

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pluvicto 1 000 MBq/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml oppløsning inneholder 1 000 MBq lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan (lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan) på datoen og tidspunktet for kalibrering.

Den totale mengden radioaktivitet per endosehetteglass er 7 400 MBq ± 10 % på datoen og klokkeslettet for administrasjonen. Gitt den faste volumetriske aktiviteten på 1 000 MBq/ml, på datoen og klokkeslettet for kalibrering, kan volumet av løsningen i hetteglasset variere fra 7,5 ml til 12,5 ml for å levere den nødvendige mengden radioaktivitet på datoen og klokkeslettet for administrasjonen.

Fysiske egenskaper

Lutetium-177 henfaller til et stabilt hafnium-177 med en fysisk halveringstid på 6,647 dager ved å avgi 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 %).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml med oppløsning inneholder opptil 0,312 mmol (7,1 mg) natrium. Hvert hetteglass inneholder opp til 88,75 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til lett gul løsning, pH: 4,5 til 7,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pluvicto i kombinasjon med androgen deprivasjonsbehandling (ADT), med eller uten hemming av androgenreseptor(AR)-signalveien, er indisert for behandling av progressiv, prostataspesifikt membranantigen (PSMA)-positiv metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne pasienter som har gjennomgått behandling med hemming av AR-signalveien og taxanbasert kjemoterapi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Viktige sikkerhetsinstruksjoner

Pluvicto skal kun administreres av personer som er autoriserte til å håndtere radiofarmaka i dedikerte kliniske omgivelser (se pkt. 6.6) og etter at pasienten er undersøkt av en kvalifisert lege.

Radiofarmaka, inkludert Pluvicto, skal brukes av eller under kontroll av kvalifisert helsepersonell med spesifikk opplæring og erfaring med sikker bruk og håndtering av radiofarmaka, og hvor erfaring og opplæring er godkjent av et relevant statlig organ som er autorisert til å gi tillatelse til bruk av radiofarmaka.

Pasientidentifisering

Pasienter skal identifiseres for behandling ved bruk av PSMA-avbildning.

Dosering

Det anbefalte behandlingsregimet for Pluvicto er 7 400 MBq intravenøst hver 6. uke (\pm 1 uke) i opptil 6 doser totalt, med mindre det forekommer sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Medisinsk kastrasjon med en gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-analog skal forstette i behandlingsperioden hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Overvåking av behandling

Laboratorietester skal utføres før og under behandling med Pluvicto. Det kan være nødvendig å endre doseringen basert på testresultatene (se tabell 1).

- Hematologi (hemoglobin, antall hvite blodceller, absolutt nøytrofiltall, blodplattetall)
- Nyrefunksjon (serumkreatinin, beregnet kreatininclearance [CLcr])
- Leverfunksjon (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, alkalisk fosfatase, serumalbumin, totalbilirubin i blodet)

Dosejustering ved bivirkninger

Anbefalte dosejusteringer av Pluvicto ved bivirkninger er angitt i tabell 1. Håndtering av alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger kan kreve midlertidig doseavbrudd (forlenging av doseringsintervallet med 4 uker fra 6 uker opptil 10 uker), dosereduksjon eller permanent seponering av behandlingen med Pluvicto. Dersom en behandlingsforsinkelse på grunn av en bivirkning vedvarer i > 4 uker, skal behandlingen med Pluvicto seponeres. Dosen av Pluvicto kan reduseres med 20 % én gang. Dosen skal ikke økes på nytt. Hvis en pasient har flere bivirkninger som krever en ytterligere dosereduksjon, skal behandlingen med Pluvicto seponeres.

Tabell 1 Anbefalte dosejusteringer for Pluvicto på grunn av bivirkninger

| Bivirkning | Alvorlighetsgrad^a | Dosejustering |
|---|---|---|
| Munntørret | Grad 3 | Reduser dosen med Pluvicto med 20 %. |
| Gastrointestinal toksisitet | Grad \geq 3 (ikke egnet for medisinsk intervensjon) | Utsett behandling med Pluvicto til bedring til grad 2 eller baseline. Reduser dosen med Pluvicto med 20 %. |
| Anemi, trombocytopeni, leukopeni, nøydropeni, pancytopeni | Grad 2 | Utsett behandling med Pluvicto til bedring til grad 1 eller baseline. Håndter i henhold til det som anses som hensiktsmessig. Bruk av vekstfaktorer er mulig, men skal avbrytes umiddelbart ved bedring til grad 1 eller baseline. Det anbefales å kontrollere nivåer av jern, B12 og folat, og gi tilskudd av disse. Transfusjoner kan gis som klinisk indisert. |
| | Grad \geq 3 | Utsett behandling med Pluvicto til bedring til grad 1 eller baseline. Reduser dosen med Pluvicto med 20 %. |
| Nyretoksisitet | Definert som: <ul style="list-style-type: none"> • Bekreftet økning av serumkreatinin (grad \geq 2) • Bekreftet CLcr < 50 ml/min, beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault med faktisk kroppsvekt | Utsett behandling med Pluvicto til bedring. |
| | Definert som: <ul style="list-style-type: none"> • Bekreftet \geq 40 % økning fra baseline serumkreatinin <u>og</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bekreftet > 40 % reduksjon fra baseline CLcr, beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gault med faktisk kroppsvekt | Utsett behandling med Pluvicto til bedring eller retur til baseline. Reduser dosen med Pluvicto med 20 %. |
| | Tilbakevendende nyretoksisitet (grad \geq 3) | Seponer behandling med Pluvicto permanent. |
| Ryggmargs-kompresjon | Alle | Utsett behandling med Pluvicto til kompresjonen er behandlet tilstrekkelig, og eventuelle nevrologiske følgetilstander har stabilisert seg og ECOG-funksjonsstatus er stabil. |
| Brudd i vektbærende bein | Alle | Utsett behandling med Pluvicto til bruddet er tilstrekkelig stabilisert/behandlet og ECOG-funksjonsstatus er stabil. |
| Fatigue | Grad \geq 3 | Utsett behandling med Pluvicto til bedring til grad 2 eller baseline. |
| Elektrolytt eller metabolske abnormaliteter | Grad \geq 2 | Utsett behandling med Pluvicto til bedring til grad 1 eller baseline. |

| | | |
|---|--|---|
| Ikke-hematologisk toksisitet (klinisk signifikant, ikke fastslått annet) | Grad \geq 2 | Utsett behandling med Pluvicto til bedring til grad 1 eller baseline. |
| Forhøyet ASAT eller ALAT | ASAT eller ALAT > 5 ganger ULN i fravær av levermetastaser | Seponer behandling med Pluvicto permanent. |
| Forkortelser: CLcr, kreatininclearance; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ASAT, aspartataminotransferase; ALAT, alaninaminotransferase; ULN, øvre normalgrense (upper limit of normal). Gradering i henhold til de fleste gjeldende CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). ^a De samme terskelverdiene gjelder også for baselineverdier på tidspunktet for behandlingsstart med Pluvicto. | | |

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter som er 65 år eller eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ved baseline CLcr \geq 50 ml/min med Cockcroft-Gault. Behandling med Pluvicto anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon CLcr < 50 ml/min eller terminal nyresykdom, da den farmakokinetiske profilen og sikkerheten til Pluvicto ikke er undersøkt hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pluvicto er ikke undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Pluvicto i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen behandling av prostatakreft som uttrykker PSMA.

Administrasjonsmåte

Pluvicto er en injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, som er bruksklar og kun til engangsbruk.

Instruksjoner for administrering

Den anbefalte dosen Pluvicto kan administreres intravenøst som en injeksjon med en engangssprøyte utstyrt med et sprøyteskjold (med eller uten sprøytepumpe), som en infusjon ved bruk av gravitasjonsmetoden (med eller uten infusjonspumpe), eller som en infusjon ved bruk av hetteglasset (med en peristaltisk infusjonspumpe).

En redusert dose av Pluvicto skal administreres ved bruk av sprøytemetoden (med eller uten sprøytepumpe) eller hetteglassmetoden (med peristaltisk infusjonspumpe). Bruk av gravitasjonsmetoden for å administrere en redusert dose av Pluvicto anbefales ikke, siden det kan føre til administrering av feil volum av Pluvicto dersom dosen ikke justeres før administrering.

Før administrering skal det intravenøse kateteret som utelukkende brukes til administrering av Pluvicto skylles med \geq 10 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at kateteret er åpent og for å minimere risikoen for ekstravasasjon. Tilfeller av ekstravasasjon skal håndteres i henhold til sykehusets retningslinjer. Pasienter bør rådes til å holde seg godt hydrert, og å urinere ofte før og etter administrering av Pluvicto (se pkt. 4.4).

For instruksjoner om tilberedningsmetode og intravenøse administrasjonsmetoder, se pkt. 12.

For klargjøring av pasient, se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Individuell begrunnelse av nytte/risiko

For hver pasient må strålingseksponeringen kunne begrunnes med forventet nytte. Aktiviteten som administreres skal i hvert enkelt tilfelle være så lav som rimelig mulig for å oppnå ønsket terapeutisk effekt.

Risiko ved eksponering for stråling

Pluvicto bidrar til pasientens totale kumulative strålingseksponering over tid. Langvarig kumulativ strålingseksponering er forbundet med økt risiko for kreft.

