

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 1000 MBq lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana ob datumu in uri umerjanja.

Skupna količina radioaktivnosti na vialo z enim odmerkom je $7400 \text{ MBq} \pm 10 \%$ ob datumu in uri apliciranja. Glede na nespremenljivo volumetrično aktivnost 1000 MBq/ml ob datumu in uri umerjanja je volumen raztopine v viali lahko od 7,5 ml do 12,5 ml za zagotavljanje potrebne količine radioaktivnosti ob datumu in uri apliciranja.

Fizikalne lastnosti

Lutecij-177 razpade na stabilni hafnij-177 s fizikalnim razpolovnim časom 6,647 dneva z oddajanjem beta-minus sevanja z največjo energijo 0,498 MeV (79 %) in sevanjem fotonov (γ) z energijo 0,208 MeV (11 %) in 0,113 MeV (6,4 %).

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje največ 0,312 mmol (7,1 mg) natrija. Ena viala vsebuje največ 88,75 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna do nekoliko rumena raztopina, pH: 4,5 do 7,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pluvicto je v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (androgenska deprivacijska terapija – ADT) skupaj z antiandrogeni (zaviralci androgenskih receptorjev) ali brez njih indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, PSMA-pozitivnim (s prisotnim za prostato specifičnim membranskim antigenom), metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), in sicer za bolnike, ki so že prejeli antiandrogene in kemoterapijo s taksani (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pomembna varnostna navodila

Zdravilo Pluvicto smejo aplicirati samo osebe, pooblašene za ravnanje z radiofarmaki v za to namenjenih kliničnih prostorih (glejte poglavje 6.6) in po tem, ko bolnika pregleda usposobljen zdravnik.

Radiofarmake, med katere sodi tudi zdravilo Pluvicto, smejo uporabljati oziroma morajo njihovo uporabo nadzorovati zdravstveni delavci, ki so bili posebej usposobljeni in imajo izkušnje na področju varne uporabe radiofarmakov ter ravnanja z njimi, katerih usposabljanje in izkušnost je odobrila ustrežna vladna agencija, pooblašena za izdajanje licenc za uporabo radiofarmakov.

Identifikacija ustreznih bolnikov

Bolnike, ki so primerni za zdravljenje, je treba identificirati s pomočjo slikanja za odkrivanje prisotnosti PSMA.

Odmerjanje

Priporočeni režim zdravljenja z zdravilom Pluvicto je 7400 MBq intravensko enkrat na 6 tednov (± 1 teden) do skupno 6 odmerkov, razen v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Bolniki, pri katerih ni bila opravljena kirurška kastracija, morajo v času zdravljenja nadaljevati z medikamentno kastracijo z analogom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH – gonadotropin-releasing hormone).

Spremljanje zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pluvicto in med njim je treba izvajati laboratorijske preiskave. Prilagoditev odmerjanja je lahko potrebna na osnovi izvidov naslednjih preiskav (glejte preglednico 1):

- hematološke preiskave (hemoglobin, število levkocitov, absolutno število nevtrofilcev, število trombocitov),
- preiskave ledvične funkcije (kreatinin v serumu in izračunan očistek kreatinina [CLcr]),
- preiskave jetrne funkcije (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza, albumin v serumu, celokupni bilirubin v krvi).

Prilagajanje odmerjanja v primeru neželenih učinkov

Priporočene spremembe odmerjanja zdravila Pluvicto v primeru neželenih učinkov so navedene v preglednici 1. Za obvladovanje hudih ali nevzdržnih neželenih učinkov je v nekaterih primerih treba začasno prekiniti odmerjanje, znižati odmerek ali dokončno ukiniti zdravljenje z zdravilom Pluvicto. Če odlog zdravljenja zaradi neželenega učinka traja več kot 4 tedne, je treba zdravljenje z zdravilom Pluvicto ukiniti. Odmerek zdravila Pluvicto je mogoče enkratno znižati za 20 % na 5900 MBq, znižanega odmerka pa se ne sme ponovno zvišati. Če pri bolniku pride do nadaljnjih neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba odmerjanje še znižati, je treba zdravljenje z zdravilom Pluvicto ukiniti.

Preglednica 1 Priporočene spremembe odmerjanja zdravila Pluvicto v primeru neželenih učinkov

Neželeni učinek	Izraženost ^a	Sprememba odmerjanja
suha usta	stopnja 3	Znižajte odmerek zdravila Pluvicto za 20 % na 5900 MBq.
gastrointestinalna toksičnost	stopnja ≥ 3 (če je ni mogoče zdraviti)	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 2 ali izhodiščnih vrednosti. Znižajte odmerek zdravila Pluvicto za 20 % na 5900 MBq.
mielosupresija (anemija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, pancitopenija)	stopnja 2	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 1 ali izhodiščnih vrednosti. Ustrezno zdravite po svoji presoji. Uporaba rastnih dejavnikov je dovoljena, vendar jo je treba prekiniti, ko se stanje izboljša do stopnje 1 ali izhodiščnih vrednosti. Priporočeno je merjenje hematinskih parametrov (vrednosti železa, vitamina B12 in folata) in ustrezno nadomeščanje. Če je klinično indicirano, lahko bolnik prejme transfuzije.
	stopnja ≥ 3	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 1 ali izhodiščnih vrednosti. Znižajte odmerek zdravila Pluvicto za 20 % na 5900 MBq.
ledvična toksičnost	opredeljena kot: - potrjeno zvišanje vrednosti kreatinina v serumu (stopnje ≥ 2) - potrjen očistek kreatinina < 50 ml/min z izračunom po Cockcroft-Gaultovi formuli z upoštevanjem dejanske telesne mase	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja.
	opredeljena kot: - potrjeno zvišanje vrednosti kreatinina v serumu za ≥ 40 % od izhodiščne vrednosti - in - potrjeno zmanjšanje očistka kreatinina za > 40 % od izhodiščne vrednosti z izračunom po Cockcroft-Gaultovi formuli z upoštevanjem dejanske telesne mase	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja ali vrnitve do izhodiščnih vrednosti. Znižajte odmerek zdravila Pluvicto za 20 % na 5900 MBq.
	ponovitev ledvične toksičnosti (stopnje ≥ 3)	Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Pluvicto.

kompresija hrbtenjače	katerekoli stopnje	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler kompresija ni ustrezno zdravljena in dokler niso stabilizirane morebitne nevrološke posledice ter status zmogljivosti ECOG.
zlom nosilnih kosti	katerekoli stopnje	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler zlom ni ustrezno stabiliziran/zdravljen in dokler status zmogljivosti ECOG ni stabiliziran.
utrujenost	stopnja ≥ 3	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 2 ali izhodiščnega stanja.
elektrolitske ali presnovne motnje	stopnja ≥ 2	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 1 ali izhodiščnih vrednosti.
nehematološka toksičnost, ki ni drugače opredeljena (klinično pomembna)	stopnja ≥ 2	Odložite zdravljenje z zdravilom Pluvicto, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje 1 ali izhodiščnih vrednosti.
zvišanje vrednosti AST ali ALT	vrednost AST ali ALT na >5 -kratnik ZMN ob odsotnosti metastaz v jetrih	Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Pluvicto.
Kratice: ECOG: ocena na lestvici Eastern Cooperative Oncology Group; AST: aspartat aminotransferaza; ALT: alanin aminotransferaza; ZMN: zgornja meja normalnih vrednosti Stopnje so opredeljene po zadnji verziji dokumenta Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events). ^a enake mejne vrednosti veljajo tudi za izhodiščne vrednosti v času začetka zdravljenja z zdravilom Pluvicto		

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Za bolnike, ki so stari 65 let ali več, ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov.

