

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename tirpalo mililitre kalibravimo dieną ir kalibravimo laiku yra 1 000 MBq liutečio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano (*lutetium (^{177}Lu) vipivotidum tetraxetanum*).

Vaistinio preparato skyrimo dieną ir skyrimo laiku bendras vienadozio flakono radioaktyvumas yra $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$. Atsižvelgiant į fiksuotą 1 000 MBq/ml volumetrinį aktyvumą kalibravimo dieną ir kalibravimo laiku, flakone esantis tirpalo tūris gali būti nustatomas tarp 7,5 ml ir 12,5 ml, siekiant užtikrinti reikiamą radioaktyvumo kiekį skyrimo dieną ir skyrimo laiku.

Fizikinės ypatybės

Liutecis-177 skyla į stabilų hafnij-177, kai fizinės pusinės eliminacijos laikas yra 6,647 dienos. Skilimas vyksta beta-minus spinduliuotės emisijos būdu, kurios didžiausia energija yra 0,498 MeV (79 %), bei fotonų spinduliuotės (γ) emisijos būdu, kurios energija yra 0,208 MeV (11 %) ir 0,113 MeV (6,4 %).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename tirpalo mililitre yra iki 0,312 mmol (7,1 mg) natrio. Kiekviename flakone yra iki 88,75 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas, kurio pH yra 4,5-7,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pluvicto derinys su androgenų trūkumo terapija (ADT) su arba be androgenų receptorių (AR) inhibitoriais skirtas suaugusių pacientų, sergančių progresuojančiu prostatos specifiniam membranoms antigenui (PSMA) teigiamu metastaziniu kastracijai atspariu prostatos vėžiu (mKAPV), gydymui, kai jiems anksčiau buvo skirtas gydymas AR inhibitoriais ir chemoterapija taksanų pagrindu (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Svarbios saugumo instrukcijos

Pluvicto gali būti skiriamas tik specialistų, kurie yra įgalioti dirbti su radiofarmaciniais vaistiniais preparatais tam skirtose gydymo įstaigose (žr. 6.6 skyrių), ir tik po to, kai pacientą įvertina kvalifikuotas gydytojas.

Radiofarmacinius vaistinius preparatus, įskaitant Pluvicto, turi suleisti ar jų vartojimą kontroliuoti tik kvalifikuoti sveikatos priežiūros specialistai, kurie buvo specifiskai apmokyti ir turi patirties saugiai naudoti ir tvarkyti radiofarmacinius vaistinius preparatus bei kurių patirtį ir kvalifikaciją patvirtino atitinkamos kompetentingos institucijos, įgaliotos išduoti leidimus radiofarmacinių vaistinių preparatų naudojimui.

Paciento identifikavimas

Gydymui tinkamus pacientus reikia identifikuoti atlikus PSMA vaizdinimo tyrimus.

Dozavimas

Rekomenduojama gydymo Pluvicto schema yra 7 400 MBq, leidžiant į veną kas 6 savaites (± 1 savaitė), iš viso skiriant iki 6 dozių, nebent pasireiškia ligos progresavimas ar nepriimtinas toksinis poveikis.

Gydymo metu pacientams, kuriems neatlikta chirurginė kastracija, reikia tęsti medikamentinę kastraciją sukeliančių gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) analogų vartojimą.

Gydymo stebėjimas

Prieš kiekvieną Pluvicto skyrimą ir gydymo metu reikia atlikti laboratorinius tyrimus. Atsižvelgiant į šių tyrimų rezultatus, gali reikėti koreguoti dozavimą (žr. 1 lentelę). Reikia atlikti šiuos laboratorinius tyrimus:

- bendrąjį kraujo tyrimą (nustatyti hemoglobino koncentraciją, leukocitų skaičių, absoliutų neutrofilų skaičių, trombocitų skaičių);
- inkstų funkcijos nustatymo (kreatinino koncentracijos serume, apskaičiuotojo kreatinino klirenso [KrKl]) tyrimus;
- kepenų funkcijos nustatymo (alanino aminotransferazės, aspartato aminotransferazės, šarminės fosfatazės aktyvumo, albumino koncentracijos kraujo serume, bendrojo bilirubino koncentracijos kraujyje) tyrimus.

Dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Rekomenduojamas Pluvicto dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms nurodytas 1 lentelėje. Siekiant suvaldyti sunkias ar netoleruojamas nepageidaujamas reakcijas, gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą (pailginti dozavimo intervalą 4 savaitėmis nuo 6 savaitių iki 10 savaitių), sumažinti dozę ar visam laikui nutraukti gydymą Pluvicto. Jeigu dėl pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos gydymas atidedamas > 4 savaitėms, gydymą Pluvicto būtina visam laikui nutraukti. Pluvicto dozę vieną kartą galima sumažinti 20 %; negalima vėl padidinti dozės. Jeigu pacientui pasireiškia kitų nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėtų papildomai mažinti dozę, gydymą Pluvicto būtina visam laikui nutraukti.

1 lentelė. Rekomenduojamas Pluvicto dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas^a	Dozės keitimas
Burnos sausmė	3-iojo laipsnio	Sumažinti Pluvicto dozę 20 %.
Toksinis poveikis virškinimo traktui	≥ 3-iojo laipsnio (nepalengvėjantis skiriant medicininį gydymą)	Laikinais nutraukti Pluvicto skyrimą, kol reakcija palengvės iki 2-ojo laipsnio ar pradinių reikšmių. Sumažinti Pluvicto dozę 20 %.
Anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija	2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti Pluvicto skyrimą, kol reakcija palengvės iki 1-ojo laipsnio ar pradinių reikšmių. Skirti tinkamą gydymą. Leidžiama skirti augimo faktorių, tačiau jų skyrimą reikia nutraukti reakcijai palengvėjus iki 1-ojo laipsnio ar pradinių reikšmių. Patariama iširti kraujodarai būtinus rodmenis (geležies, vitamino B12 ir folatų koncentracijas) bei skirti atitinkamų papildų. Galima skirti transfuzijas, jei kliniškai reikalinga.
	≥ 3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti Pluvicto skyrimą, kol reakcija palengvės iki 1-ojo laipsnio ar pradinių reikšmių. Sumažinti Pluvicto dozę 20 %.
Toksinis poveikis inkstams	Apibrėžiamas kaip: <ul style="list-style-type: none"> patvirtintas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas (≥ 2-ojo laipsnio); patvirtintas KrKl < 50 ml/min.; apskaičiuotas naudojant <i>Cockcroft-Gault</i> formulę pagal aktualų kūno svorį. 	Laikinais nutraukti Pluvicto skyrimą, kol reakcija palengvės.
	Apibrėžiamas kaip: <ul style="list-style-type: none"> patvirtinta ≥ 40 % nuo pradinių reikšmių padidėjusi kreatinino koncentracija serume ir <ul style="list-style-type: none"> patvirtintas > 40 % nuo pradinių reikšmių sumažėjęs KrKl; apskaičiuotas naudojant <i>Cockcroft-Gault</i> formulę pagal aktualų kūno svorį. 	Laikinais nutraukti Pluvicto skyrimą, kol reakcija palengvės ar rodmenys atsistatys iki pradinių reikšmių. Sumažinti Pluvicto dozę 20 %.
	Atsinaujinęs toksinis poveikis inkstams (≥ 3-iojo laipsnio)	Visam laikui nutraukti gydymą Pluvicto.
Nugaros smegenų suspaudimas	Bet kurio laipsnio	Laikinais nutraukti Pluvicto skyrimą, kol suspaudimas bus tinkamai gydomas, stabilizuosis neurologinės pasekmės ir stabilizuosis ECOG funkcinė būklė.

Stambiųjų, kūno svorį laikančių kaulų lūžiai	Bet kurio laipsnio	Laikinais nutraukti Pluvicto skyrimą, kol lūžis bus tinkamai stabilizuotas ar gydomas ir stabilizuosis ECOG funkcinė būklė.
Nuovargis	≥ 3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti Pluvicto skyrimą, kol reakcija palengvės iki 2-ojo laipsnio ar pradinių reikšmių.
Elektrolitų ar metabolitų koncentracijos pokyčiai	≥ 2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti Pluvicto skyrimą, kol reakcija palengvės iki 1-ojo laipsnio ar pradinių reikšmių.
Nehematologinis toksinis poveikis (kliniškai reikšmingas, kitaip nepatikslintas)	≥ 2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti Pluvicto skyrimą, kol reakcija palengvės iki 1-ojo laipsnio ar pradinių reikšmių.
Padidėjęs AST ar ALT aktyvumas	AST ar ALT aktyvumas > 5 kartus viršija VNR, nesant metastazių kepenyse	Visam laikui nutraukti gydymą Pluvicto.
<p>Santrumpos: KrKl – kreatinino klirensas; ECOG – Rytų kooperacinė onkologijos grupė (angl. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>); AST – aspartato aminotransferazė; ALT – alanino aminotransferazė; VNR – viršutinė normos riba.</p> <p>Sunkumo laipsniai nurodyti pagal paskutinę Bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų versiją (angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE</i>).</p> <p>^a Tokios pat slenkstinės vertės taikomos ir pradinėms reikšmėms, nustatytoms gydymo Pluvicto pradžioje.</p>		

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kai pradinis KrKl yra ≥ 50 ml/min. (pagal *Cockcroft-Gault* formulę), dozės koreguoti nerekomenduojama.

Nerekomenduojama skirti gydymo Pluvicto pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kai pradinis KrKl yra < 50 ml/min., arba galutinės stadijos inkstų liga, kadangi Pluvicto farmakokinetikos savybės ir saugumas šiems pacientams neištirti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Pluvicto poveikis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Pluvicto nėra skirtas vaikų populiacijai PSMA ekspresuojančio prostatos vėžio gydymo indikacijai.

Vartojimo metodas

Pluvicto yra paruoštas vartojimui injekcinis ar infuzinis tirpalas, skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Skyrimo instrukcijos

Rekomenduojamą Pluvicto dozę galima suleisti į veną injekcijos būdu, naudojant vienkartinį švirkštą su pritvirtinta švirkšto apsauga (su švirkšto pompa ar be jos), arba infuzijos būdu, naudojant gravitacinės lašinės metodą (su infuzijos pompa ar be jos) ar atliekant infuziją iš flakono (su peristaltine infuzijos pompa).

Sumažintą Pluvicto dozę reikia suleisti švirkštu (su švirkšto pompa ar be jos) ar atliekant infuziją iš flakono (su peristaltine infuzijos pompa). Sumažintos Pluvicto dozės suleidimui nerekomenduojama naudoti gravitacinės lašinės metodo, kadangi tokiu atveju gali būti suleistas netikslus Pluvicto tūris (jeigu prieš suleidimą nebuvo koreguota vaistinio preparato dozė).