Strålingseksponering for pasienter, medisinsk personell og andre personer i samme husholdning bør minimeres under og etter behandling med Pluvicto, i samsvar med institusjonell god praksis for strålesikkerhet, pasientbehandlingsprosedyrer og instruksjoner som gis til pasienten for oppfølging av strålevern hjemme.

Pasientklargjøring

Pasienter bør oppfordres til å øke væskeinntaket og til å tømme seg så ofte som mulig for å redusere blærestråling, spesielt etter høy aktivitet, f.eks. ved radionuklidbehandling.

Etter prosedyren

Før pasienten skrives ut, bør nukleærmedisineren eller helsepersonell informere om nødvendige forholdsregler for strålebeskyttelse som pasienten bør følge for å minimere strålingseksponeringen overfor andre.

Etter hver administrering av Pluvicto skal følgende generelle anbefalinger for pasienter vurderes sammen med nasjonale, lokale og interne prosedyrer og retningslinjer.

- Begrens nærkontakt (mindre enn 1 meter) med andre i husstanden i 2 dager eller med barn og gravide i 7 dager.
- Avstå fra seksuell aktivitet i 7 dager.
- Sov på et soverom som er atskilt fra andre i husstanden i 3 dager, fra barn i 7 dager eller fra gravide kvinner i 15 dager.

Myelosuppresjon

I VISION-studien forekom myelosuppresjon, inkludert fatale tilfeller, hyppigere hos pasienter som fikk Pluvicto i tillegg til beste standardbehandling (BsoC), sammenlignet med pasienter som fikk BSoC alene (se pkt. 4.8).

Hematologiske laborietester, inkludert hemoglobin, antall hvite blodceller, absolutt nøytrofilitall og blodplattetall, bør utføres før og under behandling med Pluvicto. Behandling med Pluvicto bør utsettes, dosen reduseres eller seponeres permanent, og pasienter bør behandles som klinisk hensiktsmessig, basert på alvorlighetsgraden av myelosuppresjonen (se pkt. 4.2).

Nyretoksisitet

I VISION-studien forekom nyretoksisitet hyppigere hos pasienter som fikk Pluvicto i tillegg til BSoC, sammenlignet med pasienter som fikk BSoC alene (se pkt. 4.8).

Før og etter administrering av Pluvicto bør pasienter oppfordres til å øke væskeinntaket og til å tømme blæren så ofte som mulig, spesielt etter høy aktivitet, f.eks. for radionuklidbehandling.

Nyrefunksjonstester, inkludert serumkreatinin og beregnet CLcr, skal utføres før og under behandling med Pluvicto. Behandling med Pluvicto skal utsettes, dosen reduseres eller seponeres permanent basert på alvorlighetsgraden av nyretoksisitet (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyre-/leverfunksjon

En nøye vurdering av nytte-risikoforholdet hos disse pasientene er påkrevet siden det er en mulighet for økt strålingseksposering.

Eksposering (AUC) av lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktetan forventes å øke med graden av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan ha større risiko for toksisitet. Regelmessig overvåking av nyrefunksjon og bivirkninger bør utføres regelmessig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Behandling med Pluvicto anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved baseline CLcr < 50 ml/min eller terminal nyresykdom.

Fertilitet

Stråling av lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktetan kan potensielt ha toksiske effekter på mannlige gonader og spermatogenese. Den anbefalte kumulative dosen på 44 400 MBq Pluvicto resulterer i en absorbert strålingsdose til testiklene innenfor området hvor Pluvicto kan forårsake infertilitet. Genetisk konsultasjon anbefales dersom pasienten ønsker å få barn etter behandling. Nedfrysning av sædceller kan diskuteres som et alternativ for mannlige pasienter før behandling (se pkt. 4.6).

Prevensjon hos menn

Mannlige pasienter rådes til å ikke prøve å få barn og til å bruke kondom ved samleie under behandling med Pluvicto og i 14 uker etter siste dose (se pkt. 4.6).

Spesifikke advarsler

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder opptil 3,9 mmol (88,75 mg) natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 4,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Forholdsregler med hensyn til miljøfare, se pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kliniske legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn

På grunn av potensielle effekter på spermatogenesis forbundet med stråling av lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktsetan, anbefales mannlige pasienter å ikke prøve å få barn, og å bruke kondom ved samleie under behandling med Pluvicto og i 14 uker etter siste dose (se pkt. 4.4).

Graviditet

Pluvicto er ikke indisert til bruk hos kvinner. Ingen dyrestudier med bruk av lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktsetan er utført for å undersøke effekten på kvinnelig reproduksjon og embryoføtal utvikling. Alle radiofarmaka, inkludert Pluvicto, har imidlertid potensiale til å forårsake fosterskader ved administrering til gravide kvinner.

Amming

Pluvicto er ikke indisert til bruk hos kvinner. Det foreligger ingen data om tilstedeværelse av lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktsetan i morsmelk hos mennesker eller dets effekter på nyfødte/spedbarn som ammes eller på melkeproduksjon.

Fertilitet

Ingen dyrestudier er utført for å fastsette effektene av lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktsetan på fertilitet. Stråling av lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktsetan kan potensielt ha toksiske effekter på mannlige gonader og spermatogenese. Den anbefalte kumulative dosen på 44 400 MBq Pluvicto fører til en absorbert strålingsdose til testiklene innenfor området hvor Pluvicto kan forårsake infertilitet. Genetisk konsultasjon anbefales dersom pasienten ønsker å få barn etter behandling. Nedfrysning av sædceller kan diskuteres som et alternativ for mannlige pasienter før behandlingen (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pluvicto kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Med mindre annet er oppgitt, er frekvensen av oppførte bivirkninger basert på data fra VISION-studien der 529 pasienter fikk minst én dose på 7 400 MBq (median antall doser var fem).

De vanligste bivirkningene inkluderer: fatigue (43,1 %), munntørrehet (39,3 %), kvalme (35,3 %), anemi (31,8 %), nedsatt appetitt (21,2 %) og forstoppelse (20,2 %). De vanligste bivirkningene av grad 3 til 4 inkluderer: anemi (12,9 %), trombocytopeni (7,9 %), lymfopeni (7,8 %) og fatigue (5,9 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene (tabell 2) er oppført i henhold til MedDRA-organklasser-systemet. Innenfor hvert organklasser-system er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste reaksjonene først. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2 Bivirkninger som har høyere forekomst hos pasienter som fikk Pluvicto i tillegg til BSoC, sammenlignet med BSoC alene i VISION^a

| Organklasser Bivirkning | Frekvenskategori | Alle grader n (%) | Grad 3 til 4^b n (%) |
|--|-------------------------|------------------------------|---|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | | | |
| Anemi | Svært vanlige | 168 (31,8) | 68 (12,9) |
| Trombocytopeni | Svært vanlige | 91 (17,2) | 42 (7,9) |
| Leukopeni ^c | Svært vanlige | 83 (15,7) | 22 (4,2) |
| Lymfopeni | Svært vanlige | 75 (14,2) | 41 (7,8) |
| Pancytopeni ^d | Vanlige | 9 (1,7) | 7 (1,3) ^b |
| Nevrologiske sykdommer | | | |
| Svimmelhet | Vanlige | 44 (8,3) | 5 (0,9) |
| Hodepine | Vanlige | 37 (7,0) | 4 (0,8) |
| Dysgeusi ^e | Vanlige | 37 (7,0) | 0 (0,0) |
| Øyesykdommer | | | |
| Tørre øyne | Vanlige | 16 (3,0) | 0 (0,0) |
| Sykdommer i øre og labyrint | | | |
| Vertigo | Vanlige | 11 (2,1) | 0 (0,0) |
| Gastrointestinale sykdommer | | | |
| Munntørret ^f | Svært vanlige | 208 (39,3) | 0 (0,0) |
| Kvalme | Svært vanlige | 187 (35,3) | 7 (1,3) |
| Forstoppelse | Svært vanlige | 107 (20,2) | 6 (1,1) |
| Oppkast ^g | Svært vanlige | 101 (19,1) | 5 (0,9) |
| Diaré | Svært vanlige | 100 (18,9) | 4 (0,8) |
| Magesmerter ^h | Svært vanlige | 59 (11,2) | 6 (1,1) |
| Sykdommer i nyre og urinveier | | | |
| Urinveisinfeksjon ⁱ | Svært vanlige | 61 (11,5) | 20 (3,8) |
| Akutt nyreskade ^j | Vanlige | 45 (8,5) | 17 (3,2) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | | |
| Fatigue | Svært vanlige | 228 (43,1) | 31 (5,9) |
| Nedsatt appetitt | Svært vanlige | 112 (21,2) | 10 (1,9) |
| Vekttap | Svært vanlige | 57 (10,8) | 2 (0,4) |
| Perifert ødem ^k | Vanlige | 52 (9,8) | 2 (0,4) |
| Pyreksi | Vanlige | 36 (6,8) | 2 (0,4) |
| Forkortelse: BSoC, beste standardbehandling (best standard of care). | | | |
| ^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versjon 5.0. | | | |
| ^b Inkluderer kun bivirkninger av grad 3 til 4, med unntak av pancytopeni. Pancytopeni av grad 5 (fatalt) ble rapportert hos 2 pasienter som fikk Pluvicto pluss BSoC. | | | |
| ^c Leukopeni inkluderer leukopeni og nøydropeni. | | | |
| ^d Pancytopeni inkluderer pancytopeni og bicytopeni. | | | |
| ^e Dysgeusi inkluderer dysgeusi og smaksforstyrrelse. | | | |
| ^f Munntørret inkluderer munntørret, aptyalisme og tørr hals. | | | |
| ^g Oppkast inkluderer oppkast og brekninger. | | | |
| ^h Magesmerter inkluderer magesmerter, øvre magesmerter, ubehag i magen, nedre magesmerter, mageømhet og gastrointestinale smerter. | | | |
| ⁱ Urinveisinfeksjon inkluderer urinveisinfeksjon, cystitt og bakteriell cystitt. | | | |
| ^j Akutt nyreskade inkluderer økt kreatinin i blodet, akutt nyreskade, nyresvikt og økt urea i blodet. | | | |
| ^k Perifert ødem inkluderer perifert ødem, væskeretensjon og overbelastning av væske. | | | |

