

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektio-/infusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 000 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaania kalibroitajankohtana.

Yhden kerta-annosinjektiopullon kokonaisradioaktiivisuus on 7 400 MBq ± 10 % valmisteen antohetkellä. Koska valmisteen kiinteä volumetrinen aktiivisuus on 1 000 MBq/ml kalibroitihetkellä, liuoksen tilavuutta injektiopullossa voidaan muuttaa 7,5 ml ja 12,5 ml välillä tarvittavan radioaktiivisuusmäärän tuottamiseksi valmisteen antohetkellä.

Fysikaaliset ominaisuudet

Lutetium-177:n fysikaalinen puoliintumisaika on 6,647 vrk. Se hajoaa stabiiliksi hafnium-177:ksi säteilemällä β-säteilyä maksimienergialla 0,498 MeV (79 %) ja fotonisäteilyä (γ) maksimienergialla 0,208 MeV (11 %) ja 0,113 MeV (6,4 %).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää enintään 0,312 mmol (7,1 mg) natriumia. Yksi injektiopullo sisältää enintään 88,75 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hiukan kellertävä liuos, pH: 4,5–7,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pluvicto yhdessä androgeenideprivaatiohoidon kanssa tai androgeenideprivaatiohoidon ja androgeenireseptorireitin estäjähoidon kanssa on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on edennyt PSMA (prostataspesifinen membraaniantigeeni) -positiivinen etäpesäkkeinen kastreatioresistentti eturauhassyöpä (mCRPC) ja jotka ovat saaneet androgeenireseptorireitin estäjähoidon ja taksaanipohjaista solunsalpaajahoidon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Tärkeät turvallisuusohjeet

Pluvicto-valmistetta saavat antaa vain radiofarmaseuttisten valmisteiden käsittelyyn valtuutetut henkilöt siihen tarkoitettussa hoitolaitoksessa (ks. kohta 6.6) ja sen jälkeen, kun asiaan perehtynyt lääkäri on arvioinut potilaan.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden (mukaan lukien Pluvicto) anto ja annon valvonta ovat sellaisten terveydenhuollon ammattilaisten vastuulla, joilla on radiofarmaseuttisten valmisteiden turvalliseen käyttöön ja käsittelyyn tarvittava koulutus ja kokemus ja joiden kokemuksen ja koulutuksen on hyväksynyt asianmukainen, radiofarmaseuttisten valmisteiden antolupia myöntävä valtion virasto.

Potilasvalinta

Hoitoon soveltuvat potilaat on tunnistettava PSMA:n kuvantamisella.

Annostus

Suosittelussa Pluvicto hoito-ohjelmassa annetaan 7 400 MBq:n annos laskimoon 6 viikon välein (\pm 1 viikko) yhteensä enintään 6 kertaa tai vähemmän, jos sairaus etenee tai esiintyy sietämätöntä toksisuutta.

Lääkkeellistä kastreatiota on jatkettava gonadotropiinia vapauttavan hormonin analogilla niillä potilailla, joita ei ole kirurgisesti kastroidu.

Hoidon seuranta

Ennen Pluvicto-hoidon aloitusta ja hoidon aikana on tehtävä laboratoriotutkimuksia. Annostusta voi olla tarpeen muuttaa tutkimustulosten perusteella (ks. taulukko 1).

- Hematologia (hemoglobiini, valkosoluarvo, absoluuttinen neutrofiiliarvo, verihiutalearvo)
- Munuaisten toiminta (seerumin kreatiniini, laskennallinen kreatiniinipuhdistuma)
- Maksan toiminta (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, alkalinen fosfataasi, seerumin albumiini, kokonaisbilirubiini).

Annosmuutokset hättävien vaikutusten yhteydessä

Hättävien vaikutusten yhteydessä suositellut Pluvicto-annosmuutokset esitetään taulukossa 1. Vaikeiden tai sietämättömien hättävien vaikutusten hoito voi edellyttää Pluvicto-hoidon tauottamista (annosvälin pidentäminen 4 viikolla: 6 viikosta enintään 10 viikkoon), annoksen pienentämistä tai hoidon pysyvää lopettamista. Jos Pluvicto-hoito viivästyy hättävien vaikutusten takia yli 4 viikkoa, hoito on lopetettava. Pluvicto-annosta voidaan kerran pienentää 20 %; tämän jälkeen annosta ei saa enää suurentaa. Jos potilaalla esiintyy muita hättävien vaikutuksia, jotka vaatisivat annoksen pienentämistä uudelleen, Pluvicto-hoito on lopetettava.

Taulukko 1 Suositellut Pluvicto-annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus	Vaikeusaste^a	Annosmuutokset
Suun kuivuus	Aste 3	Pluvicto-annosta pienennetään 20 %.
Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus	Aste ≥ 3 (ei vastetta lääketieteelliseen hoitoon)	Pluvicto tauotetaan, kunnes haitta lievittyy asteeseen 2 tai korjautuu lähtötasolle. Pluvicto-annosta pienennetään 20 %.
Anemia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, pansytopenia	Aste 2	Pluvicto tauotetaan, kunnes haitta lievittyy asteeseen 1 tai korjautuu lähtötasolle. Asianmukainen hoito tarpeen mukaan. Kasvutekijöiden käyttö on sallittua mutta lopetettava, kun haitta lievittyy asteeseen 1 tai korjautuu lähtötasolle. Tutkitaan rauta-, B ₁₂ - ja folaattiarvot ja määrätään ravintolisiä. Verivalmisteita voidaan antaa kliinisen tarpeen mukaan.
	Aste ≥ 3	Pluvicto tauotetaan, kunnes haitta lievittyy asteeseen 1 tai korjautuu lähtötasolle. Pluvicto-annosta pienennetään 20 %.
Munuaistoksisuus	Määritelmä: <ul style="list-style-type: none"> Vahvistettu seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen (aste ≥ 2) Vahvistettu kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min; lasketaan Cockcroft–Gaultin kaavalla ja todellisen kehon painon perusteella 	Pluvicto tauotetaan haitan lievittymiseen asti.
	Määritelmä: <ul style="list-style-type: none"> Vahvistettu seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen ≥ 40 % lähtötilanteesta ja <ul style="list-style-type: none"> Vahvistettu kreatiniinipuhdistuman pieneneminen > 40 % lähtötilanteesta; lasketaan Cockcroft–Gaultin kaavalla ja todellisen kehon painon perusteella 	Pluvicto tauotetaan, kunnes haitta lievittyy tai korjautuu lähtötasolle. Pluvicto-annosta pienennetään 20 %.
	Uusiutunut munuaistoksisuus (aste ≥ 3)	Pluvicto lopetetaan pysyvästi.
Selkäydinkompressio	Kaikki	Pluvicto tauotetaan, kunnes kompressio on hoidettu riittävästi ja neurologiset jälkitilat ja ECOG-toimintakykyluokka ovat stabiloituneet.
Kantavan luun murtuma	Kaikki	Pluvicto tauotetaan, kunnes murtuma on stabiloitunut/hoidettu riittävästi ja ECOG-toimintakykyluokka on stabiloitunut.
Uupumus	Aste ≥ 3	Pluvicto tauotetaan, kunnes haitta lievittyy asteeseen 2 tai lähtötasolle.
Elektrolyyttien tai aineenvaihdunnan poikkeavuudet	Aste ≥ 2	Pluvicto tauotetaan, kunnes haitta lievittyy asteeseen 1 tai lähtötasolle.

Haittavaikutus	Vaikeusaste^a	Annosmuutokset
Ei-hematologinen toksisuus (kliinisesti merkittävä, ei toisin mainittu)	Aste \geq 2	Pluvicto tauotetaan, kunnes haitta lievittyy asteeseen 1 tai lähtötasolle.
ASAT- tai ALAT-arvon suureneminen	ASAT tai ALAT $>$ 5 x ULN ilman maksametastaaseja	Pluvicto lopetetaan pysyvästi.
Lyhenteet: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ASAT, aspartaattiaminotransferaasi; ALAT, alaniiniaminotransferaasi; ULN, viitealueen yläraja. Vaikeusasteet perustuvat uusimpiin CTCAE-kriteereihin (Common Terminology Criteria for Adverse Events). ^a Samat kynnyksarvot koskevat myös Pluvicto-hoidon aloituksen yhteydessä mitattavia lähtöarvoja.		

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma \geq 50 ml/min Cockcroft–Gaultin kaavalla). Pluvicto-hoitoa ei suositella, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma $<$ 50 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, sillä Pluvicto-valmisteen turvallisuutta ja farmakokineettistä profiilia ei ole tutkittu näillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Pluvicto-valmistetta ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Pluvicto-valmistetta pediatrialle potilaille PSMA:ta ilmentävän eturauhassyövän hoitoon.

Antotapa

Pluvicto on käyttövalmis injektio-/infusioneste (liuos) vain yhtä käyttökertaa varten.

Anto-ohjeet

Suosittelut Pluvicto-annos voidaan antaa injektiona laskimoon kertakäyttöruiskulla, jossa on suojuksen (ruiskupumpun avulla tai ilman), infuusiona painovoimamenetelmällä (infuusiopumpun avulla tai ilman) tai infuusiona käyttämällä injektiopulloa (peristalttisen infuusiopumpun avulla).

Pienennetty Pluvicto-annos on annettava ruiskulla (ruiskupumpun avulla tai ilman) tai käyttämällä injektiopulloa (peristalttisen infuusiopumpun avulla). Pienennetyn Pluvicto-annoksen antoon ei suositella painovoimamenetelmää, sillä jos annosta ei ole muutettu ennen antoa, potilaan saaman Pluvicto-annoksen tilavuus voi olla väärä.

Yksinomaan Pluvicto-valmisteen antoon käytettävä laskimokanyyli on huuhdeltava ennen valmisteen antoa vähintään 10 ml:lla steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä, jotta varmistetaan kanyylin aukiolo ja minimoidaan ekstravasaatoriski. Ekstravasaatiotapaukset on hoidettava hoitolaitoksen ohjeiden mukaisesti. Potilasta on ohjeistettava huolehtimaan hyvästä nesteytyksestä ja virtsaamaan tiheästi ennen Pluvicto-valmisteen antoa ja annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 12 ohjeet valmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja antotavoista laskimoon.