Prieš Pluvicto suleidimą, tik šiam vaistiniam preparatui suleisti skirtą intraveninį kateterį reikia praplauti ≥ 10 ml steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, kad įsitikintumėte, jog kateteris tinkamai įvestas, ir sumažintumėte ekstravazacijos riziką. Pasireiškus ekstravazacijai, reikia laikytis gydymo įstaigoje nustatytų rekomendacijų. Pacientams reikia nurodyti, kad prieš Pluvicto skyrimą ir jo to gertų daug skysčių bei dažnai šlapintųsi (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo ir leidimo į veną metodikos instrukcija pateikiama 12 skyriuje.

Informaciją apie paciento paruošimą žr. 4.4 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Individualios naudos ir rizikos pagrindimas

Kiekvienam pacientui radioaktyvioji apšvita turi būti pagrįsta laukiama nauda. Kiekvienu atveju skiriamas radioaktyvumas turi būti kiek įmanoma mažesnis ir pagrįstas, siekiant gauti reikiamo terapinio poveikio.

Ekspozicijos spinduliuote keliami rizika

Pluvicto prisideda prie bendrosios ilgalaikės paciento kumuliacinės ekspozicijos spinduliuote. Ilgalaikė kumuliacinė ekspozicija spinduliuote susijusi su padidėjusia vėžio atsiradimo rizika.

Gydymo Pluvicto metu ir po jo reikia kiek įmanoma sumažinti ekspoziciją spinduliuote pacientams, medicinos personalui ir paciento namiškiams, laikantis gydymo įstaigos geros radiacinės saugos praktikos, paciento gydymo procedūrų bei nurodymų, skirtų apsisaugoti nuo apšvitos paciento namuose.

Paciento paruošimas

Pacientus reikia paskatinti vartoti daugiau skysčių ir kuo dažniau šlapintis, kad būtų sumažinta šlapimo pūslės apšvita, ypatingai tuomet, kai skiriamas didelio aktyvumo gydymas radionuklidais.

Po procedūros

Prieš išleidžiamas pacientą, branduolinės medicinos gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas turi jam išaiškinti reikalingas apsaugos nuo spinduliuotės taisykles, kurių pacientas turi laikytis, kad spinduliuotės poveikis kitiems žmonėms būtų kuo mažesnis.

Po kiekvieno Pluvicto suleidimo reikia apsvarstyti toliau nurodytas bendrąsias rekomendacijas pacientams kartu atsižvelgiant į nacionalines, vietines ir įstaigos procedūras bei teisės aktus.

- 2 paras reikia vengti artimo kontakto (mažesniu kaip 1 metro atstumu) su kitais namuose gyvenančiais žmonėmis, o su vaikais ir nėščiomis moterimis artimo kontakto vengti 7 paras.
- 7 paras susilaikyti nuo lytinių santykių.
- 3 paras miegoti atskirame nuo kitų žmonių miegamajame, miegoti atskirame nuo vaikų miegamajame 7 paras, o atskirame nuo nėščių moterų miegamajame miegoti 15 parų.

Mielosupresija

VISION tyrimo duomenimis, mielosupresijos atvejų, įskaitant mirtį lėmusius atvejus, dažniau pasireiškė pacientams, kuriems buvo skiriamas Pluvicto ir geriausias standartinis gydymas (GSG), lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skiriamas tik GSG (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant skirti Pluvicto ir gydymo metu reikia atlikti laboratorinius kraujo tyrimus, įskaitant hemoglobino koncentracijos, leukocitų skaičiaus, absoliutaus neutrofilų skaičiaus ir trombocitų skaičiaus nustatymo tyrimus. Atsižvelgiant į mielosupresijos sunkumą, reikia sumažinti Pluvicto dozę, laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą bei pacientams paskirti atitinkamą gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis inkstams

VISION tyrimo duomenimis, toksinio poveikio inkstams atvejų dažniau pasireiškė tiems pacientams, kuriems buvo skiriamas Pluvicto ir GSG, lyginant su tais, kuriems buvo skiriamas tik GSG (žr. 4.8 skyrių).

Prieš Pluvicto skyrimą ir po to pacientus reikia paskatinti vartoti daugiau skysčių ir kuo dažniau šlapintis, ypač tuomet, kai skiriamas didelio aktyvumo gydymas radionuklidais. Prieš pradėdant skirti Pluvicto ir gydymo metu reikia atlikti laboratorinius inkstų funkcijos nustatymo tyrimus, įskaitant kreatinino koncentracijos serume ir apskaičiuotojo KrKl tyrimus. Atsižvelgiant į toksinio poveikio inkstams sunkumą, reikia sumažinti Pluvicto dozę, laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija

Reikia atidžiai apsvarstyti naudos ir rizikos santykį šiems pacientams, kadangi jiems gali būti didesnė ekspozicija spinduliuote.

Tikėtina, kad liutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotido tetraksetano ekspozicija (AUC) didės priklausomai nuo inkstų funkcijos sutrikimo laipsnio (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, gali būti didesnė toksinio poveikio pasireiškimo rizika. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, reikia dažnai tirti inkstų funkciją ir stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo (žr. 4.2 skyrių). Gydymo Pluvicto nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kai pradinis KrKl yra < 50 ml/min., arba galutinės stadijos inkstų liga.

Vaisingumas

Liutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotido tetraksetano skleidžiama spinduliuotė gali sukelti toksinį poveikį vyrų lytinėms liaukoms ir sutrikdyti spermatogenezę. Rekomenduojama kumuliacinė 44 400 MBq Pluvicto dozė lemia tokį sėklidėse absorbuotos spinduliuotės dozės intervalą, kad Pluvicto gali sukelti nevaisingumą. Jeigu pacientas po gydymo nori susilaukti vaikų, rekomenduojama genetiko konsultacija. Prieš paskiriant gydymą su pacientais galima aptarti spermos užšaldymo galimybę (žr. 4.6 skyrių).

Vyrų kontracepcija

Vyriškosios lyties pacientams gydymo Pluvicto laikotarpiu ir dar 14 savaičių po paskutiniosios dozės sulėidimo patariama neplanuoti vaikų ir lytinių santykių metu naudoti prezervatyvus (žr. 4.6 skyrių).

Specifiniai įspėjimai

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato flakone yra iki 3,9 mmol (88,75 mg) natrio, tai atitinka 4,4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Apie atsargumo priemones dėl pavojaus aplinkai žr. 6.6 skyriuje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų kontracepcija

Kadangi liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano skleidžiama spinduliuotė gali sutrikdyti spermatogenezę, vyriškosios lyties pacientams gydymo Pluvicto laikotarpiu ir dar 14 savaičių po paskutiniosios dozės suleidimo patariama neplanuoti vaikų ir lytinių santykių metu naudoti prezervatyvus (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Pluvicto nėra skirtas vartoti moterims. Tyrimų su gyvūnais, jiems skiriant liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano ir vertinant galimą poveikį patelių reprodukciniai funkcijai ar embrionų ir vaisių vystymuisi, neatlikta. Tačiau visi radiofarmaciniai vaistiniai preparatai, įskaitant Pluvicto, gali pakenkti vaisiui, jeigu jų bus skiriama nėštumo metu.

Žindymas

Pluvicto nėra skirtas vartoti moterims. Neturima duomenų apie liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano išsiskyrimą į motinos pieną bei apie jo poveikį žindomam naujagimiui ar kūdikiui ir pieno gaminimuisi.

Vaisingumas

Galimo liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. Liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano skleidžiama spinduliuotė gali sukelti toksinį poveikį vyriškosioms lytinėms liaukoms ir sutrikdyti spermatogenezę. Rekomenduojama kumuliacinė 44 400 MBq Pluvicto dozė lemia tokį sėklidėse absorbuotos spinduliuotės dozės intervalą, kad Pluvicto galėtų sukelti nevaisingumą. Jeigu pacientas po gydymo nori susilaukti vaikų, rekomenduojama genetiko konsultacija. Prieš paskiriant gydymą su vyriškosios lyties pacientais galima aptarti spermos užšaldymo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pluvicto gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Jeigu nenurodyta kitaip, toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis pagrįstas VISION tyrimo metu gautais duomenimis. Šio tyrimo metu 529 pacientams buvo skirta bent viena 7 400 MBq dozė (skirtų dozių skaičiaus mediana buvo penki).

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo tokios: nuovargis (43,1 %), burnos sausmė (39,3 %), pykinimas (35,3 %), anemija (31,8 %), sumažėjęs apetitas (21,2 %) ir vidurių užkietėjimas (20,2 %). Dažniausiai pasireiškusios 3-iojo ar 4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo tokios: anemija (12,9 %), trombocitopenija (7,9 %), limfopenija (7,8 %) ir nuovargis (5,9 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos (2 lentelė) išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausiai pasireiškusias reakcijas. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus (pagal CIOMS III): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, kurios VISION tyrimo metu dažniau pasireiškė pacientams, kai jiems buvo skirtas Pluvicto ir GSG, lyginant su tai, kuriems buvo skirtas tik GSG^a