Okvara ledvic

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic z izhodiščnim očistkom kreatinina (CLcr – creatinine clearance) ≥ 50 ml/min po Cockcroft-Gaultovi formuli ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov. Za bolnike z zmerno do hudo okvaro ledvic z izhodiščnim CLcr < 50 ml/min ali končno ledvično odpovedjo pa zdravljenje z zdravilom Pluvicto ni priporočeno, ker farmakokinetični profil in varnost uporabe zdravila Pluvicto pri teh bolnikih nista bila proučena (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Za bolnike z okvaro jeter ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter uporabe zdravila Pluvicto niso proučevali (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja raka prostate z izražanjem PSMA.

Način uporabe

Zdravilo Pluvicto je že pripravljena raztopina za injiciranje/infundiranje in je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Navodila za apliciranje

Priporočeni odmerek zdravila Pluvicto je mogoče aplicirati intravensko kot injekcijo z injekcijsko brizgo, kot infuzijo z gravitacijsko metodo ali kot infuzijo z metodo s peristaltično črpalko.

Pri uporabi gravitacijske metode ali metode s peristaltično črpalko je treba zdravilo Pluvicto infundirati neposredno iz originalnega vsebnika.

Za apliciranje znižanega odmerka zdravila Pluvicto zaradi spremenjenega odmerjanja v primeru neželenega učinka je treba uporabiti injekcijsko brizgo ali metodo s peristaltično črpalko. V primeru uporabe gravitacijske metode za apliciranje znižanega odmerka je treba odmerek zdravila Pluvicto pred apliciranjem prilagoditi, da ne bi prišlo do vnosa napačnega volumna zdravila Pluvicto.

Pred apliciranjem zdravila je treba intravenski kateter, ki je v uporabi samo za apliciranje zdravila Pluvicto, izprati z ≥ 10 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje za zagotavljanje prehodnosti in zmanjševanje tveganja za ektravazacijo. V primeru ektravazacije je treba ravnati v skladu z navodili, ki so predpisana v ustanovi. Bolniku je treba naročiti, naj ostane dobro hidriran in naj pogosto urinira pred prejemom zdravila Pluvicto in po njem (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede načina priprave in metod intravenskega apliciranja glejte poglavje 12.

Za navodila glede priprave bolnika glejte poglavje 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Presoja tveganja in koristi pri posameznem bolniku

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetno koristjo. V vsakem primeru je treba uporabiti čim manjšo radioaktivnost, ki še omogoča doseganje potrebnih terapevtskih učinkov.

Tveganje zaradi izpostavljenosti sevanju

Izpostavljenost zdravilu Pluvicto prispeva k skupni dolgoročni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju. Dolgoročna kumulativna izpostavljenost sevanju je povezana s povečanim tveganjem za razvoj raka.

Pri bolnikih, medicinskem osebju in drugih ljudeh je treba poskrbeti za kar najmanjše izpostavljanje sevanju v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto in po njem v skladu z dobro prakso varstva pred sevanjem v ustanovi, predpisanimi postopki za obravnavo bolnikov in navodili, ki jih mora bolnik upoštevati za nadaljnjo zaščito pred sevanjem doma.

Priprava bolnika

Bolnike je treba spodbujati k povečanju peroralnega vnosa tekočin in jim naročiti, naj karseda pogosto urinirajo, da zmanjšajo izpostavljenost sečnega mehurja sevanju, zlasti po izpostavljenosti visoki radioaktivnosti, na primer pri zdravljenju z radionuklidi.

Po zaključenem postopku

Zdravnik specialist nuklearne medicine ali drug zdravstveni delavec mora bolniku pred odpustom razložiti potrebna pravila za zaščito pred sevanjem, ki jih mora ta upoštevati, da zmanjša izpostavljenost drugih oseb sevanju.

Poleg nacionalnih, lokalnih in institucionalnih predpisanih postopkov in predpisov velja vsakokrat po prejemu zdravila Pluvicto upoštevati še naslednja splošna priporočila za bolnike:

- omejitev tesnih stikov (na razdalji manj kot 1 meter) z drugimi ljudmi za 2 dni, z otroki in nosečnicami pa za 7 dni,
- odpoved spolnim aktivnostim za 7 dni,
- spanje v ločenem prostoru, in sicer naj bolnik 3 dni spi ločeno od drugih ljudi, 7 dni ločeno od otrok in 15 dni ločeno od nosečnic.

Mielosupresija

V študiji VISION je do mielosupresije, vključno s smrtnimi primeri, prišlo pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, kot pri bolnikih, ki so prejeli samo najboljšo standardno oskrbo (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom in v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto je treba izvajati hematološke laboratorijske preiskave, kar vključuje določanje vrednosti hemoglobina, števila levkocitov, absolutnega števila nevtrofilcev in števila trombocitov. Glede na izraženost mielosupresije je treba odmerjanje zdravila Pluvicto odložiti, znižati odmerek ali zdravljenje dokončno ukiniti in bolnika po presoji klinično zdraviti (glejte poglavje 4.2).

Ledvična toksičnost

V študiji VISION je do ledvične toksičnosti prišlo pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, kot pri bolnikih, ki so prejeli samo najboljšo standardno oskrbo (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom in v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto je treba bolnike spodbujati k povečanju peroralnega vnosa tekočin in jim naročiti, naj karseda pogosto urinirajo, zlasti po izpostavljenosti visoki radioaktivnosti, na primer pri zdravljenju z radionuklidi. Pred začetkom in v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto je treba izvajati laboratorijske preiskave ledvične funkcije, kar vključuje določanje vrednosti kreatinina v serumu in izračunane vrednosti očistka kreatinina. Glede na izraženost ledvične toksičnosti je treba odmerjanje zdravila Pluvicto odložiti, znižati odmerek ali zdravljenje dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Ledvična/jetrna okvara

Pri teh bolnikih obstaja možnost povečane izpostavljenosti sevanju, zato je treba skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji.

Izpostavljenost (AUC) lutecijevemu (^{177}Lu) vipivotid tetraksetanu se predvidoma povečuje s stopnjo ledvične okvare (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic je tveganje za toksičnost lahko povečano. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic je treba pogosto preverjati ledvično funkcijo in prisotnost neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje z zdravilom Pluvicto ni priporočeno za bolnike z zmerno do hudo okvaro ledvic z izhodiščnim CLcr <50 ml/min ali končno ledvično odpovedjo.

Plodnost

Sevanje lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana lahko deluje toksično na moške spolne žleze in spermatogenezo. Pri priporočenem kumulativnem odmerku zdravila Pluvicto 44 400 MBq je absorbirani odmerek sevanja v testisih v okviru, v katerem zdravilo Pluvicto lahko povzroča neplodnost. Če želi bolnik po zdravljenju imeti otroke, je priporočljivo genetsko svetovanje. Z bolniki se je mogoče pred zdravljenjem pogovoriti o možnosti krioprezervacije sperme (glejte poglavje 4.6).

Kontracepcija pri moških

Za bolnike moškega spola velja priporočilo, naj ne zaplodijo otroka in naj pri spolnih odnosih uporabljajo kondom v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto in še 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka (glejte poglavje 4.6).

Posebna opozorila

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje do 3,9 mmol (88,75 mg) natrija na vialo, kar je enako 4,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Previdnostni ukrepi glede nevarnosti za okolje so navedeni v poglavju 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvajali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških

Zaradi možnih učinkov na spermatogenezo, povezanih z sevanjem lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana, za bolnike moškega spola velja priporočilo, naj ne zaplodijo otroka in naj pri spolnih odnosih uporabljajo kondom v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto in še 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri ženskah. Z lutecijevim (^{177}Lu) vipivotid tetraksetanom niso izvajali študij na živalih za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja pri ženskah in na embriofetalni razvoj. Sicer pa velja, da vsako radioaktivno sevanje, vključno s tistim iz zdravila Pluvicto, lahko škoduje plodu, če ga prejemajo nosečnice.

Dojenje

Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri ženskah. O prisotnosti lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana v materinem mleku in njegovih učinkih na dojenega novorojenčka/otroka oziroma o vplivu na nastajanje mleka ni podatkov.

