

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pluvicto 1 000 MBq/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter Lösung enthält am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung 1 000 MBq (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat.

Die Gesamtmenge an Radioaktivität pro Einzeldosis-Durchstechflasche am Tag und zum Zeitpunkt der Verabreichung beträgt 7 400 MBq ± 10 %. Das Volumen der Lösung in der Durchstechflasche kann aufgrund der volumetrisch fixierten Aktivität von 1 000 MBq/ml am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung in einem Bereich von 7,5 ml bis 12,5 ml liegen, um am Tag und zum Zeitpunkt der Verabreichung die benötigte Menge an Radioaktivität bereitzustellen.

Physikalische Eigenschaften

Lutetium-177 zerfällt zu stabilem Hafnium-177 mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6,647 Tagen durch Emission von Beta-Minus-Strahlung mit einer Maximalenergie von 0,498 MeV (79 %) und von Photonenstrahlung (γ) mit 0,208 MeV (11 %) und 0,113 MeV (6,4 %).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Milliliter der Lösung enthält bis zu 0,312 mmol (7,1 mg) Natrium. Jede Durchstechflasche enthält bis zu 88,75 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung, pH: 4,5 bis 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wichtige Sicherheitshinweise

Pluvicto darf nur in dazu bestimmten klinischen Bereichen von Personen verabreicht werden, die zur Handhabung von radioaktiven Arzneimitteln berechtigt sind (siehe Abschnitt 6.6), sowie nach Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt.

Radioaktive Arzneimittel, einschließlich Pluvicto, müssen von bzw. unter der Kontrolle von medizinischen Fachpersonen verwendet werden, die durch eine spezielle Ausbildung und Erfahrung in der sicheren Anwendung und Handhabung von radioaktiven Arzneimitteln qualifiziert sind. Ihre Erfahrung und Ausbildung müssen von der staatlichen Behörde, die für die Erteilung von Genehmigungen für die Verwendung von radioaktiven Arzneimitteln zuständig ist, genehmigt worden sein.

Identifikation von Patienten

Die Identifikation von Patienten für die Behandlung sollte mittels PSMA-Bildgebung erfolgen.

Dosierung

Das empfohlene Behandlungsschema von Pluvicto beträgt 7 400 MBq intravenös alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen, es sei denn, eine Tumorprogression oder inakzeptable Toxizität tritt auf.

Die medikamentöse Kastration mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Analogon sollte während der Behandlung bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, aufrechterhalten werden.

Behandlungsüberwachung

Vor und während der Behandlung mit Pluvicto müssen Labortests durchgeführt werden. Die Dosierung muss möglicherweise auf Grundlage der Testergebnisse verändert werden (siehe Tabelle 1).

- Hämatologie (Hämoglobin, Leukozytenzahl, absolute Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl)
- Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, berechnete Kreatinin-Clearance [CLcr])
- Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Serumalbumin, Gesamtbilirubin)

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen für Pluvicto aufgrund von Nebenwirkungen sind Tabelle 1 zu entnehmen. Das Management von schweren oder nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung (Verlängerung des Dosierungsintervalls um 4 Wochen von 6 Wochen auf 10 Wochen), eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung mit Pluvicto erforderlich machen. Wenn eine Therapieverzögerung aufgrund einer Nebenwirkung > 4 Wochen andauert, muss die Behandlung mit Pluvicto abgebrochen werden. Die Dosis von Pluvicto kann einmalig um 20 % vermindert werden; die Dosis sollte nicht wieder erhöht werden. Sollten bei einem Patienten weitere Nebenwirkungen auftreten, die eine zusätzliche Dosisreduktion erfordern würden, muss die Behandlung mit Pluvicto abgebrochen werden.

Tabelle 1 Empfohlene Dosisanpassungen für Pluvicto aufgrund von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Dosisanpassung
Mundtrockenheit	Grad 3	Pluvicto-Dosis um 20 % reduzieren.
Gastrointestinale Toxizität	Grad \geq 3 (kein Ansprechen auf medizinische Intervention)	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 2 oder Ausgangszustand erreicht ist. Pluvicto-Dosis um 20 % reduzieren.
Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie	Grad 2	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist. Management nach Erfordernis. Die Anwendung von Wachstumsfaktoren ist zulässig, sollte aber beendet werden, sobald Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist. Eine Kontrolle des Spiegels blutbildender Komponenten (Eisen, Vitamin B12 und Folsäure) sowie eine Supplementierung werden empfohlen. Transfusionen können nach klinischer Indikation verabreicht werden.
	Grad \geq 3	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist. Pluvicto-Dosis um 20 % reduzieren.
Nephrotoxizität	Definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter Anstieg des Serumkreatinins (Grad \geq 2) • Bestätigte CLcr < 50 ml/min; berechnet anhand Cockcroft-Gault-Formel mit aktuellem Körpergewicht 	Pluvicto aussetzen, bis Besserung eintritt.
	Definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter Anstieg des Serumkreatinins um \geq 40 % gegenüber dem Ausgangswert <u>und</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte Abnahme der CLcr um > 40 % gegenüber dem Ausgangswert; berechnet anhand Cockcroft-Gault-Formel mit aktuellem Körpergewicht 	Pluvicto aussetzen, bis Besserung oder Rückkehr zum Ausgangszustand erreicht ist. Pluvicto-Dosis um 20 % reduzieren.
	Wiederkehrende Nephrotoxizität (Grad \geq 3)	Pluvicto dauerhaft absetzen.
Rückenmarkskompression	Alle Grade	Pluvicto aussetzen, bis die Kompression adäquat behandelt wurde und sich etwaige neurologische Folgeerscheinungen sowie der ECOG-Patientenstatus stabilisiert haben.
Fraktur von tragenden Knochen	Alle Grade	Pluvicto aussetzen, bis die Fraktur adäquat stabilisiert/behandelt wurde und sich der ECOG-Patientenstatus stabilisiert hat.

Fatigue	Grad ≥ 3	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 2 oder Ausgangszustand erreicht ist.
Elektrolyt- oder metabolische Abnormitäten	Grad ≥ 2	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist.
Nicht-hämatologische Toxizität (klinisch signifikant, nicht anderweitig genannt)	Grad ≥ 2	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist.
AST- oder ALT-Anstieg	AST- oder ALT-Anstieg auf mehr als das 5-Fache der ULN ohne Vorliegen von Lebermetastasen	Pluvicto dauerhaft absetzen.
Abkürzungen: CLcr, Kreatinin-Clearance; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase; ULN, upper limit of normal (<i>oberer Normwert</i>). Einstufung gemäß neuester Version der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). ^a Die gleichen Grenzwerte gelten auch für die Ausgangswerte zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Pluvicto.		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung mit einem CLcr-Ausgangswert ≥ 50 ml/min nach Cockcroft-Gault-Formel wird keine Dosisanpassung empfohlen. Eine Behandlung mit Pluvicto wird bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung mit einem CLcr-Ausgangswert < 50 ml/min oder terminaler Nierenerkrankung nicht empfohlen, da das pharmakokinetische Profil und die Sicherheit von Pluvicto bei diesen Patienten nicht untersucht wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Pluvicto wurde bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet des PSMA-exprimierenden Prostatakarzinoms keinen relevanten Nutzen von Pluvicto bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Pluvicto ist eine gebrauchsfertige Injektions-/Infusionslösung und nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Hinweise zur Verabreichung

Die empfohlene Dosis von Pluvicto kann intravenös als Injektion mit einer Einwegspritze mit Abschirmung (mit oder ohne Spritzenpumpe), als Infusion nach der Schwerkraftmethode (mit oder ohne Infusionspumpe) oder als Infusion aus der Durchstechflasche (mit einer peristaltischen Infusionspumpe) verabreicht werden.