Organų sistemų klasė Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija	Visų sunkumo laipsnių n (%)	3-iojo ar 4-ojo laipsnių ^b n (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija	Labai dažnas	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombocitopenija	Labai dažnas	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenija ^c	Labai dažnas	83 (15,7)	22 (4,2)
Limfopenija	Labai dažnas	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancitopenija ^d	Dažnas	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Nervų sistemos sutrikimai			
Svaigulys	Dažnas	44 (8,3)	5 (0,9)
Galvos skausmas	Dažnas	37 (7,0)	4 (0,8)
Disgeuzija ^e	Dažnas	37 (7,0)	0 (0,0)
Akių sutrikimai			
Akių sausmė	Dažnas	16 (3,0)	0 (0,0)
Ausų ir labirintų sutrikimai			
Galvos svaigimas (<i>vertigo</i>)	Dažnas	11 (2,1)	0 (0,0)
Virškinimo trakto sutrikimai			
Burnos sausmė ^f	Labai dažnas	208 (39,3)	0 (0,0)
Pykinimas	Labai dažnas	187 (35,3)	7 (1,3)
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	107 (20,2)	6 (1,1)
Vėmimas ^g	Labai dažnas	101 (19,1)	5 (0,9)
Viduriavimas	Labai dažnas	100 (18,9)	4 (0,8)
Pilvo skausmas ^h	Labai dažnas	59 (11,2)	6 (1,1)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Šlapimo takų infekcija ⁱ	Labai dažnas	61 (11,5)	20 (3,8)
Ūminė inkstų pažeidimas ^j	Dažnas	45 (8,5)	17 (3,2)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis	Labai dažnas	228 (43,1)	31 (5,9)
Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas	112 (21,2)	10 (1,9)
Sumažėjęs kūno svoris	Labai dažnas	57 (10,8)	2 (0,4)
Periferinė edema ^k	Dažnas	52 (9,8)	2 (0,4)
Karščiavimas	Dažnas	36 (6,8)	2 (0,4)
Santrumpos: GSG – geriausias standartinis gydymas.			
^a Nacionalinio vėžio instituto Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai, 5.0 versija (angl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , NCI CTCAE).			
^b Įskaitant 3-iojo ir 4-ojo laipsnių nepageidaujamas reakcijas, išskyrus pancitopeniją. 5-ojo laipsnio (mirtį lėmusi) pancitopenija buvo nustatyta 2 pacientams, kuriems buvo skirtas Pluvicto ir GSG.			
^c Leukopenija apima leukopeniją ir neutropeniją.			
^d Pancitopenija apima pancitopeniją ir bicitopeniją.			
^e Disgeuzija apima disgeuziją ir sutrikusį skonio pojūtį.			
^f Burnos sausmė apima burnos sausmę, sutrikusį seilių išsiskyrimą ir gerklės sausmę.			
^g Vėmimas apima vėmimą ir žiaukčiojimą.			
^h Pilvo skausmas apima pilvo skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, diskomforto pojūtį pilve, apatinės pilvo dalies skausmą, pilvo jautrumą ir virškinimo trakto skausmą.			
ⁱ Šlapimo takų infekcija apima šlapimo takų infekciją, cistitą ir bakterijų sukeltą cistitą.			
^j Ūminė inkstų pažeidimas apima padidėjusią kreatinino koncentraciją kraujyje, ūminę inkstų pažeidimą, inkstų nepakankamumą ir padidėjusią karbamido koncentraciją kraujyje.			
^k Periferinė edema apima periferinę edemą, skysčių susilaikymą organizme ir skysčių perteklių organizme.			

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Mielosupresija

VISION tyrimo duomenimis, mielosupresijos atvejų dažniau nustatyta tiems pacientams, kuriems buvo skiriama Pluvicto ir GSG, lyginant su tais, kuriems buvo skiriamas tik GSG (visų sunkumo laipsnių / \geq 3-iojo laipsnio): anemija (31,8 %/12,9 %, lyginant su 13,2 %/4,9 %); trombocitopenija (17,2 %/7,9 %, lyginant su 4,4 %/1,0 %); leukopenija (12,5 %/2,5 %, lyginant su 2,0 %/0,5 %); limfopenija (14,2 %/7,8 %, lyginant su 3,9 %/0,5 %); neutropenija (8,5 %/3,4 %, lyginant su 1,5 %/0,5 %); pancitopenija (1,5 %/1,1 %, lyginant su 0 %/0 %), įskaitant du mirtį lėmusius pancitopenijos atvejus, pasireiškusius pacientams, kuriems buvo skiriama Pluvicto ir GSG, bei bicitopenija (0,2 %/0,2 %, lyginant su 0 %/0 %).

Mielosupresija pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą \geq 0,5 % pacientų, kuriems buvo skiriama Pluvicto ir GSG, buvo tokios: anemija (2,8 %), trombocitopenija (2,8 %), leukopenija (1,3 %), neutropenija (0,8 %) ir pancitopenija (0,6 %). Mielosupresija pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ar sumažinti jo dozę \geq 0,5 % pacientų, kuriems buvo skiriama Pluvicto ir GSG, buvo tokios: anemija (5,1 %/1,3 %), trombocitopenija (3,6 %/1,9 %), leukopenija (1,5 %/0,6 %) ir neutropenija (0,8 %/0,6 %).

Toksinis poveikis inkstams

VISION tyrimo duomenimis, toksinio poveikio inkstams atvejų dažniau nustatyta tiems pacientams, kuriems buvo skiriama Pluvicto ir GSG, lyginant su tais, kuriems buvo skiriamas tik GSG (visų sunkumo laipsnių / 3-iojo ar 4-ojo laipsnių): padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (5,3 %/0,2 %, lyginant su 2,4 %/0,5 %); ūminė inkstų pažaida (3,6 %/3,0 %, lyginant su 3,9 %/2,4 %); inkstų nepakankamumas (0,2 %/0 %, lyginant su 0 %/0 %) ir padidėjusi karbamido koncentracija kraujyje (0,2 %/0 %, lyginant su 0 %/0 %).

Nepageidaujamos reakcijos inkstams, dėl kurių reikėjo visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą \geq 0,2 % pacientų, kuriems buvo skiriama Pluvicto ir GSG, buvo tokios: padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (0,2 %). Nepageidaujamos reakcijos inkstams, dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ar sumažinti jo dozę \geq 0,2 % pacientų, kuriems buvo skiriama Pluvicto ir GSG, buvo tokios: padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (0,2 %/0,4 %) ir ūminė inkstų pažaida (0,2 %/0 %).

Antrieji pirminiai piktybiniai navikai

Jonizuojančiosios spinduliuotės ekspozicija susijusi su vėžio skatinimu ir galimybe atsirasti formavimosi ydų. Vaistinio preparato gydamosios ekspozicijos nulemta spinduliuotės dozė gali sukelti dažnesnių vėžio ir mutacijų atvejų. Visais atvejais būtina užtikrinti, kad spinduliuotės keliami rizika būtų mažesnė nei pačios ligos keliami rizika. Kadangi Pluvicto prisideda prie bendro paciento ilgalaikio radiacijos poveikio, kuris yra susijęs su padidėjusia vėžio rizika (žr. 4.4 skyrių), negalima atmesti galimos antrųjų pirminių piktybinių navikų rizikos vartojant radiofarmacinius preparatus, tokius kaip Pluvicto. VISION pirminės analizės metu (2021 m. sausio 27 d.) buvo gauta pranešimų apie plokščiųjų ląstelių karcinomos (4 pacientai; 0,8 %) ir bazaliomos, piktybinės melanomos ir odos plokščialąstelinės karcinomos (po 1 pacientą; 0,2 %) atvejus pacientams, vartojusiems Pluvicto ir GSG.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus radioaktyviojo Pluvicto, paciento absorbuotą dozę reikia kiek įmanoma mažinti didinant radionuklido eliminaciją iš organizmo, stimuliuojant diurezę ir skatinant dažną šlapinimąsi. Gali būti naudinga apskaičiuoti efektyviają pacientui skirtą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – gydomieji radiofarmaciniai vaistiniai preparatai, kiti gydomieji radiofarmaciniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – V10XX05

Veikimo mechanizmas

Veiklioji Pluvicto dalis yra radionuklidas liutecis-177, kuris sujungtas su nedidelės molekulės ligandu, o pastarasis dideliu afiniškumu jungiasi prie PSMA. PSMA yra transmembraninis baltymas, kurį stipriai ekspresuoja prostatos vėžio, įskaitant mKAPV, ląstelės. Pluvicto prisijungus prie PSMA ekspresuojančių vėžio ląstelių, iš liutecio-177 išsiskyrę beta-minus spinduliai lemia gydomojo poveikio spinduliuotę į taikines ląsteles, o taip pat į aplinkines ląsteles bei sukelia DNR pažeidimus, kurios gali sukelti ląstelių žūtį.

Farmakodinaminis poveikis

Nepažymėtas vipivotidas tetraksetanas nesukelia jokio farmakodinaminio poveikio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

VISION tyrimas

Pluvicto veiksmingumas pacientams, sirgusiems progresavusiu, PSMA teigiamu mKAPV, buvo įvertintas atlikus VISION klinikinį tyrimą, t. y. atsitiktinių imčių, daugiacentrį, atvirąjį, III fazės tyrimą. Į tyrimą buvo įtrauktas aštuoni šimtai trisdešimt vienas (N = 831) suaugęs pacientas. Visi pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba 7 400 MBq Pluvicto dozė, leidžiama kas 6 savaites (iš viso skiriant iki 6 dozių), kartu su geriausiu standartiniu gydymu (GSG) (N = 551), arba tik GSG (N = 280). Pacientai, kuriems buvo skirtos 4 Pluvicto dozės, buvo iš naujo ištirti, siekiant įvertinti atsaką, likutinės ligos požymius ir vaistinio preparato toleravimą, ir jiems gydytojo sprendimu buvo galima paskirti dar 2 papildomas dozes.

Siekiant išlaikyti kastracijos lygį, visiems pacientams buvo tęsiamas gydymas GnRH analogais arba jiems anksčiau buvo atlikta abipusė orchidektomija. Į tyrimą įtrauktiems pacientams turėjo būti nustatytas progresavęs, PSMA teigiamas mKAPV, jų funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę turėjo būti įvertinta 0-2 balais, jiems kompiuterinės tomografijos (KT), magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) ar kaulų scintigrafijos metu turėjo būti nustatyta bent viena metastazė, ir jiems turėjo būti nustatyta pakankama inkstų ir kepenų funkcija bei pakankami hematologiniai rodmenys.

Į tyrimą buvo įtraukiami tik tie pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas bent vienu AR inhibitoriumi, pavyzdžiui, abiraterono acetatu arba enzalutamidu, ir gydymas 1 ar 2 chemoterapijos schemomis su taksanų grupės vaistiniais preparatais (ši schema apibūdinama kaip gydymas mažiausiai 2 ciklais taksanų grupės vaistiniais preparatais). Pacientai, kuriems anksčiau buvo skirta tik 1 chemoterapijos schema su taksanų grupės vaistiniais preparatais, galėjo būti įtraukiami į tyrimą, jeigu pacientas nenorėjo vartoti antrosios schemos arba, gydytojo nuomone, antroji schema pacientui buvo netikslinga. Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta nestabilių simptominių metastazių centrinėje nervų sistemoje arba simptominis ar kliniškai / radiologiškai gresiantis nugaros smegenų suspaudimas. Pacientams buvo atlikta pozitronų emisijos tomografija (PET) su galio (^{68}Ga) gozetotidu, siekiant įvertinti PSMA ekspresuojančias pažaidas, kurios buvo apibrėžtos centralizuoto vertintojo kriterijais. Į tyrimą įtrauktiems pacientams turėjo būti nustatytas PSMA teigiamas mKAPV, apibrėžiamas kaip turintis bent vieną naviko pažaidą, kurioje galio (^{68}Ga) gozetotido kaupimasis buvo didesnis nei normaliose kepenyse. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, jeigu kuri nors pažaida viršijo trumposios ašies dydžio kriterijus (organuose ≥ 1 cm, limfmazgiuose $\geq 2,5$ cm, kauluose [minkštųjų audinių komponente] ≥ 1 cm) arba jeigu galio (^{68}Ga) gozetotido kaupimasis buvo lygus ar mažesnis nei normaliose kepenyse.