Beskrivelse av valgte bivirkninger

Myelosuppresjon

I VISION-studien forekom myelosuppresjon hyppigere hos pasienter som fikk Pluvicto pluss BSoC sammenlignet med pasienter som fikk BSoC alene (alle grader/grad ≥ 3): anemi (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 %), nøytropeni (8,5 % / 3,4 %) versus (1,5 % / 0,5 %), pancytopeni (1,5 % / 1,1 %) versus (0 % / 0 %) inkludert to fatale tilfeller av pancytopeni hos pasienter som fikk Pluvicto pluss BSoC, og bicytopeni (0,2 % / 0,2 %) versus (0 % / 0 %).

Myelosuppresjonsbivirkninger som førte til permanent seponering hos $\geq 0,5$ % av pasientene som fikk Pluvicto pluss BSoC inkluderte: anemi (2,8 %), trombocytopeni (2,8 %), leukopeni (1,3 %), nøytropeni (0,8 %) og pancytopeni (0,6 %). Myelosuppresjonsbivirkninger som førte til doseavbrudd/dosereduksjon hos $\geq 0,5$ % av pasientene som fikk Pluvicto pluss BSoC inkluderte: anemi (5,1 % / 1,3 %), trombocytopeni (3,6 % / 1,9 %), leukopeni (1,5 % / 0,6 %) og nøytropeni (0,8 % / 0,6 %).

Nyretoksisitet

I VISION-studien forekom nyretoksisitet hyppigere hos pasienter som fikk Pluvicto pluss BSoC sammenlignet med pasienter som fikk BSoC alene (alle grader / grad 3 til 4): økt blodkreatinin (5,3 % / 0,2 %) versus (2,4 % / 0,5 %), akutt nyreskade (3,6 % / 3,0 %) versus (3,9 % / 2,4 %), nyresvikt (0,2 % / 0 %) versus (0 % / 0 %), og økt blodurea (0,2 % / 0 %) versus (0 % / 0 %).

Nyrebivirkninger som førte til permanent seponering hos $\geq 0,2$ % av pasientene som fikk Pluvicto pluss BSoC inkluderte: økt blodkreatinin (0,2 %). Nyrebivirkninger som førte til doseavbrudd/dosereduksjon hos $\geq 0,2$ % av pasientene som fikk Pluvicto pluss BSoC inkluderte: økt blodkreatinin (0,2 % / 0,4 %) og akutt nyreskade (0,2 % / 0 %).

Sekundær primær malignitet

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med kreftinduksjon og potensial for utvikling av arvelige defekter. Strålingsdosen som følge av terapeutisk eksponering kan resultere i høyere forekomst av kreft og mutasjoner. I alle tilfeller er det nødvendig å sikre at risikoen fra stråling er mindre enn fra selve sykdommen. Siden Pluvicto bidrar til en pasients totale langtidseksponering for stråling, som er assosiert med en økt risiko for kreft (se pkt. 4.4), kan ikke sekundær primær malignitet utelukkes ved behandling med radiofarmaka slik som Pluvicto. På tidspunktet for primær analyse av data fra VISION (cut-off dag 27-jan-2021), var det rapportert om tilfeller av plateepitelkarsinom i huden (4 pasienter, 0,8 %) og basalcellekarsinom, malignt melanom og plateepitelkarsinom i huden (1 pasient hver, 0,2 % hver) hos pasienter som fikk Pluvicto pluss BSoC.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved administrering av en strålingsoverdose med Pluvicto, skal den absorberte strålingsdosen til pasienten om mulig reduseres ved å øke utskillelsen av radionuklid fra kroppen ved hyppig urinering eller ved tvungen diurese og hyppig blæretømming. Det kan være nyttig å estimere den effektive dosen som ble brukt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Radiofarmaka til terapeutisk bruk, Andre radiofarmaka til terapeutisk bruk, ATC-kode: V10XX05

Virkningsmekanisme

Den aktive delen av Pluvicto er radionuklidet lutetium-177, som er knyttet til en liten molekylligand som retter seg mot og binder seg med høy affinitet til PSMA, et transmembranprotein som er sterkt uttrykt i prostatakreft, inkludert mCRPC. Ved binding av Pluvicto til kreftceller som uttrykker PSMA, gir beta-minus-strålingen fra lutetium-177 terapeutisk stråling til den målrettede cellen og omkringliggende celler, og induserer DNA-skade som kan føre til celledød.

Farmakodynamiske effekter

Umerket vipivotidtetraksetan har ingen farmakodynamisk effekt.

Klinisk effekt og sikkerhet

VISION

Effekten av Pluvicto hos pasienter med progressiv, PSMA-positiv mCRPC ble undersøkt i VISION, en randomisert, multisenter, åpen fase III-studie. Åtte hundre og trettien (N = 831) voksne pasienter ble randomisert (2:1) til å motta enten Pluvicto 7 400 MBq hver 6. uke i opptil totalt 6 doser pluss beste standardbehandling (BSoC) (N = 551) eller BSoC alene (N = 280). Pasienter som fikk 4 doser Pluvicto ble vurdert på nytt for tegn på respons, tegn på gjenværende sykdom og tolerabilitet, og kunne motta opptil 2 ekstra doser etter legens skjønn.

For å opprettholde kastrasjonstatus, fortsatte alle pasientene å få en GnRH-analog eller hadde gjennomgått bilateral orkiektomi. For å oppfylle kriteriene skulle pasientene ha en progressiv, PSMA-positiv mCRPC, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus (PS) på 0 til 2, minst én metastatisk lesjon tilstede på computertomografi (CT), magnetresonanstomografi (MR) eller beinskanning og tilstrekkelig nyre-, lever- og hematologisk funksjon.

Egnede pasienter skulle også ha fått minst én AR-signalveihegger, slik som abirateronacetat eller enzalutamid, og 1 eller 2 tidligere taxanbaserte kjemoterapiregimer (med et regime definert som en minimumseksponering på 2 sykluser av en taxan). Pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med kun 1 taxanbasert kjemoterapiregime, var egnet dersom pasienten ikke var villig til eller legen anså pasienten som uegnet til å få et andre regime. Pasienter med ustabile symptomatiske metastaser i sentralnervesystemet eller symptomatisk eller klinisk/radiologisk forestående ryggmargskompresjon var ikke kvalifisert for studien. Pasientene gjennomgikk en positronemisjonsstomografi-avbildning (PET) med gallium (⁶⁸Ga)-gozetotid for å evaluere PSMA-ekspressjon i lesjoner definert av sentrale avlesningskriterier. Inkluderte pasienter skulle ha PSMA-positiv mCRPC definert som minst én tumorlesjon med gallium (⁶⁸Ga)-gozetotidopptak større enn i en normal lever. Pasienter ble ekskludert hvis noen lesjoner som overskred størrelseskriteriene i kort akse (organer ≥ 1 cm, lymfeknuter ≥ 2,5 cm, bein [bløtvevskomponent] ≥ 1 cm) hadde opptak som var mindre enn eller tilsvarende som en normal lever.

BSoC administrert etter legens skjønn inkluderte: støttende tiltak som omfattet smertelindrende behandling, hydrering, blodoverføringer osv.; ketokonazol, strålebehandling (inkludert brakyterapi eller ekstern strålebehandling [inkludert stereotaktisk strålebehandling av kroppen og palliativ ekstern strålebehandling]) til lokaliserte prostatakrefte; legemidler rettet mot bein inkludert zoledronsyre, denosumab og eventuelle bisfosfonater; androgenreducerende legemidler inkludert GnRH-analoger, alle kortikosteroider og 5-alfa-reduktaser; AR-signalveihemmere. BSoC omfattet ikke utprøvningslegemidler, cytotoxisk kjemoterapi, immunterapi, andre systemiske radioisotoper og halv kroppsbestråling.

Pasientene fortsatte med randomisert behandling inntil tegn på tumorprogresjon oppsto (basert på utprøvers vurdering i henhold til kriteriene i Prostate Cancer Working Group 3 [PCWG3]), uakseptabel toksisitet, bruk av ikke-tillatt behandling, manglende etterlevelse eller seponering, eller manglende klinisk nytte.

