Cockcroft-Gault. Behandling med Pluvicto frarådes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion med *baseline*-CLcr < 50 ml/min eller nyresygdom i slutstadiet, da Pluvictos farmakokinetiske profil og sikkerhed ikke er undersøgt hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering anbefales til patienter med nedsat leverfunktion. Brugen af Pluvicto er ikke undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Pluvicto hos den pædiatriske population til indikationen behandling af PSMA-udtrykkende prostatacancer.

Administration

Pluvicto er en brugsklar injektions-/infusionsvæske, opløsning, som kun er til engangsbrug.

Administrationsanvisninger

Den anbefalede dosis Pluvicto kan administreres intravenøst som en injektion ved hjælp af en engangssprøjte med en sprøjtebeskytter (med eller uden en sprøjtepumpe), som en infusion ved hjælp af gravitationsmetoden (med eller uden en infusionspumpe) eller som en infusion ved hjælp af hætteglaset (med en peristaltisk infusionspumpe).

En reduceret dosis Pluvicto skal administreres ved hjælp af sprøjtemetoden (med eller uden en sprøjtepumpe) eller hætteglasmetoden (med en peristaltisk infusionspumpe). Det frarådes at anvende gravitationsmetoden til at administrere en reduceret dosis Pluvicto, da det kan resultere i tilførsel af den forkerte mængde Pluvicto, hvis dosis ikke justeres inden administration.

Før administration skal det intravenøse kateter, der udelukkende anvendes til administration af Pluvicto, gennemsykles med ≥ 10 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning for at sikre åbenhed og minimere risikoen for ekstravasation. Tilfælde af ekstravasation skal behandles i henhold til institutionelle retningslinjer. Patienten skal rådes til at holde sig velhydreret og lade vandet hyppigt før og efter administration af Pluvicto (se pkt. 4.4).

For instruktioner om fremstillingsmetoden og metoder til intravenøs administration, se pkt. 12.

Vedrørende forberedelse af patienten, se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Individuel begundelse for benefit/risk-forholdet

For hver patient skal eksponeringen for stråling kunne begrundes med den forventede fordel. Den administrerede aktivitet skal i alle tilfælde være så lav som rimeligt muligt for at opnå den nødvendige terapeutisk virkning.

Risiko fra strålingseksponering

Pluvicto bidrager til patientens samlede kumulative strålingseksponering på langt sigt. Langvarig kumulativ strålingseksponering er forbundet med en øget risiko for cancer.

Strålingseksponering af patienter, medicinsk personale og private kontakter skal minimeres under og efter behandling med Pluvicto i overensstemmelse med institutionelle gode praksis for strålingssikkerhed, patientbehandlingsprocedurer og instruktioner til patienten om opfølgende strålingsbeskyttelse i hjemmet.

Forberedelse af patienten

Patienten skal opfordres til at øge sit væskeindtag og tilskyndes til at lade vandet så ofte som muligt for at reducere blærebestråling, især efter høje aktiviteter, for eksempel radionuklidbehandling.

Efter proceduren

Før patienten udskrives, skal nuklearmedicineren eller sundhedspersonalet forklare de nødvendige strålebeskyttelsesforanstaltninger, som patienten skal følge for at minimere strålingseksponering for andre.

Efter hver administration af Pluvicto kan følgende generelle anbefalinger til patienter overvejes sammen med nationale, lokale og institutionelle procedurer og retningslinjer.

- Begrænse tæt kontakt (under 1 meter) til andre i husstanden i 2 dage eller til børn og gravide i 7 dage.
- Afholde sig fra seksuel aktivitet i 7 dage.
- Sove i et andet soveværelse end andre i husstanden i 3 dage, og ikke i samme rum som børn i 7 dage eller gravide kvinder i 15 dage.

Myelosuppression

I VISION-studiet forekom myelosuppression, inklusive tilfælde med dødelig udgang, hyppigere hos patienter, som fik Pluvicto plus bedste standardbehandling (BSoC), sammenlignet med patienter, som fik BSoC alene (se pkt. 4.8).

Der skal udføres hæmatologiske laborietest, herunder hæmoglobin, leukocytal, absolut neutrofilal og trombocytal, før og under behandlingen med Pluvicto. Pluvicto skal afbrydes, dosisreduceres eller seponeres permanent, og patienten skal behandles klinisk, som det skønnes hensigtsmæssigt, baseret på sværhedsgraden af myelosuppression (se pkt. 4.2).

Nyretoksicitet

I VISION-studiet forekom nyretoksicitet hyppigere hos patienter, som fik Pluvicto plus BSoC, end hos patienter, som fik BSoC alene (se pkt. 4.8).

Før og efter administration af Pluvicto skal patienten opfordres til at øge sit væskeindtag og tilskyndes til at lade vandet så ofte som muligt, især efter høje aktiviteter, f.eks. ved radionuklidbehandling. Laborietest af nyrefunktion, herunder serumkreatinin og beregnet CLcr, skal udføres før og under behandlingen med Pluvicto. Pluvicto skal afbrydes, dosisreduceres eller seponeres permanent baseret på sværhedsgraden af nyretoksicitet (se pkt. 4.2).

Nedsat nyre-/leverfunktion

Det er nødvendigt at overveje benefit/risk-forholdet nøje hos disse patienter, da der er mulighed for øget strålingseksponering.

Eksposering (AUC) for lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraxetan forventes at stige med graden af nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion kan have større risiko for toksicitet. Nyrefunktion og bivirkninger skal monitoreres hyppigt hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Behandling med Pluvicto anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion med *baseline*-CLcr <50 ml/min eller nyresygdom i slutstadiet.

Fertilitet

Strålinger fra lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraxetan kan potentielt have toksiske virkninger på mandlige gonader og spermatogenese. Den anbefalede kumulative dosis på 44 400 MBq Pluvicto resulterer i en absorberet strålingsdosis til testiklerne inden for det interval, hvor Pluvicto kan forårsage infertilitet. Genetisk konsultation anbefales, hvis patienten ønsker at få børn efter behandlingen. Kryopræserving af sæd kan diskuteres som en mulighed for mandlige patienter før behandling (se pkt. 4.6).

Kontraktion hos mænd

Mandlige patienter rådes til ikke at gøre en kvinde gravid og til at bruge kondom ved samleje under behandlingen med Pluvicto og i 14 uger efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Specifikke advarsler

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder op til 3,9 mmol (88,75 mg) natrium pr. hætteglas, svarende til 4,4 % af den WHO-anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Forholdsregler vedrørende fare for miljøet, se pkt. 6.6.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske lægemiddelinteraktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraktion hos mænd

På grund af de potentielle virkninger på spermatogenese, der er forbundet med stråling fra lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraxetan, rådes mandlige patienter til ikke at gøre en kvinde gravid og til at anvende kondom ved samleje under behandlingen med Pluvicto og i 14 uger efter den sidste dosis (se pkt. 4.4).

Graviditet

Pluvicto er ikke indiceret til brug hos kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg med lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraxetan for at vurdere dets virkning på den kvindelige reproduktion og den embryoføtale udvikling. Alle radiofarmaka, herunder Pluvicto, kan imidlertid forårsage fosterskader, hvis de administreres til en gravid kvinde.

Amning

Pluvicto er ikke indiceret til brug hos kvinder. Der foreligger ingen data om tilstedeværelsen af lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraxetan i modermælk eller dets indvirkning på det ammede nyfødte barn/spædbarn eller på mælkeproduktionen.

Fertilitet

Der er ikke udført studier for at bestemme virkningerne af lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraxetan på fertiliteten. Strålinger af lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraxetan kan potentielt have toksiske virkninger på mandlige gonader og spermatogenese. Den anbefalede kumulative dosis på 44 400 MBq Pluvicto giver en absorberet strålingsdosis til testiklerne inden for det interval, hvor Pluvicto kan forårsage infertilitet. Genetisk konsultation anbefales, hvis patienten ønsker at få børn efter behandlingen. Kryopræserving af sæd kan diskuteres som en mulighed for mandlige patienter før behandling (se pkt. 4.4).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pluvicto kan have en mindre påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Medmindre andet er anført, er hyppigheden af de anførte bivirkninger baseret på data fra VISION-studiet, hvor 529 patienter fik mindst én dosis på 7 400 MBq (det mediane antal doser var fem).