Gydytojo sprendimu skiriamas GSG galėjo būti toks: paliatyvusis gydymas, įskaitant skausmo gydymą, pakankamą skysčių kiekį, kraujo perpylimą ir kita; ketokonazolas; radioterapija (įskaitant implantuojamus radioterapijos vaistinius preparatus arba bet kurią išorinių spindulių radioterapiją [pvz., stereotaksinę organizmo radioterapiją ir paliatyviąją išorinę spinduliuotę]) į lokalizuotas prostatos vėžio pažaidas; kaulus veikiantys vaistiniai preparatai, įskaitant zoledrono rūgštį, denozumabą ir kitus bisfosfonatus; androgenų kiekį mažinantys vaistiniai preparatai, įskaitant GnRH analogus, bet kuriuos kortikosteroidus ir 5-alfa reduktazes; AR inhibitoriai. Kaip GSG negalėjo būti skiriami tiriamieji vaistiniai preparatai, citotoksinė chemoterapija, imunoterapija, kiti sisteminio poveikio radioizotopai ir pusės kūno radioterapija.

Pacientai tęsė atsitiktine tvarka paskirtą gydymą iki kol buvo nustatyta naviko progresavimo požymių (remiantis tyrėjo vertinimu pagal Prostatos vėžio darbo grupės [angl. *Prostate Cancer Working Group 3*, PCWG3] kriterijus), nepriimtinas toksinis poveikis, pacientui pradėtas skirti tyrimo metu neleidžiamas gydymas, pacientas pradėjo nesilaikyti tyrimo reikalavimų ar nutraukė dalyvavimą tyrime arba kai nebuvo stebima klinikinės naudos.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir išgyvenamumas be radiologinio ligos progresavimo (IBRLP), nustatyti koduoto nepriklausomo centralizuoto komiteto (KNCK) pagal PCWG3 kriterijus. Vienos iš antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių buvo bendrasis atsako dažnis (BAD), nustatytas KNCK pagal Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST*) v1.1 versiją, ir laikas iki pirmojo simptominio skeleto reiškinio (SSR) pasireiškimo, apibūdinamo kaip pirmasis naujas simptominis patologinis kaulo lūžis, nugaros smegenų suspaudimas, su naviku susijusi ortopedinė chirurginė intervencija, poreikis skirti radioterapiją kaulų skausmui malšinti arba mirtis dėl bet kokios priežasties, priklausomai nuo to, kuris reiškinys pasireiškė anksčiausiai. Radiografiniai tyrimai navikui įvertinti (KT su kontrastine medžiaga ar MRT ir kaulų scintigrafija) po pirmosios dozės skyrimo buvo atliekami kas 8 savaites (± 4 dienos) pirmąsias 24 savaites (nepriklausomai nuo dozės vėlavimų), o vėliau kas 12 savaičių (± 4 dienos).

Demografiniai duomenys ir ligos ypatybės abejose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. Pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai (intervalas: 40-94 metai); 86,8 % pacientų buvo baltaodžiai; 6,6 % buvo juodaodžiai ar afrikiečių kilmės amerikiečiai; 2,4 % buvo azijiečiai; 92,4 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0-1 balas; 7,6 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 2 balai. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal pradinį laktatdehidrogenazės aktyvumą ($LDH \leq 260$ TV/l arba > 260 TV/l), metastazių kepenyse buvimą (Taip arba Ne), funkcinę būklę pagal ECOG (0 ar 1 balas, lyginant su 2 balais) bei AR inhibitoriaus kaip GSG skyrimą atsitiktinės atrankos metu (Taip arba Ne). Atsitiktinės atrankos metu visiems pacientams (100,0 %) anksčiau buvo skirta bent viena chemoterapijos schema taksanų pagrindu, o 41,2 % pacientų buvo skirtos dvi tokios schemas; 97,1 % pacientų buvo skirtas docetakselis, o 38,0 % pacientų buvo skirtas kabazitakselis. Atsitiktinės atrankos metu 51,3 % pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas vienu AR inhibitoriumi, 41,0 % pacientų buvo skirtas gydymas 2 AR inhibitoriais, o 7,7 % pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas 3 ar daugiau AR inhibitorių. Po atsitiktinio suskirstymo į tiriamąsias grupes 52,6 % pacientų Pluvicto ir GSG vartojusiųjų grupėje bei 67,8 % pacientų tik GSG vartojusiųjų grupėje buvo skiriamas bent vienas AR inhibitorius.

VISION tyrimo veiksmingumo analizės rezultatai pateikiami 3 lentelėje bei 1 ir 2 pav. Galutinės OS ir IBRLP rodmenų analizės buvo priklausomos nuo įvykių, ir jos buvo atliktos tuomet, kai buvo nustatyta atitinkamai 530 mirties atvejų ir 347 reiškiniai.

3 lentelė. VISION tyrimo veiksmingumo analizės rezultatai

Veiksmingumo vertinimo rodmuo	Pluvicto ir GSG	GSG
Besikeičiančios pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Bendrasis išgyvenamumas (BI)^a	N = 551	N = 280
Mirtys, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
Mediana, mėn. (95 % PI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Rizikos santykis (95 % PI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
p reikšmė ^d	< 0,001	
Išgyvenamumas be radiologinio ligos progresavimo (IBRLP)^{e,f}	N = 385	N = 196
Reiškinys (progresavimas ar mirtis), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
Radiologinis progresavimas, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
Mirtys, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
Mediana, mėn. (99,2 % PI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Rizikos santykis (99,2 % PI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
p reikšmė ^d	< 0,001	
Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Laikas iki pirmojo simptominio skeleto reiškimo (SSR) pasireiškimo^f	N = 385	N = 196
Reiškinys (SSR ar mirtis), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
SSR, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
Mirtys, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
Mediana, mėn. (95 % PI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Rizikos santykis (95 % PI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
p reikšmė ^g	< 0,001	
Geriausias bendrasis atsakas (GBA)		
Pacientai su įvertinama liga tyrimo pradžioje	N = 319	N = 120
Visiškas atsakas (VA), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
Dalinis atsakas (DA), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
Bendrojo atsako dažnis (BAD)^{h,i}	95 (29,8 %)	2 (1,7 %)
p reikšmė ^j	< 0,001	
Atsako trukmė (AT)^h		
Mediana, mėn. (95 % PI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (N _I ; N _D) ^k

GSG – geriausias standartinis gydymas; PI – pasikliautinis intervalas; N_I – neįvertinamas; KNCK – koduotas nepriklausomas centralizuotas komitetas; PCWG3 – Prostatos vėžio darbo grupės (angl. *Prostate Cancer Working Group 3*); RECIST – Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijai (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

^a Analizuotas ketintų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat*, ITT) populiacijoje visiems randomizuotiems pacientams.

^b Remiantis apskaičiavimu *Kaplan-Meier* metodu.

^c Rizikos santykis pagrįstas stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu. Rizikos santykis < 1 rodo palankesnę Pluvicto ir GSG poveikį.

^d Stratifikuotas *log-rank* testas vienkryptei p reikšmei.

^e Nustatytas KNCK pagal PCWG3 kriterijus. Į pagrindinę IBRLP duomenų analizę buvo įtraukti koreguoti pacientų duomenys, kai pacientams ≥ 2 kartus paeiliui nebuvo prieinamų naviko vertinimo duomenų prieš pat ligos progresavimo nustatymą ar mirtį. IBRLP analizės rezultatai su koreguotais duomenimis ir be jų (kai nebuvo naviko vertinimo duomenų) buvo panašūs.

^f Analizuotas ITT populiacijoje visiems pacientams, kurie buvo atsitiktinai atrinkti 2019 m. kovo 5 d. ar vėliau, kai buvo įdiegti veiksmai, siekiant sumažinti ankstyvą dalyvavimo tyrime nutraukimą GSG grupėje.

^g Stratifikuotas *log-rank* testas dvikryptei p reikšmei.

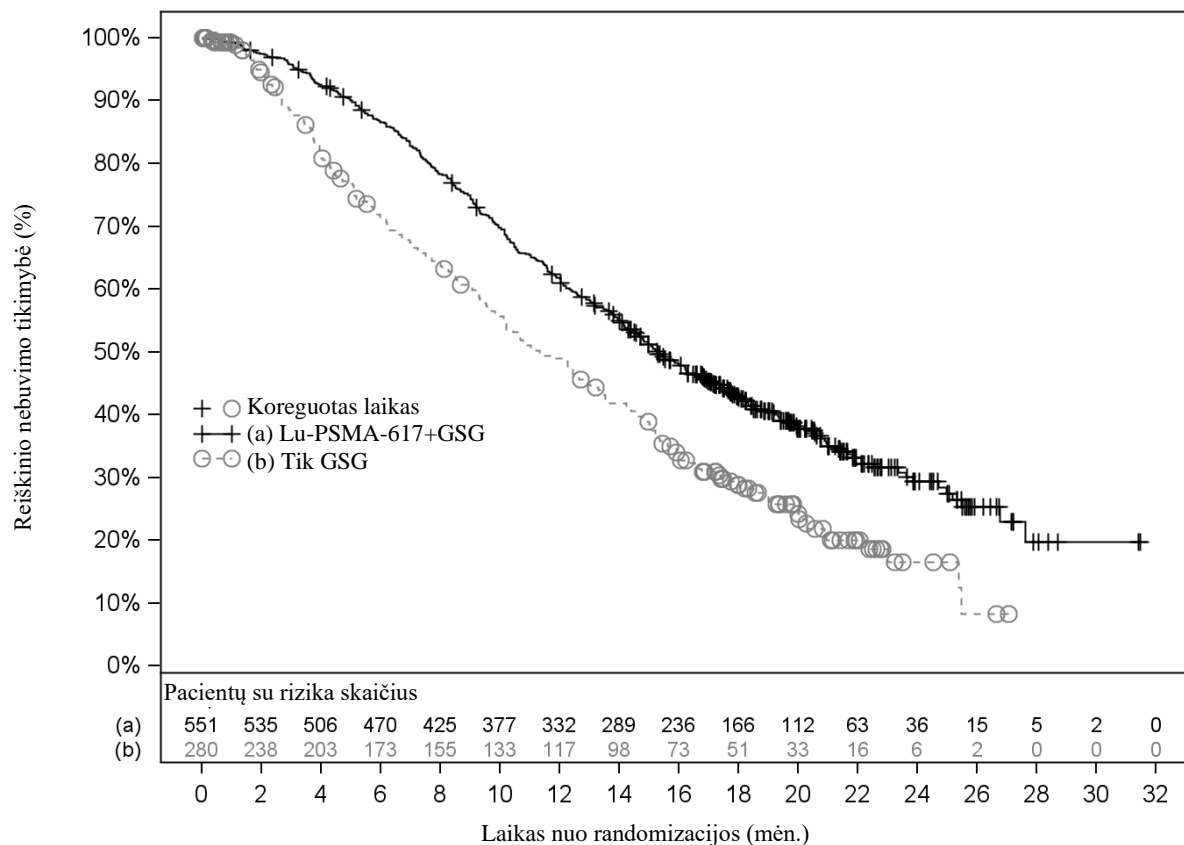
^h Nustatytas KNCK pagal RECIST v1.1 kriterijus.