De primære endepunktene for effekt var total overlevelse (OS) og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) bedømt ved hjelp av en blind, uavhengig sentral gjennomgang (BICR) i henhold til PCWG3-kriterier. Blant de sekundære endepunktene for effekt var total responsrate (ORR) bedømt etter BICR i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 og tid til den første symptomatiske skjeletthendelsen (SSE) definert som første nye symptomatiske patologiske beinbrudd, ryggmargskompresjon, ortopedisk kirurgisk inngrep som var tumorrelatert, behov for strålebehandling for å lindre beinsmerter eller død av en hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntraff først. Radiografisk avbildning for tumorvurdering (CT med kontrast/MR-avbildning og beinskanning) ble utført hver 8. uke (± 4 dager) etter den første dosen de første 24 ukene (uavhengig av doseforsinkelser), deretter hver 12. uke (± 4 dager).

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert mellom behandlingsarmene. Medianalderen var 71 år (område: 40 til 94 år), 86,8 % hvite, 6,6 % svarte eller afroamerikanere, 2,4 % asiatiske, 92,4 % hadde ECOG PS0-1, 7,6 % hadde ECOG PS2. Randomisering ble stratifisert etter laktatdehydrogenase ved baseline ($LDH \leq 260$ IE/l versus > 260 IE/l), tilstedeværelse av levermetastaser (ja versus nei), ECOG PS-skår (0 eller 1 versus 2) og inkludering av en AR-signalveihemmer som en del av BSoC ved randomiseringstidspunktet (ja versus nei). Ved randomisering hadde alle pasientene (100,0 %) mottatt minst ett tidligere taxanbasert kjemoterapiregime og 41,2 % av pasientene hadde fått to. 97,1 % av pasientene hadde fått docetaxel og 38,0 % av pasientene hadde fått kabazitaxel. Ved randomisering hadde 51,3 % av pasientene fått én tidligere AR-signalveihemmer, 41,0 % av pasientene hadde fått 2, og 7,7 % av pasientene hadde fått 3 eller flere. I løpet av den randomiserte behandlingsperioden fikk 52,6 % av pasientene i armen med Pluvicto pluss BSoC og 67,8 % av pasientene i armen med BSoC alene minst én AR-signalveihemmer.

Effektresultater for VISION er presentert i tabell 3 og figur 1 og 2. De endelige analysene av OS og rPFS var hendelsesdrevet og utført etter forekomsten av henholdsvis 530 dødsfall og 347 hendelser.

Tabell 3 Effektresultater i VISION

| Effektparametere | Pluvicto pluss BsoC | BSoC |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Alternative primære effektendepunkter | | |
| Total overlevelse (OS)^a | N = 551 | N = 280 |
| Dødsfall, n (%) | 343 (62,3 %) | 187 (66,8 %) |
| Median, måneder (95 % KI) ^b | 15,3 (14,2, 16,9) | 11,3 (9,8, 13,5) |
| Hasardratio (95 % KI) ^c | 0,62 (0,52, 0,74) | |
| P-verdi ^d | < 0,001 | |
| Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)^{e,f} | N = 385 | N = 196 |
| Hendelser (progresjon eller død), n (%) | 254 (66,0 %) | 93 (47,4 %) |
| Radiografiske progresjoner, n (%) | 171 (44,4 %) | 59 (30,1 %) |
| Dødsfall, n (%) | 83 (21,6 %) | 34 (17,3 %) |
| Median, måneder (99,2 % KI) ^b | 8,7 (7,9, 10,8) | 3,4 (2,4, 4,0) |
| Hasardratio (99,2 % KI) ^c | 0,40 (0,29, 0,57) | |
| P-verdi ^d | < 0,001 | |
| Sekundære effektendepunkter | | |
| Tid til første symptomatiske skjeletthendelse (SSE)^f | N = 385 | N = 196 |
| Hendelser (SSE eller død), n (%) | 256 (66,5 %) | 137 (69,9 %) |
| SSE, n (%) | 60 (15,6 %) | 34 (17,3 %) |
| Dødsfall, n (%) | 196 (50,9 %) | 103 (52,6 %) |
| Median, måneder (95 % KI) ^b | 11,5 (10,3, 13,2) | 6,8 (5,2, 8,5) |
| Hasardratio (95 % KI) ^c | 0,50 (0,40, 0,62) | |
| P-verdi ^g | < 0,001 | |
| Beste samlede respons (BOR) | | |
| Pasienter med evaluerbar sykdom ved baseline | N = 319 | N = 120 |
| Fullstendig respons (CR), n (%) | 18 (5,6 %) | 0 (0 %) |
| Delvis respons (PR), n (%) | 77 (24,1 %) | 2 (1,7 %) |
| Total responsrate (ORR)^{h,i} | 95 (29,8 %) | 2 (1,7 %) |
| P-verdi ^j | < 0,001 | |
| Responsvarighet (DOR)^h | | |
| Median, måneder (95 % KI) ^b | 9,8 (9,1, 11,7) | 10,6 (NE, NE) ^k |

BSoC: Beste standardbehandling. KI: Konfidensintervall; NE: Ikke evaluerbar; BICR: Blindet uavhengig sentral vurdering; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3 (Arbeidsgruppe 3 for prostatakreft) RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Responseevalueringskriterier for solide svulster).

^a Analysert på intent-to-treat (ITT) basis hos alle randomiserte pasienter.

^b Basert på Kaplan-Meier-estimat.

^c Hasardratio basert på den lagdelte Cox PH-modellen. Hasardratio < 1 favoriserer Pluvicto pluss BSoC.

^d Stratifisert log-ranktest ensidig p-verdi.

^e Etter BICR i henhold til PCWG3-kriterier. Den primære analysen av rPFS inkluderte sensurering av pasienter som hadde uteblitt fra ≥ 2 påfølgende tumorvurderinger rett før progresjon eller død. Resultatene for rPFS med og uten sensur for tapte vurderinger var konsistente.

^f Analysert på ITT-basis hos alle pasienter randomisert på eller etter 5. mars 2019, da tiltak ble implementert for å redusere tidlig frafall fra BSoC-armen.

^g Stratifisert log-ranktest tosidig p-verdi.

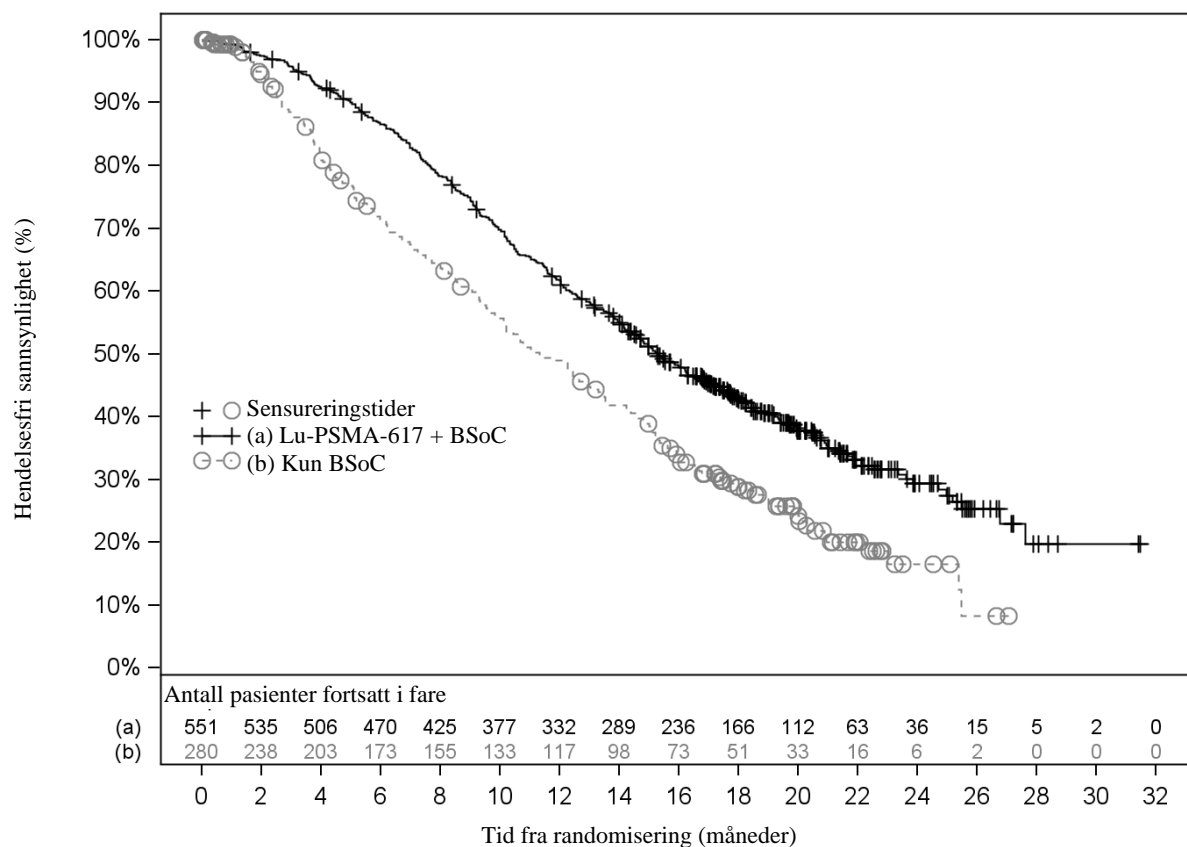
^h Etter BICR i henhold til RECIST v1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Bekreftet svar for CR og PR.