Potilaan valmistelu, ks. kohta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yksilöllinen hyöty-riskiarvio

Kunkin potilaan kohdalla säteilyaltistus on oltava perusteltavissa todennäköisellä hyödyllä. Annettavan aktiivisuuden on oltava aina niin vähäistä kuin kohtuullisesti on mahdollista tavoitellun hoitovaikutuksen saavuttamiseksi.

Säteilyaltistukseen liittyvä riski

Pluvicto vaikuttaa osaltaan potilaan pitkän aikavälin kumulatiiviseen kokonaissäteilyaltistukseen, joka on yhteydessä suurentuneeseen syöpäriskiin.

Potilaaseen, hoitohenkilökuntaan ja potilaan kanssa samassa taloudessa asuviin henkilöihin kohdistuva säteilyaltistus on minimoitava Pluvicto-hoidon aikana ja hoidon jälkeen noudattamalla hoitolaitoksen asianmukaisia säteilyturvakäytäntöjä, hoitokäytäntöjä ja ohjeistusta, joka annetaan potilaalle kotona noudatettavien säteilysuojaustoimien osalta.

Potilaan valmistelu

Potilasta on muistutettava juomaan tavallista enemmän ja virtsaamaan mahdollisimman usein, jotta virtsarakkoon kohdistuva säteily määrä vähenee etenkin suuren radioaktiivisuuden hoitotoimien jälkeen (esim. radionuklidihoido).

Toimenpiteen jälkeen

Ennen potilaan kotiuttamista isotooppilääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen on selitettävä potilaalle, mitä säteilysuojaustoimia hänen on noudatettava muihin henkilöihin kohdistuvan säteilyaltistuksen minimoimiseksi.

Jokaisen Pluvicto-hoitokerran jälkeen voidaan kansallisten, paikallisten ja toimipaikkakohtaisten menettelyjen ja säädösten ohella huomioida seuraavat yleiset suositukset:

- Rajoita alle metrin etäisyydellä tapahtuvaa kanssakäymistä samassa taloudessa asuvien kanssa 2 vrk ajan ja lasten ja raskaana olevien naisten kanssa 7 vrk ajan.
- Pidättäydy seksistä 7 vrk ajan.
- Nuku erillään (eri huoneessa) samassa taloudessa asuvista 3 vrk ajan, lapsista 7 vrk ajan ja raskaana olevista 15 vrk ajan.

Myelosuppressio

VISION-tutkimuksessa myelosuppressiota, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, esiintyi useammin Pluvicto-hoitoa ja parasta standardihoitoa (best standard of care, BSoC) saaneilla kuin pelkkää BSoC-hoitoa saaneilla (ks. kohta 4.8).

Hematologisia laboratoriotutkimuksia, mukaan lukien hemoglobiini, valkosoluarvo, absoluuttinen neutrofiiliarvo ja verihiutalearvo, on tehtävä ennen Pluvicto-hoitoa ja sen aikana. Myelosuppression vaikeusasteen perusteella Pluvicto-annosta on pienennettävä tai hoito on tauotettava tai lopetettava pysyvästi ja potilasta on hoidettava kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Munuaistoksisuus

VISION-tutkimuksessa munuaistoksisuutta esiintyi useammin Pluvicto- ja BSoC-hoitoa saaneilla kuin pelkkää BSoC-hoitoa saaneilla (ks. kohta 4.8).

Ennen Pluvicto-hoitoa ja hoidon jälkeen potilasta on muistutettava juomaan tavallista enemmän ja virtsaamaan mahdollisimman usein etenkin suuren radioaktiivisuuden hoitotoimien jälkeen (esim. radionuklidihoido). Munuaisten toimintaa tutkivia laboratoriotestejä, mukaan lukien seerumin kreatiniini ja laskennallinen kreatiniinipuhdistuma, on tehtävä ennen Pluvicto-hoitoa ja hoidon aikana. Munuaistoksisuuden vaikeusasteen perusteella Pluvicto-annosta on pienennettävä tai hoito on tauotettava tai lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Valmisteen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkoin näillä potilailla, sillä säteilyaltistus saattaa olla tavanomaista suurempi.

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanialtistuksen (AUC) odotetaan suurenevan munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. kohta 5.2). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla haittojen riski voi olla suurentunut. Munuaisten toimintaa ja haittavaikutuksia on seurattava tiheään, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Pluvicto-hoitoa ei suositella, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus.

Hedelmällisyys

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin säteily saattaa aiheuttaa miesten sukupuolirauhasiin ja spermatogeneesiin liittyviä haittoja. Suositeltu kumulatiivinen Pluvicto-annos 44 400 MBq aiheuttaa säteilyn absorboitumisen kiveksiin annosarvoilla, joilla hedelmättömyyttä voi esiintyä. Perinnöllisyysneuvontaan hakeutuminen on suositeltavaa, jos potilas toivoo saavansa lapsia hoidon jälkeen. Miespotilaiden kanssa voidaan keskustella hoitoa edeltävästä sperman pakastuksesta (ks. kohta 4.6).

Ehkäisy miehillä

Miespotilaita ohjeistetaan olemaan siittämättä lasta ja käyttämään yhdynnässä kondomia Pluvicto-hoidon aikana ja vielä 14 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Eriyisvaroitukset

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 3,9 mmol (88,75 mg) natriumia per injektioampulli, joka vastaa 4,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Ympäristöriskejä koskevat varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehillä

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin säteily saattaa aiheuttaa spermatogeneesiin liittyviä haittoja, joten miespotilaita ohjeistetaan olemaan siittämättä lasta ja käyttämään yhdynnässä kondomia Pluvicto-hoidon aikana ja vielä 14 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Pluvicto ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille. Eläimillä ei ole tehty tutkimuksia lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin vaikutuksista naaraan lisääntymiskykyyn tai alkion- ja sikiönkehitykseen. Kaikki radiofarmaseuttiset valmisteet, myös Pluvicto, saattavat kuitenkin vahingoittaa sikiötä, jos valmistetta annetaan raskaana olevalle naiselle.

Imetys

Pluvicto ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille. Ei ole olemassa tietoja lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin erittymisestä ihmisen rintamaitoon tai vaikutuksista imetettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen tai maidoneritykseen.

Hedelmällisyys

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty tutkimuksia. Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin säteily saattaa aiheuttaa miesten sukupuolirauhasiin ja spermatogeneesiin liittyviä haittoja. Suositeltu kumulatiivinen Pluvicto-annos 44 400 MBq aiheuttaa säteilyn absorboitumisen kiveksiin annosarvoilla, joilla hedelmättömyyttä voi esiintyä. Perinnöllisyysneuvontaan hakeutuminen on suositeltavaa, jos potilas toivoo saavansa lapsia hoidon jälkeen. Miespotilaiden kanssa voidaan keskustella hoitoa edeltävästä sperman pakastuksesta (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pluvicto-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ellei toisin mainita, lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat VISION-tutkimukseen, jossa 529 potilasta sai vähintään yhden 7 400 MBq:n annoksen valmistetta (annosten mediaanimäärä oli viisi).

Yleisimmät haittavaikutukset olivat uupumus (43,1 %), suun kuivuus (39,3 %), pahoinvointi (35,3 %), anemia (31,8 %), ruokahalun heikkeneminen (21,2 %) ja ummetus (20,2 %). Yleisimmät asteen 3–4 haittavaikutukset olivat anemia (12,9 %), trombosytopenia (7,9 %), lymfopenia (7,8 %) ja uupumus (5,9 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset (taulukko 2) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset esitetään yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Lisäksi kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan jaotteluun (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 2 Haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli VISION-tutkimuksessa suurempi Pluvicto- ja BSoC-hoitoa saaneilla kuin pelkkää BSoC-hoitoa saaneilla^a

Elinjärjestelmäluokka Haittavaikutus	Yleisyysluokka	Kaikki asteet n (%)	Asteet 3–4^b n (%)
Veri ja imukudos			
Anemia	Hyvin yleinen	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombosytopenia	Hyvin yleinen	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenia ^c	Hyvin yleinen	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymfopenia	Hyvin yleinen	75 (14,2)	41 (7,8)
Pansytopenia ^d	Yleinen	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Hermosto			
Huimaus	Yleinen	44 (8,3)	5 (0,9)
Päänsärky	Yleinen	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgeusia ^e	Yleinen	37 (7,0)	0 (0,0)
Silmät			
Silmien kuivuus	Yleinen	16 (3,0)	0 (0,0)
Kuulo ja tasapainoelin			
Kiertohuimaus	Yleinen	11 (2,1)	0 (0,0)
Ruoansulatuselimistö			
Suun kuivuus ^f	Hyvin yleinen	208 (39,3)	0 (0,0)
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	187 (35,3)	7 (1,3)
Ummetus	Hyvin yleinen	107 (20,2)	6 (1,1)
Oksentelu ^g	Hyvin yleinen	101 (19,1)	5 (0,9)
Ripuli	Hyvin yleinen	100 (18,9)	4 (0,8)
Vatsakipu ^h	Hyvin yleinen	59 (11,2)	6 (1,1)
Munuaiset ja virtsatie			
Virtsatieinfektio ⁱ	Hyvin yleinen	61 (11,5)	20 (3,8)
Akuutti munuaisvaurio ^j	Yleinen	45 (8,5)	17 (3,2)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Uupumus	Hyvin yleinen	228 (43,1)	31 (5,9)
Ruokahalun heikkeneminen	Hyvin yleinen	112 (21,2)	10 (1,9)
Painon lasku	Hyvin yleinen	57 (10,8)	2 (0,4)
Perifeerinen ödeema ^k	Yleinen	52 (9,8)	2 (0,4)
Kuume	Yleinen	36 (6,8)	2 (0,4)
Lyhenne: BSoC, paras standardihoito.			
^a NCI CTCAE -kriteerit (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 5.0.			
^b Sisältää vain asteen 3–4 haittavaikutukset, poikkeuksena pansytopenia. Asteen 5 (kuolemaan johtanutta) pansytopeniaa ilmoitettiin 2 potilaalla, jotka saivat Pluvicto-hoitoa yhdessä BSoC-hoidon kanssa.			
^c Leukopenia sisältää leukopenian ja neutropenian.			
^d Pansytopenia sisältää pansytopenian ja bisytopenian.			
^e Dysgeusia sisältää dysgeusian ja makuhäiriöt.			
^f Suun kuivuus sisältää suun kuivuuden, syljenerityksen heikkenemisen ja kurkun kuivuuden.			
^g Oksentelu sisältää oksentelun ja yökkäilyä.			
^h Vatsakipu sisältää vatsakivun, ylävatsakivun, epämiellyttävän tunteen vatsassa, alavatsakivun, vatsan arkuuden ja ruoansulatuskanavan kivun.			
ⁱ Virtsatieinfektio sisältää virtsatieinfektion, kystiitin ja bakteerikystiitin.			
^j Akuutti munuaisvaurio sisältää veren kreatiniinipitoisuuden suurenemisen, akuutin munuaisvaurion, munuaisten vajaatoiminnan ja veren ureapitoisuuden suurenemisen.			
^k Perifeerinen ödeema sisältää perifeerisen ödeeman, nesteretention ja nesteylikuormituksen.			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Myelosuppressio