ⁱ BAD – VA+DA. Patvirtinti VA ir DA atsakai.

^j Stratifikuotas *Wald Chi kvadrato* testas dvikryptei p reikšmei.

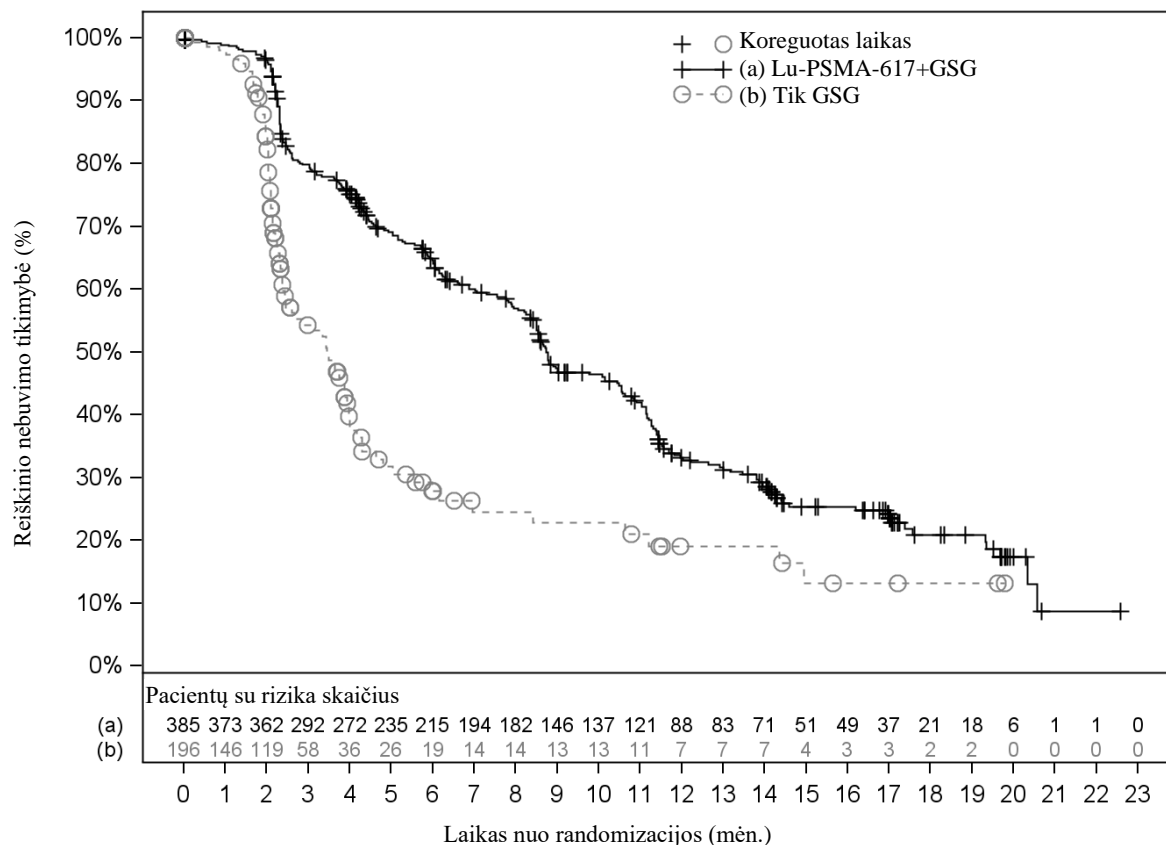
^k Atsako trukmės mediana tik GSG vartojusiųjų grupėje nebuvo aktuali, kadangi tik 1 iš 2 pacientų, kuriems nustatytas atsakas, atitiko RECIST v1.1 radiologinius ligos progresavimo ar mirties kriterijus.

1 pav. VISION tyrimo BI duomenų Kaplan-Meier kreivė



Stratifikuotas *log-rank* testas ir stratifikuotas *Cox* modelis, Interaktyvios randomizacijos technologijos (IRT) būdu sudarant stratifikacijos sluoksnius pagal pradinį LDH aktyvumą, metastazių kepenyse buvimą, funkcinę būklę pagal ECOG bei AR inhibitoriaus kaip GSG skyrimą atsitiktinės atrankos metu.
 n/N – reiškinį skaičius / pacientų tiriamojoje grupėje skaičius.

2 pav. VISION tyrimo KNCK įvertinto IBRLP duomenų Kaplan-Meier kreivė



Stratifikuotas *log-rank* testas ir stratifikuotas *Cox* modelis, IRT būdu sudarant stratifikacijos sluoksnius pagal pradinį LDH aktyvumą, metastazių kepenyse buvimą, funkcinę būklę pagal ECOG bei AR inhibitoriaus kaip GSG skyrimą atsitiktinės atrankos metu.

n/N – reiškinį skaičius / pacientų tiriamojoje grupėje skaičius.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Pluvicto tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis PSMA ekspresuojančio prostatos vėžio gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano farmakokinetikos savybės buvo iširtos 30 pacientų, atlikus papildomą III fazės VISION tyrimą.

Absorbcija

Pluvicto skiriamas į veną bei tampa iš karto ir visiškai biologiškai prieinamas.

Skiriant rekomenduojamą liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano dozę, nustatytas geometrinis ekspozicijos kraujyje (plotas po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive [AUC_{inf}]) vidurkis yra 52,3 ng.h/ml (geometrinio vidurkio variantiškumo koeficientas [VK] 31,4 %). Didžiausiosios liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano koncentracijos kraujyje (C_{max}) geometrinis vidurkis yra 6,58 ng/ml (VK 43,5 %).

Pasiskirstymas

Liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano pasiskirstymo tūrio (V_z) geometrinis vidurkis yra 123 litrai (VK 78,1 %).

Tiek nežymėto vipivotido tetraksetano, tiek ir radioaktyviuoju izotopu nežymėto liutecio (^{175}Lu) vipivotido tetraksetano 60-70 % dalis prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų.

Kaupimasis organuose

Biologinio liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano pasiskirstymo pobūdis rodo, kad vaistinio preparato daugiausia susikaupia ašarų liaukose, seilių liaukose, inkstuose, šlapimo pūslės sienelėje, kepenyse, plonosiose ir storosiose žarnose (nusileidžiančioje ir kylančioje gaubtinėje žarnoje).

Eliminacija

Liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano klirenso (CL) geometrinis vidurkis yra 2,04 l/val. (VK 31,5 %).

Liutecio (^{177}Lu) vipivotidas tetraksetanas daugiausia eliminuojamas pro inkstus.

Pusinės eliminacijos laikas

Pluvicto būdingas bieksponentinis eliminacijos pobūdis, o galutinės pusinės eliminacijos laiko ($t_{1/2}$) geometrinis vidurkis yra 41,6 valandos (VK 68,8 %).

Biotransformacija

Liutecio (^{177}Lu) vipivotidas tetraksetanas nėra metabolizuojamas kepenyse ar inkstuose.

In vitro nustatyta vaistinių preparatų sąveikos galimybė

CYP450 fermentai

Vipivotidas tetraksetanas *in vitro* nėra citochromo P450 (CYP450) fermentų substratas. Jis nesukelia citochromo P450 (CYP) 1A2, 2B6 ar 3A4 izofermentų indukcijos bei neslopina citochromo P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ar 3A4/5 izofermentų.

Nešikliai

Vipivotidas tetraksetanas *in vitro* nėra BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ar OCT2 nešiklių substratas, jis taip pat nėra BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ar OCT2 nešiklių inhibitorius.

Ypatingos populiacijos

Amžiaus ir kūno svorio įtaka

Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingos įtakos liutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotido tetraksetano farmakokinetikos rodikliams, kai papildomo III fazės VISION tyrimo metu 30 pacientų buvo įvertinti toliau nurodyti kovariantiniai dydžiai: amžius (mediana: 67 metai; intervalas: 52-80 metų) ir kūno svoris (mediana: 88,8 kg; intervalas: 63,8-143,0 kg).

Sutrikusi inkstų funkcija

Liutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotido tetraksetano ekspozicija (AUC rodmuo) pacientams, kuriems buvo nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas, padidėjo 20 %, lyginant su šiuo rodmeniu, nustatytu asmenims su normalia inkstų funkcija. Inkstų dozimetrijos pusinės eliminacijos laikotarpis pacientams, kuriems buvo nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas, taip pat padidėjo, lyginant su šiuo rodmeniu, nustatytu asmenims su normalia inkstų funkcija (buvo atitinkamai 51 valanda ir 37 valandos). Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, gali būti didesnė toksinio poveikio pasireiškimo rizika (žr. 4.4 skyrių). Neturima farmakokinetikos duomenų pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kai pradinis KrKl yra < 50 ml/min., arba galutinės stadijos inkstų liga.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nebuvo nustatyta toksinio poveikio atlikus farmakologinio saugumo ir vienkartinės dozės toksiškumo tyrimus su žiurkėmis ir jūrų kiaulytėmis, kurioms buvo skirta radioaktyviuoju izotopu nežymėto vaistinio preparato, kurio sudėtyje buvo nežymėto vipivotido tetraksetano ir liutecio (¹⁷⁵Lu) vipivotido tetraksetano, bei atlikus kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkėmis, kurioms buvo skirta nežymėto vipivotido tetraksetano.

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Galimo mutageniškumo ir ilgalaikio kancerogeniškumo nustatymo tyrimų su liutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotidu tetraksetanu neatlikta; tačiau spinduliuotė sukelia kancerogeninį ir mutageninį poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Acto rūgštis
Natrio acetatas
Gentizo rūgštis
Natrio askorbatas
Penteto rūgštis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 4.2 ir 12 skyriuose.

6.3 Tinkamumo laikas

120 valandų (5 dienos) nuo kalibravimo dienos ir laiko.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad būtų apsaugota nuo jonizuojančiosios spinduliuotės (švino apsauga).

Radiofarmacinius vaistinius preparatus reikia laikyti vadovaujantis nacionaliniais teisės aktais dėl radioaktyviųjų medžiagų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrus bespalvis I tipo stiklo flakonas, uždarytas brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio gaubteliu.

Kiekviename flakone yra nuo 7,5 ml iki 12,5 ml tirpalo, kuris atitinka $7\ 400\ \text{MBq} \pm 10\ %$ radioaktyvumą vaistinio preparato skyrimo dieną ir skyrimo laiku.