Plodnost

Študij za ugotavljanje vpliva lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana na plodnost niso izvajali. Sevanje lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana lahko deluje toksično na moške spolne žleze in spermatogenezo. Pri priporočenem kumulativnem odmerku zdravila Pluvicto 44 400 MBq je absorbirani odmerek sevanja v testisih v okviru, v katerem zdravilo Pluvicto lahko povzroča neplodnost. Če želi bolnik po zdravljenju imeti otroke, je priporočljivo genetsko svetovanje. Z bolniki se je mogoče pred zdravljenjem pogovoriti o možnosti krioprezervacije sperme (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pluvicto ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Če ni navedeno drugače, temelji pogostnost naštetih neželenih učinkov na podatkih študije VISION, v kateri je 529 bolnikov prejelo najmanj en odmerek 7400 MBq (mediano število prejetih odmerkov je bilo pet).

Med najpogostejšimi neželenimi učinki so: utrujenost (48,0 %), suha usta (39,3 %), navzea (35,7 %), anemija (31,9 %), zmanjšan apetit (21,4 %) in obstipacija (20,2 %). Med najpogostejšimi neželenimi

učinki stopnje 3 do 4 so: anemija (12,9 %), trombocitopenija (7,9 %), limfopenija (7,8 %) in utrujenost (6,6 %).

V času končne analize študije VISION po mediani časa spremljanja 14,2 meseca (od 0,6 do 60,9 meseca) se je splošen varnostni profil ujemal s tistim, o katerem so poročali prej.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki (preglednica 2) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 2 Neželeni učinki, ki so se v študiji VISION pri bolnikih z zdravilom Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo pojavljali bolj pogosto kot pri bolnikih, ki so prejeli samo najboljšo standardno oskrbo^a

Organski sistem Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti	Vse stopnje n (%)	Stopnje 3 do 4 ^b n (%)
Infekcijske in parazitske bolezni			
glivična okužba v ustih ^c	pogosti	13 (2,5)	0 (0,0)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	zelo pogosti	169 (31,9)	68 (12,9)
trombocitopenija	zelo pogosti	91 (17,2)	42 (7,9)
levkopenija ^d	zelo pogosti	83 (15,7)	22 (4,2)
limfopenija	zelo pogosti	75 (14,2)	41 (7,8)
pancitopenija ^e	pogosti	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
odpoved kostnega mozga	občasni	1 (0,2)	1 (0,2) ^b
Bolezni živčevja			
omotičnost	pogosti	44 (8,3)	5 (0,9)
glavobol	pogosti	37 (7,0)	4 (0,8)
disgevizija ^f	pogosti	37 (7,0)	0 (0,0)
Očesne bolezni			
suho oko	pogosti	16 (3,0)	0 (0,0)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
vertoglavica	pogosti	11 (2,1)	0 (0,0)
Bolezni prebavil			
suha usta ^g	zelo pogosti	208 (39,3)	0 (0,0)
navzea	zelo pogosti	189 (35,7)	7 (1,3)
obstipacija	zelo pogosti	107 (20,2)	6 (1,1)
bruhanje ^h	zelo pogosti	101 (19,1)	5 (0,9)
diareja	zelo pogosti	101 (19,1)	4 (0,8)
bolečine v trebuhu ⁱ	zelo pogosti	561 (11,5)	7 (1,3)
okvara požiralnika ^j	pogosti	18 (3,4)	1 (0,2)
stomatitis	pogosti	9 (1,7)	1 (0,2)
Bolezni kože in podkožja			
suha koža ^k	pogosti	8 (1,5)	0 (0,0)
Bolezni sečil			
okužba sečil ^l	zelo pogosti	63 (11,9)	20 (3,8)
akutna okvara ledvic ^m	pogosti	48 (9,1)	18 (3,4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
utrujenost ⁿ	zelo pogosti	254 (48,0)	35 (6,6)
zmanjšan apetit	zelo pogosti	113 (21,4)	10 (1,9)
zmanjšanje telesne mase	zelo pogosti	58 (11,0)	2 (0,4)
periferni edemi ^o	zelo pogosti	53 (10,0)	2 (0,4)
zvišana telesna temperatura	pogosti	37 (7,0)	2 (0,4)
Kratice: BSoC – najboljša standardna oskrba (BSoC - best standard of care) ^a na osnovi dokumenta Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke ameriškega onkološkega inštituta (NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) verzija 5.0 ^b vključuje samo neželene učinke stopnje 3 do 4 z izjemo pancitopenije in odpovedi kostnega mozga: o pancitopeniji stopnje 5 (s smrtnim izidom) so poročali pri 2 bolnikih, ki sta prejemale zdravilo Pluvicto skupaj z BSoC; o odpovedi kostnega mozga stopnje 5 (s smrtnim izidom) so poročali pri 1 bolniku, ki je prejemal zdravilo Pluvicto skupaj z BSoC ^c izraz glivična okužba v ustih vključuje ustno kandidozo, okužbo s kandido, glivično okužbo v ustih, orofaringealno glivično okužbo in glivično okužbo na jeziku ^d izraz levkopenija vključuje levkopenijo in nevtropenijo ^e izraz pancitopenija vključuje pancitopenijo in bicitopenijo ^f izraz disgevizija vključuje disgevizijo in motnjo okušanja ^g izraz suha usta vključuje suha usta, suhe ustnice, pomanjkljivo izločanje sline in suho žrelo in grlo ^h izraz bruhanje vključuje bruhanje in spahovanje brez bruhanja ⁱ izraz bolečine v trebuhu vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, neprijeten občutek v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, povečano občutljivost trebuha in gastrointestinalne bolečine ^j izraz okvara požiralnika vključuje gastroezofagealni refluks, disfagijo in vnetje požiralnika ^k izraz suha koža vključuje suho kožo in kserodermo ^l izraz okužbe sečil vključuje okužbe sečil, vnetje sečnega mehurja (cistitis) in bakterijski cistitis ^m izraz akutna okvara ledvic vključuje zvišano vrednost kreatinina v krvi, akutno okvaro ledvic, odpoved ledvic in zvišano vrednost sečnine v krvi ⁿ izraz utrujenost vključuje utrujenost in astenijo ^o izraz periferni edemi vključuje periferne edeme, zastajanje tekočin in hipervolemijo			

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija

V študiji VISION je do mielosupresije prišlo pogosteje pri bolnikih, ki so prejemale zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, kot pri bolnikih, ki so prejemale samo najboljšo standardno oskrbo (vse stopnje/stopnje ≥ 3): anemija (31,9 %/12,9 % v primerjavi s 13,2 %/4,9 %), trombocitopenija (17,2 %/7,9 % v primerjavi s 4,4 %/1,0 %), levkopenija (12,5 %/2,5 % v primerjavi z 2,0 %/0,5 %), limfopenija (14,2 %/7,8 % v primerjavi s 3,9 %/0,5 %), nevtropenija (8,5 %/3,4 % v primerjavi z 1,5 %/0,5 %), pancitopenija (1,5 %/1,1 % v primerjavi z 0 %/0 %), kar vključuje dva primera pancitopenije s smrtnim izidom pri bolnikih, ki sta prejemale zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo in primer bicitopenije (0,2 %/0,2 % v primerjavi z 0 %/0 %), ter odpoved kostnega mozga (0,2%/0,2% v primerjavi z 0%/0%), kar vključuje en primer odpovedi kostnega mozga s smrtnim izidom pri bolniku, ki je prejemal zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo.

Med neželenimi učinki mielosupresije, zaradi katerih je zdravljenje dokončno prekinilo $\geq 0,5$ % bolnikov, ki so prejemale zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, so bili: anemija (2,8 %), trombocitopenija (2,8 %), levkopenija (1,3 %), nevtropenija (0,8 %) in pancitopenija (0,6 %). Med neželenimi učinki mielosupresije, zaradi katerih je bilo treba odmerjanje prekiniti/znižati odmere pri $\geq 0,5$ % bolnikov, ki so prejemale zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, so bili: anemija (5,1 %/1,3 %), trombocitopenija (3,6 %/1,9 %), levkopenija (1,5 %/0,6 %) in nevtropenija (0,8 %/0,6 %).