De mest almindelige bivirkninger omfatter: træthed (43,1 %), mundtørhed (39,3 %), kvalme (35,3 %), anæmi (31,8 %), nedsat appetit (21,2 %) og obstipation (20,2 %). De mest almindelige bivirkninger af grad 3 til 4 omfatter: anæmi (12,9 %), trombocytopeni (7,9 %), lymfopeni (7,8 %) og træthed (5,9 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger (tabel 2) er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed. De hyppigste bivirkninger er anført først. Hyppighedskategorierne for de enkelte bivirkninger er desuden baseret på følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$).

Tabel 2 Bivirkninger, der forekom med en højere incidens hos patienter, som fik Pluvicto plus BSoC sammenlignet med BSoC alene i VISION^a

Systemorganklasse Bivirkning	Hyppighedskategori	Alle grader n (%)	Grad 3 til 4 ^b n (%)
Blod og lymfesystem			
Anæmi	Meget almindelig	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombocytopeni	Meget almindelig	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopeni ^c	Meget almindelig	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymfopeni	Meget almindelig	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancytopeni ^d	Almindelig	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Nervesystemet			
Svimmelhed	Almindelig	44 (8,3)	5 (0,9)
Hovedpine	Almindelig	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgeusi ^e	Almindelig	37 (7,0)	0 (0,0)
Øjne			
Tørre øjne	Almindelig	16 (3,0)	0 (0,0)
Øre og labyrint			
Vertigo	Almindelig	11 (2,1)	0 (0,0)
Mave-tarm-kanalen			
Mundtørhed ^f	Meget almindelig	208 (39,3)	0 (0,0)
Kvalme	Meget almindelig	187 (35,3)	7 (1,3)
Obstipation	Meget almindelig	107 (20,2)	6 (1,1)
Opkastning ^g	Meget almindelig	101 (19,1)	5 (0,9)
Diarré	Meget almindelig	100 (18,9)	4 (0,8)
Abdominalmerter ^h	Meget almindelig	59 (11,2)	6 (1,1)
Nyrer og urinveje			
Urinvejsinfektion ⁱ	Meget almindelig	61 (11,5)	20 (3,8)
Akut nyreskade ^j	Almindelig	45 (8,5)	17 (3,2)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Træthed	Meget almindelig	228 (43,1)	31 (5,9)
Nedsat appetit	Meget almindelig	112 (21,2)	10 (1,9)
Vægttab	Meget almindelig	57 (10,8)	2 (0,4)
Perifert ødem ^k	Almindelig	52 (9,8)	2 (0,4)
Pyreksi	Almindelig	36 (6,8)	2 (0,4)
Forkortelse: BSoC, bedste standardbehandling.			
^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0.			
^b Omfatter kun bivirkninger af grad 3 til 4 med undtagelse af pancytopeni. Grad 5 (letal) pancytopeni blev rapporteret hos 2 patienter, som fik Pluvicto plus BSoC.			
^c Leukopeni omfatter leukopeni og neutropeni.			
^d Pancytopeni omfatter pancytopeni og bicytopeni.			
^e Dysgeusi omfatter dysgeusi og smagsforstyrrelser.			
^f Mundtørhed omfatter mundtørhed, aptyalisme og tørhed i svælget.			
^g Opkastning omfatter opkastning og opkastningsfølelse.			
^h Abdominalmerter omfatter abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag, nedre abdominalsmerter, abdominal ømhed og smerter i mave-tarm-kanalen.			
ⁱ Urinvejsinfektion omfatter urinvejsinfektion, cystitis og bakteriel cystitis.			
^j Akut nyreskade omfatter øget kreatinin i blodet, akut nyreskade, nyresvigt og øget urinstof i blodet.			
^k Perifert ødem omfatter perifert ødem, væskeretention og væskeoverbelastning.			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myelosuppression

I VISION-studiet forekom myelosuppression hyppigere hos patienter, som fik Pluvicto plus BSoC sammenlignet med patienter, som fik BSoC alene (alle grader/grad ≥ 3): anæmi (31,8 %/12,9 %) *versus* (13,2 %/4,9 %); trombocytopeni (17,2 %/7,9 %) *versus* (4,4 %/1,0 %); leukopeni (12,5 %/2,5 %) *versus* (2,0 %/0,5 %); lymfopeni (14,2 %/7,8 %) *versus* (3,9 %/0,5 %); neutropeni (8,5 %/3,4 %) *versus* (1,5 %/0,5 %); pancytopeni (1,5 %/1,1 %) *versus* (0 %/0 %) inklusive to letale tilfælde af pancytopeni hos patienter, som fik Pluvicto plus BSoC; og bicytopeni (0,2 %/0,2 %) *versus* (0 %/0 %).

Myelosuppression-bivirkninger, som førte til permanent seponering hos $\geq 0,5$ % af de patienter, som fik Pluvicto plus BSoC, omfattede: anæmi (2,8 %), trombocytopeni (2,8 %), leukopeni (1,3 %), neutropeni (0,8 %) og pancytopeni (0,6 %). Myelosuppression-bivirkninger, som førte til dosisafbrydelser/dosisreduktioner hos $\geq 0,5$ % af de patienter, som fik Pluvicto plus BSoC, omfattede: anæmi (5,1 %/1,3 %), trombocytopeni (3,6 %/1,9 %), leukopeni (1,5 %/0,6 %) og neutropeni (0,8 %/0,6 %).

Nyretoksicitet

I VISION-studiet forekom nyretoksicitet hyppigere hos patienter, som fik Pluvicto plus BSoC sammenlignet med patienter, som fik BSoC alene (alle grader/grad 3 til 4): øget kreatinin i blodet (5,3 %/0,2 %) *versus* (2,4 %/0,5 %); akut nyreskade (3,6 %/3,0 %) *versus* (3,9 %/2,4 %); nyresvigt (0,2 %/0 %) *versus* (0 %/0 %); og øget urinstof i blodet (0,2 %/0 %) *versus* (0 %/0 %).

Nyrebivirkninger, som førte til permanent seponering hos $\geq 0,2$ % af de patienter, som fik Pluvicto plus BSoC, omfattede: øget kreatinin i blodet (0,2 %). Nyrebivirkninger, som førte til dosisafbrydelser/dosisreduktioner hos $\geq 0,2$ % af de patienter, som fik Pluvicto plus BSoC, omfattede: øget kreatinin i blodet (0,2 %/0,4 %) og akut nyreskade (0,2 %/0 %).

Andre primære maligniteter

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med cancerinduktion og risiko for udvikling af arvelige defekter. Strålingsdosis som følge af terapeutisk eksposering kan resultere i en højere incidens af cancer og mutationer. I alle tilfælde er det nødvendigt at sikre, at risiciene ved stråling er mindre end ved selve sygdommen. Eftersom Pluvicto bidrager til patientens samlede strålingseksponering på lang sigt, hvilket er associeret med en øget cancerrisiko (se pkt. 4.4), kan en potentiel risiko for andre primære maligniteter ikke udelukkes for radiofarmaceutika som Pluvicto. På tidspunktet for den primære analyse af VISION-studiet (skæringsdato 27-Jan-2021) var der rapporteret tilfælde af pladecellekarcinom (4 patienter; 0,8 %) og basalcellekarcinom, malignt melanom og pladecellekarcinom i huden (1 patient hver; 0,2 % hver) hos patienter, der modtog Pluvicto plus BSoC.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af administration af en strålingsoverdosis med Pluvicto skal den absorberede dosis til patienten om muligt reduceres ved at øge udskillelsen af radionuklidet fra kroppen ved hyppig urinering eller tvungen diurese og hyppig blæretømning. Det kan være nyttigt at estimere den effektive dosis, der blev anvendt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Terapeutisk radiofarmaceutika, Andre terapeutiske radiofarmaceutika, ATC-kode: V10XX05

Virkningsmekanisme

Den aktive del af Pluvicto er radionuklidet lutetium-177, som er knyttet til en lille molekyleligand, der retter sig mod og binder sig med høj affinitet til PSMA, et transmembranprotein, der udtrykkes i høj grad i prostatacancer, herunder mCRPC. Efter bindingen af Pluvicto til PSMA-udtrykkende cancerceller leverer beta-minus-emissionen fra lutetium-177 terapeutisk stråling til den målrettede celle samt til omgivende celler og inducerer DNA-skade, som kan føre til celledød.