^j Stratifisert Walds Chi-kvadrat-test tosidig p-verdi.

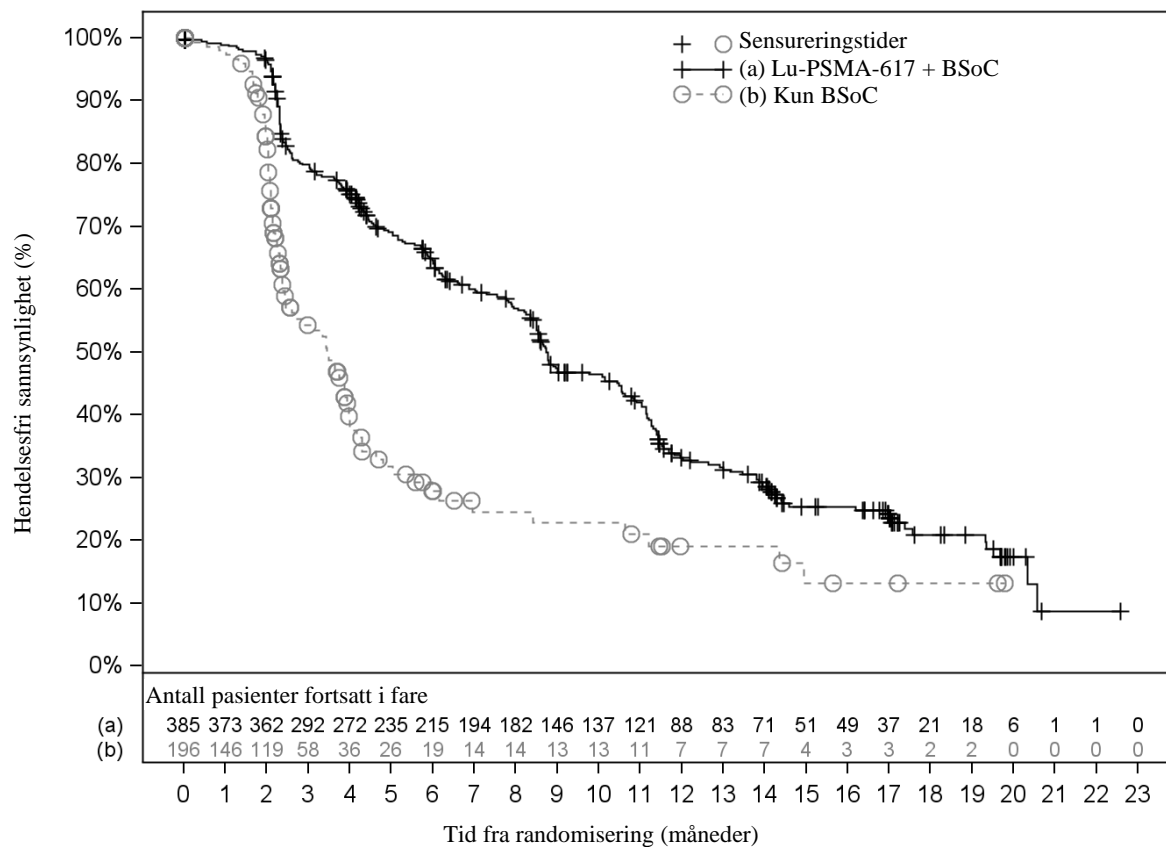
^k Median DOR i den BsoC alene-armen var ikke pålitelig siden bare 1 av de 2 pasientene som responderte hadde RECIST v1.1 radiografisk progresjon eller dødsfall.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for OS i VISION



Stratifisert log-ranktest og stratifisert Cox-modell ved bruk av strata per Interactive Response Technology (IRT) definert etter LDH-nivå, tilstedeværelse av levermetastaser, ECOG-skår og inkludering av en AR-signalveihemmer i BSoC på tidspunktet for randomisering.
 n/N: Antall hendelser / antall pasienter i behandlingsarmen.

Figur 2 Kaplan Meier-kurve for BICR-vurdert rPFS i VISION



Stratifisert log-ranktest og stratifisert Cox-modell ved bruk av strata per IRT definert etter LDH-nivå, tilstedeværelse av levermetastaser, ECOG-skår og inkludering av en AR-signalveihemmer i BSoC på tidspunktet for randomisering.

n/N: Antall hendelser / antall pasienter i behandlingsarmen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pluvicto i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av prostatakreft som uttrykker PSMA (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktetan er blitt karakterisert hos 30 pasienter i fase III VISION-understudien.

Absorpsjon

Pluvicto administreres intravenøst og er umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig.

Den geometriske gjennomsnittlige blodeksponeringen (areal under kurven [AUC_{inf}]) for lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktetan ved anbefalt dose er 52,3 ng.t/ml (geometrisk gjennomsnittlig variasjonskoeffisient [CV] 31,4 %). Den geometriske gjennomsnittlige maksimale blodkonsentrasjonen (C_{max}) for lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktetan er 6,58 ng/ml (CV 43,5 %).

Distribusjon

Det geometriske gjennomsnittlige distribusjonsvolumet (V_z) for lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktetan er 123 l (CV 78,1 %).

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

Organopptak

Biodistribusjonsmønsteret av lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktetan viser primært opptak i tårekjertler, spyttkjertler, nyrer, urinblærevegg, lever, tynntarm og tykktarm (venstre og høyre kolon).

Eliminasjon

Geometrisk gjennomsnittlig clearance (CL) for lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktetan er 2,04 l/t (CV 31,5 %).

Lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktetan skilles primært ut gjennom nyrene.

Halveringstid

Pluvicto elimineres bi-eksponentielt med en geometrisk gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) på 41,6 timer (CV 68,8 %).

Biotransformasjon

Lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtræksetan gjennomgår ikke lever- eller nyremetabolisme.

In vitro-evaluering av potensiell legemiddelinteraksjon

CYP450-enzymmer

Vipivotidtræksetan er ikke et substrat av cytokrom P450 (CYP450)-enzymmer. Det induserer ikke cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2B6 eller 3A4, og det hemmer ikke cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4/5 *in vitro*.

Transportproteiner

Vipivotidtræksetan er ikke et substrat av BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 eller OCT2, og er ikke en hemmer av BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 eller OCT2 *in vitro*.

Spesielle populasjoner

Effekter av alder og kroppsvekt

Ingen klinisk signifikante effekter på de farmakokinetiske parametrene til lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtræksetan ble identifisert for følgende kovariater som ble vurdert hos 30 pasienter i fase III VISION-understudien: alder (median: 67 år, område: 52 til 80 år) og kroppsvekt (median: 88,8 kg, område: 63,8 til 143,0 kg).

Nedsatt nyrefunksjon

Eksposering (AUC) av lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtræksetan økte med 20 % hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med normal nyrefunksjon. Nyredosimetri halveringstid økte også hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon til normal nyrefunksjon, henholdsvis 51 timer versus 37 timer. Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan ha større risiko for toksisitet (se pkt. 4.4). Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved baseline CL_{cr} < 50 ml/min eller terminal nyresykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen toksikologiske effekter ble observert i farmakologiske studier på sikkerhet eller toksisitet med enkeltdoser hos rotter og minigriser som fikk administrert en ikke-radioaktiv formulering som inneholdt umerket vipivotidtræksetan og lutetium (¹⁷⁵Lu) vipivotidtræksetan, eller i toksisitetsstudier med gjentatte doser på rotter som fikk umerket vipivotidtræksetan.

Karsinogenitet og mutagenitet

Det har ikke blitt utført studier på mutagenitet og langtids karsinogenitet med lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtræksetan. Stråling er imidlertid kreftfremkallende og mutagent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Eddiksyre
Natriumacetat
Gentisinsyre
Natriumaskorbat
Dietyltriampentaeddiksyre
Vann til injeksjoner

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 4.2 og 12.

6.3 Holdbarhet

120 timer (5 dager) fra datoen og tidspunktet for kalibrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot ioniserende stråling (blyskjerming).

Radioaktive legemidler skal oppbevares i henhold til nasjonalt regelverk om radioaktive materialer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart, fargeløst hetteglass i glass av type I, lukket med en bromobutylgummipropp og aluminiumsforsegling.

Hvert hetteglass inneholder en mengde oppløsning som kan variere fra 7,5 ml til 12,5 ml, som tilsvarer en radioaktivitet på $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ på datoen og tidspunktet for administrasjon.

Hetteglasset omslutes av en blybeholder for beskyttende skjerming.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generell advarsel

Radioaktive legemidler skal kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i designerte, kliniske omgivelser. Mottak, oppbevaring, bruk, transport og destruksjon skal skje i henhold til gjeldende forskrifter og/eller aktuelle lisenser fra kompetente offentlige organer.

Radioaktive legemidler skal tilberedes slik at både krav til strålingssikkerhet og farmasøytisk kvalitet ivaretas. Egnede forholdsregler med hensyn til aseptiske forhold må tas.