Ledvična toksičnost

V študiji VISION je do ledvične toksičnosti prišlo pogosteje pri bolnikih, ki so prejemale zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, kot pri bolnikih, ki so prejemale samo najboljšo

standardno oskrbo (vse stopnje/stopnje 3 do 4): zvišana vrednost kreatinina v krvi (5,7 %/0,2 % v primerjavi z 2,4 %/0,5 %), akutna okvara ledvic (3,8 %/3,2 % v primerjavi s 3,9 %/2,4 %), odpoved ledvic (0,2 %/0 % v primerjavi z 0 %/0 %) in zvišana vrednost sečnine v krvi (0,2 %/0 % v primerjavi z 0 %/0 %).

Med ledvičnimi neželenimi učinki, zaradi katerih je zdravljenje dokončno prekinilo $\geq 0,2$ % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, je bilo zvišanje vrednosti kreatinina v krvi (0,2 %). Med ledvičnimi neželenimi učinki, zaradi katerih je bilo treba odmerjanje prekiniti/znižati odmerek pri $\geq 0,2$ % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, sta bila: zvišana vrednost kreatinina v krvi (0,2 %/0,4 %) in akutna okvara ledvic (0,2 %/0 %).

Druge primarne maligne bolezni

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar. Odmerek sevanja zaradi terapevtske izpostavljenosti lahko povzroči večjo pojavnost rakavih obolenj in mutacij. V vseh primerih je treba zagotoviti, da je tveganje zaradi izpostavljenosti sevanju manjše kot pri sami bolezni. Ker zdravilo Pluvicto prispeva k skupni dolgoročni izpostavljenosti bolnika sevanju, kar je povezano s povečanim tveganjem za razvoj raka (glejte poglavje 4.4), ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za druge primarne maligne bolezni pri radiofarmakih, kot je zdravilo Pluvicto. V času primarne analize študije VISION (presečni datum 27. januar 2021) so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo, poročali o primerih ploščatoceličnega karcinoma (4 bolniki; 0,8 %) in bazalnoceličnega karcinoma, malignega melanoma in ploščato celičnega karcinoma kože (po 1 bolnik; 0,2 % vsak).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru uporabe prevelikega odmerka sevanja z zdravilom Pluvicto je treba absorbirani odmerek zmanjšati, kadar je to mogoče, s povečanim izločanjem radionuklida iz telesa bolnika s pogostim uriniranjem ali s forsirano diurezo in pogostim praznjenjem mehurja. Morda bi bilo koristno oceniti učinkoviti uporabljeni odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Radioterapevtiki, drugi radioterapevtiki, oznaka ATC: V10XX05

Mehanizem delovanja

Aktivna učinkovina v zdravilu Pluvicto je radionuklid lutecij-177, vezan pa je na nizkomolekularen ligand, ki se usmerjeno in z visoko afiniteto veže na PSMA, transmembranski protein, ki ga obsežno izražajo celice raka prostate, tudi celice metastatskega na kastracijo odpornega raka prostate (mKORP). Po vezavi zdravila Pluvicto na tumorske celice, ki izražajo PSMA, beta-minus emisija iz lutecija-177 omogoča terapevtsko obsevanje ciljanih in sosednjih celic ter povzroči poškodbe DNA, zaradi katerih pride do celične smrti.

Farmakodinamični učinki

Vipivotid tetraksetan nima farmakodinamične aktivnosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija VISION

Učinkovitost zdravila Pluvicto pri bolnikih s progresivnim PSMA-pozitivnim metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) so ocenjevali v študiji VISION, randomizirani, multicentrični, odprti študiji faze III. Osemsto enaintrideset (N=831) odraslih bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali tako, da so prejeli bodisi zdravilo Pluvicto 7400 MBq enkrat na 6 tednov do skupno 6 odmerkov skupaj z najboljšo standardno oskrbo (N=551) ali samo najboljšo standardno oskrbo (N=280). Bolnike, ki so prejeli 4 odmerke zdravila Pluvicto, so ponovno pregledali in ocenili odziv na zdravljenje, znake rezidualne bolezni in prenašanje zdravljenja, po zdravnikovi presoji pa so lahko prejeli še največ 2 dodatna odmerka.

Da bi ohranili status kastracije, so vsi bolniki še naprej prejeli analog GnRH oziroma so jim predhodno izvedli bilateralno orhiektomijo. Za zdravljenje so bili primerni bolniki, ki so imeli progresivni PSMA-pozitivni mKORP, oceno stanja zmogljivosti (PS – performance status) po lestvici Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 do 2, najmanj eno metastatsko lezijo na posnetku z računalniško tomografijo (CT), magnetno resonančnim (MR) slikanjem ali pri scintigrafiji skeleta ter primerno ledvično, jetrno in hematološko funkcijo.

Za zdravljenje primerni bolniki so morali predhodno že prejemati najmanj en antiandrogen, kot sta abirateron acetat ali enzalutamid, in 1 ali 2 predhodna režima kemoterapije s taksanom (pri čemer je režim opredeljen kot izpostavljenost najmanj 2 ciklom odmerjanja taksana). Bolniki, ki so predhodno prejeli samo en režim kemoterapije s taksanom, so bili primerni za zdravljenje, če bolnik ni želel prejemati drugega režima ali če je njegov zdravnik menil, da bolnik ni primeren za prejem drugega režima. Za študijo niso bili primerni bolniki, ki so imeli nestabilne simptomatske metastaze v centralnem živčevju ali simptomatsko ali klinično/radiološko grozečo kompresijo hrbtenjače. Bolnike so slikali s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom za oceno izražanja PSMA v lezijah po merilih centralnega odčitavanja. Primerni bolniki so morali imeti PSMA-pozitivni mKORP, kar je bilo opredeljeno kot najmanj ena tumorska lezija s privzemom galijevega (^{68}Ga) gozetotida, ki je večji kot v normalnih jetrih. Bolniki so bili izključeni iz študije, če je imela katera od lezij, ki je presegala kriterij velikosti krajšega premera (za organe ≥ 1 cm, za bezgavke $\geq 2,5$ cm, za kosti [mehkotivna komponenta] ≥ 1 cm), privzem, ki je bil manjši ali enak privzemu v normalnih jetrih.

Najboljša standardna oskrba po izboru zdravnika je lahko vključevala: podporno zdravljenje, vključno z lajšanjem bolečine, hidracijo bolnika, krvne transfuzije in podobno, ketokonazol, obsevanje lokaliziranih in lokalno napredovalih rakov prostate (vključno z notranjim obsevanjem ali katerokoli obliko zunanega obsevanja [kar vključuje stereotaktično in paliativno zunanje obsevanje]), zdravila,

ki delujejo na kosti, kar vključuje zoledronsko kislino, denosumab in katerikoli bisfosfonat, zdravila, ki znižujejo raven androgenov, kar vključuje analoge GnRH, katerikoli kortikosteroid ali zaviralce 5-alfa reduktaze in antiandrogene. Najboljša standardna oskrba ni smela vključevati raziskovalnih zdravil, citotoksične kemoterapije, imunoterapije in drugih sistemskih terapij z radioizotopi ali z obsevanjem polovice telesa.

Bolniki so z randomiziranim zdravljenjem nadaljevali do znakov napredovanja raka (na osnovi ocene raziskovalca po kriterijih delovne skupine za raka prostate [PCWG3 - Prostate Cancer Working Group]), nesprejemljive toksičnosti, uporabe prepovedanega načina zdravljenja, neupoštevanja navodil, prekinitve sodelovanja ali odsotnosti kliničnih koristi za bolnika.