Farmakodynamisk virkning

Umærket vipivotidtetraaxetan har ingen farmakodynamisk aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

VISION

Pluvictos virkning hos patienter med progressiv, PSMA-positiv mCRPC blev vurderet i VISION, et randomiseret, åbent fase III-multicenterstudie. Otte hundrede og enogtredive (N = 831) voksne patienter blev randomiseret (2:1) til at få enten Pluvicto 7 400 MBq hver 6. uge med op til i alt 6 doser plus bedste standardbehandling (BSoC) (N = 551) eller BSoC alene (N = 280). Patienter, som fik 4 doser Pluvicto, blev revurderet for tegn på respons, tegn på restsygdom og tolerabilitet og kunne få op til 2 yderligere doser efter lægens skøn.

Alle patienter fortsatte med at modtage en GnRH-analog eller havde tidligere fået foretaget en bilateral orkiektomi for at opretholde kastrationsstatus. Egnede patienter skulle have progressiv, PSMA-positiv mCRPC, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) på 0 til 2, mindst én metastatisk læsion identificeret ved computertomografi (CT), magnetisk resonansbilleddannelse (MRI) eller knoglescanning og tilstrækkelig renal, hepatisk og hæmatologisk funktion.

Egnede patienter skulle også have fået mindst én AR-signalvejshæmmer, såsom abirateronacetat eller enzalutamid, og 1 eller 2 tidligere taxan-baserede kemoterapiregimer (med et regime defineret som en minimumeksponering på 2 serier af en taxan). Patienter, der kun var blevet behandlet med 1 tidligere taxan-baseret kemoterapiregime, var egnede, hvis patienten ikke ønskede, eller lægen anså patienten for uegnet til at få et andet regime. Patienter med ustabile symptomatiske metastaser i centralnervesystemet eller symptomatisk eller klinisk/radiologisk forestående rygmarvskompression var ikke egnede til studiet. Patienterne gennemgik en gallium (⁶⁸Ga) gozetotid positronemissionstomografi (PET)-scanning for at vurdere PSMA-udtryk i læsioner defineret ved centralt aflæste kriterier. Egnede patienter skulle have PSMA-positiv mCRPC, defineret som havende mindst én tumorlæsion med gallium (⁶⁸Ga) gozetotidoptagelse større end i normal lever. Patienter blev ekskluderet, hvis læsioner, der oversteg størrelseskriterierne i kort akse (organer ≥ 1 cm, lymfeknuder $\geq 2,5$ cm, knogler [bløddelskomponent] ≥ 1 cm) havde en optagelse, der var mindre end eller lig med optagelse i normal lever.

BSoC administreret efter lægens skøn omfattede: understøttende foranstaltninger, herunder smertehåndtering, hydrering, blodtransfusioner osv.; ketoconazol; strålebehandling (herunder i form af seeds eller som ekstern strålebehandling [herunder stereotaktisk strålebehandling af kroppen og palliativ ekstern strålebehandling]) af lokaliserede prostatacancermål; knoglemålrettede midler, herunder zoledronsyre, denosumab og eventuelle bisfosfonater; androgenreducerende midler, herunder GnRH-analoger, alle kortikosteroider og 5-alfa-reduktasehæmmere; AR-signalvejshæmmere. BSoC udelukkede forsøgslægemidler, cytotoxisk kemoterapi, immunterapi, andre systemiske radioisotoper og strålebehandling af halvdelen af kroppen.

Patienterne fortsatte med randomiseret behandling, indtil der var tegn på tumorprogression (baseret på investigators vurdering i henhold til kriterierne i Prostate Cancer Working Group 3 [PCWG3]), uacceptabel toksicitet, brug af ikke-tilladt behandling, manglende *compliance* eller udtræden eller manglende klinisk fordel.

De primære effektendepunkter var samlet overlevelse (OS) og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS), som blev bestemt ved blindet uafhængig central gennemgang (BICR) i henhold til PCWG3-kriterierne. Blandt de sekundære effektendepunkter var samlet responsrate (ORR), som blev bestemt ved BICR pr. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, og tid til første symptomatiske skeletale hændelse (SSE), defineret som første nye symptomatiske patologiske knoglefraktur, rygmærskompression, tumorrelateret ortopædkirurgisk intervention, behov for strålebehandling for at lindre knoglesmerter eller dødsfald uanset årsag, hvad der end indtraf først. Der blev foretaget radiografisk billeddiagnostik med henblik på tumorvurdering (CT-scanning med kontrast/MR-billeddannelse og knoglescanning) hver 8. uge (± 4 dage) efter den første dosis i de første 24 uger (uafhængigt af dosisudsættelser) og derefter hver 12. uge (± 4 dage).

Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var ens i behandlingsgrupperne. Medianalderen var 71 år (interval: 40 til 94 år); 86,8 % hvide; 6,6 % sorte eller afroamerikanere; 2,4 % asiater; 92,4 % havde ECOG PS0-1; 7,6 % havde ECOG PS2. Randomiseringen blev stratificeret efter laktatdehydrogenase ved *baseline* (LDH ≤ 260 IE/l vs. >260 IE/l), tilstedeværelse af levermetastaser (ja vs. nej), ECOG PS-score (0 eller 1 vs. 2) og inklusion af en AR-signalvejshæmmer som en del af BSoC på randomiseringstidspunktet (ja vs. nej). Ved randomiseringen havde alle patienter (100,0 %) fået mindst ét tidligere taxan-baseret kemoterapiregime, og 41,2 % af patienterne havde fået to; 97,1 % af patienterne havde fået docetaxel, og 38,0 % af patienterne havde fået cabazitaxel. Ved randomiseringen havde 51,3 % af patienterne fået én tidligere AR-signalvejshæmmer, 41,0 % af patienterne havde fået 2, og 7,7 % af patienterne havde fået 3 eller flere. I den randomiserede behandlingsperiode fik 52,6 % af patienterne i Pluvicto plus BSoC-gruppen og 67,8 % af patienterne i BSoC alene-gruppen mindst én AR-signalvejshæmmer.

Effektresultaterne for VISION er vist i tabel 3 og figur 1 og 2. De endelige analyser af OS og rPFS var hændelsesdrevne og blev udført efter forekomst af henholdsvis 530 dødsfald og 347 hændelser.

Tabel 3 Virkningsresultater i VISION

Effektparametre	Pluvicto plus BSoC	BSoC
Alternative primære effektendepunkter		
Samlet overlevelse (OS)^a	N = 551	N = 280
Dødsfald, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
Median, måneder (95 % CI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
P-værdi ^d	< 0,001	
Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS)^{e,f}	N = 385	N = 196
Hændelser (progression eller dødsfald), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
Radiografiske progressioner, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
Dødsfald, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
Median, måneder (99,2 % CI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
<i>Hazard ratio</i> (99,2 % CI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
P-værdi ^d	< 0,001	
Sekundære effektendepunkter		
Tid til første symptomatiske skeletale hændelse (SSE)^f	N = 385	N = 196
Hændelser (SSE eller dødsfald), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
SSE, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
Dødsfald, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
Median, måneder (95 % CI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
P-værdi ^g	< 0,001	
Bedste samlede respons (BOR)		
Patienter med evaluerbar sygdom ved <i>baseline</i>	N = 319	N = 120
Komplet respons (CR), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
Partielt respons (PR), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
Samlet responsrate (ORR)^{h,i}	95 (29,8 %)	2 (1,7 %)
P-værdi ^j	< 0,001	
Varighed af respons (DOR)^h		
Median, måneder (95 % CI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC: Bedste standardbehandling; CI: Konfidensinterval; NE: Ikke evaluerbar; BICR: Blindet uafhængig central gennemgang; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

^a Analyseret på *intent-to-treat* (ITT)-basis hos alle randomiserede patienter.