VISION-tutkimuksessa myelosuppressiota esiintyi useammin Pluvicto- ja BSoC-hoitoa saaneilla kuin pelkkää BSoC-hoitoa saaneilla (kaikki asteet / aste ≥ 3): anemia (31,8 % / 12,9 %) vs (13,2 % / 4,9 %); trombosytopenia (17,2 % / 7,9 %) vs (4,4 % / 1,0 %); leukopenia (12,5 % / 2,5 %) vs (2,0 % / 0,5 %); lymfopenia (14,2 % / 7,8 %) vs (3,9 % / 0,5 %); neutropenia (8,5 % / 3,4 %) vs (1,5 % / 0,5 %); pansytopenia (1,5 % / 1,1 %) vs (0 % / 0 %), mukaan lukien kaksi kuolemaan johtanutta pansytopeniatapahtumaa Pluvicto-hoitoa yhdessä BSoC-hoidon kanssa saaneilla; ja bisytopenia (0,2 % / 0,2 %) vs (0 % / 0 %).

Hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneita myelosuppressiohaittoja, joita esiintyi $\geq 0,5$ %:lla Pluvicto-hoitoa yhdessä BSoC-hoidon kanssa saaneista olivat anemia (2,8 %), trombosytopenia (2,8 %), leukopenia (1,3 %), neutropenia (0,8 %) ja pansytopenia (0,6 %). Hoidon tauottamiseen / annoksen pienentämiseen johtaneita myelosuppressiohaittoja, joita esiintyi $\geq 0,5$ %:lla Pluvicto-hoitoa yhdessä BSoC-hoidon kanssa saaneista olivat anemia (5,1 % / 1,3 %), trombosytopenia (3,6 % / 1,9 %), leukopenia (1,5 % / 0,6 %) ja neutropenia (0,8 % / 0,6 %).

Munuaistoksisuus

VISION-tutkimuksessa munuaistoksisuutta esiintyi useammin Pluvicto- ja BSoC-hoitoa saaneilla kuin pelkkää BSoC-hoitoa saaneilla (kaikki asteet / asteet 3–4): veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (5,3 % / 0,2 %) vs (2,4 % / 0,5 %); akuutti munuaisvaurio (3,6 % / 3,0 %) vs (3,9 % / 2,4 %); munuaisten vajaatoiminta (0,2 % / 0 %) vs (0 % / 0 %); ja veren ureapitoisuuden suureneminen (0,2 % / 0 %) vs (0 % / 0 %).

Hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneita munuaishaittoja, joita esiintyi $\geq 0,2$ %:lla Pluvicto-hoitoa yhdessä BSoC-hoidon kanssa saaneista olivat: veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (0,2 %). Hoidon tauottamiseen / annoksen pienentämiseen johtaneita munuaishaittoja, joita esiintyi $\geq 0,2$ %:lla Pluvicto-hoitoa yhdessä BSoC-hoidon kanssa saaneista olivat veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (0,2 % / 0,4 %) ja akuutti munuaisvaurio (0,2 % / 0 %).

Sekundaarisyöpä

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän kehittymiseen ja voi aiheuttaa perinnöllisiä poikkeavuuksia. Terapeuttisen altistuksen aiheuttama säteilyannos saattaa suurentaa syöpien ja mutaatioiden ilmaantuvuutta. Kaikissa tapauksissa on varmistettava, että säteilyn aiheuttamat riskit ovat pienempiä kuin itse taudin aiheuttama riski. Pluvicto lisää potilaan pitkäaikaista kokonaissäteilyaltistusta, jolla on yhteys syöpäriskin suurenemiseen (ks. kohta 4.4). Siksi radiofarmaseuttisten lääkevalmisteiden, kuten Pluvicton, kohdalla ei voida sulkea pois sekundaarisyöpäriskiä. VISION-tutkimuksen primaarianalyysin tietojenkeräyksen päättymispäivään 27.01.2021 mennessä oli Pluvicto-hoitoa yhdessä BSoC-hoidon kanssa saaneilla potilailla ilmoitettu levyepiteelisyöpätapauksia (4 potilaalla; 0,8 %) ja yksi tapaus kutakin (1 potilas; 0,2 %) seuraavaa syöpätyyppiä: tyvisolusyöpä, pahanlaatuinen melanooma, ihon levyepiteelisyöpä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jos potilas saa Pluvicto-valmisteesta yliannostuksen säteilyä, elimistöön absorboituvaa annosta on pyrittävä pienentämään mahdollisuuksien mukaan tehostamalla radionuklidin eliminaatiota elimistöstä tiheän virtsaamisen tai tehostetun diureesin ja tiheästi toistuvan virtsarakon tyhjentämisen avulla. Annetun efektiivisen annoksen arvioinnista voi olla hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Terapeuttiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, Muut terapeuttiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, ATC-koodi: V10XX05

Vaikutusmekanismi

Pluvicto-valmisteen aktiivinen osa on radionuklidi lutetium-177, joka on yhdistetty pienimolekyyliseen ligandiin. Se kohdistuu ja sitoutuu suurella affiniteetilla PSMA:han, joka on eturauhassyövässä (myös mCRPC-syövässä) yli-ilmentynyt kalvoproteiini. Pluvicto-valmisteen sitoutuessa PSMA:ta ilmentäviin syöpäsoluihin lutetium-177 säteilee terapeuttista β -säteilyä kohdesoluihin ja ympäröiviin soluihin ja indusoi DNA-vaurioita, jotka voivat johtaa solukuolemaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Leimaamattomalla vipivotiditetraksetaanilla ei ole farmakodynaamista aktiivisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

VISION

Pluvicto-valmisteen tehoa arvioitiin edennyttä, PSMA-positiivista mCRPC-syöpää sairastavilla potilailla VISION-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, avoin, vaiheen III monikeskustutkimus. Tutkimuksessa 831 aikuispotilasta (N = 831) satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Pluvicto-hoitoa 7 400 MBq 6 viikon välein (yhteensä enintään 6 annosta) yhdistettynä BSoC-hoitoon (N = 551) tai pelkkää BSoC-hoitoa (N = 280). Neljä Pluvicto-annosta saaneilla potilailla arvioitiin uudelleen vastetta koskevaa näyttöä, jäännöstaudin merkkejä ja valmisteen siedettävyyttä, minkä jälkeen heille voitiin antaa vielä kaksi lisäannosta lääkärin harkinnan mukaan.

Kastraatiostatuksen ylläpitämiseksi kaikilla potilailla jatkettiin gonadotropiinia vapauttavan hormonin analogihoitoa tai heille tehtiin bilateraalin orkiektomia. Tutkimukseen soveltuvien potilaiden oli täytettävä seuraavat kriteerit: edennyt, PSMA-positiivinen mCRPC, ECOG-toimintakykyluokka 0–2, vähintään yksi etäpesäkemutos tietokonetomografiassa, magneettikuvauksessa tai luustokartoituksessa ja riittävä munuaisten ja maksan toiminta sekä hematologinen toiminta.

Tutkimukseen soveltuvien potilaiden oli täytettävä myös seuraavat kriteerit: anamneesissa vähintään yksi androgeenireseptorireitin estäjähoito, kuten abirateroniasetaatti tai entsalutamidi ja 1–2 taksaanipohjaista solunsalpaajahoito-ohjelmaa (yhden hoito-ohjelman oli sisällettävä vähintään 2 taksaanihoitajaksoa). Jos anamneesissa oli vain yksi aikaisempi taksaanipohjainen solunsalpaajahoito-ohjelma ja potilas oli kieltäytynyt toisesta hoito-ohjelmasta tai se ei lääkärin mukaan soveltunut potilaalle, potilas katsottiin soveltuvaksi tutkimukseen. Tutkimukseen eivät soveltuneet potilaat, joilla oli epästabiileja oireisia keskushermostometastaaseja tai oireinen tai kliinisesti/radiologisesti todennettu lähestyvä selkäydinkompressio. Potilaille tehtiin gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET-kuvaus, jolla arvioitiin PSMA:n ilmentymistä syöpämuutoksissa keskitetysti tulkituin kriteerein. Soveltuvilla potilailla oli oltava PSMA-positiivinen mCRPC, eli vähintään yksi kasvainmuutos, johon kertyi gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidia enemmän kuin normaaliin maksaan. Potilas suljettiin pois tutkimuksesta, jos jossain lyhyellä akselilla kokokriteerit ylittäneessä muutoksessa (elimet ≥ 1 cm, imusolmukkeet $\geq 2,5$ cm, luusto [pehmytkudoskomponentti] ≥ 1 cm) kertymä oli vähäisempi tai samaa luokkaa kuin normaalissa maksassa.