Primarna cilja opazovanja za oceno učinkovitosti sta bila celokupno preživetje (OS - overall survival) in radiografsko izmerjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS - radiographic progression-free survival), ki so ju ugotavljali s slepo neodvisno centralno presojo (BICR - blinded independent central review) na osnovi kriterijev PCWG3. Med sekundarnimi cilji opazovanja za oceno učinkovitosti so bili stopnja celokupnega odziva (ORR - overall response rate), ki so ga ugotavljali s slepo neodvisno centralno presojo na osnovi kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih v1.1 (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), in čas do prvega simptomatskega skeletnega dogodka (SSE - symptomatic skeletal event), ki je bil opredeljen kot prvi pojav novega simptomatskega patološkega zloma kosti, kompresija hrbtenjače, z rakom povezan ortopedski kirurški poseg, potreba po obsevanju za lajšanje bolečin v kosteh ali smrt iz kateregakoli vzroka, kar od navedenega se zgodi prej. Radiografsko slikanje za oceno tumorja (CT s kontrastnim sredstvom/MR slikanje in scintigrafijo skeleta) so v prvih 24 tednih po prejemu prvega odmerka izvajali enkrat na 8 tednov (± 4 dni) ne glede na zakasnitve odmerjanja in nato enkrat na 12 tednov (± 4 dni).

Demografski podatki in izhodiščne karakteristike bolezni so bili dobro uravnoteženi pri obeh študijskih skupinah. Mediana starost je bila 71 let (od 40 do 94 let); 86,8 % je bilo belcev, 6,6 % črne ali afriško-ameriške rase in 2,4 % azijske rase; 92,4 % jih je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG 0-1, 7,6 % pa ECOG 2. Randomizacija je bila stratificirana glede na izhodiščno vrednost laktat dehidrogenaze (LDH ≤ 260 IU/l ali > 260 IU/l), prisotnost jetrnih metastaz (da ali ne), oceno stanja zmogljivosti ECOG (0-1 ali 2) in vključenost antiandrogenov v najboljšo standardno oskrbo bolnika v času randomizacije (da ali ne). V času randomizacije so vsi bolniki (100,0 %) predhodno že prejeli najmanj en režim kemoterapije s taksanom, 41,2 % bolnikov je predhodno prejelo dva taka režima; 97,1 % bolnikov je predhodno prejelo docetaksel in 38,0 % bolnikov je predhodno prejelo kabazitaksel. V času randomizacije je 51,3 % bolnikov predhodno že prejelo en antiandrogen, 41,0 % je prejelo dva in 7,7 % bolnikov je predhodno prejelo 3 ali več antiandrogenov. V času randomiziranega zdravljenja je najmanj en antiandrogen prejelo 52,6 % bolnikov v skupini z zdravilom Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo in 67,8 % bolnikov v skupini, ki je prejela samo najboljšo standardno oskrbo.

Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji VISION so prikazani v preglednici 3 in na slikah 1 in 2. Končni analizi OS in rPFS sta bili odvisni od dogodkov, izvedli pa so ju po tem, ko je prišlo do 530 smrti oziroma 347 dogodkov.

Preglednica 3 Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji VISION

Parametri učinkovitosti	Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo	Najboljša standardna oskrba
Enakovredna primarna cilja opazovanja za oceno učinkovitosti		
Celokupno preživetje (OS - overall survival) ^a	N=551	N=280
smrti, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
mediana vrednost, meseci (95-odstotni IZ) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
vrednost p ^d	<0,001	
Radiografsko izmerjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS - radiographic progression-free survival) ^{e,f}	N=385	N=196
dogodki (napredovanje bolezni ali smrt), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
radiografsko izmerjeno napredovanje bolezni, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
smrti, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
mediana vrednost, meseci (99,2-odstotni IZ) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
razmerje ogroženosti (99,2-odstotni IZ) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
vrednost p ^d	<0,001	
Sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti		
Čas do prvega simptomatskega skeletnega dogodka (SSE - symptomatic skeletal event) ^f	N=385	N=196
dogodki (simptomatski skeletni dogodek ali smrt), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
simptomatski skeletni dogodek, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
smrti, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
mediana vrednost, meseci (95-odstotni IZ) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
vrednost p ^g	<0,001	
Najboljši dosežen skupen odziv (BOR - best overall response)		
bolniki z merljivo boleznijo ob izhodišču	N=319	N=120
popolni odziv (complete response, CR), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
delni odziv (partial response, PR), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
Stopnja celokupnega odziva (ORR - overall response rate) ^{h,i}	95 (29,8 %)	2 (1,7 %)
vrednost p ^j	<0,001	
Trajanje odziva (DOR - duration of response) ^h		
mediana vrednost, meseci (95-odstotni IZ) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NMO; NMO) ^k

BSoC – najboljša standardna oskrba (BSoC - best standard of care); IZ – interval zaupanja; NMO – ni mogoče oceniti; BICR – slepa neodvisna centralna presoja (blinded independent central review); PCWG3 – delovna skupina za raka prostate 3 (Prostate Cancer Working Group 3); RECIST – kriteriji za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

^a analiza na osnovi podatkov pri vseh randomiziranih bolnikih z namenom zdravljenja (ITT - intent-to-treat)

^b na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene

^c razmerje ogroženosti na osnovi stratificiranega Coxovega modela sorazmernostnih tveganj; razmerje ogroženosti <1 govori v prid uporabi zdravila Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo

^d stratificiran log-rank test za enostransko vrednost p

^e BICR na osnovi kriterijev PCWG3. Primarna analiza rPFS je vključevala cenzuriranje podatkov bolnikov, pri katerih je tik pred napredovanjem bolezni ali smrtjo ≥2-krat zaporedoma prišlo do opustitve pregleda za oceno tumorja. Rezultati rPFS s cenzuriranjem podatkov ali brez cenzuriranja zaradi opustitve pregleda so bili podobni.

^f analiza na osnovi populacije ITT pri vseh bolnikih, ki so bili randomizirani 5. maja 2019 ali po tem datumu, s katerim so uvedli ukrepe za zmanjšanje obsega predčasne prekinitve sodelovanja v skupini, v kateri so bolniki prejeli samo BSoC

^g stratificiran log-rank test za dvostransko vrednost p

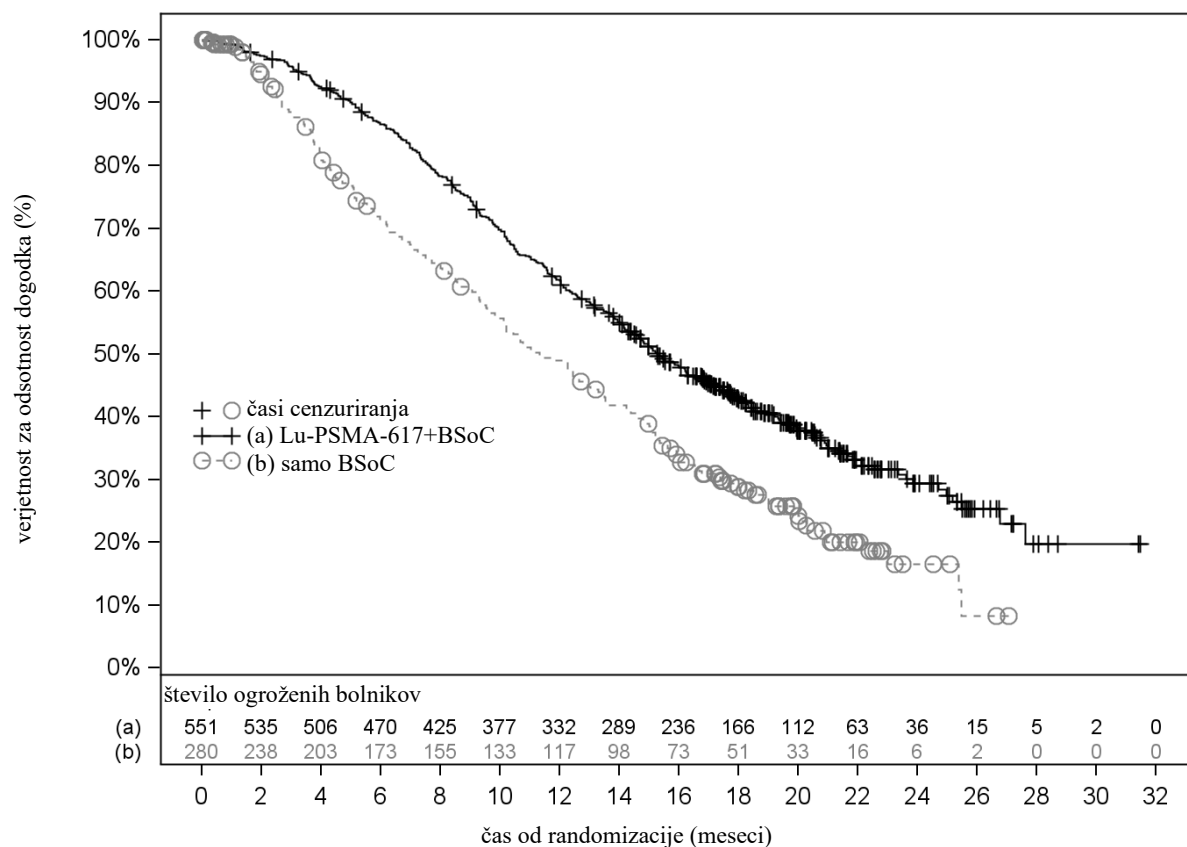
^h BICR na osnovi kriterijev RECIST v1.1