Dėl apsaugos nuo spinduliuotės flakonas yra įdėtas į švino talpyklę.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrasis įspėjimas

Radiofarmacinius vaistinius preparatus gali gauti, tvarkyti ir suleisti tik įgalioti asmenys tam skirtose gydymo įstaigose. Jų gavimo, laikymo, naudojimo, perdavimo ir šalinimo tvarka priklauso nuo oficialios kompetentingos organizacijos nustatytų taisyklių ir (arba) išduotų atitinkamų leidimų.

Radiofarmacinius vaistinius preparatus reikia ruošti laikantis ir radiacinės saugos, ir vaistinių preparatų kokybės reikalavimų. Reikia laikytis atitinkamų atsargumo priemonių aseptinėms sąlygoms užtikrinti.

Vaistinio preparato paruošimo prieš skiriant instrukcija pateikiama 12 skyriuje.

Jeigu kuriuo nors metu ruošiant šį vaistinį preparatą pažeidžiamas švino talpyklės arba flakono vientisumas, jo vartoti negalima.

Suleidimo procedūros turi būti atliekamos taip, kad būtų kuo mažesnė vaistinio preparato užteršimo ir procedūras atliekančių žmonių apšvitinimo rizika. Privaloma naudoti tinkamas nuo spinduliuotės apsaugančias priemones.

Radiofarmacinių vaistinių preparatų skyrimas dėl išorinės spinduliuotės arba taršos per išsipykusį šlapimą, išvemtą turinį ir pan. kelia riziką kitiems asmenims. Todėl būtina naudoti nacionaliniuose teisės aktuose numatytas apsaugos nuo spinduliuotės priemones.

Tikėtina, kad skiriant šį vaistinį preparatą daugumai pacientų teks santykinai didelė spinduliuotės dozė. Pluvicto skyrimas gali sukelti reikšmingą pavojų aplinkai. Atsižvelgiant į gautą spinduliuotės dozę, tai gali būti aktualu gydomų asmenų namiškiams arba kitiems visuomenės nariams. Siekiant išvengti taršos, reikia imtis nacionaliniuose teisės aktuose numatytų tinkamų atsargumo priemonių dėl iš pacientų organizmo pašalintų aktyviųjų medžiagų.

Pluvicto sudėtyje esantis liutecis-177 gali būti gaunamas naudojant du skirtingus stabilų izotopų šaltinius (arba iš liutecio-176, arba iš iterbio-176). Pluvicto sudėtyje esantis liutecis-177 gaunamas naudojant stabilų izotopą liuteci-176 („pridedant nešiklį“) reikalauja ypatingo dėmesio atliekų tvarkymui, nes yra ilgai išliekančios metastabilios liutecio-177 (^{177m}Lu) priemaišos, kurios pusinės eliminacijos laikas yra 160,4 dienos. Pluvicto sudėtyje esantis liutecis-177 gaunamas naudojant iterbi-176 („nepridedant nešiklio“), nebent vaistinio preparato serijos išleidimo sertifikate yra nurodyta kitaip. Prieš Pluvicto vartojimą vartotojas privalo vadovautis vaistinio preparato serijos išleidimo sertifikate nurodyta informacija, kad užtikrintų tinkamą atliekų tvarkymą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

EU/1/22/1703/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2022 m. gruodžio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

11. DOZIMetriJA

Atskiriems organams, kurie gali nebūti tiksliniai vidaus organai, tenkanti spinduliuotės dozė gali reikšmingai pasikeisti dėl ligos proceso sukeltų patofiziologinių pokyčių. Naudojant toliau pateiktą informaciją, į tai reikia atsižvelgti.

Liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano dozimetrijos duomenys buvo gauti 29 pacientams, kurie dalyvavo papildomame III fazės VISION tyrime, siekiant apskaičiuoti viso organizmo ir atskirų organų spinduliuotės dozimetriją. Suaugusių pacientų, kuriems buvo skirta Pluvicto, apskaičiuotosios skirtingų organų absorbuotos dozės vidutinės reikšmės ir standartiniai nuokrypiai (SN) pateikti 4 lentelėje. Didžiausia absorbuota dozė nustatyta šiuose organuose: ašarų liaukose ir seilių liaukose.

Didžiausias liutecio-177 penetracijos audiniuose gylis yra maždaug 2 mm, o vidutinis penetracijos gylis yra 0,67 mm.

4 lentelė. Apskaičiuotosios absorbuotos Pluvicto dozės papildomo VISION tyrimo duomenimis

Organas	Absorbuota dozė pagal vienetų aktyvumą (mGy/MBq) ^a (N = 29)		Apskaičiuotoji absorbuota dozė skiriant 7 400 MBq (Gy) ^a		Apskaičiuotoji absorbuota dozė skiriant 6 x 7 400 MBq (44 400 MBq kumuliacinis aktyvumas) (Gy) ^a	
	Vidurkis	SN	Vidurkis	SN	Vidurkis	SN
Antinksčiai	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Galvos smegenys	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Akys	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Tulžies pūslės sienelė	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Širdies siena	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Inkstai	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Ašarų liaukos	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Nusileidžiančioji gaubtinė žarna	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Kepenys	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Plaučiai	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Stemplė	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Osteogeninės ląstelės	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Kasa	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
Kaulų čiulpai	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Tiesioji žarna	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Kylančioji gaubtinė žarna	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Seilių liaukos	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Plonosios žarnos	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Blužnis	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Skrandžio sienelė	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Sėklidės	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Užkrūčio liauka	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Skyd liaukė	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Visas kūnas	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Šlapimo pūslės sienelė	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Efektvyvioji dozė ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv
^a Absorbuotos dozės apskaičiuotos naudojant OLINDA v2.2 programą. Reikšmės apskaičiuotos, remiantis dozimetrijos duomenimis skiriant visą dozę ir suapvalinus iki artimiausio skaitmens.						
^b Duomenys gauti iš ICRP Publication 103.						

12. RADIOFARMACINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Prieš Pluvicto vartojimą vartotojas privalo vadovautis vaistinio preparato serijos išleidimo sertifikate nurodyta informacija, kad užtikrintų tinkamą atliekų tvarkymą (žr. 6.6 skyrių).

Iš flakono vaistinį preparatą reikia įtraukti laikantis aseptikos sąlygų. Flakono negalima atidaryti, prieš naudojant reikia dezinfekuoti kamštį. Tirpalą reikia įtraukti per kamštį naudojant vienadozį švirkštą su pritvirtinta švirkšto apsauga ir vienkartinę sterilią adatą arba naudojant registruotą automatizuotą aplikacijos sistemą.

Paruošimo instrukcijos

- Tvarkant ir skiriant Pluvicto reikia laikytis aseptikos reikalavimų ir naudoti apsaugos nuo spinduliuotės priemonės, įskaitant ir žnyples, kad būtų sumažinta ekspozicijos spinduliuote rizika.
- Prieš skyrimą flakoną reikia apžiūrėti naudojant radiacinės saugos ekraną ir įsitikinti, kad tirpale nėra matomų dalelių ir nepakitusi jo spalva. Jeigu tirpale matoma dalelių ir (arba) pakitusi jo spalva, flakoną reikia išmesti.
- Pluvicto tirpalo tiesiogiai negalima suleisti į jokią kitą intraveninei injekcijai skirtą tirpalą.
- Prieš Pluvicto skyrimą ir po to reikia išmatuoti radioaktyvumo kiekį flakone, naudojant tinkamai sukalibruotą dozės kalibratorių, kad būtų patvirtintas pacientui suleistos dozės radioaktyvumo kiekis.

Skyrimo į veną metodai

Instrukcijos naudojant švirkšto metodą (su švirkšto pompa ar be jos)

- Dezinfekavus flakono kamštį, įtraukite reikiamą Pluvicto tirpalo tūrį, kad pacientui būtų paskirtas reikiamas radioaktyvumo kiekis, naudodami vienkartinį švirkštą su pritvirtinta švirkšto apsauga ir vienkartinę sterilia adata.
- Suleiskite Pluvicto pacientui lėtos intraveninės injekcijos būdu per maždaug 1-10 minučių (arba naudodami švirkšto pompą, arba rankiniu būdu be švirkšto pompos) per intraveninį kateterį; intraveninį kateterį reikia iš anksto užpildyti steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, o šis kateteris turi būti skirtas tik Pluvicto suleidimui pacientui.
- Kai buvo suleistas reikiamas Pluvicto radioaktyvumo kiekis, į paciento veną įdurtą intraveninį kateterį praplaukite suleisdami ≥ 10 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.

Instrukcijos naudojant gravitacinės lašinės metodą (su infuzijos pompa ar be jos)

- Įdurkite 2,5 cm ilgio ir 20 G dydžio adatą (trumpą adatą) į Pluvicto flakoną ir per kateterį sujunkite ją su 500 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo maišeliu (naudojamu pernešant Pluvicto tirpalą intraveninės infuzijos metu). Užtikrinkite, kad trumpoji adata neliečia Pluvicto tirpalo flakone, taip pat neprijunkite trumposios adatos tiesiogiai prie paciento. Iki Pluvicto infuzijos pradžios neleiskite, kad sterilus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas tekėtų į Pluvicto flakoną, taip pat nesušvirkškite Pluvicto tirpalo tiesiogiai į sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo maišelį.
- Į Pluvicto flakoną įdurkite antrąją adatą, kuri yra 9 cm ilgio ir 18 G dydžio (ilgąją adatą), užtikrindami, kad visos infuzijos metu ši adata tvirtai liestųsi prie Pluvicto flakono dugno. Prijunkite ilgąją adatą prie paciento intraveniniu kateteriu, kuris iš anksto turi būti užpildytas steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ir kuris turi būti skirtas tik Pluvicto infuzijai pacientui atlikti.
- Naudokite spaustuką arba infuzijos pompą, kad galėtumėte reguliuoti sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tekėjimą per trumpąją adatą į Pluvicto flakoną (sterilus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas tekėdamas į flakoną per trumpąją adatą išstums Pluvicto tirpalą iš flakono per ilgąją adatą, prie kurios pritvirtintas intraveninis kateteris, ir tokiu būdu vaistinis preparatas bus sulašinamas pacientui per maždaug 30 minučių).
- Infuzijos metu užtikrinkite, kad Pluvicto flakone esančio tirpalo lygis išliktų vienodas.
- Atjunkite flakoną nuo ilgosios adatos sistemos ir užspauskite natrio chlorido sistemą, kai pasiektas radioaktyvumo kiekis išlieka stabilus bent penkias minutes.
- Po infuzijos į paciento veną įdurtą intraveninį kateterį praplaukite suleisdami ≥ 10 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.