^b Baseret på Kaplan-Meier-estimat.

^c *Hazard ratio* baseret på den stratificerede Cox PH-model. *Hazard ratio* < 1 favoriserer Pluvicto plus BSoC.

^d Stratificeret log-rank-test, ensidet p-værdi.

^e Efter BICR i henhold til PCWG3-kriterierne. Den primære analyse af rPFS omfattede censurering af patienter, som havde ≥ 2 på hinanden følgende manglende tumorvurderinger umiddelbart inden progression eller dødsfald. Resultaterne for rPFS med og uden censurering for manglende vurderinger var ensartede.

^f Analyseret på ITT-basis hos alle patienter, der blev randomiseret den 5. marts 2019 eller senere, hvor der blev implementeret tiltag for at afbøde tidligt frafald fra BSoC-gruppen.

^g Stratificeret log-rank-test, tosidet p-værdi.

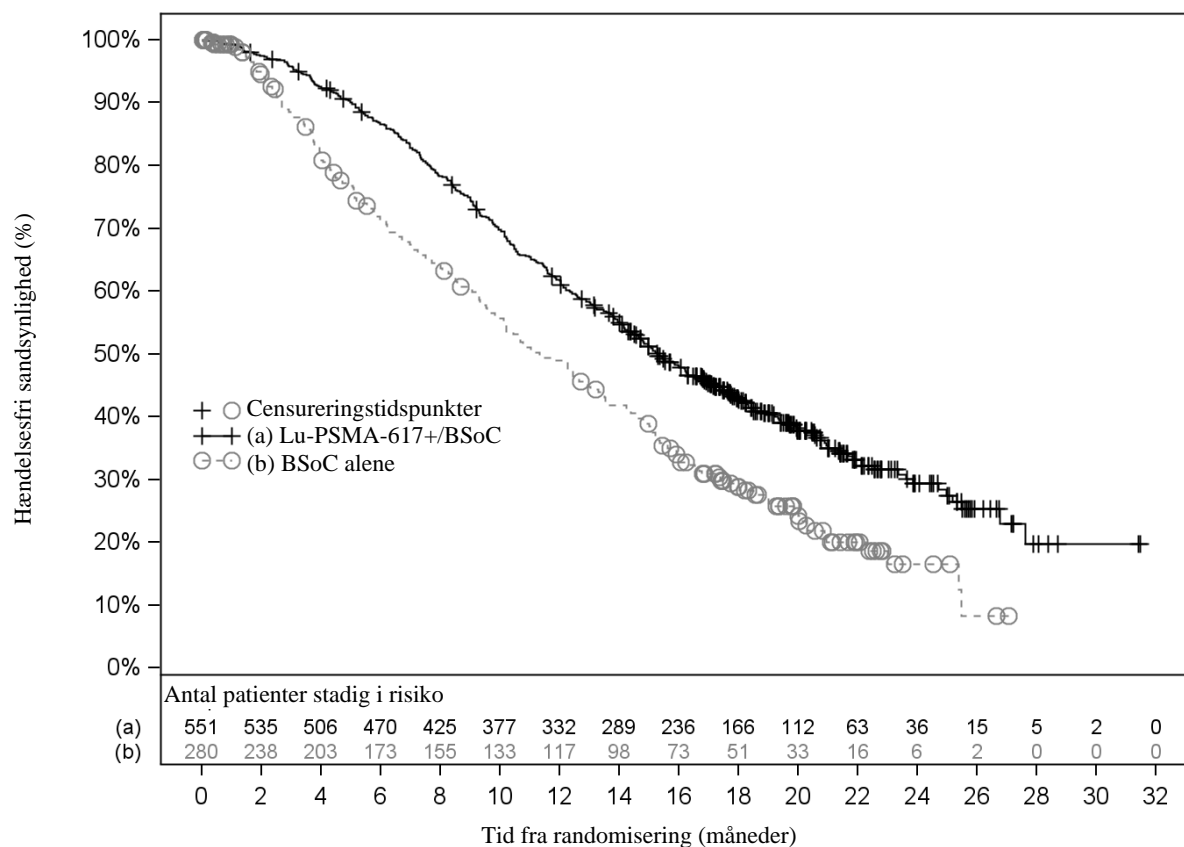
^h Efter BICR pr. RECIST v1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Bekræftet respons for CR og PR.

^j Stratificeret Walds Chi i anden-test, tosidet p-værdi.

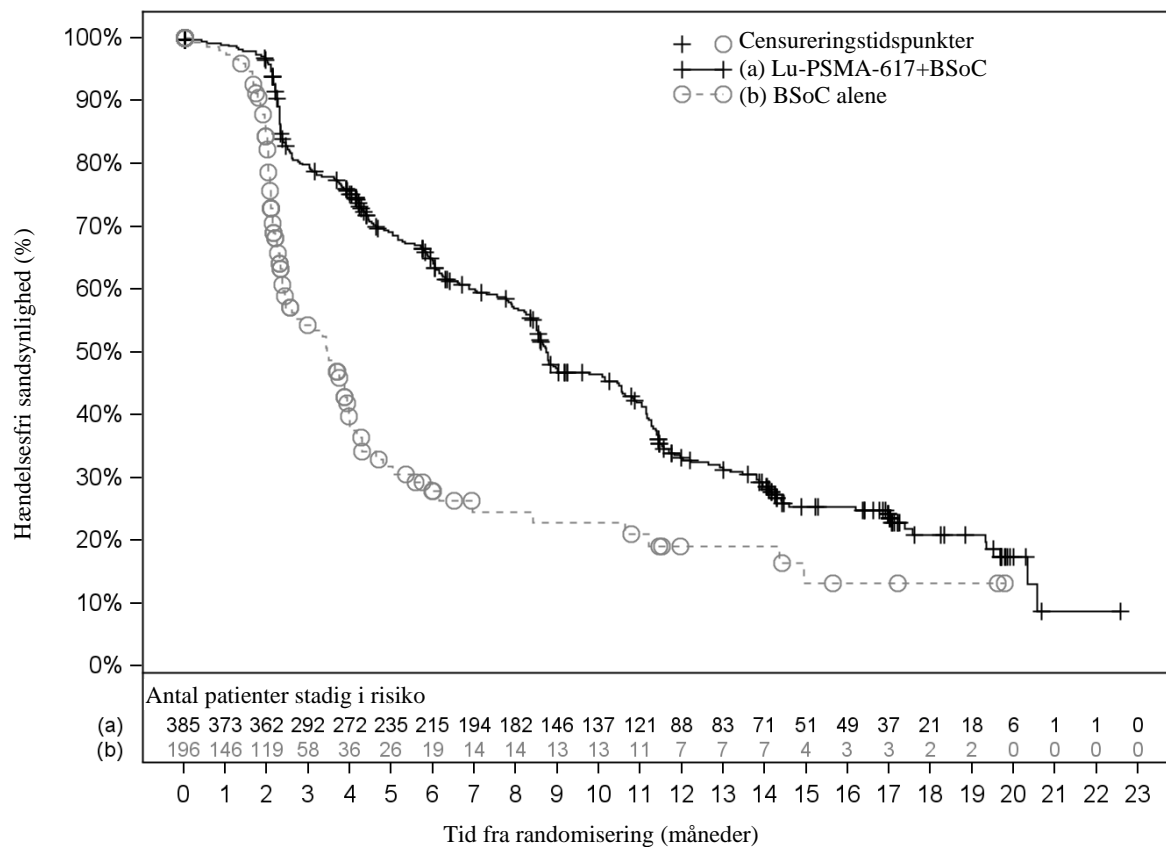
^k Median DOR i BSoC alene-gruppen var ikke pålidelig, da kun 1 af de 2 patienter, som responderede, havde RECIST v1.1 radiografisk progression eller dødsfald.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve over OS i VISION