Lääkärin harkinnan mukaan annettuja BSoC-hoitoja olivat seuraavat: tukihoido (kuten kivun hoito, nesteytys, verensiirto), ketokonatsoli, paikallisiin eturauhassyöpämuutoksiin kohdennettu sädehoito (mukaan lukien brakyterapia tai mikä tahansa ulkoinen sädehoito [mukaan lukien stereotaktinen kehon sädehoito ja palliatiivinen ulkoinen sädehoito]), luustoon kohdistettu lääkehoito (kuten tsoledronihappo, denosumabi ja mikä tahansa bisfosfonaatti), androgeenia vähentävät aineet (kuten gonadotropiinia vapauttavan hormonin analogit, mitkä tahansa kortikosteroidit ja 5-alfareduktaasit) ja androgeenireseptorireitin estäjät. BSoC-hoidoksi ei käynyt mikään seuraavista: tutkimusvaiheessa olevat lääkeaineet, sytotoksiset solunsalpaahoidot, immunoterapiat, muut systeemiset radioisotoopit ja puolikehon sädetys.

Potilaat jatkoivat satunnaistettua hoitoa, kunnes ilmeni näyttöä syövän etenemisestä (perusteena Prostate Cancer Working Group 3 [PCWG3] -työryhmän kriteereihin perustuva tutkijan arvio), sietämätön toksisuus, kielletyn hoidon käyttö, huono hoitomyöntyvyys, hoidon lopetus tai kliinisen hyödyn puute.

Ensisijaiset tehon päätetapahtumat olivat kokonaisuolosuolo (OS) ja radiologinen etenemättömyys (rPFS), joita arvioitiin sokkoutetusti, riippumattomasti ja keskitetysti (BICR-arviointi) PCWG3-kriteerein. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaisvasteprocentti (ORR) (BICR-arviointi RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] v1.1-kriteerein) ja aika ensimmäiseen oireiseen luustotapahtumaan (SSE), jonka määritelmänä oli ensimmäinen uusi oireinen patologinen luunmurtuma, selkäydinkompressio, kasvaimeen liittyvä ortopedinen kirurgia, luustokivun lievittämiseksi välttämätön sädehoito tai kuolema mistä tahansa syystä (ensin tapahtunut valittiin). Kasvainta arvioitiin radiologisesti (tehosteaineella toteutettu TT-kuvaus / magneettikuvaus ja luustokartoitus) 8 viikon välein (\pm 4 vrk) ensimmäisen annoksen jälkeen ensimmäisten 24 viikon ajan (riippumatta annosviivästyksistä) ja tämän jälkeen 12 viikon välein (\pm 4 vrk).

Hoitoryhmien väliset demografiset tiedot ja taudin lähtötilannetiedot olivat tasapainossa. Mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 40–94 vuotta); 86,8 % oli valkoihoisia, 6,6 % mustia/afroamerikkalaisia ja 2,4 % aasialaisia; 92,4 %:lla oli ECOG-toimintakykyluokka 0–1; 7,6 %:lla oli ECOG-toimintakykyluokka 2. Satunnaistaminen stratifioitiin seuraavien tekijöiden perusteella: lähtötilanteen laktaattidehydrogenaasipitoisuus ($LDH \leq 260$ IU/l vs > 260 IU/l), maksametastaasien esiintyminen (kyllä vs ei), ECOG-toimintakykyluokka (0 tai 1 vs 2), ja androgeenireseptorireitin estäjän käyttö BSoC-hoidon osana satunnaistamishetkellä (kyllä vs ei). Satunnaistamishetkellä kaikilla potilailla (100,0 %) oli anamneesissa vähintään yksi taksaanipohjainen solunsalpaajahoido-ohjelma ja 41,2 %:lla kaksi; 97,1 % potilaista oli saanut dosetakselia ja 38,0 % kabatsitakselia. Satunnaistamishetkellä 51,3 % potilaista oli saanut aiemmin yhtä androgeenireseptorireitin estäjää, 41,0 % potilaista kahta androgeenireseptorireitin estäjää ja 7,7 % kolmea tai useampaa androgeenireseptorireitin estäjää. Satunnaistetun hoitajakson aikana 52,6 % Pluvicto- ja BSoC-hoitoa saaneista potilaista ja 67,8 % pelkkää BSoC-hoitoa saaneista potilaista sai vähintään yhtä androgeenireseptorireitin estäjää.

VISION-tutkimuksen tehotulokset esitetään taulukossa 3 ja kuvissa 1 ja 2. OS- ja rPFS-tulosten lopulliset analyysit olivat tapahtumalähtöisiä. OS-analyysi tehtiin 530 kuoleman ja rPFS-analyysi 347 tapahtuman esiinnyttyä.

Taulukko 3 VISION-tutkimuksen tehotulokset

Tehoparametrit	Pluvicto + BSoC	BSoC
Ensisijaiset vaihtoehtoiset tehon päätetapahtumat		
Kokonaiselossaolo (OS)^a	N = 551	N = 280
Kuolemat, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
Mediaani, kk (95 % lv) ^b	15,3 (14,2–16,9)	11,3 (9,8–13,5)
Riskitiheyssuhde (95 % lv) ^c	0,62 (0,52–0,74)	
P-arvo ^d	< 0,001	
Radiologinen etenemättömyys (rPFS)^{e,f}	N = 385	N = 196
Tapahtumia (taudin eteneminen tai kuolema), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
Radiologinen eteneminen, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
Kuolemat, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
Mediaani, kk (99,2 % lv) ^b	8,7 (7,9–10,8)	3,4 (2,4–4,0)
Riskitiheyssuhde (99,2 % lv) ^c	0,40 (0,29–0,57)	
P-arvo ^d	< 0,001	
Toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Aika ensimmäiseen oireiseen luustotapahtumaan (SSE)^f	N = 385	N = 196
Tapahtumia (SSE tai kuolema), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
SSE, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
Kuolemat, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
Mediaani, kk (95 % lv) ^b	11,5 (10,3–13,2)	6,8 (5,2–8,5)
Riskitiheyssuhde (95 % lv) ^c	0,50 (0,40–0,62)	
P-arvo ^g	< 0,001	
Paras kokonaisvaste (BOR)		
Potilaat, joilla lähtötilanteessa arvioitavissa oleva tauti	N = 319	N = 120
Täydellinen vaste (CR), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
Osittainen vaste (PR), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
Kokonaisvasteprocentti (ORR)^{h,i}	95 (29,8 %)	2 (1,7 %)
P-arvo ^j	< 0,001	
Vasteen kesto (DOR)^h		
Mediaani, kk (95 % lv) ^b	9,8 (9,1–11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC: paras standardihoito; Lv: luottamusväli; NE: ei arvioitavissa; BICR: sokkoutettu, riippumaton keskitetty arviointi; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3 -työryhmä; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors -kriteerit.

^a Analysoitu lähtöryhmien mukaisten ryhmien perusteella (intent-to-treat, ITT) kaikilla satunnaistetuilla potilailla.

^b Perustuu Kaplan–Meier-estimaattiin.

^c Riskitiheyssuhde perustuu stratifioituun Coxin suhteellisten riskitiheyksien malliin. Riskitiheyssuhde < 1 suosii Pluvicto- ja BSoC-hoitoa.

^d Stratifioidun log-rank-testin yksitahoinen p-arvo.

^e BICR-arviointi PCWG3-kriteerein. Ensisijaisesta rPFS-analyysistä sensuroitiin potilaat, joilla oli jäänyt väliin vähintään 2 peräkkäistä kasvainarviointia juuri ennen taudin etenemistä tai kuolemaa. rPFS-tulokset olivat sensuroinnista riippumatta johdonmukaiset.

^f Analysoitu lähtöryhmien mukaisten ryhmien (intent-to-treat, ITT) perusteella kaikkien 5.3.2019 tai sen jälkeen satunnaistettujen potilaiden osalta, sillä tällöin BSoC-ryhmässä toteutettiin toimia varhaisen keskeyttämisen vähentämiseksi.

^g Stratifioidun log-rank-testin kaksitahoinen p-arvo.

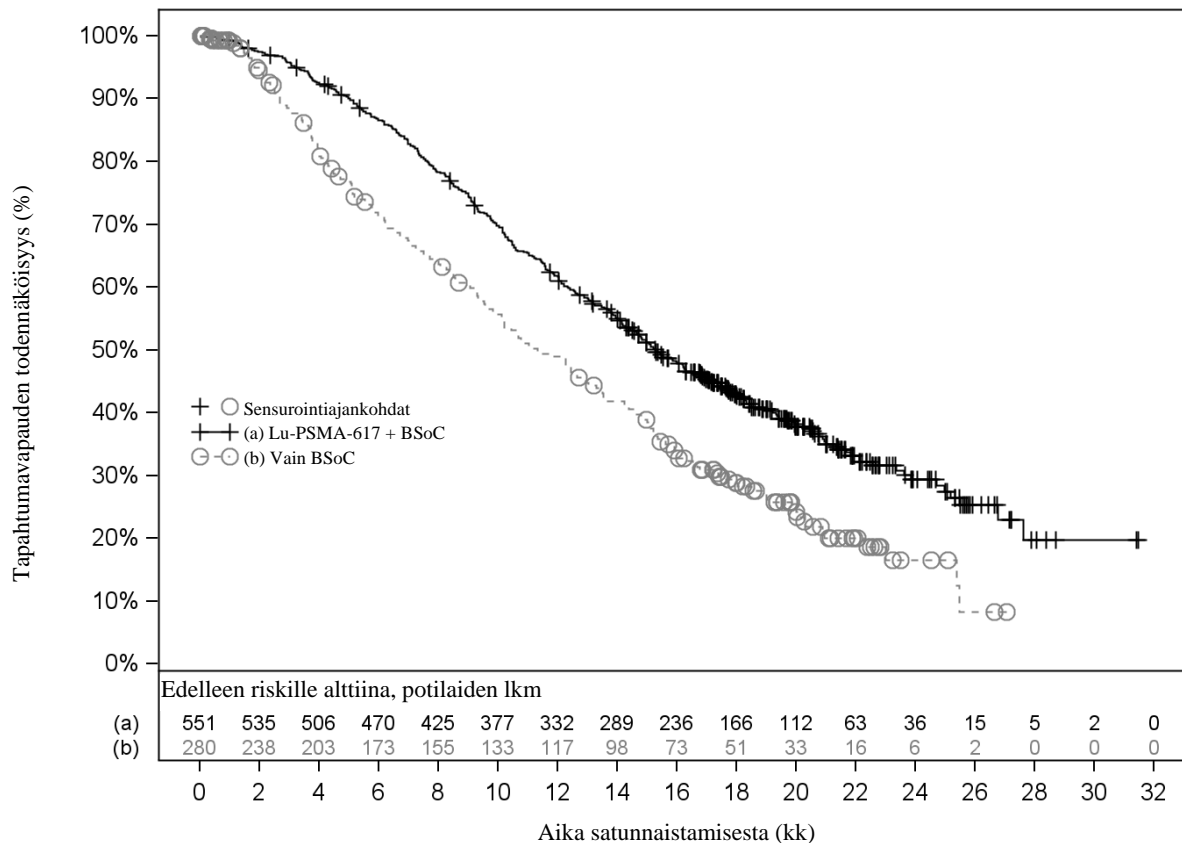
^h BICR-arviointi RECIST v1.1 -kriteerein.