ⁱ ORR (stopnja celokupnega odziva): CR (popolni odziv) +PR (delni odziv), pri čemer za CR in PR velja potrjen odziv

^j stratificiran Waldov test hi- kvadrat za dvostransko vrednost p

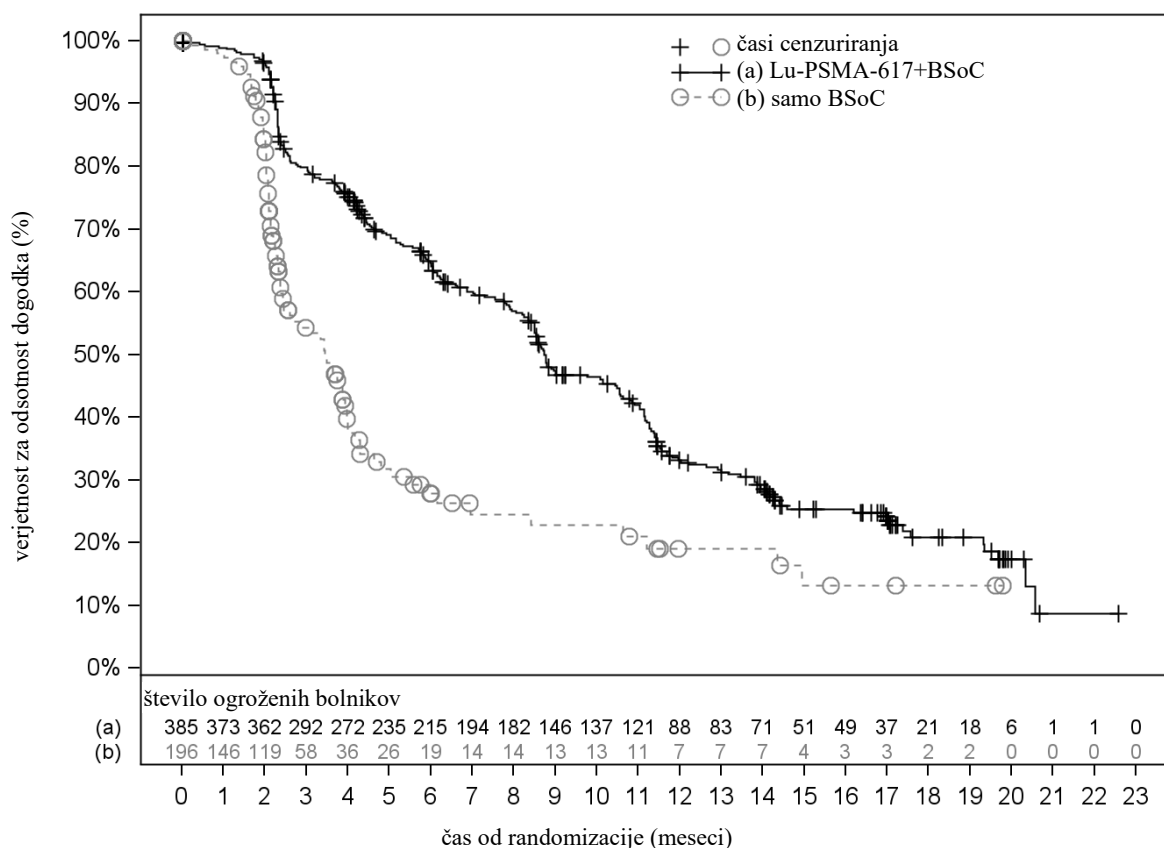
^k izračun medianega trajanja odziva (DOR – duration of response) v skupini s samo BSoC ni zanesljiv, ker je samo pri enem od dveh bolnikov z odzivom prišlo do radiografsko opredeljenega napredovanja bolezni po kriterijih RECIST v1.1 ali smrti

Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji VISION



stratificiran log-rank test in stratificiran Coxov model s stratifikacijo glede na podatke, pridobljene s tehnologijo interaktivnega odzivnika (IRT - Interactive Response Technology) glede na vrednost laktat dehidrogenaze, prisotnost jetrnih metastaz, oceno ECOG in vključenost antiandrogena v BSoC bolnika v času randomizacije
 n/N: število dogodkov/število bolnikov v študijski skupini

Slika 2 Kaplan-Meierjevi krivulji radiografsko izmerjenega preživetja brez napredovanja bolezni (rPFS) na osnovi slepe neodvisne centralne presoje (BICR) v študiji VISION



stratificiran log rank test in stratificiran Coxov model s stratifikacijo glede na podatke, pridobljene s tehnologijo interaktivnega odzivnika (IRT - Interactive Response Technology) glede na vrednost laktat dehidrogenaze, prisotnost jetrnih metastaz, oceno ECOG in vključenost antiandrogena v BSoC bolnika v času randomizacije
n/N: število dogodkov/število bolnikov v študijski skupini

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pluvicto za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju raka prostate z izražanjem PSMA (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana so opredelili pri 30 bolnikih v podštudiji študije VISION faze III.

Absorpcija

Zdravilo Pluvicto se aplicira intravensko in je takoj ter popolnoma biološko razpoložljivo.

Geometrično povprečje izpostavljenosti lutecijevemu (^{177}Lu) vipivotid tetraksetanu v krvi (površina pod krivuljo [AUC_{inf}]) pri priporočenem odmerjanju je 52,3 ng.h/ml (geometrično povprečje koeficienta variacije [CV] je 31,4 %). Geometrično povprečje najvišje koncentracije (C_{max}) lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana v krvi pri priporočenem odmerjanju je 6,58 ng/ml (koeficient variacije 43,5 %).

Porazdelitev

Geometrično povprečje volumna porazdelitve (V_z) lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana je 123 l (koeficient variacije 78,1 %).

Vipivotid tetraksetan in neradioaktivni lutecijev (^{177}Lu) vipivotid tetraksetan se v 60 % do 70 % vežeta na humane proteine v plazmi.

Privzem v organih

Biološka porazdelitev lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana kaže, da prihaja do privzema prvenstveno v solznih žlezah, žlezah slinavkah, ledvicah, steni sečnega mehurja, jetrih, ter v tankem in debelem črevesu (levem in desnem delu debelega črevesa).

Izločanje

Geometrično povprečje očistka (CL) lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana je 2,04 l/h (koeficient variacije 31,5 %).

Lutecijev (^{177}Lu) vipivotid tetraksetan se primarno izloča skozi ledvice.