For instruksjoner om klargjøring av legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Hvis hetteglassets eller blybeholderens integritet på noe tidspunkt under tilberedningen av dette legemidlet er kompromitert, skal det ikke brukes.

Administreringsprosedyrer skal utføres slik at risiko for kontaminasjon av legemidlet og stråling av operatørene minimeres. Effektiv stråleskjerming er obligatorisk.

Administrering av radiofarmaka medfører risiko for andre personer når det gjelder ekstern stråling eller kontaminering fra søl av urin, oppkast osv. Forholdsregler for å beskytte mot stråling skal derfor iverksettes i samsvar med nasjonale forskrifter.

Dette legemidlet vil sannsynligvis resultere i en relativt høy strålingsdose for de fleste pasienter. Administrasjonen av Pluvicto kan resultere i signifikant miljøfare. Dette kan være bekymringsfullt for den nærmeste familien til de individene som behandles eller for allmennheten, avhengig av nivå av aktivitet som administreres. Egnede forholdsregler i samsvar med nasjonale forskrifter skal iverksettes vedrørende aktiviteten som skilles ut av pasientene for å unngå kontaminasjoner.

Lutetium-177 for Pluvicto kan fremstilles ved å bruke to forskjellige kilder til stabile isotoper (enten lutetium-176 eller ytterbium-176). Lutetium-177 for Pluvicto tilberedt ved bruk av den stabile isotopen lutetium-176 («bærertilsatt») krever spesiell oppmerksomhet ved avfallshåndtering grunnet tilstedeværelsen av den langlivede metastabile lutetium-177 (^{177m}Lu)-urenheten med en halveringstid på 160,4 dager. Lutetium-177 for Pluvicto er tilberedt ved bruk av ytterbium-176 («ikke-bærertilsatt») med mindre annet er kommunisert på produktets batch release-sertifikat. Brukeren må konsultere legemidlets batch release-sertifikat før bruk av Pluvicto for å sikre riktig avfallshåndtering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1703/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

9. desember 2022

10. OPPDATERINGSDATO

11. DOSIMETRI

Strålingsdosen til spesifikke organer, som kanskje ikke er målorganet for behandlingen, kan påvirkes signifikant av patofysiologiske endringer induisert av sykdomsprosessen. Dette skal tas i hensyn til ved bruk av følgende informasjon.

Det ble samlet inn dosimetri av lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktet hos 29 pasienter i fase III VISION-understudien, for å beregne strålingsdosimetri for hele kroppen og organene. Gjennomsnitt- og standardavviket (SD) av de estimerte absorberte dosene til ulike organer for voksne pasienter som fikk Pluvicto er vist i tabell 4. Organene med de høyeste absorberte dosene er tårekjertler og spyttkjertler.

Maksimal penetrasjon av lutetium-177 i vev er omtrent 2 mm og gjennomsnittlig penetrasjon er 0,67 mm.

Tabell 4 Estimert absorbert dose for Pluvicto i VISION-understudien

| Organ | Absorbert dose per aktivitetshet (mGy/MBq) ^a (N = 29) | | Beregnet absorbert dose for administrering av 7 400 MBq (Gy) ^a | | Beregnet absorbert dose for 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq kumulativ aktivitet) (Gy) ^a | |
|----------------------------|--|------------------|---|-------------|--|-------------|
| | Gjennomsnitt | SD | Gjennomsnitt | SD | Gjennomsnitt | 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 |
| Øyne | 0,022 | 0,024 | 0,16 | 0,18 | 0,99 | 1,1 |
| Gallblærevegg | 0,028 | 0,026 | 0,20 | 0,19 | 1,2 | 1,1 |
| Hjertevegg | 0,17 | 0,12 | 1,2 | 0,83 | 7,8 | 5,2 |
| Nyrer | 0,43 | 0,16 | 3,1 | 1,2 | 19 | 7,3 |
| Tårekjertler | 2,1 | 0,47 | 15 | 3,4 | 92 | 21 |
| Venstre kolon | 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 |
| Øsofagus | 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 |
| Bukspyttkjertel | 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 benmarg | 0,035 | 0,020 | 0,25 | 0,15 | 1,5 | 0,90 |
| Endetarm | 0,56 | 0,14 | 4,0 | 1,1 | 25 | 6,2 |
| Høyre kolon | 0,32 | 0,078 | 2,3 | 0,58 | 14 | 3,4 |
| Spyttkjertler | 0,63 | 0,36 | 4,5 | 2,6 | 28 | 16 |
| Tynntarm | 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 |
| Magesekkvegg | 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 |
| Skjoldbruskkjertel | 0,26 | 0,37 | 1,8 | 2,7 | 11 | 16 |
| Helkropp | 0,037 | 0,027 | 0,27 | 0,20 | 1,6 | 1,2 |
| Urinblærevegg | 0,32 | 0,025 | 2,3 | 0,19 | 14 | 1,1 |
| Effektiv dose ^b | 0,120 mSv/MBq | 0,043 mSv/MBq | 0,886 Sv | 0,315 Sv | 5,319 Sv | 1,892 Sv |

^a Estimert absorbert dose ble beregnet ved bruk av OLINDA V2.2. Verdier er beregnet basert på dosimetriestimater med full presisjon og avrundet til relevante sifre.

^b Utledet i henhold til ICRP Publikasjon 103.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Brukeren skal konsultere legemidlets medfølgende batch release-sertifikat før bruk av Pluvicto for å sikre riktig avfallshåndtering (se pkt. 6.6).

Uttrekk skal gjøres under aseptiske forhold. Hetteglassene skal ikke åpnes før proppen er desinfisert, oppløsningen skal trekkes opp via proppen med en enkeltdosesprøyte utstyrt med passende beskyttelsesskjerming og en steril engangsnål, eller ved hjelp av et autorisert automatisert applikasjonssystem.

Instruksjoner for klargjøring

- Bruk aseptisk teknikk og strålingsskjerming ved håndtering eller administrering av Pluvicto ved å bruke tang etter behov for å minimere strålingseksponering.
- Inspiser hetteglasset visuelt for partikler og misfarging under en skjerm før administrering. Kasser hetteglasset ved tilstedeværelse av partikler og/eller misfarging.
- Ikke injiser oppløsningen med Pluvicto direkte i noen annen intravenøs løsning.
- Bekreft mengden radioaktivitet som administreres til pasienten med en dosekalibrator som er korrekt kalibrert, før og etter administrering av Pluvicto.

Intravenøse administrasjonsmetoder

Veiledning for sprøytemetoden (med eller uten sprøytepumpe)

- Etter desinfisering av proppen på hetteglasset, trekkes det ut en passende mengde oppløsning av Pluvicto for å administrere ønsket radioaktivitet ved å bruke en engangssprøyte utstyrt med et sprøyteskjold og en steril kanyle til engangsbruk.
- Administrer Pluvicto til pasienten med et langsamt intravenøst trykk i løpet av cirka 1 til 10 minutter (enten med en sprøytepumpe eller manuelt uten sprøytepumpe) via et intravenøst kateter forhåndsfyllt med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og som utelukkende brukes til administrering av Pluvicto til pasienten.
- Når ønsket Pluvicto-radioaktivitet er administrert, utfør intravenøs skylling med ≥ 10 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning gjennom det intravenøse kateteret til pasienten.

Veiledning for gravitasjonsmetoden (med eller uten infusjonspumpe)

- Stikk en 2,5 cm, 20 G kanyle (kort kanyle) inn i hetteglasset med Pluvicto og, via et kateter, koble dette til 500 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (brukes til å transportere oppløsningen av Pluvicto under infusjonen). Pass på at den korte kanylen ikke berører oppløsningen av Pluvicto i hetteglasset, og ikke koble den korte kanylen direkte til pasienten. Ikke la den sterile natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning strømme inn i hetteglasset med Pluvicto før du foretar infusjonen av Pluvicto, og ikke injiser oppløsningen av Pluvicto direkte inn i den sterile natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsningen.
- Stikk deretter inn en kanyle som er 9 cm, 18 G (lang kanyle) i hetteglasset med Pluvicto, og sørg for at den lange kanylen berører og er festet til bunnen av hetteglasset med Pluvicto under hele infusjonen. Koble den lange kanylen til pasienten med et intravenøst kateter som er forhåndsfylt med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og som utelukkende brukes til infusjon av Pluvicto til pasienten.
- Bruk en klemme eller en infusjonspumpe for å regulere strømmen av den sterile natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning via den korte kanylen inn i hetteglasset med Pluvicto (den sterile natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som kommer inn i hetteglasset gjennom den korte kanylen fører oppløsningen av Pluvicto fra hetteglasset til pasienten via det intravenøse kateteret som er koblet til den lange kanylen, i løpet av cirka 30 minutter).
- Kontroller under infusjonen at mengden oppløsning i hetteglasset med Pluvicto holder seg konstant.
- Koble hetteglasset fra den lange kanyleslangen og klem natriumkloridslangen sammen når nivået av radioaktivitet har holdt seg stabilt i minst fem minutter.
- Infusjonen skal etterfølges av en intravenøs skylling med ≥ 10 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning gjennom det intravenøse kateteret til pasienten.