ⁱ ORR: CR + PR. Vahvistetut CR- ja PR-vasteet.

^j Stratifioidun Waldin Khii-neliö-testin kaksitahoinen p-arvo.

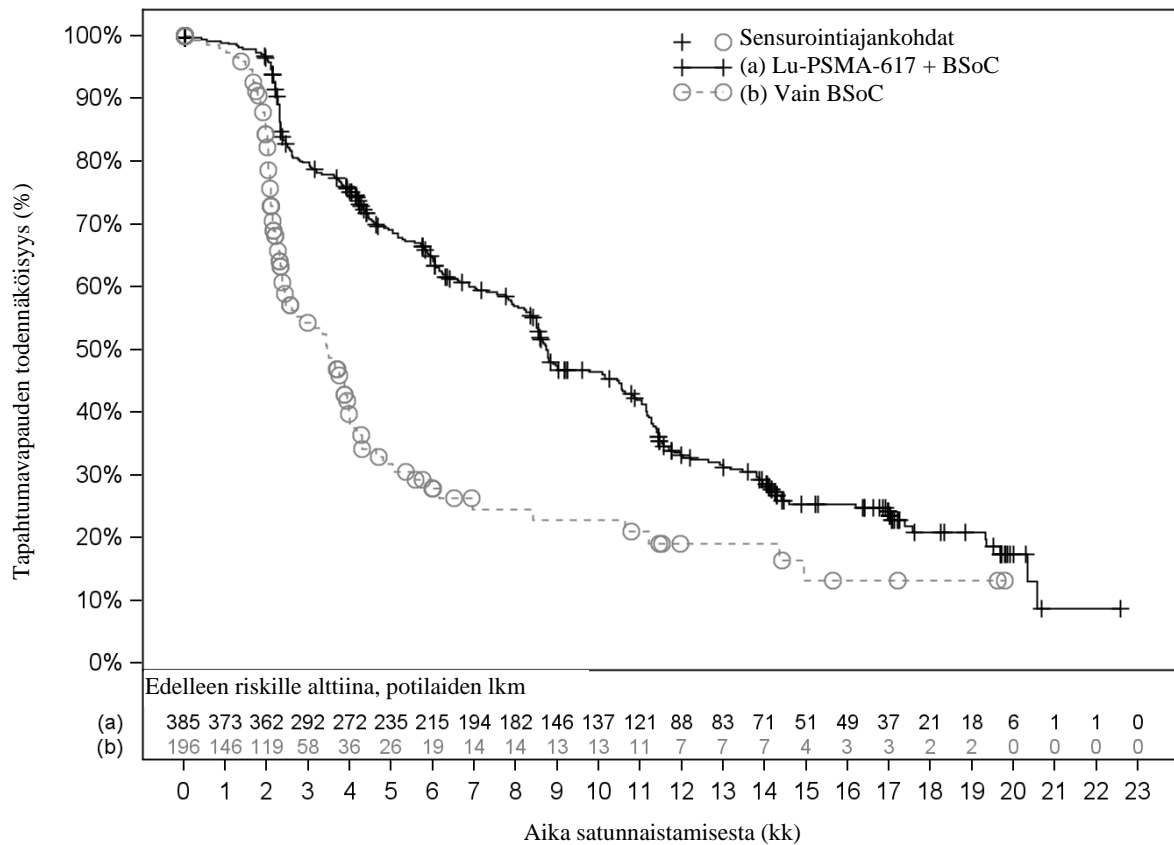
^k DOR-mediaani pelkkää BSoC-hoitoa saaneessa ryhmässä ei ollut luotettava, sillä vain yksi potilas kahdesta hoitoon vastanneesta koki RECIST v1.1 -kriteerien mukaisen radiologisen etenemisen tai kuoleman.

Kuva 1 Kaplan–Meier-kuvaaja kokonaiselossaolosta (OS) VISION-tutkimuksessa



Stratifioitu log-rank-testi ja stratifioitu Coxin malli, jossa käytettiin ositteita IRT-tekniikan (Interactive Response Technology) mukaisesti; määritelmänä LDH-arvo, maksametastaasien esiintyminen, ECOG-toimintakykyluokka ja androgeenireseptorireitin estäjän käyttö BSoC-hoitona satunnaistamishetkellä. n/N: Tapahtumien/potilaiden määrä hoitoryhmässä.

Kuva 2 Kaplan–Meier-kuvaaja BICR-arvioidusta radiologisesta etenemättömyydestä (rPFS) VISION-tutkimuksessa



Stratifioitu log-rank-testi ja stratifioitu Coxin malli, joissa käytettiin ositteita IRT-teknologian mukaisesti; määritelmänä LDH-arvo, maksametastaasien esiintyminen, ECOG-toimintakykyluokka ja androgeenireseptorireitin estäjän käyttö BSoC-hoitona satunnaistamishetkellä.
n/N: Tapahtumia/potilaita hoitoryhmässä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Pluvicto-valmisteen käytöstä PSMA:ta ilmentävän eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin farmakokinetiikkaa karakterisoitiin 30 potilaalla vaiheen III VISION-osatutkimuksessa.

Imeytyminen

Pluvicto annetaan laskimoon, ja sen biologinen hyötyosuus on välitön ja täydellinen.

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanialtistuksen (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala [AUC_{inf}]) geometrinen keskiarvo veressä on suositellulla annoksella 52,3 ng.h/ml (geometrinen variaatiokerroin, keskiarvo [CV] 31,4 %). Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin enimmäispitoisuuden (C_{max}) geometrinen keskiarvo veressä on 6,58 ng/ml (CV 43,5 %).

Jakautuminen

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin jakautumistilavuuden (V_z) geometrinen keskiarvo on 123 l (CV 78,1 %).

Leimaamaton vipivotiditetraksetaani ja ei-radioaktiivinen lutetium(¹⁷⁵Lu)vipivotiditetraksetaani sitoutuvat ihmisellä plasman proteiineihin 60–70-prosenttisesti.

Kertyminen elimiin

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin biojakautuvuuden perusteella suurimmat kertymät esiintyvät kyynelrauhasisissa, sylkirauhasisissa, munuaisissa, virtsarakon seinämässä, maksassa, ohutsuolessa ja paksusuolessa (vasemman- ja oikeanpuoleinen koolon).

Eliminaatio

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanin puhdistuman (CL) geometrinen keskiarvo on 2,04 l/h (CV 31,5 %).

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaani erittyy pääasiassa munuaisteitse.

Puoliintumisaika

Pluvicto eliminoituu biekspontiaalisesti, ja terminaalisen eliminaation puoliintumisajan (t_{1/2}) geometrinen keskiarvo on 41,6 tuntia (CV 68,8 %).

Biotransformaatio

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaani ei metaboloidu maksassa tai munuaisissa.

Lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuuden arviointi *in vitro*

CYP450-entsyymit

Vipivotiditetraksetaani ei ole CYP450-entsyymien substraatti. Se ei indusoi CYP450-entsyymejä 1A2, 2B6 tai 3A4, eikä estä CYP450-entsyymejä 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 tai 3A4/5 *in vitro*.

Kuljettajaproteiinit

Vipivotiditetraksetaani ei ole BCRP:n, P-gp:n, MATE1:n, MATE2-K:n, OAT1:n, OAT3:n tai OCT2:n substraatti, eikä BCRP:n, P-gp:n, BSEP:n, MATE1:n, MATE2-K:n, OAT1:n, OAT3:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n tai OCT2:n estäjä *in vitro*.

Erityisryhmät

Iän ja painon vaikutukset

Kliinisesti merkitseviä vaikutuksia lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaenin farmakokineettisiin parametreihin ei havaittu seuraavien kovariaattien osalta, joita arvioitiin 30 potilaalla vaiheen III VISION-osatutkimuksessa: ikä (mediaani: 67 vuotta; vaihteluväli 52–80 vuotta) ja kehon paino (mediaani: 88,8 kg; vaihteluväli 63,8–143,0 kg).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaani-altistus (AUC) oli 20 % suurempi verrattuna normaaliin munuaistoimintaan. Munuaisdosimetrian puoliintumisaika oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pidempi (51 tuntia) verrattuna normaaliin munuaistoimintaan (37 tuntia). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi olla suurempi riski haittavaikutuksille (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja kerta-altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu toksikologisia vaikutuksia rotilla ja minisioilla annettaessa niille ei-radioaktiivista formulaatiota, joka sisälsi leimaamatonta vipivotiditetraksetaania ja lutetium(¹⁷⁵Lu)vipivotiditetraksetaania, eikä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotilla annettaessa niille leimaamatonta vipivotiditetraksetaania.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaania koskevia mutageenisuustutkimuksia ja pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty; säteily kuitenkin on karsinogeenista ja mutageenista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etikkahappo
Natriumasetaatti
Gentisiinihappo
Natriumaskorbaatti
Dietyleenitriamiinipentaetikkahappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdissa 4.2 ja 12.

6.3 Kestoaika

120 tuntia (5 vrk) kalibrointiajankohdasta.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa ionisoivalta säteilyltä suojaamiseksi (lyijysuoja).

Radiofarmaseuttiset valmisteet on säilytettävä radioaktiivisia aineita koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas, väritön, tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja alumiinisinetillä.

Yksi injektiopullo sisältää liuosta 7,5–12,5 ml:n tilavuuden, mikä vastaa radioaktiivisuutta 7 400 MBq ± 10 % valmisteeseen antoajankohtana.