Für die Verabreichung einer reduzierten Dosis von Pluvicto sollte die Spritzenmethode (mit oder ohne Spritzenpumpe) oder die Methode aus der Durchstechflasche (mit einer peristaltischen Infusionspumpe) gewählt werden. Die Schwerkraftmethode wird für die Verabreichung einer reduzierten Dosis von Pluvicto nicht empfohlen, da sie zur Abgabe eines falschen Volumens von Pluvicto führen kann, wenn die Dosis vor der Verabreichung nicht angepasst wird.

Vor der Verabreichung ist der ausschließlich für die Verabreichung von Pluvicto verwendete Venenkatheter mit ≥ 10 ml einer sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) zu spülen, um die Durchgängigkeit sicherzustellen und das Risiko eines Paravasats zu minimieren. Paravasate sollten entsprechend den Richtlinien der Einrichtung behandelt werden. Die Patienten sollten angehalten werden, vor und nach der Verabreichung von Pluvicto reichlich zu trinken und häufig zu urinieren (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Methode der Zubereitung und zu intravenösen Verabreichungsmethoden, siehe Abschnitt 12.

Hinweise zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenexposition durch den voraussichtlichen Nutzen gerechtfertigt sein. Es sollte in jedem Fall die geringstmögliche Aktivität verabreicht werden, mit der sich die gewünschte therapeutische Wirkung erzielen lässt.

Mit der Strahlenexposition verbundene Risiken

Pluvicto trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenbelastung eines Patienten bei. Eine langfristige kumulative Strahlenbelastung ist mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert.

Die Strahlenbelastung der Patienten, des medizinischen Personals und der Haushaltsmitglieder sollte während und nach der Behandlung mit Pluvicto so gering wie möglich gehalten werden, und zwar in Übereinstimmung mit der Strahlenschutzpraxis der Einrichtung, den Verfahren für das Patientenmanagement und den Anweisungen für den nachfolgenden Strahlenschutz im häuslichen Umfeld des Patienten.

Vorbereitung des Patienten

Die Patienten sollten aufgefordert werden, verstärkt Flüssigkeit zu sich zu nehmen und so oft wie möglich die Blase zu entleeren, um die Strahlenbelastung der Blase - insbesondere nach hohen Aktivitäten - zu verringern, z. B. bei einer Radionuklidtherapie.

Nach der Anwendung

Bevor der Patient entlassen wird, sollte der Facharzt für Nuklearmedizin oder das nuklearmedizinische Fachpersonal dem Patienten die erforderlichen Strahlenschutzvorkehrungen erläutern, um die Strahlenbelastung für andere auf ein Minimum zu begrenzen.

Die folgenden generellen Empfehlungen für Patienten können nach jeder Verabreichung von Pluvicto zusammen mit nationalen, lokalen und institutionellen Prozessen und Vorschriften berücksichtigt werden.

- Engen Kontakt (weniger als 1 Meter) mit anderen Mitgliedern ihres Haushalts für die Dauer von 2 Tagen bzw. mit Kindern und schwangeren Frauen für die Dauer von 7 Tagen begrenzen.
- 7 Tage lang auf sexuelle Aktivitäten verzichten.
- 3 Tage lang getrennt von anderen Mitgliedern ihres Haushalts, 7 Tage lang getrennt von Kindern und 15 Tage lang getrennt von schwangeren Frauen in einem anderen Schlafzimmer schlafen.

Myelosuppression

In der VISION-Studie trat Myelosuppression, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, häufiger auf bei Patienten, die Pluvicto plus bestmögliche Standardversorgung (BSoC; *best standard of care*) erhielten, als bei Patienten unter alleiniger BSoC (siehe Abschnitt 4.8).

Vor und während der Behandlung mit Pluvicto sollten hämatologische Laboruntersuchungen durchgeführt werden, einschließlich Hämoglobin, Leukozytenzahl, absolute Neutrophilenzahl und Thrombozytenzahl. Abhängig von der Schwere der Myelosuppression sollte Pluvicto entweder ausgesetzt, in der Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden, und die Patienten sollten nach Bedarf klinisch betreut werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nephrotoxizität

In der VISION-Studie trat Nephrotoxizität bei Patienten, die Pluvicto plus bestmögliche Standardversorgung (BSoC) erhielten, häufiger auf als bei Patienten unter alleiniger BSoC (siehe Abschnitt 4.8).

Vor und nach der Verabreichung von Pluvicto sollten die Patienten aufgefordert werden, verstärkt Flüssigkeit zu sich zu nehmen und so oft wie möglich die Blase zu entleeren, insbesondere nach hohen Aktivitäten, z. B. bei einer Radionuklidtherapie. Labortests der Nierenfunktion, darunter Serumkreatinin und berechnete CLcr, sollten vor und während der Behandlung mit Pluvicto durchgeführt werden. Abhängig von der Schwere der Nephrotoxizität sollte Pluvicto entweder ausgesetzt, in der Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nieren-/Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da sie einer höheren Strahlenexposition ausgesetzt sein könnten.

Die Exposition (AUC) gegenüber (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan steigt voraussichtlich mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung an (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann das Toxizitätsrisiko höher sein. Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung sollten engmaschig im Hinblick auf Nierenfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine Behandlung mit Pluvicto wird bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung mit einem CLcr-Ausgangswert < 50 ml/min oder terminaler Nierenerkrankung nicht empfohlen.

Fertilität

Die Strahlung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan könnte potenziell toxische Wirkungen auf männliche Gonaden und die Spermatogenese besitzen. Die empfohlene kumulative Dosis von 44 400 MBq Pluvicto führt in den Hoden zu einer absorbierten Strahlendosis in einem Bereich, in dem eine Unfruchtbarkeit induziert werden könnte. Wenn Patienten nach der Behandlung Kinder haben möchten, ist eine genetische Beratung zu empfehlen. Über die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Spermien kann mit männlichen Patienten vor der Behandlung als Option gesprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Kontrazeption bei Männern

Männlichen Patienten wird geraten, während der Behandlung mit Pluvicto und für die Dauer von 14 Wochen nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und beim Geschlechtsverkehr Kondome zu verwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Spezielle Warnhinweise

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 3,9 mmol (88,75 mg) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Risiken für die Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern

Aufgrund der mit der Strahlung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan assoziierten potenziellen Wirkungen auf die Spermatogenese wird männlichen Patienten geraten, während der Behandlung mit Pluvicto und für die Dauer von 14 Wochen nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und beim Geschlechtsverkehr Kondome zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Pluvicto ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um seine Wirkung auf die weibliche Reproduktion und die embryofetale Entwicklung zu beurteilen. Allerdings können alle radioaktiven Arzneimittel, so auch Pluvicto, potenziell eine Schädigung des Fötus verursachen, wenn sie bei Schwangeren angewendet werden.