Veiledning for hetteglassmetoden (med peristaltisk infusjonspumpe)

- Sikk en kanyle på 2,5 cm, 20 G (kort luftekanyle) inn i hetteglasset med Pluvicto. Pass på at den korte kanylen ikke berører oppløsningen av Pluvicto i hetteglasset og ikke koble den korte kanylen direkte til pasienten eller til den peristaltiske infusjonspumpen.
- Stikk deretter inn en kanyle som er 9 cm, 18 G (lang kanyle) i hetteglasset med Pluvicto, og sørg for at den lange kanylen berører og er festet til bunnen av hetteglasset med Pluvicto under hele infusjonen. Koble den lange kanylen og steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til en 3-veis-stoppekranventil via en passende slange.
- Koble 3-veis-stoppekraneventilens utgang til slangen som er installert på inngangssiden av den peristaltiske infusjonspumpen i henhold til instruksjonene fra produsenten av pumpen.
- Fyll slangen på forhånd ved å åpne 3-veis-stoppekranventilen og pumpe oppløsningen av Pluvicto gjennom slangen til den når utgangen av ventilen.
- Fyll det intravenøse kateteret som skal kobles til pasienten på forhånd ved å åpne 3-veis-stoppekranventilen til steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og pump steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til den kommer ut av enden av kateterslangen.
- Koble det ferdigfylte intravenøse kateteret til pasienten og still inn 3-veis-stoppekranventilen slik at Pluvicto er på linje med den peristaltiske infusjonspumpen.
- Infunder en passende mengde oppløsningen av Pluvicto ved cirka 25 ml/t for å administrere ønsket radioaktivitet.
- Når ønsket Pluvicto-radioaktivitet er tilført, stoppes den peristaltiske infusjonspumpen og deretter endres posisjonen til 3-veis-stoppekraneventilen slik at den peristaltiske infusjonspumpen er på linje med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsningen. Start den peristaltiske infusjonspumpen på nytt og utfør en intravenøs skylling med ≥ 10 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning gjennom det intravenøse kateteret til pasienten.

Kvalitetskontroll

Oppløsningen skal inspiseres visuelt for skade og kontaminasjon før bruk, og kun klare oppløsninger frie for synlige partikler skal brukes. Den visuelle inspeksjonen av oppløsningen skal utføres bak en skjerm for å beskytte mot stråling. Hetteglasset skal ikke åpnes.

Hvis integriteten til blyholderen eller hetteglasset på noe tidspunkt kompromitteres under tilberedningen av dette legemidlet, skal det ikke brukes.

Mengden radioaktivitet i hetteglasset skal måles før administrering med et egnet kalibreringssystem for radioaktivitet for å bekrefte at den faktiske mengden radioaktivitet som skal administreres er lik den planlagte mengden på administreringstidspunktet.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency),
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Pluvicto i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet på pasientveiledningen, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet, med nasjonale legemiddelmmyndigheter.

Målet med pasientveiledningen er å redusere risikoen for utilsiktet strålingseksposering.

I hvert medlemsland (MS) hvor Pluvicto er markedsført, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sikre at pasienter har tilgang til pasientveiledningen.

Pasientveiledningen for Pluvicto inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- Hva Pluvicto er og hvordan det virker
- Beskrivelse av risikoveiledning for:
 - Hydrering
 - Nærkontakt
 - Omsorgspersoner
 - Seksuell aktivitet og prevensjon
 - Bruk av toaletter
 - Dusjing og klesvask
 - Avfallshåndtering

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BESKYTTENDE BLYBEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pluvicto 1 000 MBq/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraktetan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml inneholder 1 000 MBq lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraktetan ved kalibreringstidspunktet.
Volumetrisk aktivitet ved kalibrering: 1 000 MBq/ml {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre, natriumacetat, gentisinsyre, natriumaskorbat, dietyltriampentaeddiksyre, vann til injeksjonsvæske. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 endosehetteglass

Hetteglassnr.: {X}

Volum: {Y} ml

Aktivitet på administrasjonstidspunktet: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER



8. UTLØPSDATO

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot ioniserende stråling (blybeskyttelse).

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfallsstoffer skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1703/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pluvicto 1 000 MBq/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidetraksetan
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Endosehetteglass

3. UTLØPSDATO

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Hetteglassnr.: {X}

Volum: {Y} ml

Volumetrisk aktivitet på kalibreringstidspunktet: 1 000 MBq/ml {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

Aktivitet på administrasjonstidspunktet: {Z} MBq - {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:mm UTC}

6. ANNET



Tilvirker

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

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Pluvicto 1 000 MBq/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan (lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør nukleærmedisineren som skal overvåke prosedyren, hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt nukleærmedisineren (lege som er spesialisert på nukleærmedisin) dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pluvicto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før Pluvicto brukes
3. Hvordan Pluvicto brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Pluvicto oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pluvicto er og hva det brukes mot

Hva Pluvicto er

Pluvicto inneholder lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidtraxetan. Dette legemidlet er et radioaktivt legemiddel som bare brukes til behandling.

Hva Pluvicto brukes mot

Pluvicto brukes til behandling av voksne med fremskreden kastrasjonsresistent prostatakrefte som har spredt seg til andre deler av kroppen (metastatisk) og som allerede har blitt behandlet med andre kreftbehandlinger. Kastrasjonsresistent prostatakrefte er en krefttype i prostata (en kjertel i det mannlige reproduksjonssystemet) som ikke reagerer på behandling som reduserer mengden mannlige kjønnshormoner. Pluvicto brukes hvis kreftcellene i prostata har et overflateprotein som kalles prostataspesifikt membranantigen (PSMA).

Hvordan Pluvicto virker

Pluvicto binder seg til PSMA på overflaten av prostatakreftcellene. Etter binding vil det radioaktive stoffet i Pluvicto, lutetium-177, avgi stråling som fører til at prostatakreftcellene dør.

Legen vil utføre tester for å kontrollere om PSMA er tilstede på overflaten av kreftcellene. Kreften har større sannsynlighet for å respondere på behandlingen med Pluvicto hvis testresultatet er positivt.

Behandling med Pluvicto innebærer at man blir utsatt (eksponering) for visse mengder med radioaktivitet. Legen og nukleærmedisineren har kommet fram til at den kliniske nytten du vil ha av behandlingen med det radioaktive legemidlet, er større enn risikoen fra strålingen.

Spør nukleærmedisineren dersom du har noen spørsmål om hvordan Pluvicto virker eller hvorfor dette legemidlet er forskrevet til deg.

2. Hva du må vite før Pluvicto brukes

Følg alltid alle instruksjoner nøyaktig slik den nukleærmedisinske legen har fortalt deg. De kan avvike fra den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget.

Pluvicto må ikke brukes

- dersom du er allergisk overfor lutetium (^{177}Lu) vipivotidtraktet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Dersom noe av dette gjelder deg, skal du fortelle det til nukleærmedisineren før du får Pluvicto:

- dersom du har et lavt antall av enkelte celletyper i blodet (røde blodceller, hvite blodceller, nøytrofiler, blodplater)
- dersom du har eller har opplevd tretthet, svakhet, blek hud, kortpustethet, blødninger eller å få blåmerker lettere enn normalt eller blør lenger enn normalt, eller hyppige infeksjoner med symptomer som feber, frysninger, sår hals eller munnsår (mulige tegn på myelosuppresjon) [en tilstand der ryggmargen ikke produserer nok blodceller]
- dersom du har eller har hatt nyreproblemer
- dersom du har eller har hatt en annen krefttype eller fått behandling mot kreft, da Pluvicto bidrar til den totale samlede strålingseksponeringen på lang sikt.

Før administrering av Pluvicto bør du:

- drikke mye vann for å holde deg hydrert og urinere så ofte som mulig i løpet av de første timene etter administreringen

Barn og ungdom

Sikkerheten og effekten av dette legemidlet har ikke blitt fastslått hos barn og ungdom under 18 år. Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år siden ingen data er tilgjengelig for denne aldersgruppen.

Graviditet, amming og fertilitet

Pluvicto er ikke beregnet til bruk hos kvinner.

Snakk med nukleærmedisineren før du får Pluvicto dersom du er seksuelt aktiv, da alle radiofarmaka, inkludert Pluvicto, har potensiale til å skade et ufødt barn.

Fertilitet

Pluvicto kan forårsake infertilitet. Snakk med nukleærmedisineren om hvordan dette kan påvirke deg, spesielt hvis du planlegger å få barn i fremtiden. Det kan være lurt å søke råd om bevaring av sæd før behandlingen starter.

Prevensjon hos menn

- Du skal unngå seksuell aktivitet i 7 dager etter administrering av Pluvicto.
- Du skal ikke prøve å få barn og skal bruke kondom ved samleie under behandling med Pluvicto og i 14 uker etter den siste dosen.
- Snakk med nukleærmedisineren umiddelbart hvis du har gjort partneren din gravid i løpet av denne tidsperioden.