Instrukcijos atliekant infuziją iš flakono (su peristaltine infuzijos pompa)

- Įdurkite 2,5 cm ilgio ir 20 G dydžio adatą (trumpąją ventiliacijos adatą) į Pluvicto flakoną. Užtikrinkite, kad trumpoji adata neliečia Pluvicto tirpalo flakone, taip pat neprijunkite trumposios adatos tiesiogiai prie paciento arba prie peristaltinės infuzijos pompos.
- Į Pluvicto flakoną įdurkite antrąją adatą, kuri yra 9 cm ilgio ir 18 G dydžio (ilgąją adatą), užtikrindami, kad visos infuzijos metu ši adata tvirtai liestųsi prie Pluvicto flakono dugno. Prijunkite ilgąją adatą ir sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo sistemą prie trikampčio vožtuvo.
- Prijunkite trikampčio vožtuvo išėjimo galą prie peristaltinės infuzijos pompos vamzdelio, laikydamiesi pompos gamintojo pateiktų instrukcijų.
- Užpildykite infuzijos sistemą atidarę trikamptį vožtuvą ir pumpuodami Pluvicto tirpalą į infuzijos sistemą, kol jis pasieks vožtuvo išėjimo angą.
- Užpildykite intraveninį kateterį, kuris bus prijungtas prie paciento, atidarę trikamptį vožtuvą sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo kryptimi ir pumpuodami sterilų 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą, kol jis užpildys kateterio sistemą.
- Prijunkite užpildytą intraveninį kateterį prie paciento ir nustatykite trikamptį vožtuvą taip, kad Pluvicto tirpalas būtų vienoje kryptyje su peristaltine infuzijos pompa.
- Suleiskite infuzijos būdu reikiamą Pluvicto tirpalo tūrį maždaug 25 ml/val. greičiu, kad pacientui būtų suleistas reikiamas Pluvicto radioaktyvumo kiekis.
- Kai buvo suleistas reikiamas Pluvicto radioaktyvumo kiekis, sustabdykite peristaltinę infuzijos pompą, tuomet pakeiskite trikampčio vožtuvo padėtį taip, kad peristaltinė infuzijos pompa būtų vienoje kryptyje su sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo sistema. Vėl įjunkite peristaltinę infuzijos pompą ir į paciento veną įdurtą intraveninį kateterį praplaukite suleisdami ≥ 10 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.

Kokybės kontrolė

Prieš naudojant tirpalą reikia apžiūrėti, ieškant pažeidimo arba taršos požymių. Galima naudoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra matomų dalelių. Tirpalo apžiūrą reikia atlikti naudojant radiacinės saugos ekraną. Flakono negalima atidaryti.

Jeigu kuriuo nors metu ruošiant šį vaistinį preparatą pažeidžiamas švino talpyklės arba flakono vientisumas, jo vartoti negalima.

Prieš vaistinio preparato skyrimą reikia išmatuoti radioaktyvumo kiekį flakone, naudojant tinkamą radioaktyvumo kalibravimo sistemą, kad būtų patvirtinta, jog faktinis radioaktyvumas, kuris bus skirtas, yra lygus suplanuotam kiekiui skyrimo metu.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš tiekiant Pluvicto į rinką kiekvienoje šalyje narėje registruotojas privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija paciento vadovo programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Paciento vadovas skirtas sumažinti netyčinio radiacijos poveikio riziką.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką yra tiekiamas Pluvicto, pacientai gaus prieigą prie paciento vadovo.

Pluvicto paciento vadovą sudaro toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- Kas yra Pluvicto ir kaip jis veikia
- Rizikos gairių aprašymas:
 - Pakankamas skysčių kiekis
 - Artimas kontaktavimas
 - Prižiūrintys asmenys
 - Lytiniai santykiai ir kontracepcija
 - Naudojimasis tualetu
 - Maudymasis ir skalbimas
 - Rekomendacijos dėl šiukšlių išmetimo

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

APSAUGINĖ ŠVINO TALPYKLĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidum tetraxetanium

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename tirpalo mililitre kalibravimo metu yra 1 000 MBq liutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotido tetraksetano.
Volumetrinis aktyvumas kalibravimo metu: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Acto rūgštis, natrio acetatas, gentizo rūgštis, natrio askorbatas, penteto rūgštis, injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 vienadozis flakonas

Flakono Nr.: {X}

Tūris: {Y} ml

Aktyvumas skyrimo metu: {Z} MBq - {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)



8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad būtų apsaugota nuo jonizuojančiosios spinduliuotės (švino apsauga).

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/22/1703/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotidum tetraxetanum
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Vienadozis flakonas

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Flakono Nr.: {X}
Tūris: {Y} ml
Volumetrinis aktyvumas kalibravimo metu: 1 000 MBq/ml - {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}
Aktyvumas skyrimo metu: {Z} MBq - {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

6. KITA



Gamintojas

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

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

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Pluvicto 1 000 MBq/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

liutecio (^{177}Lu) vipivotidas tetraksetanas (*lutetium (^{177}Lu) vipivotidum tetraxetatum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums paskiriant šio vaisto, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją, kuris prižiūrės procedūrą.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pluvicto ir kam jis skiriamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Pluvicto
3. Kaip skiriamas Pluvicto
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikomas Pluvicto
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pluvicto ir kam jis skiriamas

Kas yra Pluvicto

Pluvicto sudėtyje yra liutecio (^{177}Lu) vipivotido tetraksetano. Šis vaistas yra radiofarmacinis vaistas, vartojamas tik gydomaisiais tikslais.

Kam Pluvicto skiriamas

Pluvicto skiriamas suaugusių pacientų, sergančių progresuojančiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu, gydymui, kai vėžys išplito į kitas organizmo sritis (metastazavo) ir kai pacientams anksčiau jau buvo skirtas kitoks gydymas nuo vėžio. Kastracijai atsparus prostatos vėžys yra toks prostatos (vyriškosios lytinės sistemos liaukos) vėžys, kuris nereaguoja į gydymą, mažinantį vyriškųjų lytinių hormonų kiekį. Pluvicto skiriamas tuomet, kai ant prostatos vėžio ląstelių paviršiaus nustatomas baltymas, vadinamas prostatos specifiniu membranos antigenu (PSMA).

Kaip veikia Pluvicto

Pluvicto prisijungia prie ant prostatos vėžio ląstelių paviršiaus esančio PSMA. Prisijungus vaistui, iš Pluvicto sudėtyje esančios radioaktyvios medžiagos liutecio-177 išsiskirianti spinduliuotė sukelia prostatos vėžio ląstelių žūtį.

Gydytojas Jums atliks tyrimus, norėdamas įsitikinti, jog ant Jūsų vėžio ląstelių paviršiaus yra PSMA. Jeigu šių tyrimų rezultatai bus teigiami, labiau tikėtina, kad Jūsų vėžys reaguos į gydymą Pluvicto.

Pluvicto vartojimas lemia tam tikro jonizuojančiosios spinduliuotės kiekio ekspoziciją. Gydytojas ir branduolinės medicinos gydytojas įvertino, kad procedūros su šiuo radiofarmaciniu vaistu metu gaunama klinikinė nauda viršija apšvitos keliamą riziką.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Pluvicto veikia arba kodėl šis vaistas buvo Jums paskirtas, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Pluvicto

Atidžiai laikykitės visų branduolinės medicinos gydytojo nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šiame lapelyje pateikiamos informacijos.

Pluvicto skirti draudžiama

- jeigu yra alergija liutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotidui tetraksetanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų, pasakykite branduolinės medicinos gydytojui, prieš Jums skiriant Pluvicto:

- jeigu Jūsų kraujyje yra sumažėjęs tam tikro tipo ląstelių (raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių, neutrofilų, trombocitų) skaičius;
- Jeigu Jums pasireiškia ar anksčiau pasireiškė nuovargis, silpnumas, odos blyškumas, dusulys, lengviau nei įprastai prasidedantis kraujavimas ar atsirandančios kraujosruvos arba ilgiau nei įprastai trunkantis kraujavimas, arba dažnos infekcijos su tokiais požymiais, kaip karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos gleivinėje (tai galimi mielosupresijos [būklės, kai kaulų čiulpai negeba pagaminti reikiamo kraujo ląstelių skaičiaus] požymiai);
- Jeigu Jums pasireiškia ar anksčiau pasireiškė inkstų sutrikimų;
- Jeigu Jums yra ar anksčiau buvo bet kurio kito tipo vėžys arba yra ar buvo skiriamas gydymas nuo vėžio, kadangi Pluvicto prisideda prie bendrosios ilgalaikės kumuliacinės Jūsų ekspozicijos spinduliuote.

Prieš skiriant Pluvicto Jūs turėtumėte:

- gerti daug vandens, kad Jūsų organizme būtų pakankamas skysčių kiekis ir galėtumėte kaip galima dažniau šlapintis pirmąsias valandas po vaisto skyrimo.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Šio vaisto negalima skirti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi neturima duomenų apie vaisto vartojimą šios amžiaus grupės pacientams.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Pluvicto nėra skirtas vartoti moterims.

Prieš Jums skiriant Pluvicto, pasakykite branduolinės medicinos gydytojui, jeigu turite lytinių santykių, kadangi visi radiofarmaciniai vaistai, įskaitant Pluvicto, gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Vaisingumas

Pluvicto gali sukelti nevaisingumą. Kreipkitės į gydytoją norėdami sužinoti, kaip šis vaistas gali pakenkti Jums, ypač jeigu ateityje ketinate susilaukti vaikų. Prieš pradėdami gydymą, galite pasitarti apie spermos išsaugojimo galimybes.

Vyrų kontracepcija

- 7 paras po Pluvicto suleidimo turėtumėte susilaikyti nuo lytinių santykių.
- Visu gydymo Pluvicto laikotarpiu ir dar 14 savaičių po paskutiniosios dozės suleidimo Jums negalima planuoti vaikų, o lytinių santykių metu turite naudoti prezervatyvus.
- Nedelsdami pasakykite branduolinės medicinos gydytojui, jeigu šiuo laikotarpiu Jūsų partnerė pastotų.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Pluvicto galėtų paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Pluvicto sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra iki 88,75 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 4,4 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip skiriamas Pluvicto

Yra griežti įstatymai dėl radiofarmacinių vaistų vartojimo, tvarkymo ir utilizavimo. Pluvicto bus naudojamas tik specialiose kontroliuojamose patalpose. Šį radiofarmacinį vaistą tvarkys ir Jums suleis tik tie specialistai, kurie išmokyti ir kvalifikuoti jį naudoti saugiai. Šie asmenys atidžiai pasirūpins, kad šis radiofarmacinis vaistas būtų naudojamas saugiai, ir nuolat informuos Jus apie savo veiksmus.