Stillzeit

Pluvicto ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Zum Übergang von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in die menschliche Muttermilch, seinen Wirkungen auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling oder auf die Milchbildung liegen keine Daten vor.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Wirkungen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan auf die Fertilität durchgeführt. Die Strahlung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan könnte potenziell toxische Wirkungen auf männliche Gonaden und die Spermatogenese besitzen. Die empfohlene kumulative Dosis von 44 400 MBq Pluvicto führt in den Hoden zu einer absorbierten Strahlendosis in einem Bereich, in dem eine Unfruchtbarkeit induziert werden könnte. Wenn Patienten nach der Behandlung Kinder haben möchten, ist eine genetische Beratung zu empfehlen. Über die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Spermien kann mit männlichen Patienten vor der Behandlung als Option gesprochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pluvicto kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sofern nicht anders angegeben, beruht die Häufigkeit der aufgeführten Nebenwirkungen auf Daten aus der VISION-Studie, in deren Rahmen 529 Patienten mindestens eine Dosis von 7 400 MBq erhielten (die mediane Anzahl der Dosen betrug fünf).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören: Ermüdung (43,1 %), Mundtrockenheit (39,3 %), Übelkeit (35,3 %), Anämie (31,8 %), verminderter Appetit (21,2 %) und Obstipation (20,2 %). Die häufigsten Nebenwirkungen des Grads 3 bis 4 umfassen: Anämie (12,9 %), Thrombozytopenie (7,9 %), Lymphopenie (7,8 %) und Ermüdung (5,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Tabelle 2) sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Darüber hinaus beruht die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf folgender Konvention (CIOMS III): sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Tabelle 2 Nebenwirkungen, die in der VISION-Studie bei Patienten unter Pluvicto plus BSoC häufiger auftraten als bei Patienten unter BSoC allein^a

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie	Alle Grade n (%)	Grade 3 bis 4 ^b n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Sehr häufig	168 (31,8)	68 (12,9)
Thrombozytopenie	Sehr häufig	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenie ^c	Sehr häufig	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymphopenie	Sehr häufig	75 (14,2)	41 (7,8)
Panzytopenie ^d	Häufig	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl	Häufig	44 (8,3)	5 (0,9)
Kopfschmerzen	Häufig	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgeusie ^e	Häufig	37 (7,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen			
Trockenes Auge	Häufig	16 (3,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Drehschwindel	Häufig	11 (2,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Mundtrockenheit ^f	Sehr häufig	208 (39,3)	0 (0,0)
Übelkeit	Sehr häufig	187 (35,3)	7 (1,3)
Obstipation	Sehr häufig	107 (20,2)	6 (1,1)
Erbrechen ^g	Sehr häufig	101 (19,1)	5 (0,9)
Durchfall	Sehr häufig	100 (18,9)	4 (0,8)
Abdominalschmerz ^h	Sehr häufig	59 (11,2)	6 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Harnwegsinfektion ⁱ	Sehr häufig	61 (11,5)	20 (3,8)
Akute Nierenschädigung ^j	Häufig	45 (8,5)	17 (3,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Müdigkeit	Sehr häufig	228 (43,1)	31 (5,9)
Verminderter Appetit	Sehr häufig	112 (21,2)	10 (1,9)
Vermindertes Gewicht	Sehr häufig	57 (10,8)	2 (0,4)
Peripheres Ödem ^k	Häufig	52 (9,8)	2 (0,4)
Fieber	Häufig	36 (6,8)	2 (0,4)
Abkürzung: BSoC, bestmögliche Standardversorgung (<i>best standard of care</i>).			
^a Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI CTCAE) Version 5.0.			
^b Umfasst nur Nebenwirkungen der Grade 3 bis 4, ausgenommen Panzytopenie. Über eine Panzytopenie des Grads 5 (tödlich) wurde bei 2 Patienten berichtet, die Pluvicto plus BSoC erhielten.			
^c Leukopenie umfasst Leukopenie und Neutropenie.			
^d Panzytopenie umfasst Panzytopenie und Bizytopenie.			
^e Dysgeusie umfasst Dysgeusie und Geschmacksstörung.			
^f Mundtrockenheit umfasst Mundtrockenheit, Aptyalismus und Halstrockenheit.			
^g Erbrechen umfasst Erbrechen und Brechreiz.			
^h Abdominalschmerz umfasst Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Unterbauchschmerzen, abdominaler Druckschmerz und gastrointestinale Schmerzen.			
ⁱ Harnwegsinfektion umfasst Harnwegsinfektion, Zystitis und bakterielle Zystitis.			
^j Akute Nierenschädigung umfasst erhöhtes Kreatinin im Blut, akute Nierenschädigung, Nierenversagen und erhöhten Blut-Harnstoff.			
^k Peripheres Ödem umfasst peripheres Ödem, Flüssigkeitsretention und Überwässerung.			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

In der VISION-Studie trat eine Myelosuppression bei Patienten, die Pluvicto plus BSoC erhielten, häufiger auf als bei Patienten unter alleiniger BSoC (alle Grade/Grad ≥ 3): Anämie (31,8 %/12,9 %) versus (13,2 %/4,9 %); Thrombozytopenie (17,2 %/7,9 %) versus (4,4 %/1,0 %); Leukopenie (12,5 %/2,5 %) versus (2,0 %/0,5 %); Lymphopenie (14,2 %/7,8 %) versus (3,9 %/0,5 %); Neutropenie (8,5 %/3,4 %) versus (1,5 %/0,5 %); Panzytopenie (1,5 %/1,1 %) versus (0 %/0 %), darunter zwei tödliche Ereignisse einer Panzytopenie bei Patienten unter Pluvicto plus BSoC; und Bizytopenie (0,2 %/0,2 %) versus (0 %/0 %).

Nebenwirkungen im Rahmen einer Myelosuppression, die bei $\geq 0,5$ % der Patienten unter Pluvicto plus BSoC zum dauerhaften Absetzen führten, umfassten: Anämie (2,8 %), Thrombozytopenie (2,8 %), Leukopenie (1,3 %), Neutropenie (0,8 %) und Panzytopenie (0,6 %). Nebenwirkungen im Rahmen einer Myelosuppression, die bei $\geq 0,5$ % der Patienten unter Pluvicto plus BSoC zu Behandlungsunterbrechungen/Dosisreduktionen führten, umfassten: Anämie (5,1 %/1,3 %), Thrombozytopenie (3,6 %/1,9 %), Leukopenie (1,5 %/0,6 %) und Neutropenie (0,8 %/0,6 %).

Nephrotoxizität

In der VISION-Studie trat Nephrotoxizität bei Patienten, die Pluvicto plus BSoC erhielten, häufiger auf als bei Patienten unter alleiniger BSoC (alle Grade/Grade 3 bis 4): Kreatinin im Blut erhöht (5,3 %/0,2 %) versus (2,4 %/0,5 %); akute Nierenschädigung (3,6 %/3,0 %) versus (3,9 %/2,4 %); Nierenversagen (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %); und Blut-Harnstoff erhöht (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %).

Renale Nebenwirkungen, die bei $\geq 0,2$ % der Patienten unter Pluvicto plus BSoC zum dauerhaften Absetzen führten, umfassten: Kreatinin im Blut erhöht (0,2 %). Renale Nebenwirkungen, die bei $\geq 0,2$ % der Patienten unter Pluvicto plus BSoC zu Behandlungsunterbrechungen/Dosisreduktionen führten, umfassten: Kreatinin im Blut erhöht (0,2 %/0,4 %) und akute Nierenschädigung (0,2 %/0 %).