Kjøring og bruk av maskiner

Det anses som usannsynlig at Pluvicto vil påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Pluvicto inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder opptil 88,75 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 4,4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan Pluvicto brukes

Det er strenge lover for bruk, håndtering og kassering av radioaktive legemidler. Pluvicto vil bare bli brukt i spesielle kontrollerte områder. Dette radioaktive legemidlet vil bare bli håndtert og gitt til deg av personer som er opplært og kvalifisert til å bruke det trygt. Disse personene vil være ekstra nøye med å bruke dette legemidlet på en sikker måte og vil holde deg informert om hva de gjør.

Hvor mye Pluvicto blir gitt

Anbefalt behandlingsregime med Pluvicto er 7 400 MBq (megabecquerel, enheten som brukes til å uttrykke radioaktivitet), som gis omtrent hver 6. uke i opptil totalt 6 doser.

Administrering av Pluvicto og gjennomføring av prosedyren

Pluvicto administreres direkte inn i en blodåre.

Varigheten av prosedyren

Nukleærmedisineren vil fortelle deg hvor lenge prosedyren vanligvis varer.

Snakk med nukleærmedisineren dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal få Pluvicto.

Overvåkning av behandlingen

Nukleærmedisineren vil ta blodprøver før og under behandlingen for å kontrollere tilstanden din og for å oppdage eventuelle bivirkninger så tidlig som mulig. Basert på resultatene kan nukleærmedisineren bestemme seg for å utsette, endre eller avbryte behandlingen med Pluvicto om nødvendig.

Etter administrering av Pluvicto, bør du:

- drikke rikelig med vann i 2 dager slik at du holder deg hydrert og urinerer så ofte som mulig for å skille det radioaktive legemidlet ut av kroppen din

Siden dette legemidlet er radioaktivt, må du følge instruksjonene beskrevet nedenfor for å minimere strålingseksponering av andre med mindre nukleærmedisineren gir deg andre instruksjoner.

Kontakt med andre personer i din husstand, barn og/eller gravide kvinner

- Begrens nærkontakt (mindre enn 1 meter) med:
 - andre i husholdet ditt i 2 dager
 - barn og gravide kvinner i 7 dager
- Sov i et eget soverom unna:
 - andre i husholdet ditt i 3 dager
 - barn i 7 dager
 - gravide kvinner i 15 dager
- Unngå seksuell aktivitet i 7 dager
- Ikke prøv å få barn og bruk kondom ved samleie gjennom hele behandlingen med Pluvicto og i 14 uker etter den siste dosen.

Bruk av toaletter

Ta spesielle forholdsregler for å unngå kontaminering i 2 dager etter administrering:

- Du skal alltid sitte når du bruker toalettet.
- Det er svært viktig at dopapir benyttes hver gang du bruker toalettet.
- Vask alltid hendene godt etter å ha vært på toalettet.
- Spyl ned alle tørkepapir og/eller dopapir i toalettet umiddelbart etter bruk.
- Kast alle servietter eller andre artikler som inneholder avfallsprodukter fra kroppen din, slik som blod, urin og avføring, i toalettet og spyl ned. Artikler som ikke kan kastes i toalettet, slik som bandasjer, må legges i separate avfallsposer av plast (i henhold til avsnittet om «Anbefalinger for avfallshåndtering» under).
- Alt spesielt medisinsk utstyr som kan være kontaminert av dine koppsvæsker (f.eks. kateterposer, kolostomiposer, bekken, vandysere) skal umiddelbart tømmes i toalettet og deretter rengjøres.

Dusjing og klesvask

- Ta en dusj hver dag i minst 7 dager etter administrering.
- Vask ditt undertøy, nattøy, sengetøy og klær som inneholder svette, blod eller urin atskilt fra klesvask fra andre personer i husstanden, ved bruk av standard vaskecyklus. Du trenger ikke å bruke blekemiddel og du trenger ikke ekstra skyllinger.

Omsorgspersoner

I 2-3 dager etter administrering:

- Personer som er sengeliggende eller som har redusert bevegelighet bør helst få assistanse av en omsorgsperson. Det anbefales at omsorgspersonen bruker engangshansker når det gis hjelp på baderommet.
- Omsorgspersoner som vasker opp oppkast, blod, urin eller avføring, skal bruke gummihandsker som deretter kastes i egne separate avfallsposer av plast (i henhold til avsnittet om «Anbefalinger for avfallshåndtering» under).

Anbefalinger for avfallshåndtering

- Alle artikler som skal kastes bør kastes i en separat avfallspose av plast som kun brukes til dette formålet.
- Oppbevar plastavfallsposeene atskilt fra annet husholdningsavfall og utilgjengelig for barn og dyr.
- Personal ved sykehuset vil fortelle deg hvordan og når du skal kvitte deg med disse spesifikke avfallsposeene.

Sykehusinnleggelse og nødhjelp

- Hvis du av en eller annen grunn trenger medisinsk nødhjelp eller ikke-planlagt sykehusinnleggelse i løpet av de første 7 dagene etter behandlingen, skal du informere helsepersonalet om navnet, datoen og doseringen av din radioaktive behandling.

Andre forholdsregler

- Nukleærmedisineren vil informere deg om du trenger å ta noen andre spesielle forholdsregler etter å ha fått dette legemidlet. Snakk med nukleærmedisineren dersom du har spørsmål.

Dersom du har fått for mye av Pluvicto

En overdose er usannsynlig fordi du kun vil få én enkelt dose av Pluvicto som er nøyaktig kontrollert av nukleærmedisineren som har tilsyn med prosedyren. Hvis det derimot skulle oppstå en overdose, vil du få hensiktsmessig behandling.

Hvis du glemmer å få Pluvicto

Hvis du går glipp av en time for å få Pluvicto, må du kontakte nukleærmedisineren så snart som mulig for å bestille ny time.

Spør nukleærmedisineren som overvåker behandlingen dersom du har noen spørsmål om bruken av Pluvicto.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger, **snakk med nukleærmedisineren umiddelbart**.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- tretthet, svakhet, blek hud eller kortpustethet (mulige tegn på lavt antall røde blodceller [*anemi*])
- blødninger eller blåmerker lettere enn normalt eller blødning lenger enn normalt (mulige tegn på lavt antall blodplater [*trombocytopeni*])
- hyppige infeksjoner med tegn som feber, sår hals eller munnsår (mulige tegn på lavt antall hvite blodceller [*leukopeni, lymfopeni*])

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- urinerer sjeldnere enn vanlig eller i mye mindre mengder enn vanlig (mulige tegn på nyreproblemer [*akutt nyreskade*])
- tretthet, svakhet, blek hud, kortpustethet, blødninger eller blåmerker lettere enn normalt eller blødninger lenger enn normalt eller hyppige infeksjoner med tegn som feber, frysninger, sår hals eller munnsår (mulige tegn på lavt antall blodceller [*pancytopeni*])

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger inkluderer følgende bivirkninger listet opp under. Snakk med nukleærmedisineren hvis disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- tretthet (*fatigue*)
- munntørrhet
- kvalme
- nedsatt appetitt
- endret tarmaktivitet (forstoppelse eller diaré)
- oppkast
- hyppig urinering med smerter og brennende følelse (*urinveisinfeksjon*)
- magesmerter
- vekttap

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- hovne hender, ankler eller føtter (*perifert ødem*)
- svimmelhet
- hodepine
- forstyrret smakssans (*dysguesi*)
- feber (*pyreksi*)
- tørre øyne
- svimmelhet, med en spinnende følelse (*vertigo*)

Melding av bivirkninger

Kontakt legen som ga deg behandlingen dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Pluvicto oppbevares

Du vil ikke ha behov for å oppbevare dette legemidlet. Legen har ansvar for å oppbevare dette legemidlet under egnede forhold. Radioaktive legemidler vil oppbevares i henhold til nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

Følgende informasjon er bare beregnet til nukleærmedisineren:

- Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.
- Skal ikke fryses.
- Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot ioniserende stråling (blybeskyttelse).
- Pluvicto skal ikke brukes etter utløpsdatoen og klokkeslettet som er angitt på etiketten på blybeholderen og hetteglasset etter EXP.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pluvicto

- Virkestoff er lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraksetan. Én ml oppløsning inneholder 1 000 MBq lutetium (^{177}Lu) vipivotidtetraksetan på datoen og tidspunktet for kalibrering.
- Andre innholdsstoffer er: Eddiksyre, natriumacetat, gentisinsyre, natriumaskorbat, dietylenetriaminpentaeddiksyre, vann til injeksjonsvæsker (se «Pluvicto inneholder natrium» i avsnitt 2).

Hvordan Pluvicto ser ut og innholdet i pakningen

Pluvicto er en klar, fargeløs til lett gul løsning som leveres i et klart, fargeløst hetteglass av type I, lukket med en i bromobutylgummipropp og aluminiumsforsegling.

Hvert hetteglass inneholder en mengde oppløsning som kan variere fra 7,5 ml til 12,5 ml, som tilsvarer en radioaktivitet på 7 400 MBq $\pm 10\%$ på datoen og tidspunktet for administrasjon.

Hetteglasset er innelukket i en blybeholder for beskyttende skjerming.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Den komplette preparatomtalen for Pluvicto leveres som et separat dokument i legemiddelpakningen for å gi helsepersonell ytterligere vitenskapelige og praktiske opplysninger om administrering og bruk av dette radioaktive legemidlet.

Se preparatomtalen.