Injektiopullo on suljettu suojaavaan lyijysäiliöön.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleinen varoitus

Vain valtuutetut henkilöt saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa radiofarmaseuttisia valmisteita, ja käsittelyn on tapahduttava tähän tarkoitukseen varatuissa kliinisissä tiloissa. Valmisteiden vastaanotossa, säilytyksessä, käytössä, kuljetuksessa ja hävittämisessä on noudatettava toimivaltaisen viranomaisorganisaation antamia määräyksiä ja/tai asianmukaisia lupia.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden valmistuksessa on huomioitava sekä säteilyturvallisuus että farmaseuttiset laatuvaatimukset. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

Jos lyijysuojan tai injektiopullon eheys vaarantuu missä tahansa vaiheessa lääkevalmisteen valmistelua, valmistetta ei saa käyttää.

Valmistetta annettaessa on minimoitava lääkevalmisteen kontaminaatoriski ja antajaan kohdistuva säteilyriski. Riittävän säteilysuojauksen käyttö on pakollista.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden anto voi aiheuttaa ulkopuolisille henkilöille kontaminaatoriskin ulkoisen säteilyn tai eriteroiskeiden (esim. virtsa, oksennus) vuoksi. Tämän vuoksi on noudatettava kansallisten määräysten mukaisia säteilysuojaustoimenpiteitä.

Tämä lääkevalmiste todennäköisesti aiheuttaa suurimmalle osalle potilaista suhteellisen suuren säteilyannoksen. Pluvicto-valmisteen anto voi aiheuttaa merkittävän ympäristöriskin. Riski voi koskea hoitoa saavan potilaan lähipiiriä tai väestöä yleisesti riippuen potilaalle annetusta aktiivisuudesta. Potilaasta eliminoituvaa aktiivisuutta vastaan on suojauduttava kansallisen määräyksen mukaisin varotoimin kontaminaation välttämiseksi.

Lutetium-177:ä Pluvicto-valmistetta varten voidaan valmistaa käyttämällä kahta vakaata isotooppia (lutetium-176 tai ytterbium-176). Jos Lutetium-177 Pluvicto-valmistetta varten valmistetaan käyttämällä vakaata lutetium-176-isotooppia ("kantoaine lisätty"), on valmisteen hävittämiseen kiinnitettävä erityistä huomiota sen sisältämän pitkäikäisen (puoliintumisaika 160,4 vrk) metastabiilin lutetium-177 (^{177m}Lu) epäpuhtauden vuoksi. Lutetium-177 Pluvicto-valmistetta varten valmistetaan käyttämällä ytterbium-176:ta ("ei kantoainetta"), ellei erävapautustodistuksessa (batch release certificate) toisin mainita. Asianmukaisen jätteenkäsittelyn varmistamiseksi käyttäjän on ennen Pluvicto-valmisteen käyttöä tutustuttava mukana toimitettavaan erävapautustodistukseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1703/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9. joulukuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11. DOSIMETRIA

Tautiprosessin aikaansaamat patofysiologiset muutokset voivat merkittävästi vaikuttaa eri elinten säteilyannoksiin (mukaan lukien elimet, joihin hoito ei kohdistu). Tämä on otettava huomioon hyödynnettäessä oheisia tietoja.

Lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaania koskevaa dosimetriatietoa kerättiin 29 potilaalta vaiheen III VISION-osatutkimuksessa, jotta voitaisiin laskea eri elimissä ja koko elimistössä esiintyvän säteilyn dosimetriaa. Eri elimiin absorboituvan arvioidun annoksen keskiarvo ja keskihajonta Pluvicto-hoitoa saavilla aikuispotilailla esitetään taulukossa 4. Suurimmat elimiin absorboituvat annokset esiintyvät kyynelrauhasissa ja sylkirauhasissa.

Lutetium-177:n enimmäispenetraatio kudokseen on noin 2 mm ja keskipenetraatio 0,67 mm.

Taulukko 4 Arvioidut absorboituvat annokset Pluvicto-hoidossa VISION-osatutkimuksessa

Elin	Absorboituva annos aktiivisuus-yksikköä kohti (mGy/MBq) ^a (N = 29)		Laskennallinen absorboituva annos annettaessa 7 400 MBq (Gy) ^a		Laskennallinen absorboituva annos annettaessa 6 x 7 400 MBq (kumulatiivinen aktiivisuus 44 400 MBq) (Gy) ^a	
	Keskiarvo	Keski-hajonta	Keski-arvo	Keski-hajonta	Keski-arvo	Keski-hajonta
Lisämunuaiset	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Aivot	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Silmät	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Sappirakon seinämä	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Sydämen seinämä	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Munuaiset	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Kyynelrauhaset	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Vasemmanpuoleinen koolon	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Maksa	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Keuhkot	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Ruokatorvi	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Osteogeeniset solut	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Haima	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Eturauhanen	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Punainen luuydin	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Peräsuoli	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Oikeanpuoleinen koolon	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Sylkirauhaset	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Ohutsuoli	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Perna	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Mahalaukun seinämä	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Kivekset	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Kateenkorva	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Kilpirauhanen	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Koko elimistö	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Virtsarakon seinämä	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Efektiivinen annos ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv

^a Arviot absorboituvista annoksista johdettiin OLINDA v2.2 -ohjelmistoa käyttäen. Arvot on laskettu täydellä tarkkuudella dosimetria-arvioiden perusteella ja pyöristetty asianmukaisesti.

^b Johdettu ICRP Publication 103 -julkaisun mukaisesti.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Asianmukaisen jätteenkäsittelyn varmistamiseksi käyttäjän on ennen Pluvicto-valmisteen käyttöä tutustuttava mukana toimitettavaan erävapautustodistukseen (ks. kohta 6.6).

Valmiste vedetään injektiopullosta ruiskuun aseptisesti. Injektiopullon saa avata vasta kun tulppa on desinfioitu. Liuos vedetään injektiopullosta tulpan läpi kerta-annosruiskulla, johon on liitetty sopiva suojuus ja kertakäyttöinen, steriili neula. Myös hyväksyttyä automaattista antolaitetta voidaan käyttää.

Valmisteluohjeet

- Käytä aseptista tekniikkaa ja säteilysuojausta Pluvicto-valmisteen käsittelyssä ja annossa. Tarvittaessa voidaan käyttää pihtejä säteilyaltistuksen minimoimiseksi.
- Tarkasta injektiopullon sisältö silmämääräisesti suojaavan lasin takaa hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Hävitä injektiopullo jos hiukkasia ja/tai värimuutoksia esiintyy.
- Älä injisoi Pluvicto-liuosta suoraan toiseen laskimonsisäisesti annettavaan liuokseen.
- Vahvista potilaalle annettava radioaktiivisuusmäärä asianmukaisesti kalibroidulla annoskalibraattorilla ennen Pluvicto-valmisteen antoa ja annon jälkeen.

Antotavat laskimoon

Ohjeet antoon ruiskulla (ruiskupumpun avulla tai ilman)

- Desinfioi injektiopullon tulppa, vedä tarvittavan radioaktiivisuuden mukainen tilavuus Pluvicto-liuosta kertakäyttöruiskuun, jossa on suojuus ja johon on liitetty steriili kertakäyttöneula.
- Anna Pluvicto potilaalle hitaana injektiona laskimoon noin 1–10 minuutin kuluessa (joko ruiskupumpulla tai manuaalisesti ilman ruiskupumppua) laskimokanyylin kautta, joka on esitötetty steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä ja jota käytetään ainoastaan Pluvicto-valmisteen antoon potilaalle.
- Kun tarvittava Pluvicto-radioaktiivisuusannos on annettu, huuhtelee laskimokanyyli antamalla sen kautta potilaalle vähintään 10 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Ohjeet antoon painovoimamenetelmällä (infuusiopumpun avulla tai ilman)

- Työnnä Pluvicto-injektiopulloon 2,5 cm, 20 G neula (lyhyt neula) ja yhdistä injektiopullo kanyyliin kautta steriiliin 500 ml:n 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteeseen (käytetään Pluvicto-liuoksen kuljettamiseen infuusion aikana). Varmista, ettei lyhyt neula kosketa injektiopullossa olevaa Pluvicto-liuosta. Älä liitä lyhyttä neulaa suoraan potilaaseen. Älä anna steriiliin 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteen virrata Pluvicto-injektiopulloon ennen Pluvicto-infuusion aloitusta. Älä myöskään injisoi Pluvicto-liuosta suoraan steriiliin 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteeseen.
- Työnnä Pluvicto-injektiopulloon toinen, 9 cm, 18 G neula (pitkä neula). Varmista, että pitkä neula on tiiviisti kiinni Pluvicto-injektiopullon pohjassa koko infuusion ajan. Yhdistä pitkä neula potilaan laskimokanyyliin, joka on esitötetty steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä ja jota käytetään ainoastaan Pluvicto-infuusion antoon potilaalle.
- Käytä letkunpuristinta tai infuusiopumppua säätämään steriiliin 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteen virtausta lyhyen neulan kautta Pluvicto-injektiopulloon (steriili 9 mg/ml [0,9 %] NaCl-injektioneste virtaa injektiopulloon lyhyen neulan kautta ja kuljettaa injektiopullossa olevan Pluvicto-liuoksen potilaalle laskimokanyyliin yhdistetyn pitkän neulan kautta noin 30 minuutissa).
- Varmista, että Pluvicto-injektiopullossa olevan liuoksen määrä pysyy samana koko infuusion ajan.
- Kun radioaktiivisuuden taso on pysynyt vakaana vähintään viiden minuutin ajan, irrota pitkään neulaan yhdistetty letku injektiopullosta ja sulje NaCl-letku kiinni puristimella.
- Huuhtelee laskimokanyyli infuusion jälkeen antamalla sen kautta potilaalle vähintään 10 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Ohjeet antoon käyttämällä injektiopulloa (peristalttisen infuusiopumpun avulla)