Stratificeret log-rank-test og stratificeret Cox-model med strata i henhold til interaktiv responsteknologi (IRT) defineret ved LDH-niveau, tilstedeværelse af levermetastaser, ECOG-score og inklusion af en AR-signalvejshæmmer i BSoC på randomiseringstidspunktet.
 n/N: Antal hændelser/antal patienter i behandlingsgruppen.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurve af BICR-vurderet rPFS i VISION



Stratificeret log-rank-test og stratificeret Cox-model med strata i henhold til IRT defineret ved LDH-niveau, tilstedeværelse af levermetastaser, ECOG-score og inklusion af en AR-signalvejshæmmer i BSoC på randomiseringstidspunktet.

n/N: Antal hændelser/antal patienter i behandlingsgruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Pluvicto i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af PSMA-udtrykkende prostatacancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraaxetan farmakokinetik er blevet karakteriseret hos 30 patienter i fase III VISION-delstudiet.

Absorption

Pluvicto administreres intravenøst og er umiddelbart og fuldstændigt biotilgængeligt.

Den geometriske middelværdi for blodeksponering (areal under kurven [AUC_{inf}]) for lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraaxetan ved den anbefalede dosis er 52,3 ng.t/ml (geometrisk middelværdi for variationskoefficient [CV] 31,4 %). Den geometriske middelværdi for maksimal blodkoncentration (C_{max}) for lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraaxetan er 6,58 ng/ml (CV 43,5 %).

Fordeling

Den geometriske middelværdi for fordelingsvolumen (V_z) for lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraaxetan er 123 l (CV 78,1 %).

Umærket vipivotidtetraaxetan og ikke-radioaktivt lutetium (^{175}Lu) vipivotidtetraaxetan er hver især 60 % til 70 % bundet til humane plasmaproteiner.

Organoptagelse

Biodistributionen af lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraaxetan viser primær optagelse i tårekirtler, spytkirtler, nyrer, urinblærevæg, lever, tyndtarm og tyktarm (venstre og højre colon).

Elimination

Den geometriske middelværdi for clearance (CL) for lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraaxetan er 2,04 l/t (CV 31,5 %).

Lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraaxetan elimineres primært renalt.

Halveringstid

Pluvicto viser en bi-eksponentiel elimination med en geometrisk middelværdi for terminal eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) på 41,6 timer (CV 68,8 %).

Biotransformation

Lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraaxetan metaboliseres ikke hepatisk eller renalt.

In vitro-evaluering af lægemiddelinteraktionspotentiale

CYP450-enzym

Vipivotidtetraaxetan er ikke et substrat for cytokrom P450 (CYP450)-enzym. Det inducerer ikke cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2B6 eller 3A4, og det hæmmer ikke cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4/5 *in vitro*.

Transportører

Vipivotidtraxetan er ikke et substrat for BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 eller OCT2 og er ikke en hæmmer af BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 eller OCT2 *in vitro*.

Særlige populationer

Indflydelse af alder og legemsvægt

Der blev ikke identificeret nogen klinisk signifikante effekter på de farmakokinetiske parametre for lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan for følgende kovariater, der blev vurderet hos 30 patienter i fase III VISION-delstudiet: alder (median: 67 år; interval: 52 til 80 år) og legemsvægt (median: 88,8 kg; interval: 63,8 til 143,0 kg).

Nedsat nyrefunktion

Eksponering (AUC) for lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan steg med 20 % for patienter med let nedsat nyrefunktion sammenlignet med normal nyrefunktion. Halveringstiden for nyredosimetri steg også for patienter med let nedsat nyrefunktion sammenlignet med normal nyrefunktion, henholdsvis 51 timer vs. 37 timer. Patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion kan have en større risiko for toksicitet (se pkt. 4.4). Der er ingen farmakokinetiske data tilgængelige for patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion med *baseline* CL_{Cr} <50 ml/min eller nyresygdom i slutstadiet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev ikke observeret toksikologiske effekter i studier af sikkerhedsfarmakologi eller enkelt-dosis toksicitet med rotter og minigrise, som fik administreret en ikke-radioaktiv formulering, der indeholdt umærket vipivotidtraxetan og lutetium (¹⁷⁵Lu) vipivotidtraxetan, eller i studier af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, som fik umærket vipivotidtraxetan.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Der er ikke udført studier af mutagenicitet og langsigtet karcinogenicitet med lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan, men stråling er et karcinogen og mutagen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Eddikesyre
Natriumacetat
Gentisinsyre
Natriumascorbat
Pentetatsyre
Vand til injektion

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 4.2 og 12.

6.3 Opbevaringstid

120 timer (5 dage) fra kalibreringstidspunktet og -datoen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod ioniserende stråling (blyafskærmning).

Opbevaring af radiofarmaceutiske lægemidler skal overholde national lovgivning om radioaktive materialer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart, farveløst type I-hætteglas, lukket med en brombutylgummiprop og aluminiumsforsegling.

Hvert hætteglas indeholder en mængde opløsning, der kan variere fra 7,5 ml til 12,5 ml, svarende til en radioaktivitet på $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ på datoen og tidspunktet for administration.

Hætteglasset er indesluttet i en blybeholder som beskyttende afskærmning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generel advarsel

Radiofarmaka må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i specielt indrettede kliniske lokaler. Modtagelse, opbevaring, brug, overførsel og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med de relevante bestemmelser og/eller påkrævede tilladelser fra den kompetente organisation.

Radiofarmaka skal fremstilles på en måde, der opfylder kravene til såvel strålingssikkerhed som farmaceutisk kvalitet. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler.

For instruktioner om fremstilling af lægemidlet før administration, se pkt. 12.

Hvis blyafskærmningen eller hætteglasset på noget tidspunkt under klargøring af dette lægemiddel beskadiges, må det ikke anvendes.

Administration af produktet skal ske på en måde, der minimerer risikoen for forurening af lægemidlet og bestråling af operatørerne. Tilstrækkelig afskærmning er påbudt.

Ved administration af radiofarmaka udsættes andre personer for risiko for ydre bestråling eller forurening fra spild af urin, opkast osv. Der skal derfor træffes forholdsregler til beskyttelse mod stråling i overensstemmelse med nationale bestemmelser.

Dette præparat vil sandsynligvis resultere i en forholdsvis høj strålingsdosis til de fleste patienter. Administration af Pluvicto kan medføre betydelig miljøfare. Dette kan være til bekymring for den nærmeste familie til de personer, der modtager behandling, eller for den brede offentlighed, afhængigt af det administrerede aktivitetsniveau. For at undgå kontaminering, skal der træffes passende forholdsregler, i overensstemmelse med de nationale bestemmelser, ved bortskaffelse af aktive affaldsstoffer fra patienterne.

Lutetium-177 til Pluvicto kan fremstilles ved hjælp af to forskellige kilder til stabile isotoper (enten lutetium-176 eller ytterbium-176). Lutetium-177 til Pluvicto fremstillet ved hjælp af den stabile isotop lutetium-176 ("bærer tilsat") kræver særlig opmærksomhed med hensyn til affaldshåndtering på grund af tilstedeværelsen af den langlivede metastabile lutetium-177 (^{177m}Lu)-urenhed med en halveringstid på 160,4 dage. Lutetium-177 til Pluvicto fremstilles ved hjælp af ytterbium-176 ("ikke-bærer tilsat"), medmindre andet er angivet på produktbatchfrigivelsescertifikatet. Brugeren skal orientere sig i det vedlagte produktbatchfrigivelsescertifikatet før brug af Pluvicto for at sikre passende affaldshåndtering.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1703/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

9. december 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. DOSIMETRI

Strålingsdosis til specifikke organer, som måske ikke er målorganet for behandlingen, kan påvirkes signifikant af patofysiologiske ændringer, der induceres af sygdomsprocessen. Der skal tages højde for dette, når nedenstående oplysninger anvendes.