Razpolovni čas

Zdravilo Pluvicto se izloča z dvoeksponentno funkcijo upadanja z geometričnim povprečjem terminalnega razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) 41,6 ure (koeficient variacije 68,8 %).

Biotransformacija

Lutecijev (^{177}Lu) vipivotid tetraksetan se ne presnavlja v jetrih ali ledvicah.

In vitro vrednotenje potenciala za interakcije

Encimi CYP450

Vipivotid tetraksetan ni substrat encimov citokroma P450 (CYP450) in ne inducira encimov citokroma P450 (CYP) 1A2, 2B6 ali 3A4 ter ne zavira encimov citokroma P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4/5 *in vitro*.

Prenašalci

Vipivotid tetraksetan ni substrat BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ali OCT2 in ni zaviralec BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ali OCT2 *in vitro*.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv starosti in telesne mase

Za naslednje sospremenljivke, ki so jih ocenjevali pri 30 bolnikih v podštudiji študije VISION faze III, niso opazili klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične parametre lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana: starost (mediana: 67 let; od 52 do 80 let) in telesna masa (mediana: 88,8 kg; od 63,8 do 143,0 kg).

Okvara ledvic

Izpostavljenost (AUC) lutecijevemu (^{177}Lu) vipivotid tetraksetanu je bila pri bolnikih z blago okvaro ledvic za 20 % večja kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Tudi razpolovni čas pri dozimetriji ledvic je bil pri bolnikih z blago okvaro ledvic daljši kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, in sicer je bil 51 ur v primerjavi s 37 urami. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic je tveganje za toksičnost lahko povečano (glejte poglavje 4.4). Za bolnike z zmerno do hudo okvaro

ledvic z izhodiščnim CL_{cr} <50 ml/min ali končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih farmakokinetičnih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikoloških učinkov niso opazili niti v študijah farmakološke varnosti in toksičnosti enkratnega odmerka na podganah in pritlikavih prašičkih pri odmerjanju neradioaktivne formulacije, ki je vsebovala vipivotid tetraksetan in lutecijev (¹⁷⁵Lu) vipivotid tetraksetan, niti v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah, ki so jim aplicirali vipivotid tetraksetan.

Kancerogenost in mutagenost

Študij mutagenosti in dolgoročne kancerogenosti z lutecijevim (¹⁷⁵Lu) vipivotid tetraksetanom niso izvajali, čeprav je sevanje kancerogeno in mutageno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

očetna kislina
natrijev acetat
gentizinska kislina
natrijev askorbat
pentetinska kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavjih 4.2 in 12.

6.3 Rok uporabnosti

120 ur (5 dni) od datuma in ure umerjanja

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred ionizirajočim sevanjem (svinčena zaščita).

Radiofarmake je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zatesnjena z aluminijasto zaporko.

Ena viala vsebuje količino raztopine, ki variira od 7,5 ml do 12,5 ml, kar ustreza radioaktivnosti 7400 MBq ±10 % ob datumu in uri apliciranja.

Viala je zaprta v zaščitnem svinčenem vsebniku.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Splošna opozorila

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in aplicirati samo pooblaščen osebje v za to namenjenih kliničnih prostorih. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezne licence pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadostil zahtevam glede zaščite pred sevanjem in farmacevtske kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Za navodila glede priprave zdravila pred aplikacijo glejte poglavje 12.

Če je kadarkoli med pripravo tega zdravila ogrožena integriteta svinčenega vsebnika ali viala, zdravila ne smete uporabiti.

Postopke apliciranja je treba izvajati tako, da je tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje izvajalcev postopka čim manjše. Obvezna je uporaba ustrezne opreme za zaščito pred sevanjem.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi izpostavljenosti zunanjemu sevanju ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd. Zato je treba sprejeti varnostne ukrepe za zaščito pred sevanjem v skladu z nacionalnimi predpisi.

Ta pripravek bo verjetno povzročil relativno visoke odmerke sevanja večini bolnikov. Apliciranje zdravila Pluvicto lahko povzroči pomembno nevarnost za okolje. To lahko zadeva ožje družinske člane zdravljenih oseb ali splošno javnost, kar je odvisno od ravni aplicirane aktivnosti. Za preprečevanje kakršnekoli kontaminacije zaradi aktivnosti, ki jo izločijo bolniki, je treba izvajati ustrezne previdnostne ukrepe v skladu z nacionalnimi predpisi.

Lutecij-177 za zdravilo Pluvicto je mogoče pridobiti iz dveh različnih virov stabilnih nuklidov (bodisi lutecija-176 ali iterbija-176). Lutecij-177 za zdravilo Pluvicto, pripravljen iz stabilnega izotopa lutecija-176 (carrier added – z dodanim nosilcem), zahteva posebno pozornost pri ravnanju z odpadki zaradi prisotnosti dolgožive metastabilne nečistote lutecija-177 (^{177m}Lu) z razpolovnim časom 160,4 dneva. Lutecij-177 za zdravilo Pluvicto je pripravljen iz iterbija-176 (non-carrier added - brez dodanega nosilca), razen če je na potrdilu o sprostitvi serije zdravila navedeno drugače. Uporabnik mora pred uporabo zdravila Pluvicto preveriti priloženo potrdilo o sprostitvi serije zdravila, da zagotovi ustrezno ravnanje z odpadki.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1703/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

09. december 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08. maj 2025

11. DOZIMETRIJA

Patofiziološke spremembe, ki jih sproži bolezenski proces, lahko bistveno vplivajo na odmere sevanja za posamezne organe, ki niso ciljni organi pri zdravljenju. Pri uporabi naslednjih informacij je treba to upoštevati.

Dozimetrične podatke lutecijevega (^{177}Lu) vipivotid tetraksetana so pridobili pri 29 bolnikih v podštudiji študije VISION faze III za izračun dozimetrije za celo telo in za posamezne organe. V preglednici 4 so navedene povprečne vrednosti in standardni odkloni (SD - standard deviation) ocenjenih absorbiranih odmerkov v posameznih organih pri odraslih bolnikih, ki prejemajo zdravilo Pluvicto. Organi z najvišjimi absorbiranimi odmerki so solzne žleze in žleze slinavke.

Lutecij-177 doseže največjo globino penetracije v tkivo približno 2 mm, povprečna globina penetracije pa je 0,67 mm.

Preglednica 4 **Ocene absorbiranih odmerkov^a za zdravilo Pluvicto v podštudiji študije VISION**

	Absorbirani odmerek na enoto aktivnosti (mGy/MBq) (N=29)		Izračunan absorbirani odmerek za aplicirani odmerek 7400 MBq (Gy)		Izračunan absorbirani odmerek za 6 x 7400 MBq (44 400 MBq kumulativne radioaktivnosti) (Gy)	
Organ	povprečje	SD	povprečje	SD	povprečje	SD
nadledvični žlezi	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
možgani	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
oči	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
stena žolčnika	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
stena srca	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
ledvice	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
solzne žleze	2,1	0,47	15	3,4	92	21
levi del debelega črevesa	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
jetra	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
pljuča	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
požiralnik	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
osteogene celice	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
trebušna slinavka	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
rdeči kostni mozeg	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
danka	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
desni del debelega črevesa	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
žleze slinavke	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
tanko črevo	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
vranica	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
stena želodca	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
testisi	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
timus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
ščitnica	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
celo telo	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
stena sečnega mehurja	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
efektivni odmerek ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv
^a Ocene absorbiranih odmerkov so pridobili s pomočjo programske opreme OLINDA v2.2. Vrednosti so na osnovi dozimetričnih ocen izračunane povsem natančno in nato zaokrožene na ustrezno število decimalnih mest.						
^b Podatki pridobljeni v skladu s priporočili ICRP Publication 103.						

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Uporabnik mora pred uporabo zdravila Pluvicto preveriti potrdilo o sprostitvi serije zdravila, da zagotovi ustrezno ravnanje z odpadki (glejte poglavje 6.6).