- Työnnä Pluvicto-injektiopulloon 2,5 cm, 20 G neula (lyhyt ilmausneula). Varmista, ettei lyhyt neula kosketa injektiopullossa olevaa Pluvicto-liuosta. Älä liitä lyhyttä neulaa suoraan potilaaseen äläkä peristalttiseen infuusiopumppuun.
- Työnnä Pluvicto-injektiopulloon toinen, 9 cm, 18 G neula (pitkä neula). Varmista, että pitkä neula on tiiviisti kiinni Pluvicto-injektiopullon pohjassa koko infuusion ajan. Yhdistä pitkä neula ja steriili 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioneste asianmukaisilla letkuilla kolmitiehanaan.
- Yhdistä kolmitiehanan porttiin peristalttisen infuusiopumpun sisäänmenopuoleen liitetty letku pumpun valmistajan ohjeiden mukaisesti.
- Esitäytä linja avaamalla kolmitiehana ja pumppaamalla Pluvicto-liuosta letkuun, kunnes se saavuttaa kolmitiehanan ulosmenoaukon.
- Esitäytä potilaaseen yhdistettävä laskimokanyylijärjestelmä avaamalla kolmitiehana steriilin 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteen suuntaan ja pumppaamalla järjestelmään steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä, kunnes se poistuu järjestelmän ulosmenoaukosta.
- Yhdistä esitäytetty laskimokanyylijärjestelmä potilaaseen ja käännä kolmitiehana auki peristalttisen infuusiopumpun Pluvicto-liuoksen suuntaan.
- Infusoi haluttuun radioaktiivisuuteen tarvittava tilavuus Pluvicto-liuosta suunnilleen nopeudella 25 ml/h.
- Kun haluttu radioaktiivisuusannos on annettu, pysäytä peristalttinen infuusiopumppu ja käännä kolmitiehanaa niin, että se on auki peristalttisen pumpun steriilin 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteen suuntaan. Käynnistä peristalttinen infuusiopumppu uudelleen ja huuhtelee laskimokanyyli antamalla sen kautta potilaalle vähintään 10 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Laadunvalvonta

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä vahingoittumisen ja kontaminaation varalta. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkas eikä siinä ole näkyviä hiukkasia. Liuoksen silmämääräisen tarkastuksen on tapahduttava säteilyltä suojaavan lasin takana. Injektiopulloa ei saa avata.

Jos lyijysuojan tai injektiopullon eheys vaarantuu missä tahansa vaiheessa lääkevalmisteen valmistelua, valmistetta ei saa käyttää.

Injektiopullon radioaktiivisuusmäärä on mitattava asianmukaisella radioaktiivisuuden kalibraatiojärjestelmällä ennen valmisteen antoa, jotta varmistetaan, että potilaalle annettava radioaktiivisuuden todellinen määrä antohetkellä vastaa suunniteltua määrää.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Advanced Accelerator Applications (Italia) 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
Espanja

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Pluvicto-valmisteen markkinoille tuontia kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa potilasoppaan sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Potilasoppaan tavoitteena on pienentää tahattoman säteilyaltistuksen riskiä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Pluvictoa markkinoidaan, että potilasopas on potilaiden saatavilla.

Pluvicto-potilasopas sisältää seuraavat tärkeät osiot:

- Mitä Pluvicto on ja miten se vaikuttaa
- Seuraaviin riskeihin liittyvät ohjeistukset:
 - Nesteytys
 - Läheiset ihmiskontaktit
 - Hoidossa avustajat
 - Seksi ja ehkäisy
 - WC:n käyttö
 - Suihku ja pyykkihuolto
 - Jätteiden hävittäminen

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SUOJAAVA LYIJYSÄILIÖ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektio-/infuusioneste, liuos
lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 1 000 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaania kalibrointiajankohtana.
Volumetrinen aktiivisuus kalibrointiajankohtana: 1 000 MBq/ml - {PP/KK/VVVV tt:mm UTC}

3. LUETTELO APUAINEISTA

Etikkahappo, natriumasettaatti, gentisiinihappo, natriumaskorbaatti, dietyleenitriamiinipentaetikkahappo, injektioesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos

1 kerta-annosinjektiopullo

Injektiopullon nro: {X}

Tilavuus: {Y} ml

Aktiivisuus antohetkellä: {Z} MBq - {PP/KK/VVVV tt:mm UTC}

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN



8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {PP/KK/VVVV tt:mm UTC}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa ionisoivalta säteilyltä suojaamiseksi (lyijysuoja).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1703/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektio-/infuusioneste, liuos
lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaani
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Kerta-annosinjektiopullo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {PP/KK/VVVV tt:mm UTC}

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Injektiopullon nro: {X}
Tilavuus: {Y} ml
Volumetrinen aktiivisuus kalibrointiajankohtana: 1 000 MBq/ml - {PP/KK/VVVV tt:mm UTC}
Aktiivisuus antohetkellä: {Z} MBq - {PP/KK/VVVV tt:mm UTC}

6. MUUTA



Valmistaja

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
España

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Pluvicto 1 000 MBq/ml injektio-/infuusioneste, liuos lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny isotooppilääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Pluvicto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Pluvicto-valmistetta käytetään
3. Miten Pluvicto-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pluvicto-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pluvicto on ja mihin sitä käytetään

Mitä Pluvicto on

Pluvicto sisältää lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaania. Pluvicto on radiofarmaseuttinen vain hoitokäyttöön tarkoitettu valmiste.

Mihin Pluvicto-valmistetta käytetään

Pluvicto on tarkoitettu aikuisten etenevän kastroaioresistentin eturauhassyövän hoitoon, kun syöpä on levinnyt muualle elimistöön (eli on etäpesäkkeinen) ja sitä on hoidettu jo muilla syöpähoidoilla. Kastroaioresistentti eturauhassyöpä on sellainen syöpä eturauhasessa (miehen lisääntymiselimistöön kuuluva rauhanen), johon miessukupuolihormoneja vähentävä hoito ei tehoa. Pluvicto on tarkoitettu sellaisiin tapauksiin, joissa eturauhassyöpäsolujen pinnalla on prostataspesifinen membraaniantigeeni (PSMA) -nimistä proteiinia.

Miten Pluvicto vaikuttaa

Pluvicto sitoutuu eturauhassyöpäsolujen pinnalla olevaan PSMA-proteiiniin. Sitoutumisen jälkeen Pluvicton sisältämä radioaktiivinen aine lutetium-177 säteilee ja saa siten aikaan eturauhassyöpäsolujen kuoleman.

Lääkäri tekee kokeita varmistaakseen, esiintyykö syöpäsolujen pinnalla PSMA:ta. Jos PSMA:ta havaitaan, on todennäköisempää, että syöpä reagoi Pluvicto-hoitoon.

Pluvicto-valmisteen käyttö altistaa radioaktiivisuudelle. Lääkärisi ja isotooppilääkärisi ovat tulleet siihen tulokseen, että tämän radioaktiivista lääkettä hyödyntävän toimenpiteen hoidollinen hyöty ylittää säteilyn aiheuttaman riskin.

Jos sinulla on kysyttävää Pluvicto-valmisteen vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny isotooppilääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Pluvicto-valmistetta käytetään

Noudata tarkasti kaikkia isotooppilääkärin ohjeita. Ne saattavat erota tässä pakkausselosteessa kerrottavista yleisohjeista.

Pluvicto-valmistetta ei saa käyttää

- jos olet allerginen lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Jos jokin seuraavista koskee sinua, kerro asiasta isotooppilääkärille ennen Pluvicto-valmisteen saamista:

- jos sinulla on matalat tiettyjen veren solujen arvot (punasolut, valkosolut, neutrofiilit, verihiutaleet).
- jos sinulla on tai on ollut väsymystä, heikotusta, kalpeutta, hengenahdistusta, tavallista helpommin esiintyvää verenvuotoa tai mustelmanmuodostusta tai tavallista kauemmin jatkuvaa verenvuotoa tai usein toistuvia infektioita, joihin liittyy merkkejä kuten kuume, vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat (mahdollisia luuydinlaman merkkejä [tila, jossa luuydin ei pysty tuottamaan riittävästi verisoluja]).
- jos sinulla on tai on ollut munuaisvaivoja.
- jos sinulla on tai on ollut mikä tahansa muu syöpä tai olet saanut muuta syöpähoitoa, sillä Pluvicto vaikuttaa osaltaan pitkän aikavälin kumulatiiviseen säteilyaltistukseesi.

Ennen Pluvicto-valmisteen antoa

- Juo paljon vettä, jotta kehosi pysyy nesteytettynä ja jotta virtsaisit mahdollisimman tiheään ensimmäisinä valmisteen annon jälkeisinä tunteina.

Lapset ja nuoret

Tämän lääkkeen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu. Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä tästä ikäryhmästä ei ole tietoja.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Pluvicto-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille.

Ennen kuin saat Pluvicto-hoitoa, kerro isotooppilääkärille, jos olet seksuaalisesti aktiivinen, sillä kaikki radioaktiiviset lääkkeet, myös Pluvicto, saattavat vaurioittaa sikiötä.

Hedelmällisyys

Pluvicto voi aiheuttaa hedelmättömyyttä. Kysy isotooppilääkäriltä, miten tämä voi vaikuttaa sinuun, etenkin jos suunnittelet tulevaisuudessa hankkivasi lapsia. Voit kysyä neuvoa sperman talteenotosta ennen hoidon alkua.

Ehkäisy miehillä

- Vältä seksuaalista aktiivisuutta 7 päivän ajan Pluvicto-hoidon antamisen jälkeen.
- Et saa siittää lasta ja sinun on käytettävä yhdynnässä kondomia Pluvicto-hoidon koko keston ajan ja vielä 14 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.
- Kerro isotooppilääkärille viipymättä, jos siität lapsen milloin tahansa tämän aikajakson kuluessa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Pluvicto ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Pluvicto sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 88,75 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektioipullo. Tämä vastaa 4,4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Pluvicto-valmistetta käytetään

Radiofarmaseuttisten valmisteiden käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä säätelevät tiukat lait. Pluvicto-valmistetta käytetään vain erikseen valvotuilla alueilla. Tätä radiofarmaseuttista valmistetta käsittelevät ja antavat vain henkilöt, joilla on sen turvalliseen käyttöön tarvittava koulutus ja pätevyys. He huolehtivat radiofarmaseuttisen valmisteen turvallisesta käytöstä erityisen tarkasti ja kertovat sinulle, miten he toimivat.