Dosimetri af lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraxetan blev indsamlet hos 29 patienter i fase III VISION-delstudiet med henblik på at beregne dosimetri for hele kroppen og organerne. Middelværdien og standardafvigelsen (SD) for de estimerede absorptionsdoser til forskellige organer hos voksne patienter, der får Pluvicto, er vist i tabel 4. De organer, der har den højeste strålingsabsorptionsdosis, er tårekirtler og spytkirtler.

Den maksimale penetration af lutetium-177 i væv er ca. 2 mm, og den gennemsnitlige penetration er 0,67 mm.

Tabel 4 Estimeret absorberet dosis for Pluvicto i VISION-delstudiet

Organ	Absorberet dosis pr. enhedsaktivitet (mGy/MBq) ^a (N = 29)		Beregnet absorberet dosis ved administration af 7 400 MBq (Gy) ^a		Beregnet absorberet dosis for 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq kumulativ aktivitet) (Gy) ^a	
	Middelværdi	SD	Middelværdi	SD	Middelværdi	SD
Binyrer	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Hjerne	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Øjne	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Galdeblærevæg	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Hjertevæg	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Nyrer	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Tårekirtler	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Venstre colon	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Lever	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Lunger	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Spiserør	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Osteogene celler	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Pankreas	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
Rød knoglemarv	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Rectum	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Højre colon	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Spytkirtler	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Tyndtarm	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Milt	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Mavevæg	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Testikler	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Thymus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Thyroidea	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Hele kroppen	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Urinblærevæg	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Effektiv dosis ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv

^a De estimerede absorptionsdoser blev afledt ved hjælp af OLINDA v2.2. Værdierne er beregnet på grundlag af dosimetriestimater med fuld præcision og afrundet til relevante cifre.

^b Afledt i overensstemmelse med ICRP Publikation 103.

12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Brugeren skal orientere sig i det vedlagte produktbatchfrigivelsescertifikatet før brug af Pluvicto for at sikre passende affaldshåndtering (se pkt. 6.6).

Optrækning skal foretages under aseptiske forhold. Hætteglassene må ikke åbnes, før proppen er desinficeret. Opløsningen skal trækkes op via proppen ved hjælp af en enkeltdosisprøjte med passende beskyttelsesafskærmning og en steril engangskanyle eller ved hjælp af et godkendt automatisk appliceringssystem.

Fremstillingsvejledning

- Anvend aseptisk teknik og strålingsbeskyttelse ved håndtering eller administration af Pluvicto, og der skal anvendes tænger efter behov for at minimere strålingseksposering.
- Inspicer hætteglasset visuelt for partikler og misfarvning under en beskyttelsesafskærmning før administration. Kassér hætteglasset, hvis der er partikler og/eller misfarvning til stede.
- Injicer ikke Pluvicto-opløsningen direkte i nogen anden intravenøs opløsning.
- Bekræft mængden af radioaktivitet, der leveres til patienten, med en korrekt kalibreret dosiskalibrator før og efter administration af Pluvicto.

Intravenøse administrationsmetoder

Vejledning til sprøjtemetoden (med eller uden sprøjtepumpe)

- Når hætteglassets prop er desinficeret, trækkes en passende mængde Pluvicto-opløsning op for at tilføre den ønskede radioaktivitet ved hjælp af en engangssprøjte med en sprøjtebeskytter og en steril engangskanyle.
- Administrer Pluvicto til patienten ved langsomt intravenøst tryk i løbet af ca. 1 til 10 minutter (enten med en sprøjtepumpe eller manuelt uden en sprøjtepumpe) via et intravenøst kateter, der er fyldt med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og som udelukkende anvendes til at administrere Pluvicto til patienten.
- Når den ønskede Pluvicto-radioaktivitet er blevet administreret, udføres en intravenøs skylning med ≥ 10 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning gennem det intravenøse kateter til patienten.

Vejledning til gravitationsmetoden (med eller uden en infusionspumpe)

- Indfør en 2,5 cm, 20 gauge kanyle (kort kanyle) i Pluvicto-hætteglasset, og tilslut via et kateter til 500 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (bruges til at transportere Pluvicto-opløsningen under infusionen). Sørg for, at den korte kanyle ikke rører ved Pluvicto-opløsningen i hætteglasset, og forbind ikke den korte kanyle direkte til patienten. Den sterile natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning må ikke strømme ind i Pluvicto-hætteglasset, før Pluvicto-infusionen påbegyndes, og injicer ikke Pluvicto-opløsningen direkte i den sterile natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Indfør en anden kanyle på 9 cm, 18 gauge (lang kanyle) i Pluvicto-hætteglasset, og sørg for, at den lange kanyle rører ved og er fastgjort til bunden af Pluvicto-hætteglasset under hele infusionen. Forbind den lange kanyle til patienten med et intravenøst kateter, der er fyldt med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, som udelukkende anvendes til Pluvicto-infusion til patienten.
- Brug en klemme eller en infusionspumpe til at regulere flowet af den sterile natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning via den korte kanyle ind i Pluvicto-hætteglasset (den sterile natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske, opløsning, der indføres i hætteglasset gennem den korte kanyle, vil føre Pluvicto-opløsningen fra hætteglasset til patienten via det intravenøse kateter, der er forbundet til den lange kanyle, inden for ca. 30 minutter).
- Under infusionen skal det sikres, at niveauet af opløsning i Pluvicto-hætteglasset forbliver konstant.
- Frakobl hætteglasset fra den lange kanyleslange, og afklem natriumchloridslangen, når radioaktivitetsniveauet er stabilt i mindst fem minutter.
- Infusionen skal efterfølges af en intravenøs skylning med ≥ 10 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning gennem det intravenøse kateter til patienten.

Vejledning til hætteglasmetoden (med en peristaltisk infusionspumpe)

- Indfør en 2,5 cm, 20 gauge kanyle (kort udluftningskanyle) i Pluvicto-hætteglasset. Sørg for, at den korte kanyle ikke rører ved Pluvicto-opløsningen i hætteglasset, og forbind ikke den korte kanyle direkte til patienten eller til den peristaltiske infusionspumpe.
- Indfør en anden kanyle på 9 cm, 18 gauge (lang kanyle) i Pluvicto-hætteglasset, og sørg for, at den lange kanyle rører ved og er fastgjort til bunden af Pluvicto-hætteglasset under hele infusionen. Forbind den lange kanyle og en steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til en 3-vejs stophaneventil via en passende slange.
- Tilslut 3-vejs stophaneventilens udgang til den slange, der er monteret på indgangssiden af den peristaltiske infusionspumpe, i henhold til pumpeproducentens anvisninger.
- Forfyld slangen på forhånd ved at åbne 3-vejs stophaneventilen og pumpe Pluvicto-opløsningen gennem slangen, indtil den når udgangen af ventilen.
- Forfyld det intravenøse kateter, som skal forbindes til patienten, ved at åbne 3-vejs stophaneventilen til den sterile natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og pumpe den sterile natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indtil den kommer ud af enden af kateterslangen.
- Forbind det fyldte intravenøse kateter til patienten, og indstil 3-vejs stophaneventilen, så Pluvicto-opløsningen er på linje med den peristaltiske infusionspumpe.
- Administrér en passende mængde Pluvicto-opløsning ved ca. 25 ml/t for at levere den ønskede radioaktivitet.
- Stop den peristaltiske infusionspumpe, når den ønskede Pluvicto-radioaktivitet er blevet leveret, og flyt 3-vejs stophaneventilens position, så den peristaltiske infusionspumpe er på linje med den sterile natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Genstart den peristaltiske infusionspumpe, og administrér en intravenøs skylning med ≥ 10 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning gennem det intravenøse kateter til patienten.