Sekundäre Primärmalignitäten

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wird mit der Entstehung von Krebs und einer möglichen Schädigung des Erbguts in Verbindung gebracht. Die aus der therapeutischen Exposition resultierende Strahlendosis kann zu einer erhöhten Inzidenz von Krebs und Mutationen führen. In allen Fällen muss sichergestellt werden, dass die Risiken der Strahlenbelastung geringer sind als die der Krankheit selbst. Da Pluvicto zur Langzeit-Strahlenexposition eines Patienten beiträgt, die mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4), kann ein mögliches Risiko von sekundären Primärmalignitäten für Radiopharmazeutika wie Pluvicto nicht ausgeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der primären Analyse in VISION (cut-off date 27. Januar 2021) wurden Fälle von Plattenepithelkarzinomen (4 Patienten; 0,8 %), Basalzellkarzinomen, malignen Melanomen und Plattenepithelkarzinomen der Haut (je 1 Patient; 0,2 % jeweils) von Patienten berichtet, die Pluvicto und BoSC bekamen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Falls im Rahmen der Anwendung von Pluvicto eine zu hohe Strahlendosis verabreicht wurde, sollte die vom Patienten aufgenommene Dosis nach Möglichkeit reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch häufiges Wasserlassen oder durch forcierte Diurese und häufige Blasenentleerung erhöht wird. Es kann hilfreich sein, die verabreichte wirksame Dosis abzuschätzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiotherapeutika, Andere Radiotherapeutika, ATC-Code: V10XX05

Wirkmechanismus

Die aktive Komponente von Pluvicto ist das Radionuklid Lutetium-177, das mit einem niedermolekularen Liganden verbunden ist, der wiederum auf das Transmembranprotein PSMA abzielt und mit hoher Affinität an dieses bindet. Dieses Transmembranprotein wird bei Prostatakrebs stark exprimiert, so auch beim mCRPC. Durch die Bindung von Pluvicto an PSMA-exprimierende Tumorzellen führt die Emission von Beta-Minus-Strahlung aus Lutetium-177 therapeutisch an der Zielzelle sowie an umliegenden Zellen zu DNA-Schäden, die zum Zelltod führen können.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nicht-markiertes Vipivotidtraxetan besitzt keinerlei pharmakodynamische Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

VISION

Die Wirksamkeit von Pluvicto bei Patienten mit einem progredienten, PSMA-positiven mCRPC wurde im Rahmen der randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie VISION beurteilt. Achthunderteinunddreißig (N = 831) erwachsene Patienten wurden randomisiert (2:1) und erhielten entweder Pluvicto 7 400 MBq alle 6 Wochen mit insgesamt bis zu 6 Dosen plus bestmögliche Standardversorgung (BSoC) (N = 551) oder BSoC allein (N = 280). Patienten, die 4 Dosen Pluvicto erhalten hatten, wurden auf Anzeichen für ein Ansprechen, Anzeichen einer Resterkrankung und im Hinblick auf die Verträglichkeit erneut untersucht und konnten nach Ermessen des Arztes bis zu 2 weitere Dosen erhalten.

Zur Aufrechterhaltung des Kastrationsstatus erhielten alle Patienten weiterhin ein GnRH-Analogon oder hatten sich zuvor einer bilateralen Orchiektomie unterzogen. Geeignete Patienten mussten Folgendes aufweisen: progredientes, PSMA-positives mCRPC, Patientenstatus (PS; performance status) der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 bis 2, mindestens eine metastatische Läsion in der Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Knochenszintigraphie sowie eine adäquate Nieren- und Leberfunktion sowie Blutbildung.

Darüber hinaus mussten geeignete Patienten mindestens einen Inhibitor des AR-Signalwegs, wie Abirateronacetat oder Enzalutamid, sowie 1 oder 2 vorherige taxanhaltige Chemotherapieregime erhalten haben (wobei ein Regime als Exposition gegenüber mindestens 2 Taxan-Zyklen definiert war). Patienten, die zuvor nur ein einziges taxanhaltiges Chemotherapieregime erhalten hatten, kamen für eine Teilnahme infrage, wenn die Patienten ein zweites Chemotherapieregime ablehnten oder aus Sicht des Arztes dafür nicht geeignet waren. Patienten mit instabilen symptomatischen Metastasen des zentralen Nervensystems oder mit einer symptomatischen oder klinisch/radiologisch drohenden Rückenmarkskompression waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Patienten unterzogen sich einer Positronenemissionstomographie (PET) mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid, um nach zentralen Bewertungskriterien die PSMA-Expression in den Läsionen zu beurteilen. Für die Teilnahme infrage kommende Patienten mussten ein PSMA-positives mCRPC aufweisen, definiert als mindestens eine Tumorkomplexion mit einer stärkeren Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Aufnahme als in normalem Lebergewebe. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eine Läsion, die die Größenkriterien in der kurzen Achse überschritt (Organe ≥ 1 cm, Lymphknoten $\geq 2,5$ cm, Knochen [Weichteilkomponente] ≥ 1 cm), eine geringere oder gleiche Aufnahme wie in normalem Lebergewebe aufwies.

Zu der nach Ermessen des Arztes verabreichten BSoC gehörten: unterstützende Maßnahmen einschließlich Schmerztherapie, Flüssigkeitszufuhr, Bluttransfusionen usw.; Ketoconazol; Bestrahlung (darunter Seed-Implantation oder jegliche externe Strahlentherapie [auch körperstereotaktische Bestrahlung und palliative externe Strahlentherapie]) von lokalisierten Prostatakarzinom-Zielarealen; auf die Knochen abzielende Substanzen einschließlich Zoledronsäure, Denosumab und jeglicher Biphosphonate; Androgenentzugstherapien mit GnRH-Analoga, jegliche Corticosteroide und 5-Alpha-Reduktasen; Inhibitoren des AR-Signalwegs. Nicht als BSoC galten Arzneimittel in der Erprobung, zytotoxische Chemotherapie, Immuntherapie, andere systemische Radioisotope und Hemikörper-Strahlentherapie.

Die Patienten setzten die randomisierte Behandlung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse fort: Tumorprogression (basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes gemäß den Kriterien der Prostate Cancer Working Group 3 [PCWG3]), inakzeptable Toxizität, Anwendung einer nicht zulässigen Behandlung, fehlende Einhaltung der Studienvorgaben oder Widerruf der Einwilligung, fehlender klinischer Nutzen.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS, *overall survival*) und das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS, *radiographic progression-free survival*) entsprechend einer verblindeten unabhängigen zentralen Begutachtung (BICR, *blinded independent central review*) gemäß PCWG3-Kriterien. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörten die Gesamtansprechrates (ORR, *overall response rate*) entsprechend BICR gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) V1.1 und die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (SSE), definiert als erste neue symptomatische pathologische Knochenfraktur, Rückenmarkskompression, tumorbedingter orthopädischer chirurgischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Radiologische Aufnahmen zur Tumorbeurteilung (CT mit Kontrastmittel/MRT-Bildgebung und Knochenszintigraphie) erfolgten in den ersten 24 Wochen (unabhängig von Dosisverzögerungen) alle 8 Wochen (± 4 Tage) nach der ersten Dosis, danach alle 12 Wochen (± 4 Tage).

Die demographischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Spanne: 40 bis 94 Jahre); 86,8 % Weiße; 6,6 % Schwarze oder Afroamerikaner; 2,4 % Asiaten; 92,4 % wiesen einen ECOG-PS von 0-1 und 7,6 % einen ECOG-PS von 2 auf. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Lactat-Dehydrogenase-Ausgangswert ($LDH \leq 260$ IE/l vs. > 260 IE/l), Vorliegen von Lebermetastasen (ja vs. nein), ECOG-PS-Score (0 oder 1 vs. 2) und Einschluss eines Inhibitors des AR-Signalwegs als Teil der BSoC zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja vs. nein). Zum Zeitpunkt der Randomisierung hatten sich alle Patienten (100,0 %) mindestens einem vorherigen taxanhaltigen Chemotherapieregime unterzogen, 41,2 % der Patienten hatten bereits zwei solche Regime absolviert; 97,1 % der Patienten hatten Docetaxel und 38,0 % der Patienten hatten Cabazitaxel erhalten. 51,3 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung mit einem, 41,0 % der Patienten mit zwei und 7,7 % der Patienten mit drei oder mehr Inhibitoren des AR-Signalwegs vorbehandelt. Während der randomisierten Behandlungsphase erhielten 52,6 % der Patienten des Behandlungsarms mit Pluvicto plus BSoC und 67,8 % der Patienten des Kontrollarms mit alleiniger BSoC mindestens einen Inhibitor des AR-Signalwegs.