Kokia Pluvicto dozė skiriama

Rekomenduojama gydymo Pluvicto schema yra 7 400 MBq (megabekerelis, radioaktyvumui įvertinti naudojamas matavimo vienetas), leidžiant į veną maždaug kas 6 savaites, o iš viso skiriant iki 6 dozių.

Pluvicto skyrimas ir procedūros atlikimas

Pluvicto leidžiamas tiesiai į veną.

Procedūros trukmė

Branduolinės medicinos gydytojas informuos Jus apie įprastinę šios procedūros trukmę.

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip ilgai Jums bus skiriamas Pluvicto, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją.

Gydymo stebėjimas

Branduolinės medicinos gydytojas prieš pradėdamas gydymą ir jo metu Jums paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų būklę ir kad kuo anksčiau pastebėtų šalutinio poveikio reiškinius. Remdamasis šių tyrimų rezultatais, branduolinės medicinos gydytojas prireikus gali nuspręsti pavėluoti vaisto skyrimą, koreguoti Jūsų gydymą arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą Pluvicto.

Po Pluvicto suleidimo Jūs turėtumėte:

- siekiant pašalinti radiofarmacinį vaistą iš Jūsų organizmo, 2 dienas turėtumėte vartoti daug vandens ir kaip galima dažniau šlapintis.

Kadangi šis vaistas radioaktyvus, turėsite vadovautis toliau pateiktomis instrukcijomis, kad sumažintumėte spinduliuotės poveikį kitiems žmonėms, nebent branduolinės medicinos gydytojas Jums nurodytų kitaip.

Kontaktavimas su namiškiais, vaikais ir (arba) nėščiomis moterimis

- Turite riboti artimą kontaktą (mažesniu kaip 1 metro atstumu):
 - 2 paras su drauge gyvenančiais žmonėmis;
 - 7 paras su vaikais ir nėščiomis moterimis.
- Turite miegoti atskirame nuo kitų asmenų miegamajame:
 - 3 paras atskirai nuo drauge gyvenančių žmonių;
 - 7 paras atskirai nuo vaikų;
 - 15 parų atskirai nuo nėščių moterų.
- 7 paras turite susilaikyti nuo lytinių santykių.
- Visu gydymo Pluvicto laikotarpiu ir dar 14 savaičių po paskutiniosios dozės suleidimo Jums negalima planuoti vaikų, o lytinių santykių metu turite naudoti prezervatyvus.

Naudojimasis tualetu

Laikykitės specialių atsargumo priemonių 2 paras po vaisto suleidimo, siekiant išvengti aplinkos užteršimo:

- tualetu visada reikia naudotis tik sėdint;
- kiekvieną kartą pasinaudojus tualetu griežtai būtina naudotis tualetiniu popieriumi;
- pasinaudoję tualetu visada kruopščiai nusiplaukite rankas;
- iš karto po naudojimo nuleiskite į tualetą visas servetėles ir (arba) tualetinį popierių;
- nuleiskite į tualetą audinius ir bet kokius kitus daiktus, ant kurių yra kokių nors Jūsų organizmo išskyrų, pavyzdžiui, kraujo, šlapimo arba išmatų. Daiktus, kurių negalima nuleisti į tualetą, pavyzdžiui, tvarsčius, reikia įdėti į specialioms šiukšlėms skirtus plastikinius maišelius (pagal toliau esančiame skirsnyje „Rekomendacijos dėl šiukšlių išmetimo“ pateiktas rekomendacijas);
- naudojamos specialios medicinos įrangos (pavyzdžiui, kateterių maišelių, kolostomijos maišelių, basonų, vandens purkštuvų), kurią galėtų užteršti Jūsų organizmo skysčiai, turinį reikia nedelsiant išpilti į tualetą ir tada ją išvalyti.

Maudymasis ir skalbimas

- Bent 7 paras po vaisto suleidimo kasdien maudykitės po dušu.
- Savo apatinius, pižamas, paklodes ir drabužius, ant kurių yra prakaito, kraujo arba šlapimo, skalbkite atskirai nuo kitų šeimos narių skalbinių, naudodami standartinį skalbimo ciklą. Pilti baliklio arba naudoti papildomų skalavimo ciklų nebūtina.

Prižiūrintys asmenys

2-3 paras po vaisto suleidimo:

- negalintiems atsikelti iš lovos arba ribotai judantiems žmonėms bus reikalinga prižiūrinčio asmens pagalba. Rekomenduojama, kad prižiūrintis asmuo padėdamas tualete mūvėtų vienkartinės pirštines;
- prižiūrintys asmenys, kurie valo vėmalus, kraują, šlapimą arba išmatas, turi mūvėti plastikines pirštines, kurias paskui reikia išmesti į specialioms šiukšlėms skirtą plastikinį maišelį (pagal toliau esančiame skirsnyje „Rekomendacijos dėl šiukšlių išmetimo“ pateiktas rekomendacijas).

Rekomendacijos dėl šiukšlių išmetimo

- Visus nereikalingus daiktus reikia įdėti į atskirą, šiukšlėms skirtą plastikinį maišelį, kuris yra naudojamas tik šiam tikslui.
- Šiukšlėms skirtus plastikinius maišelius laikykite atskirai nuo kitų buitinių šiukšlių, vaikams ir gyvūnams nepasiekiamoje vietoje.
- Ligoninės darbuotojas Jums paaiškins, kaip ir kada atsikratyti šių šiukšlių maišelių.

Hospitalizacija ir skubi pagalba

- Jeigu per pirmąsias 7 paras po vaisto suleidimo Jums dėl kokios nors priežasties prireiktų skubios medicinos pagalbos arba Jus neplanuotai paguldytų į ligoninę, turite pasakyti sveikatos priežiūros specialistams apie Jūsų gydymo radioaktyviosiomis medžiagomis pobūdį, vaisto pavadinimą, gydymo datą ir dozę.

Kitos atsargumo priemonės

- Branduolinės medicinos gydytojas informuos Jus, jeigu Jums reikėtų laikytis kokių nors kitų specialių apsauginių priemonių po šio vaisto suleidimo. Jeigu turite kokių nors klausimų, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją.

Ką daryti, jeigu Jums buvo skirta per didelė Pluvicto dozė?

Perdozavimas mažai tikėtinas, kadangi Pluvicto dozės Jums bus suleidžiamos skyrimo procedūrą tiksliai kontroliuojant prižiūrinčiam branduolinės medicinos gydytojui. Tačiau perdozavimo atveju Jums bus paskirtas tinkamas gydymas.

Pamiršus atvykti Pluvicto skyrimui

Jeigu pamiršote atvykti Pluvicto suleidimo vizitui, kaip galėdami greičiau kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją ir susitarkite dėl kito vizito.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Pluvicto skyrimo, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją, kuris prižiūri procedūrą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių reiškinų, **nedelsdami pasakykite apie tai branduolinės medicinos gydytojui.**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nuovargis, silpnumas, odos blyškumas ar dusulys (tai galimi sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus [*anemijos*] požymiai);
- lengviau nei įprastai prasidedantis kraujavimas ar atsirandančios kraujosruvos arba ilgiau nei įprastai trunkantis kraujavimas (tai galimi sumažėjusio trombocitų skaičiaus [*trombocitopenijos*] požymiai);
- dažnos infekcijos su tokiais požymiais, kaip karščiavimas, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos gleivinėje (tai galimi sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus [*leukopenijos*, *limfopenijos*] požymiai).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šlapinimasis rečiau nei įprastai arba šlapinimasis mažesniu nei įprastai šlapimo kiekiu (tai galimas inkstų veiklos sutrikimo [*ūminės inkstų pažaidos*] požymis);
- nuovargis, silpnumas, odos blyškumas, dusulys, lengviau nei įprastai prasidedantis kraujavimas ar atsirandančios kraujosruvos arba ilgiau nei įprastai trunkantis kraujavimas, arba dažnos infekcijos su tokiais požymiais, kaip karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos gleivinėje (tai galimi sumažėjusio visų kraujo ląstelių skaičiaus [*pancitopenijos*] požymiai).

Kitas galimas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti ir kitas toliau nurodytas šalutinis poveikis. Jeigu šie šalutiniai reiškiniai tampa sunkiais, pasakykite apie tai branduolinės medicinos gydytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nuovargis;
- burnos sausmė;
- pykinimas;
- apetito praradimas;
- pasikeitusi žarnyno veikla (vidurių užkietėjimas ar viduriavimas);
- vėmimas;
- dažnas šlapinimasis su skausmu ar deginimo pojūčiu (*šlapimo takų infekcija*);
- pilvo skausmas;
- sumažėjęs kūno svoris.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaštakų, čiurnų ar pėdų patinimas (*periferinė edema*);
- svaigulys;
- galvos skausmas;
- pakitęs skonio pojūtis (*disgeuzija*);
- karščiavimas;
- akių sausmė;
- galvos svaigimas su sukimosi pojūčiu (*svaigulys*).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikomas Pluvicto

Jums nereikės laikyti šio vaisto. Už šio vaisto laikymą atitinkamose patalpose atsako specialistas. Radiofarmacinius vaistus reikia laikyti pagal nacionalines radioaktyviųjų medžiagų taisykles.

Toliau pateikta informacija skirta tik specialistams:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Negalima užšaldyti.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad būtų apsisaugota nuo jonizuojančiosios spinduliuotės (švino apsauga).
- Ant švino talpyklės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytiems tinkamumo datai ir laikui pasibaigus, Pluvicto vartoti draudžiama.
- Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pluvicto sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra liutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotidas tetraksetanas. Viename tirpalo mililitre kalibravimo dieną ir kalibravimo laiku yra 1 000 MBq liutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotido tetraksetano.
- Pagalbinės medžiagos yra: acto rūgštis, natrio acetatas, gentizo rūgštis, natrio askorbatas, penteto rūgštis, injekcinis vanduo (žr. 2 skyriaus poskyrį „Pluvicto sudėtyje yra natrio“).

Pluvicto išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pluvicto yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas, kuris tiekiamas skaidrus bespalvio I tipo stiklo flakone, uždarytame brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio gaubtelio.

Vaisto skyrimo dieną ir skyrimo laiku kiekviename flakone esantis tirpalo tūris gali būti tarp 7,5 ml ir 12,5 ml, siekiant užtikrinti reikiamą radioaktyvumo kiekį $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$.

Dėl apsaugos nuo spinduliuotės flakonas yra įdėtas į švino talpyklę.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Italia

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

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vaistinio preparato pakuotėje kaip atskiras dokumentas pateikiama išsami Pluvicto preparato charakteristikų santrauka (PCS), siekiant sveikatos priežiūros specialistams suteikti papildomos mokslinės ir praktinės informacijos apie šio radiofarmacinio vaistinio preparato skyrimą ir vartojimą.

Žiūrėkite PCS.