Kvalitetskontrol

Opløsningen skal inspiceres visuelt for skader og forurening før brug, og kun klare opløsninger, der er fri for synlige partikler. Den visuelle inspektion af opløsningen skal udføres under en beskyttelsesafskærmning for at undgå radioaktiv stråling. Hætteglasset må ikke åbnes.

Hvis blyafskærmningen eller hætteglasset på noget tidspunkt under fremstilling af dette lægemiddel beskadiges, må det ikke anvendes.

Mængden af radioaktivitet i hætteglasset skal måles inden administration ved hjælp af et passende radioaktivitetskalibreringssystem for at bekræfte, at den faktiske mængde radioaktivitet, der skal administreres, svarer til den mængde, som er planlagt på administrationstidspunktet.

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Locametz i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) være enig med den nationale lægemiddelmyndighed om indholdet og formatet af patientvejledningen, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Patientvejledningen har til formål at reducere risikoen for utilsigtet strålingseksponering.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hvert medlemsland, hvor Pluvicto markedsføres, sikre at patienter har adgang til patientvejledningen.

Patientvejledningen for Pluvicto omfatter følgende hovedelementer:

- Hvad Pluvicto er og hvordan det virker
- Beskrivelse af risikovejledning for:
 - Hydrering
 - Tætte kontakter
 - Omsorgspersoner
 - Seksuel aktivitet og prævention
 - Brug af toiletter
 - Brusebad og tøjvask
 - Affaldshåndtering

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
BEHOLDER MED BLYAFSKÆRMNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én ml indeholder 1 000 MBq lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan på kalibreringstidspunktet.
Volumetrisk aktivitet på kalibreringstidspunktet: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Eddikesyre, natriumacetat, gentsinsyre, natriumascorbat, pentetatsyre, vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

1 enkeltdosishætteglas

Hætteglasnr.: {X}

Volumen: {Y} ml

Aktivitet på administrationstidspunktet: {Z} MBq – {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER



8. UDLØBSDATO

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod ioniserende stråling (blyafskærmning).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1703/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Enkelt dosishætteglas

3. UDLØBSDATO

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Hætteglasnr.: {X}
Volumen: {Y} ml
Volumetrisk aktivitet på kalibreringstidspunktet: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}
Aktivitet på administrationstidspunktet: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

6. ANDET



Fremstiller

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. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Hvis du har yderligere spørgsmål, skal du spørge nuklearmedicineren, som vil føre tilsyn med behandlingen.
- Kontakt nuklearmedicineren, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Pluvicto
3. Sådan får du Pluvicto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Pluvicto

Pluvicto indeholder lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan. Dette lægemiddel er et radiofarmaceutisk lægemiddel, der udelukkende anvendes til behandling.

Hvad anvendes Pluvicto til

Pluvicto bruges til at behandle voksne med progressiv kastrationsresistent prostatakræft, som har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk), og som allerede er blevet behandlet med andre kræftbehandlinger. Kastrationsresistent prostatakræft er en kræft i prostata (blærehalskirtlen, en kirtel i det mandlige reproduktionssystem), som ikke reagerer på behandling, der reducerer mandlige hormoner. Pluvicto anvendes, hvis prostatakræftcellerne har et protein på deres overflade, kaldet prostataspecifik membranantigen (PSMA).

Sådan virker Pluvicto

Pluvicto binder sig til PSMA, som findes på overfladen af prostatakræftcellerne. Når det er bundet, vil den radioaktive substans i Pluvicto, lutetium-177, udsende stråling, som får prostatakræftcellerne til at dø.

Din læge vil udføre tests for at se, om der er PSMA på overfladen af kræftcellerne. Det er mere sandsynligt, at din kræftsygdom reagerer på behandlingen med Pluvicto, hvis testresultatet er positivt.

Anvendelsen af Pluvicto indebærer, at du bliver udsat for mængder af radioaktivitet. Din læge og nuklearmedicineren har vurderet, at den kliniske gavn, du vil få af behandling med et radiofarmaceutisk lægemiddel, er større end risikoen ved stråling.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Pluvicto virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig, så tal med nuklearmedicineren.

2. Det skal du vide, før du får Pluvicto

Følg omhyggeligt alle anvisninger fra nuklearmedicineren. De kan måske være forskellige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel.

Du må ikke få Pluvicto

- hvis du er allergisk over for lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraxetan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du fortælle det til nuklearmedicineren, før du får Pluvicto:

- hvis du har lave niveauer af visse celletyper i blodet (røde blodlegemer, hvide blodlegemer, neutrofiler, blodplader)
- hvis du lider eller har lidt af træthed, svaghed, bleg hud, åndenød, tendens til at få blødninger eller blå mærker lettere end normalt eller blødning længere end normalt, eller hyppige infektioner med tegn som feber, kulderystelser, ondt i halsen eller mundsår (mulige tegn på myelosuppression [en tilstand, hvor knoglemarven ikke kan lave nok blodlegemer])
- hvis du har eller har haft nyreproblemer
- hvis du har eller har haft nogen anden form for kræft eller har fået kræftbehandling, da Pluvicto bidrager til din totale samlede strålingseksponering på lang sigt

Før du får Pluvicto, skal du:

- drikke rigeligt med vand for at forblive hydreret og lade vandet så ofte som muligt i de første timer efter, at du har fået Pluvicto

Børn og unge

Sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel er ikke klarlagt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel bør ikke gives til børn eller unge under 18 år, fordi der ikke er data tilgængelige for denne aldersgruppe.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Pluvicto er ikke beregnet til brug hos kvinder.

Inden du får Pluvicto, skal du fortælle det til nuklearmedicineren, hvis du er seksuelt aktiv, da alle radiofarmaceutiske lægemidler, herunder Pluvicto, potentielt kan skade et ufødt barn.

Frugtbarhed

Pluvicto kan forårsage infertilitet (ufrugtbarhed). Spørg din læge, hvordan dette kan påvirke dig, især hvis du planlægger at få børn i fremtiden. Du kan eventuelt søge råd om bevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Prævention hos mænd

- Du skal undgå seksuel aktivitet i 7 dage efter, at du har fået Pluvicto.
- Du må ikke blive gøre en kvinde gravid, og du skal bruge kondom under samleje gennem hele behandlingen med Pluvicto og i 14 uger efter din sidste dosis.
- Fortæl det straks til din nuklearmediciner, hvis du gør en kvinde gravid i løbet af denne periode.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det anses for usandsynligt, at Pluvicto vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Pluvicto indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 88,75 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 4,4 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Pluvicto

Der gælder strenge lovbestemmelser for anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radiofarmaceutiske lægemidler. Pluvicto vil kun blive anvendt i særlige, kontrollerede områder. Dette radiofarmaceutiske lægemiddel må kun håndteres og gives til dig af personale, der er oplært i og kvalificerede til at anvende det på en sikker måde. De pågældende vil sikre, at det radiofarmaceutiske lægemiddel anvendes på en sikker måde, og vil holde dig orienteret om, hvad de foretager sig.

Så meget Pluvicto vil du få

Det anbefalede behandlingsregime for Pluvicto er 7 400 MBq (megabecquerel, den enhed, der bruges til at udtrykke radioaktivitet), hvilket gives ca. hver 6. uge op til i alt 6 doser.

Sådan gives Pluvicto og gennemførelse af behandlingen

Pluvicto gives direkte i en vene.

Behandlingens varighed

Nuklearmedicineren vil fortælle dig om behandlingens normale varighed.

Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal have Pluvicto, skal du tale med nuklearmedicineren.

Behandlingsovervågning

Nuklearmedicineren vil tage blodprøver før og under behandlingen for at kontrollere din tilstand og for at opdage eventuelle bivirkninger så tidligt som muligt. På baggrund af resultaterne kan nuklearmedicineren beslutte at udsætte, ændre eller stoppe din behandling med Pluvicto, hvis det er nødvendigt.