Die Wirksamkeitsergebnisse der VISION-Studie sind in Tabelle 3 sowie in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Die finalen Analysen des OS und rPFS waren ereignisgesteuert und wurden durchgeführt, nachdem 530 Todesfälle bzw. 347 Ereignisse aufgetreten waren.

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse in VISION

Wirksamkeitsparameter	Pluvicto plus BSoC	BSoC
Alternative primäre Wirksamkeitseindpunkte		
Gesamtüberleben (OS)^a	N = 551	N = 280
Todesfälle, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
Median, Monate (95%-KI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Hazard Ratio (95%-KI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
P-Wert ^d	< 0,001	
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)^{e,f}	N = 385	N = 196
Ereignisse (Progression oder Tod), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
Radiographische Progressionen, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
Todesfälle, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
Median, Monate (99,2%-KI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Hazard Ratio (99,2%-KI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
P-Wert ^d	< 0,001	
Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (SSE)^f	N = 385	N = 196
Ereignisse (SSE oder Tod), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
SSE, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
Todesfälle, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
Median, Monate (95%-KI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Hazard Ratio (95%-KI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
P-Wert ^g	< 0,001	
Bestes Gesamtansprechen (BOR)		
Patienten mit beurteilbarer Erkrankung zu Studienbeginn	N = 319	N = 120
Komplettes Ansprechen (CR), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
Gesamtansprechrates (ORR)^{h,i}	95 (29,8 %)	2 (1,7 %)
P-Wert ^j	< 0,001	
Dauer des Ansprechens (DOR)^h		
Median, Monate (95%-KI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC: bestmögliche Standardversorgung (best standard of care); KI: Konfidenzintervall; NE: nicht evaluierbar; BICR: verblindete unabhängige zentrale Begutachtung (blinded independent central review); PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

^a Analysiert auf intent-to-treat (ITT)-Basis bei allen randomisierten Patienten.

^b Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.

^c Hazard Ratio auf Grundlage eines stratifizierten Cox-PH-Modells. Hazard Ratio < 1 favorisiert Pluvicto plus BSoC.

^d Einseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test.

^e Gemäß BICR nach PCWG3-Kriterien. Die primäre Analyse des rPFS beinhaltet eine Zensurierung von Patienten mit ≥ 2 konsekutiven fehlenden Tumorbeurteilungen unmittelbar vor der Progredienz oder dem Tod. Die Ergebnisse zum rPFS fielen mit und ohne Zensurierung wegen fehlender Beurteilungen übereinstimmend aus.

^f Analysiert auf ITT-Basis bei allen Patienten, die am oder nach dem 05. März 2019 randomisiert wurden, als Maßnahmen zur Verringerung des vorzeitigen Ausscheidens aus dem BSoC-Arm implementiert wurden.

^g Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test.

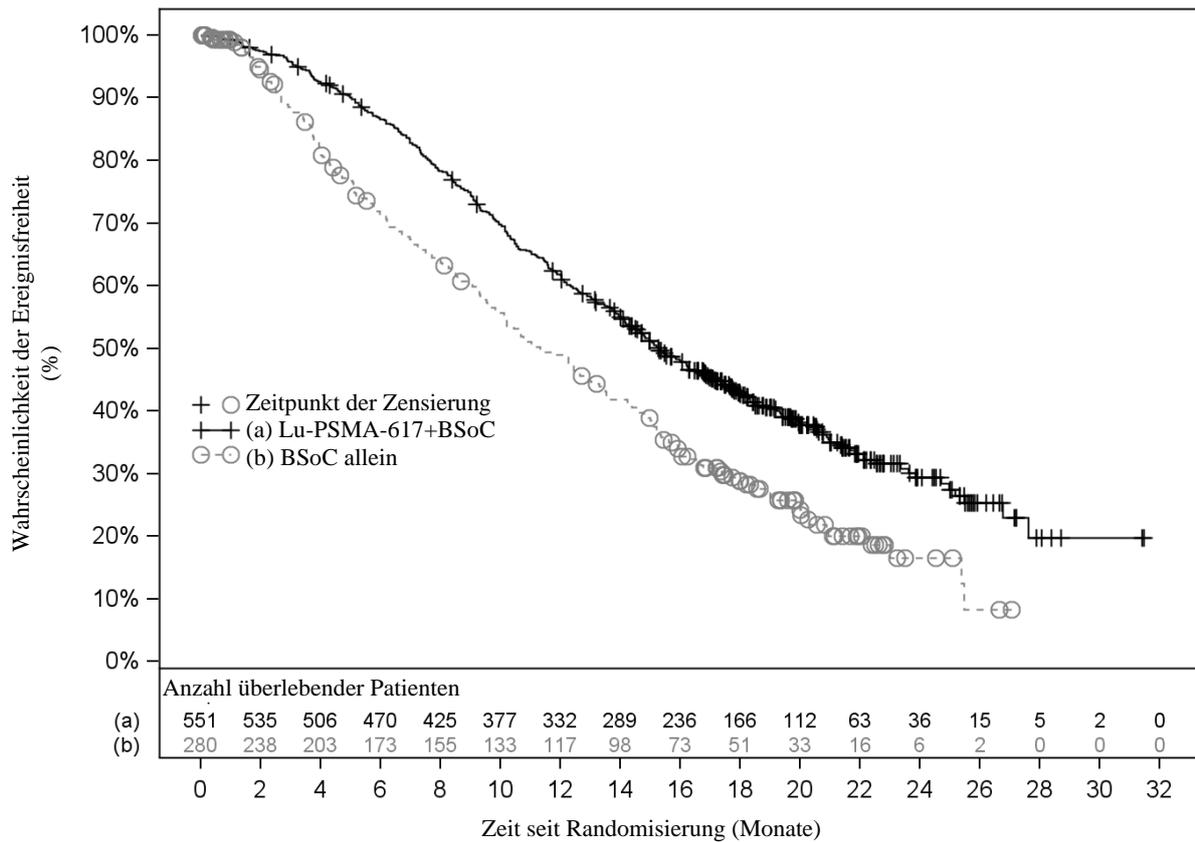
^h Gemäß BICR nach RECIST V1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Bestätigtes Ansprechen bei CR und PR.

^j Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Wald-Chi-Quadrat-Test.