Kuinka paljon Pluvicto-valmistetta annetaan

Pluvicto-hoidossa suositeltu annos on 7 400 MBq (MBq eli megabecquerel on radioaktiivisuutta kuvaava yksikkö), mikä annetaan noin 6 viikon välein ja yhteensä enintään 6 annosta.

Pluvicto-valmisteen anto ja toimenpiteen toteutus

Pluvicto annetaan suoraan laskimoon.

Toimenpiteen kesto

Isotooppilääkäri kertoo, miten kauan toimenpide yleensä kestää.

Jos sinulla on kysyttävää Pluvicto-hoidon kestosta, käänny isotooppilääkäriin puoleen.

Hoidon seuranta

Isotooppilääkäri määrää sinulle verikokeita ennen hoitoa ja hoidon aikana, jotta voitiasi voidaan seurata ja mahdolliset haittavaikutukset havaita mahdollisimman varhain. Tulosten perusteella isotooppilääkäri saattaa tarvittaessa siirtää tai muuttaa Pluvicto-hoitoa tai lopettaa sen pysyvästi.

Pluvicto-valmisteen annon jälkeen

- Juo paljon vettä kahden päivän ajan, jotta kehosi pysyy nesteytettynä ja virtsaa niin usein kuin mahdollista, jotta radioaktiivinen lääkevalmiste poistuu elimistöstäsi.

Koska tämä lääke on radioaktiivinen, sinun on noudatettava jäljempänä kuvattuja ohjeita (ellei isotooppilääkäri neuvo toisin), jotta muut henkilöt saavat mahdollisimman vähän säteilyaltistusta.

Kanssakäyminen samassa taloudessa asuvien sekä lasten ja/tai raskaana olevien naisten kanssa

- Rajoita alle metrin etäisyydellä tapahtuvaa kanssakäymistä:
 - samassa taloudessa asuvien kanssa 2 vrk ajan
 - lasten ja raskaana olevien naisten kanssa 7 vrk ajan
- Nuku erillään (eri huoneessa):
 - samassa taloudessa asuvista 3 vrk ajan
 - lapsista 7 vrk ajan
 - raskaana olevista 15 vrk ajan
- Pidättäydy seksistä 7 vrk ajan
- Älä siitä lasta Pluvicto-hoidon aikana äläkä 14 viikon aikana viimeisen annoksen jälkeen. Käytä yhdynnässä kondomia tänä aikana.

WC:n käyttö

Noudata erityisiä varotoimia lääkkeen annon jälkeisten 2 päivän aikana:

- Käytä WC:tä istualtaan.
- Käytä jokaisella WC-käynnillä WC-paperia.
- Pese kädet jokaisen WC-käynnin jälkeen huolellisesti.
- Vedä WC:stä alas kaikki käyttämäsi paperipyyhkeet ja/tai WC-paperi heti käytön jälkeen.
- Vedä WC:stä alas kaikki paperinenäliinat tai muut tarvikkeet, jotka sisältävät elimistön eritettä, kuten verta, virtsaa tai ulostetta. Tarvikkeet, joita ei voida vetää alas WC:stä, kuten siteet, on hävitettävä erillisessä muovisessa roskapussissa (kohdan ”Jätteiden hävittämissuositukset” mukaisesti).
- Jos käytössä on erityisiä lääkintävälineitä, joissa voi olla elimistön eritteitä (esim. katetrit, kolostomiapussit, alusastiat, vesisuuttimet), ne on tyhjennettävä välittömästi WC-pönttöön ja puhdistettava sen jälkeen.

Suihku ja pyykki

- Käy suihkussa joka päivä ainakin 7 vrk ajan lääkkeen annon jälkeen.
- Pese alusvaatteesi, pyjamasi, lakanasi ja kaikki hikeä, verta tai virtsaa sisältävät vaatteet erillään muiden taloudessa asuvien perheenjäsenten pyykistä normaalin pesuohjelman mukaisesti. Sinun ei tarvitse käyttää valkaisuainetta eikä ylimääräisiä huuhteluita.

Potilasta hoitavat avustajat

2-3 vrk ajan lääkkeen annon jälkeen:

- Sänkyyn rajoittuneilla henkilöillä tai liikuntarajoitteisilla henkilöillä on hyvä olla avustaja. On suositeltavaa, että avustaessaan kylpyhuoneessa avustaja käyttää kertakäyttökäsineitä.
- Jos avustaja siivoaa oksennusta, verta, virtsaa tai ulostetta, hänen on käytettävä muovikäsineitä. Käsineet on hävitettävä erillisessä muovisessa roskapussissa (kohdan ”Jätteiden hävittämissuositukset” mukaisesti).

Jätteiden hävittämissuositukset

- Kaikki pois heitettävät tarvikkeet on hävitettävä erillisessä muovisessa roskapussissa, jota käytetään vain tähän tarkoitukseen.
- Pidä muoviset roskapussit erillään muista talousjätteistä ja poissa lasten ja eläinten ulottuvilta.
- Sairaalan henkilökunnan edustaja kertoo sinulle, miten ja milloin näistä roskapusseista hankkiudutaan eroon.

Sairaala- ja päivystyksellinen hoito

- Jos jostain syystä tarvitset päivystyksellistä hoitoa tai joudut yllättäen sairaalaan ensimmäisten 7 vrk kuluessa lääkkeen annon jälkeen, sinun on kerrottava hoitohenkilöstölle radioaktiivisen hoitosi nimi, päivämäärä ja annos.

Muut varotoimet

- Isotooppilääkäri kertoo sinulle, onko lääkkeen saamisen jälkeen ryhdyttävä muihin erityisiin varotoimiin. Ota yhteyttä isotooppilääkäriin, jos sinulla on kysyttävää.

Jos sinulle annetaan enemmän Pluvicto-valmistetta kuin pitäisi

Yliannostus on epätodennäköinen, koska toimenpidettä tarkasti valvova isotooppilääkäri on yksityiskohtaisesti tarkastanut saamasi Pluvicto-annokset. Yliannostustapauksessa saat kuitenkin asianmukaista hoitoa.

Jos unohdat Pluvicto-hoitokäynnin

Jos Pluvicto-annoksen saamiseksi tarkoitettu käynti jää väliin, ota yhteys isotooppilääkäriin mahdollisimman pian ja sovi uusi käynti.

Jos sinulla on kysymyksiä Pluvicto-valmisteen käytöstä, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääkäriin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Ota heti yhteys isotooppilääkäriin, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- väsymys, heikotus, kalpeus tai hengenahdistus (mahdollisia merkkejä punasolujen vähydestä [*anemia*])
- tavallista helpommin esiintyvä verenvuoto tai mustelmanmuodostus tai verenvuodon jatkuminen tavallista kauemmin (mahdollisia merkkejä verihiutaleiden vähydestä [*trombosytopenia*])
- usein toistuvat infektiot, joihin liittyy oireita kuten kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat (mahdollisia merkkejä valkosolujen vähydestä [*leukopenia, lymfopenia*]).

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- virtsaamiskertojen harveneminen tai virtsamäärän selkeä väheneminen (mahdollinen merkki munuaisvauriosta [*akuutti munuaisvaurio*])
- väsymys, heikotus, kalpeus, hengenahdistus, tavallista helpommin esiintyvä verenvuoto tai mustelmanmuodostus tai verenvuodon jatkuminen tavallista kauemmin tai usein toistuvat infektiot, joihin liittyy merkkejä kuten kuume, vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat (mahdollisia merkkejä verisolujen vähydestä [*pansytopenia*]).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia luetellaan jäljempänä. Jos nämä haittavaikutukset vaikeutuvat, kerro asiasta isotooppilääkärille.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- väsymys (*uupumus*)
- suun kuivuus
- pahoinvointi
- ruokahaluttomuus
- suolen toiminnan muutokset (ummetus tai ripuli)
- oksentelu
- usein toistuva virtsaaminen, johon liittyy kipua tai polttavaa tunnetta (*virsatieinfektio*)
- vatsakipu
- painon lasku.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus (*ääreisosien turvotus*)
- huimaus
- päänsärky
- makuaistin häiriöt (*dysgeusia*)
- kuume
- silmien kuivuus
- huimaus, johon liittyy pyöriävä tunne (*kiertohuimaus*).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä isotooppilääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Pluvicto-valmisteen säilyttäminen

Sinun ei tarvitse säilyttää tätä lääkettä. Asiantuntija vastaa lääkkeen säilyttämisestä asianmukaisissa tiloissa. Radiofarmaseuttiset valmisteet säilytetään radioaktiivisia aineita koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain asiantuntijalle.

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Ei saa jäätyä.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa ionisoivalta säteilyltä suojaamiseksi (lyijysuoja).
- Älä käytä Pluvicto-valmistetta lyijysuojan ja injektiopullon etiketeissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ja kellonajan jälkeen (EXP).
- Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pluvicto sisältää

- Vaikuttava aine on lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaani. Yksi millilitra liuosta sisältää 1 000 MBq lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaania kalibrointiajankohtana.
- Muut aineet ovat etikkahappo, natriumasettaatti, gentisiinihappo, natriumaskorbaatti, dietyleenitriamiinipentaetikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, ”Pluvicto sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Pluvicto on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, joka toimitetaan kirkkaassa, värittömässä, tyyppin I lasista valmistetussa injektiopullossa, joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja alumiinisinetillä.

Yksi injektiopullo sisältää liuosta tilavuuden, joka voi vaihdella 7,5 ml:sta 12,5 ml:aan, mikä vastaa radioaktiivisuutta 7 400 MBq ± 10 % valmisteen antohetkellä.

Injektiopullo on suljettu suojaavaan lyijysäiliöön.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Advanced Accelerator Applications (Italia) 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
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Pluvicto-valmisteen koko valmisteyhteenvedo on erillisenä dokumenttina valmisteen pakkauksessa. Valmisteyhteenvedo tarjoaa terveydenhuoltohenkilöstölle tämän radiofarmaseuttisen valmisteen antoa ja käyttöä koskevaa tieteellistä ja käytännöllistä lisätietoa.

Ks. valmisteyhteenvedo.