Når du har fået Pluvicto, skal du:

- drikke rigeligt med vand i 2 dage for at forblive hydreret og lade vandet så ofte som muligt for at fjerne det radiofarmaceutiske lægemiddel fra kroppen

Da dette lægemiddel er radioaktivt, skal du følge instruktionerne nedenfor for at minimere den mængde stråling andre udsættes for, medmindre du er blevet instrueret i andet af din nuklearmediciner.

Kontakt med andre i husstanden, børn og/eller gravide kvinder

- Begræns tæt kontakt (under 1 meter) til:
 - andre i husstanden i 2 dage
 - børn og gravide i 7 dage
- Sov i et andet soveværelse end:
 - andre i husstanden i 3 dage
 - børn i 7 dage
 - gravide kvinder i 15 dage
- Undgå seksuel aktivitet i 7 dage
- Du må ikke gøre en kvinde gravid, og du skal bruge kondom under samleje gennem hele behandlingen med Pluvicto og i 14 uger efter din sidste dosis

Brug af toiletter

Tag særlige forholdsregler for at undgå kontaminering i 2 dage efter, at du har fået Pluvicto:

- Du skal altid sidde ned, når du er på toilettet.
- Det er vigtigt, at du bruger toiletpapir, hver gang du har været på toilettet.
- Vask altid hænder grundigt efter brug af toilettet.
- Skyl alle vådservietter og/eller toiletpapir ud i toilettet straks efter brug.
- Skyl alle papirservietter eller andre genstande, der indeholder noget fra din krop, såsom blod, urin og fæces, ud i toilettet. Ting, der ikke kan skylles ud i toilettet, såsom bandager, skal placeres i separate affaldsposer (i henhold til anbefalingen i punktet "Affaldshåndtering" nedenfor).
- Særligt medicinsk udstyr, der kan blive forurenede af dine kropsvæsker (fx kateterposer, stomiposer, bækkener, vanddyser), skal straks tømmes ud i toilettet og derefter rengøres.

Brusebad og tøjvask

- Tag et bad hver dag i mindst 7 dage efter, at du har fået Pluvicto.
- Vask dit undertøj, pyjamas, lagner samt alt tøj, der indeholder sved, blod eller urin på normal vis, men separat fra vasketøjet fra andre medlemmer af din husstand. Du behøver ikke at bruge blegemiddel og vasketøjet behøver ikke ekstra skylninger.

Omsorgspersoner

I 2-3 dage efter, at du har fået Pluvicto:

- Personer, der er sengeliggende eller har nedsat mobilitet, vil fortrinsvis få hjælp fra omsorgspersoner. Det anbefales, at omsorgspersoner bruger engangshandsker, når de hjælper dig på badeværelset.
- Omsorgspersonale, som tørrer opkast, blod, urin eller afføring op, skal bruge plastikhandsker, som skal bortskaffes i en separat affaldspose (se "Affaldshåndtering" nedenfor).

Affaldshåndtering

- Alle genstande, som skal smides ud, skal bortskaffes i en separat affaldspose, der kun anvendes til dette formål.
- Opbevar affaldsposerne adskilt fra andet husholdningsaffald og væk fra børn og dyr.
- Hospitalspersonalet vil fortælle dig, hvordan og hvornår du skal bortskaffe affaldet.

Hospitalsindlæggelse og akut behandling

- Hvis du af en eller anden grund har brug for akut lægehjælp eller bliver uplanlagt indlagt på hospitalet i løbet af de første 7 dage efter, at du har fået Pluvicto, skal du informere sundhedspersonalet om navn, dato og dosis af din radioaktive behandling.

Andre forholdsregler

- Nuklearmedicineren vil informere dig om, hvorvidt du skal tage nogen særlige forholdsregler, efter at have fået dette lægemiddel. Kontakt nuklearmedicineren, hvis du har spørgsmål.

Hvis du har fået for meget Pluvicto

Det er ikke sandsynligt, at du vil få en overdosis, fordi du kun vil modtage Pluvicto i doser, der er præcist kontrollerede af nuklearmedicineren, der har ansvar for behandlingen. Skulle du alligevel få en overdosis, vil du få den nødvendige behandling.

Hvis du har glemt at få Pluvicto

Hvis du glemmer en aftale om at få Pluvicto, skal du kontakte nuklearmedicineren så hurtigt som muligt for at aftale en ny tid.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af Pluvicto, skal du spørge nuklearmedicineren, der har ansvar for behandlingen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Hvis du oplever en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger, skal du **fortælle det til nuklearmedicineren med det samme**.

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- træthed, svaghed, bleg hud eller åndenød (mulige tegn på lave niveauer af røde blodlegemer [*blodmangel*])
- tendens til blødning eller blå mærker lettere end normalt eller blødning længere end normalt (kan være tegn på lave niveauer af blodplader [*trombocytopeni*])
- hyppige infektioner med tegn som feber, ondt i halsen eller mundsår (kan være tegn på lave niveauer af hvide blodlegemer [*leukopeni, lymfopeni*])

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- mindre hyppig vandladning eller meget mindre urinmængde end normalt (kan være tegn på nyreproblemer [*akut nyreskade*])
- træthed, svaghed, bleg hud, åndenød, tendens til at få blødninger eller blå mærker lettere end normalt eller blødning længere end normalt eller hyppige infektioner med tegn som feber, kulderystelser, ondt i halsen eller mundsår (mulige tegn på et lave niveauer af blodlegemer [*pancytopeni*])

Øvrige bivirkninger

Øvrige bivirkninger er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til nuklearmedicineren.

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- træthed
- mundtørhed
- kvalme
- manglende appetit
- ændringer i afføringen (forstoppelse eller diarré)
- opkastning
- hyppig vandladning med smerter eller en brændende fornemmelse (*urinvejsinfektion*)
- urinvejsinfektion
- mavesmerter
- vægttab

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- hævede hænder, ankler eller fødder (*perifert ødem*)
- svimmelhed
- hovedpine
- smagsforstyrrelser (*dysgeusi*)
- feber (*pyreksi*)
- tørre øjne
- svimmelhed med en fornemmelse af, at alting drejer rundt (*vertigo*)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med nuklearmedicineren. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du skal ikke selv opbevare dette lægemiddel. Opbevaring af lægemidlet sker under ansvar af specialuddannet personale i særlige lokaler. Opbevaring af radiofarmaceutiske lægemidler skal ske i overensstemmelse med nationale bestemmelser om radioaktive materialer.

Oplysningerne nedenfor er kun beregnet til det specialuddannede personale:

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod ioniserende stråling (blyafskærmning).
- Pluvicto må ikke anvendes efter den udløbsdato og det tidspunkt, der står på blyafskærmningsbeholderens og hætteglassets etiket efter EXP.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pluvicto indeholder:

- Aktivt stof: lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraxetan. En ml opløsning indeholder 1 000 MBq lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraxetan på datoen og tidspunktet for kalibrering.
- Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumacetat, gentisinsyre, natriumascorbat, pentetatsyre, vand til injektionsvæsker (se "Pluvicto indeholder natrium" i punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Pluvicto er en klar, farveløs til svagt gul opløsning, der leveres i et klart, farveløst type I-hætteglas, lukket med en brombutylgummiprop og aluminiumsforsegling.

Hvert hætteglas indeholder en mængde opløsning, der kan variere fra 7,5 ml til 12,5 ml, svarende til en radioaktivitet på $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ på datoen og tidspunktet for administration.

Hætteglasset er indesluttet i en blybeholder for beskyttende afskærmning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

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

España

Advanced Accelerator Applications Ibérica,
S.L.U.
Tel: +34 97 6600 126

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 1 55 47 63 00

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

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

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z
o.o.
Tel.: +48 22 275 56 47

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

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

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

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

SAM Nordic
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 8 720 58 22

Sverige

SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> .

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Det fuldstændige produktresumé for Pluvicto er indlagt separat i pakningen, så sundhedspersoner kan få supplerende videnskabelige og praktiske oplysninger om administration og anvendelse af dette radiofarmaceutiske lægemiddel.

Se produktresuméet.