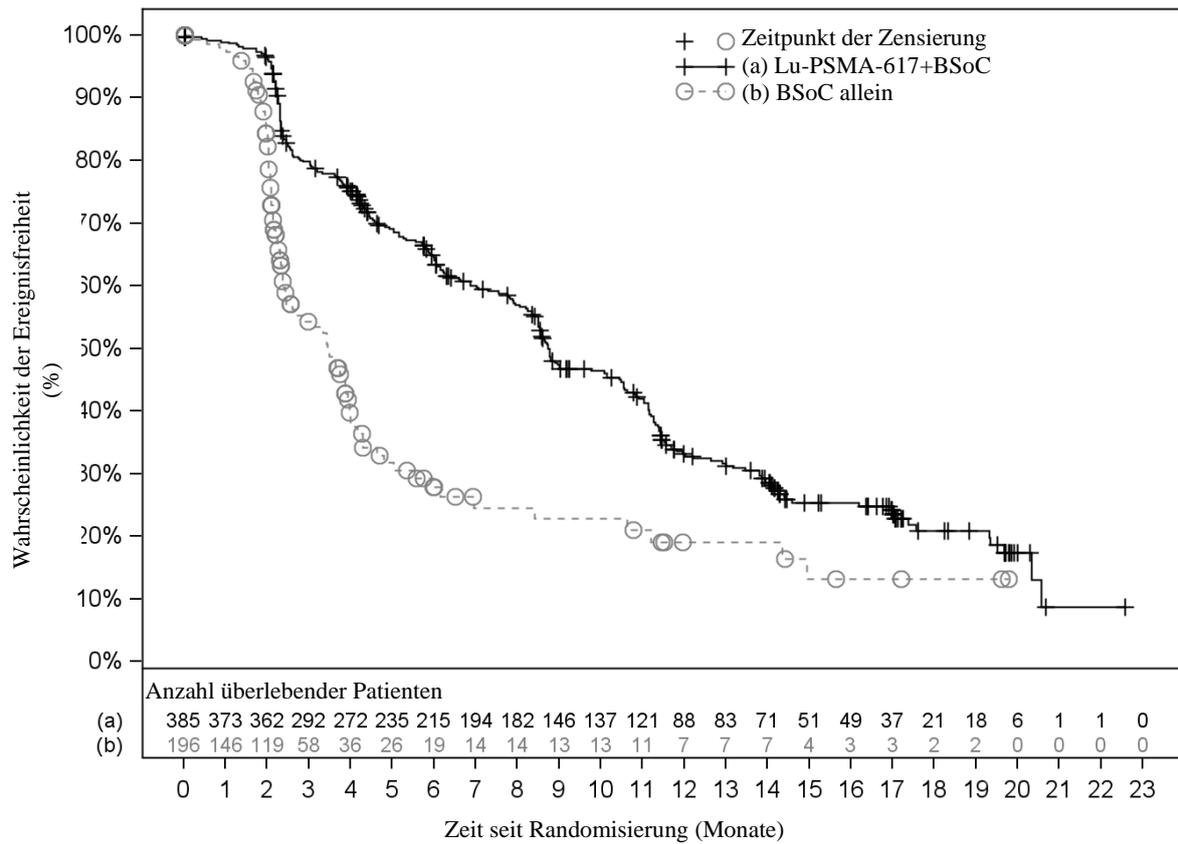
^k Die mediane DOR im Behandlungsarm mit BSoC allein war nicht verlässlich, da nur einer der beiden Patienten mit Ansprechen eine radiologische Progression nach RECIST V1.1 erlitt oder verstarb.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des OS in VISION



Stratifizierter Log-Rank-Test und stratifiziertes Cox-Modell unter Verwendung von Daten der mittels Interactive Response Technology (IRT) generierten Strata nach LDH-Wert, Vorliegen von Lebermetastasen, ECOG-Score und Einschluss eines Inhibitors des AR-Signalwegs als Teil der BSoC zum Zeitpunkt der Randomisierung.
n/N: Anzahl von Ereignissen/Anzahl von Patienten im Behandlungsarm.

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve des mittels BICR beurteilten rPFS in VISION



Stratifizierter Log-Rank-Test und stratifiziertes Cox-Modell unter Verwendung von Daten der mittels IRT generierten Strata nach LDH-Wert, Vorliegen von Lebermetastasen, ECOG-Score und Einschluss eines Inhibitors des AR-Signalwegs als Teil der BSoC zum Zeitpunkt der Randomisierung.
n/N: Anzahl von Ereignissen/Anzahl von Patienten im Behandlungsarm.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pluvicto eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des PSMA-exprimierenden Prostatakarzinoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat wurde im Rahmen der Substudie der Phase-III-Studie VISION bei 30 Patienten beschrieben.

Resorption

Pluvicto wird intravenös verabreicht und ist sofort und vollständig bioverfügbar.

Die geometrische mittlere Exposition im Blut (Fläche unter der Kurve [AUC_{inf}]) beträgt für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat in der empfohlenen Dosierung 52,3 ng.h/ml (geometrischer mittlerer Variationskoeffizient [CV] 31,4 %). Die geometrische mittlere Spitzenkonzentration von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat im Blut (C_{max}) beläuft sich auf 6,58 ng/ml (CV 43,5 %).

Verteilung

Das geometrische mittlere Verteilungsvolumen (V_z) von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat liegt bei 123 l (CV 78,1 %).

Nicht-markiertes Vipivotidtetraacetat und nicht-radioaktives (¹⁷⁵Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat werden zu jeweils 60 % bis 70 % an menschliche Plasmaproteine gebunden.

Aufnahme in Organe

Die Bioverteilung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat zeigt eine primäre Aufnahme in die Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Nieren, Harnblasenwand, Leber, in den Dünndarm und in den Dickdarm (links- und rechtsseitiges Kolon).

Elimination

Die geometrische mittlere Clearance (CL) von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat beträgt 2,04 l/h (CV 31,5 %).

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat wird vorwiegend renal ausgeschieden.

Halbwertszeit

Pluvicto zeigt eine biexponentielle Elimination mit einer geometrischen mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) von 41,6 Stunden (CV 68,8 %).

Biotransformation

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat durchläuft keine hepatische oder renale Metabolisierung.

In-vitro-Untersuchung des Wechselwirkungspotenzials

CYP450-Enzyme

Vipivotidtetraacetat ist kein Substrat von Cytochrom-P450-(CYP450-)Enzymen. Es bewirkt *in vitro* weder eine Induktion von Cytochrom-P450-(CYP-)1A2, -2B6 oder -3A4 noch eine Hemmung von Cytochrom-P450-(CYP-)1A2, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6 oder -3A4/5.

Transporter

Vipivotidtetraaxetan ist *in vitro* weder ein Substrat von BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 oder OCT2 noch ein Inhibitor von BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 oder OCT2.

Besondere Patientengruppen

Auswirkungen von Alter und Körpergewicht

Die folgenden Kovariaten, die in der Substudie der Phase-III-Studie VISION an 30 Patienten beurteilt wurden, besaßen keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan: Alter (Median: 67 Jahre; Spanne: 52 bis 80 Jahre) und Körpergewicht (Median: 88,8 kg; Spanne: 63,8 bis 143,0 kg).

Nierenfunktionsstörungen

Die Exposition (AUC) gegenüber (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan nahm bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu normaler Nierenfunktion um 20 % zu. Die Halbwertszeit der in den Nieren gemessenen Dosis nahm bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung mit 51 Stunden im Vergleich zu 37 Stunden bei normaler Nierenfunktion ebenfalls zu. Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung könnten einem höheren Toxizitätsrisiko ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit mittelgradiger bis hochgradiger Nierenfunktionsstörung mit einem CL_{cr}-Ausgangswert < 50 ml/min oder terminaler Nierenerkrankung vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Sicherheitspharmakologie oder zur Toxizität bei einmaliger Gabe, in denen bei Ratten und Minischweinen eine nicht-radioaktive Formulierung mit nicht-markiertem Vipivotidtetraaxetan und (¹⁷⁵Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan appliziert wurde, sowie in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten, denen nicht-markiertes Vipivotidtetraaxetan verabreicht wurde, waren keine toxikologischen Wirkungen zu beobachten.

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine Studien mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan zur Beurteilung der Mutagenität und der langfristigen Kanzerogenität durchgeführt; Strahlung ist jedoch sowohl kanzerogen als auch mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99%
Natriumacetat
Gentisinsäure
Natriumascorbat
Pentetsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 und 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

120 Stunden (5 Tage) ab dem Tag und Zeitpunkt der Kalibrierung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor ionisierender Strahlung zu schützen (Bleiabschirmung).

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel.