Aspiriranje vsebine je treba izvajati v aseptičnih pogojih. Pred odprtjem vial je treba najprej razkužiti zamašek in šele nato raztopino aspirirati skozi zamašek s pomočjo injekcijske brizge za enkratno

uporabo z nameščeno ustrezno zaščito za brizge in sterilno iglo za enkratno uporabo ali z odobrenim sistemom za avtomatsko apliciranje.

Navodila za pripravo

- Pri rokovanju z zdravilom Pluvicto in apliciranju tega zdravila uporabljajte aseptične tehnike in opremo za zaščito pred sevanjem ter po potrebi prijemalke za zmanjšanje izpostavljenosti sevanju.
- Pred apliciranjem vizualno preglejte zdravilo glede vsebnosti delcev in spremembe barve, pregled opravite pod zaščitnim zaslonom. Če so prisotni delci in/ali je spremenjena barva vsebine vial, vialo zavrzite.
- Raztopine z zdravilom Pluvicto ne injicirajte neposredno v katero koli drugo intravensko raztopino.
- Pred vsakim apliciranjem zdravila Pluvicto in takoj po njem preverite količino radioaktivnosti, ki jo prejme bolnik, z ustrezno umerjenim kalibratorjem odmerka.

Načini intravenskega apliciranja

Navodila za apliciranje z injekcijsko brizgo

- Povlecite ustrezen volumen raztopine zdravila Pluvicto za odmerjanje zelene količine radioaktivnosti v injekcijsko brizgo za enkratno uporabo z nameščeno ustrezno zaščito za brizgo s pomočjo sterilne igle za enkratno uporabo dolžine 9 cm in premera 18 G (dolgo iglo). Za lažje aspiriranje raztopine lahko uporabite iglo dolžine 2,5 cm in premera 20 G s filtrom (kratko odzračevalno iglo), s katero zmanjšate upor proti aspiriranju iz vial, ki je pod tlakom. Zagotovite, da se kratka igla ne dotika raztopine zdravila Pluvicto v viali.
- Če uporabljate injekcijsko črpalko, priključite brizgo na zaščiteno črpalko in vključite trosmerni nepovratni ventil med brizgo in intravenski kateter, ki ste ga prej izprali s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in ga uporabljate za apliciranje zdravila Pluvicto bolniku.
- Bolniku aplicirajte zdravilo Pluvicto s počasno intravensko injekcijo, ki traja približno 1 do 10 minut (bodisi z injekcijsko črpalko ali ročno brez injekcijske črpalke) skozi intravenski kateter, ki ste ga prej izprali s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in ga uporabljate samo za apliciranje zdravila Pluvicto bolniku.
- Po prejemu zelenega odmerka radioaktivnosti zdravila Pluvicto ustavite injekcijsko črpalko in spremenite nastavitev trosmernega nepovratnega ventila tako, da boste lahko injekcijsko brizgo izprali s 25 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Ponovno vklopite injekcijsko črpalko.
- Po zaključenem izpiranju injekcijske brizge izvedite intravensko izpiranje, in sicer je treba bolniku skozi intravenski kateter aplicirati ≥ 10 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Navodila za apliciranje z gravitacijsko metodo

- V vialo z zdravilom Pluvicto vstavite iglo dolžine 2,5 cm in premera 20 G (kratko iglo) in jo s katetrom priključite na 500 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (ki predstavlja nosilec raztopine zdravila Pluvicto med infundiranjem). Pazite, da se kratka igla ne dotika raztopine zdravila Pluvicto v viali in da kratke igle ne priključite neposredno na kateter, ki je vstavljen bolniku. Sterilna raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ne sme teči v vialo z zdravilom Pluvicto pred začetkom infundiranja. Raztopine z zdravilom Pluvicto ne smete injicirati neposredno v sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
- V vialo z zdravilom Pluvicto vstavite še drugo iglo dolžine 9 cm in premera 18 G (dolgo iglo) in poskrbite, da se dolga igla dotika dna vial z zdravilom Pluvicto in je stabilno nameščena v tem položaju ves čas infundiranja. Dolgo iglo priključite na kateter, ki je vstavljen bolniku in ste ga prej izprali s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, uporabljate pa ga samo za infundiranje zdravila Pluvicto bolniku.

- Z regulatorjem pretoka ali infuzijsko črpalko nastavite pretok sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje skozi kratko iglo v vialo z zdravilom Pluvicto (po sterilni raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki teče v vialo skozi kratko iglo, se bo prenašala raztopina z zdravilom Pluvicto od viala do bolnika po intravenskem katetru, ki je priključen na dolgo iglo, kar bo trajalo približno 30 minut).
- Pazite, da bo med infundiranjem nivo gladine raztopine zdravila Pluvicto v viali ves čas enak.
- Ko raven radioaktivnosti ostane stabilna najmanj pet minut, izvlecite dolgo iglo iz viala in zaprite dotok sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).
- Po infuziji izvedite intravensko izpiranje, in sicer je treba bolniku skozi intravenski kateter aplicirati ≥ 10 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Navodila za metodo s peristaltično črpalko

- V vialo z zdravilom Pluvicto vstavite iglo dolžine 2,5 cm in premera 20 G s filtrom (kratko odzračevalno iglo). Pazite, da se kratka igla ne dotika raztopine zdravila Pluvicto v viali in da kratke igle ne priključite neposredno na kateter, ki je vstavljen bolniku ali priključen na peristaltično črpalko.
- V vialo z zdravilom Pluvicto vstavite še drugo iglo dolžine 9 cm in premera 18 G (dolgo iglo) in poskrbite, da se dolga igla dotika dna viala z zdravilom Pluvicto in je stabilno nameščena v tem položaju ves čas infundiranja. Dolgo iglo in sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje z ustreznim cevnim sistemom priključite na trosmerni nepovratni ventil.
- En izhod trosmerne nepovratnega ventila priključite na cevni sistem, ki je povezan z vhodnim delom peristaltične črpalke po navodilih proizvajalca.
- Infuzijsko linijo pripravite tako, da odprete trosmerni nepovratni ventil in spustite raztopino zdravila Pluvicto po cevnem sistemu, dokler ne doseže izhoda ventila.
- Intravenski kateter, ki bo vstavljen bolniku, pripravite tako, da odprete trosmerni nepovratni ventil za dotok sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) in jo spustite skozi katetrski sistem do konca, dokler ne začne iztekati.
- Tako pripravljen intravenski kateter vstavite bolniku in trosmerni nepovratni ventil nastavite tako, da bo raztopina zdravila Pluvicto v liniji s peristaltično črpalko.
- Za vnos želenega odmerka radioaktivnosti infundirajte ustrezen volumen raztopine zdravila Pluvicto s hitrostjo približno 25 ml/h.
- Po prejemu želenega odmerka radioaktivnosti zdravila Pluvicto ustavite peristaltično črpalko in spremenite nastavitve trosmerne nepovratnega ventila tako, da bo peristaltična črpalka v liniji s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Vključite peristaltično črpalko in izvedite intravensko izpiranje, in sicer je treba bolniku skozi intravenski kateter aplicirati ≥ 10 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Nadzor kakovosti

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati glede znakov kvarjenja ali kontaminacije. Uporabiti se sme le bistro raztopino brez prisotnih vidnih delcev. Vizualni pregled raztopine je treba opraviti pod zaščitnim zaslonom za zaščito pred sevanjem. Viala se ne sme odpirati.

Če je kadarkoli med pripravo tega zdravila ogrožena integriteta svinčenega vsebnika ali viala, zdravila ne smete uporabiti.

Radioaktivnost v viali je treba pred apliciranjem bolniku izmeriti z ustreznim umerjenim sistemom za merjenje radioaktivnosti in s tem potrditi, da je količina radioaktivnosti, ki je namenjena apliciranju, enaka količini, ki je bila načrtovana za apliciranje ob določenem času.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