Jede Durchstechflasche enthält ein Lösungsvolumen im Bereich von 7,5 ml bis 12,5 ml, entsprechend einer Radioaktivität von $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$ am Tag und zum Zeitpunkt der Verabreichung.

Die Durchstechflasche ist zur Abschirmung von einem Bleibehältnis umschlossen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, ihr Transport und ihre Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Strahlenschutzvorkehrungen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit des Bleibehältnisses oder der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf es nicht verwendet werden.

Die Anwendung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition des Anwenders auf ein Minimum beschränkt wird. Eine ausreichende Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund von externer Strahlung oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher müssen die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Diese Zubereitung führt bei den meisten Patienten wahrscheinlich zu einer relativ hohen Strahlendosis. Die Anwendung von Pluvicto kann zu einem erheblichen Risiko für die Umwelt führen. Dies kann für den engen Familienumkreis der behandelten Person oder für die Öffentlichkeit bedeutsam sein, abhängig vom Niveau der verabreichten Aktivität. Bezüglich der von Patienten eliminierten Aktivität müssen in Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um jegliche Kontamination zu verhindern.

Lutetium-177 für Pluvicto kann aus zwei verschiedenen Quellen stabiler Isotope hergestellt werden (entweder Lutetium-176 oder Ytterbium-176). Lutetium-177 für Pluvicto, das aus dem stabilen Isotop Lutetium-176 hergestellt wird („geträgert“), erfordert aufgrund der Anwesenheit von langlebigem metastabilem Lutetium-177 (^{177m}Lu), das eine Halbwertszeit von 160,4 Tagen aufweist, besondere Aufmerksamkeit im Hinblick auf die Abfallentsorgung. Lutetium-177 für Pluvicto wird unter Verwendung von Ytterbium-176 hergestellt („nicht geträgert“), sofern auf dem Freigabezertifikat für die Produktcharge nicht anders angegeben. Der Anwender muss vor der Verwendung von Pluvicto das zur Verfügung gestellte Freigabezertifikat für die Produktcharge einsehen, um eine angemessene Abfallentsorgung sicherzustellen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1703/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

11. DOSIMETRIE

Die Strahlendosis für bestimmte Organe, die möglicherweise nicht Zielorgan der Therapie sind, kann durch pathophysiologische Veränderungen, die durch den Krankheitsprozess ausgelöst sind, erheblich beeinflusst werden. Dies muss bei Verwendung der folgenden Informationen berücksichtigt werden.

Die Dosimetrie von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan wurde in der Substudie der Phase-III-Studie VISION bei 29 Patienten erhoben, um die Strahlendosimetrie für den gesamten Körper und die einzelnen Organe zu ermitteln. In Tabelle 4 sind die geschätzten mittleren Dosen mit Standardabweichung (SD) aufgeführt, die bei erwachsenen Patienten unter Behandlung mit Pluvicto von verschiedenen Organen absorbiert wurden. Bei den Organen mit der höchsten absorbierten Dosis handelt es sich um die Tränen- und Speicheldrüsen.

Die maximale Gewebepenetration von Lutetium-177 liegt bei ungefähr 2 mm und die mittlere Penetration bei 0,67 mm.

Tabelle 4 Geschätzte absorbierte Dosis aus Pluvicto in der VISION-Substudie

Organ	Absorbierte Dosis pro Aktivitätseinheit (mGy/MBq) ^a (N = 29)		Berechnete absorbierte Dosis bei Verabreichung von 7 400 MBq (Gy) ^a		Berechnete absorbierte Dosis bei 6 x 7 400 MBq (kumulative Aktivität von 44 400 MBq) (Gy) ^a	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Nebennieren	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Gehirn	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Augen	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Gallenblasenwand	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Herzwand	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Nieren	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Tränendrüsen	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Linksseitiges Kolon	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Leber	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Lungen	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Ösophagus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Osteogene Zellen	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Pankreas	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Prostata	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Rotes Knochenmark	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Rektum	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Rechtsseitiges Kolon	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Speicheldrüsen	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Dünndarm	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Milz	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2
Magenwand	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Hoden	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Thymus	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Schilddrüse	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Gesamter Körper	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Harnblasenwand	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1
Effektive Dosis ^b	0,120 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,886 Sv	0,315 Sv	5,319 Sv	1,892 Sv

^a Schätzwerte der absorbierten Dosen wurden mittels OLINDA v2.2 ermittelt. Die Werte wurden auf der Grundlage von Dosimetrieschätzungen in voller Genauigkeit berechnet und auf relevante Stellen gerundet.

^b Abgeleitet gemäß ICRP Publikation 103

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Der Anwender muss vor der Anwendung das zur Verfügung gestellte Freigabezertifikat für die Produktcharge einsehen, um eine angemessene Abfallentsorgung sicherzustellen (siehe Abschnitt 6.6).

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Durchstechflaschen dürfen vor dem Desinfizieren des Stopfens nicht geöffnet werden. Die Lösung ist mit einer Einzeldosis-Spritze mit geeigneter Schutzabschirmung und einer sterilen Einwegnadel oder mit einem zugelassenen automatischen Applikationssystem über den Stopfen zu entnehmen.

Hinweise zur Zubereitung

- Verwenden Sie bei der Handhabung und Verabreichung von Pluvicto aseptische Techniken und Abschirmungen gegen Strahlung; gegebenenfalls kann eine Zange verwendet werden, um die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten.
- Prüfen Sie die Durchstechflasche vor der Verabreichung hinter einer Schutzabschirmung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Sind Partikel und/oder Verfärbungen zu erkennen, verwerfen Sie die Durchstechflasche.
- Injizieren Sie die Pluvicto-Lösung nicht direkt in eine andere Lösung zur intravenösen Anwendung.
- Bestätigen Sie die an den Patienten abgegebene Menge an Radioaktivität vor und nach der Verabreichung von Pluvicto mit einem entsprechend kalibrierten Dosiskalibrator.

Intravenöse Verabreichungsmethoden

Hinweise zur Spritzenmethode (mit oder ohne Spritzenpumpe)

- Nach Desinfektion des Stopfens der Durchstechflasche ziehen Sie mit einer Einwegspritze, die mit einer Spritzenabschirmung und einer sterilen Einwegnadel versehen ist, ein entsprechendes Volumen der Pluvicto-Lösung mit der gewünschten Radioaktivität auf.
- Verabreichen Sie dem Patienten Pluvicto als langsamen intravenösen Bolus über ungefähr 1 bis 10 Minuten (entweder mit einer Spritzenpumpe oder manuell ohne Spritzenpumpe) über einen Venenkatheter, der mit steriler 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) vorgefüllt ist und ausschließlich für die Verabreichung von Pluvicto an den Patienten verwendet wird.
- Sobald die gewünschte Radioaktivität aus Pluvicto verabreicht wurde, nehmen Sie eine intravenöse Spülung mit ≥ 10 ml einer sterilen Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) über den Venenkatheter des Patienten vor.

Hinweise zur Schwerkraftmethode (mit oder ohne Infusionspumpe)

- Führen Sie eine 2,5 cm lange 20-Gauge-Nadel (kurze Nadel) in die Durchstechflasche mit Pluvicto ein und schließen Sie sie über einen Katheter an 500 ml sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) an (diese dient dem Transport der Pluvicto-Lösung während der Infusion). Stellen Sie sicher, dass die kurze Nadel die Pluvicto-Lösung in der Durchstechflasche nicht berührt, und schließen Sie die kurze Nadel nicht direkt an den Patienten an. Achten Sie darauf, dass die sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) vor Beginn der Pluvicto-Infusion nicht in die Durchstechflasche mit Pluvicto fließt, und injizieren Sie die Pluvicto-Lösung nicht direkt in die sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %).
- Führen Sie eine zweite Nadel mit 9 cm Länge und 18 Gauge (lange Nadel) in die Durchstechflasche mit Pluvicto ein und achten Sie darauf, dass die lange Nadel während der gesamten Infusion den Boden der Durchstechflasche mit Pluvicto berührt und dort fixiert ist. Schließen Sie die lange Nadel über einen Venenkatheter, der mit steriler 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) vorgefüllt ist und ausschließlich für die Infusion von Pluvicto bei diesem Patienten verwendet wird, an den Patienten an.
- Verwenden Sie eine Klemme oder eine Infusionspumpe, um den Fluss der sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) durch die kurze Nadel in die Durchstechflasche mit Pluvicto zu regulieren. Die sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) gelangt über die kurze Nadel in die Durchstechflasche. Dadurch wird die Pluvicto-Lösung innerhalb von ca. 30 Minuten über den an die lange Nadel angeschlossenen Venenkatheter aus der Durchstechflasche zum Patienten befördert.
- Achten Sie darauf, dass der Lösungsspiegel in der Durchstechflasche mit Pluvicto während der Infusion konstant bleibt.
- Trennen Sie die Durchstechflasche von der Leitung mit der langen Nadel und klemmen Sie die Natriumchloridleitung ab, sobald der Gehalt an Radioaktivität seit mindestens fünf Minuten stabil ist.
- Im Anschluss an die Infusion nehmen Sie eine intravenöse Spülung mit ≥ 10 ml einer sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) über den Venenkatheter des Patienten vor.

Hinweise zur Infusionsmethode aus der Durchstechflasche (mit einer peristaltischen Infusionspumpe)

- Führen Sie eine 2,5 cm lange 20-Gauge-Nadel (kurze Entlüftungsnadel) in die Durchstechflasche mit Pluvicto ein. Stellen Sie sicher, dass die kurze Nadel die Pluvicto-Lösung in der Durchstechflasche nicht berührt, und schließen Sie die kurze Nadel nicht direkt an den Patienten oder an die peristaltische Infusionspumpe an.
- Führen Sie eine zweite Nadel mit 9 cm Länge und 18 Gauge (lange Nadel) in die Durchstechflasche mit Pluvicto ein und achten Sie darauf, dass die lange Nadel während der gesamten Infusion den Boden der Durchstechflasche mit Pluvicto berührt und dort gesichert ist. Verbinden Sie die lange Nadel sowie eine sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) über eine geeignete Leitung mit einem 3-Wege-Hahnventil.
- Verbinden Sie den Ausgang des 3-Wege-Hahnventils gemäß den Anweisungen des Herstellers mit der Leitung, die an der Eingangsseite der peristaltischen Infusionspumpe installiert ist.
- Füllen Sie die Leitung, indem Sie das 3-Wege-Hahnventil öffnen und die Pluvicto-Lösung durch die Leitung pumpen, bis sie den Ausgang des Ventils erreicht.
- Füllen Sie den Venenkatheter, der mit dem Patienten verbunden wird, indem Sie das 3-Wege-Hahnventil zur sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) öffnen und pumpen, bis diese am Ende der Katheterleitung austritt.
- Schließen Sie den vorgefüllten Venenkatheter an den Patienten an und stellen Sie das 3-Wege-Hahnventil so ein, dass die Pluvicto-Lösung mit der peristaltischen Infusionspumpe ausgerichtet ist.
- Infundieren Sie das der gewünschten Radioaktivität entsprechende Volumen der Pluvicto-Lösung mit einer Rate von ungefähr 25 ml/Stunde.
- Sobald die gewünschte Radioaktivität aus Pluvicto verabreicht wurde, stoppen Sie die peristaltische Infusionspumpe und stellen dann das 3-Wege-Hahnventil so ein, dass die peristaltische Infusionspumpe an der sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) ausgerichtet ist. Starten Sie die peristaltische Infusionspumpe neu und infundieren Sie eine intravenöse Spülung mit ≥ 10 ml einer sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) über den Venenkatheter des Patienten.

Qualitätskontrolle

Die Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Schäden und Kontamination geprüft werden; nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verwendet werden. Die Sichtprüfung der Lösung ist zum Schutz vor Strahlung hinter einer Abschirmung durchzuführen. Die Durchstechflasche darf nicht geöffnet werden.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit des Bleibehältnisses oder der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf es nicht verwendet werden.

Der Gehalt an Radioaktivität in der Durchstechflasche muss vor der Verabreichung mit einem geeigneten Kalibriersystem für Radioaktivität gemessen werden, um sicherzustellen, dass die tatsächlich zu verabreichende Menge an Radioaktivität zum Verabreichungszeitpunkt mit der geplanten Menge übereinstimmt.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Pluvicto in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) über den Inhalt und das Format des Patientenleitfadens, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten sowie aller weiteren Aspekte des Programms, einigen.

Ziel des Patientenleitfadens ist es, das Risiko von unbeabsichtigter Strahlenexposition zu reduzieren.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Pluvicto vermarktet wird, Patienten Zugang zum Patientenleitfaden haben.

Der Patientenleitfaden für Pluvicto enthält die folgenden Kernelemente:

- Was Pluvicto ist und wie es wirkt
- Beschreibung des Umgangs mit folgenden Risiken:
 - Flüssigkeitszufuhr
 - Enger Kontakt
 - Pflegende
 - Sexuelle Aktivitäten und Kontrazeption
 - Benutzung von Toiletten
 - Duschen und Wäschepflege
 - Abfallentsorgung

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ABSCHIRMBEHÄLTNIS AUS BLEI

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pluvicto 1 000 MBq/ml Injektions-/Infusionslösung
(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält zum Zeitpunkt der Kalibrierung 1 000 MBq (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan.
Volumetrische Aktivität zum Zeitpunkt der Kalibrierung: 1 000 MBq/ml - {TT/MM/JJJJ hh:mm MEZ-Zeit}

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99%, Natriumacetat, Gentsinsäure, Natriumascorbat, Pentetsäure, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

1 Einzeldosis-Durchstechflasche

Durchstechflasche-Nr.: {X}

Volumen: {Y} ml

Aktivität zum Zeitpunkt der Verabreichung: {Z} MBq - {TT/MM/JJJJ hh:mm MEZ}

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



8. VERFALLDATUM

verw. bis: {TT/MM/JJJJ hh:mm MEZ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor ionisierender Strahlung zu schützen (Bleiabschirmung).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1703/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Pluvicto 1 000 MBq/ml Injektions-/Infusionslösung
(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan
Intravenöse Anwendung

2. ART DER ANWENDUNG

Einzeldosis-Durchstechflasche

3. VERFALLDATUM

EXP: {TT/MM/JJJJ hh:mm MEZ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Durchstechflasche-Nr.: {X}
Volumen: {Y} ml
Volumetrische Aktivität zum Zeitpunkt der Kalibrierung: 1 000 MBq/ml - {TT/MM/JJJJ hh:mm MEZ-Zeit}
Aktivität zum Zeitpunkt der Verabreichung: {Z} MBq - {TT/MM/JJJJ hh:mm MEZ-Zeit}

6. WEITERE ANGABEN



Hersteller
Advanced Accelerator Applications
Via Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Italien

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Pluvicto 1 000 MBq/ml Injektions-/Infusionslösung (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin, der die Anwendung überwachen wird.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Pluvicto und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pluvicto beachten?
3. Wie wird Pluvicto angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pluvicto aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Pluvicto und wofür wird es angewendet?

Was ist Pluvicto?

Pluvicto enthält (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan. Es handelt sich um ein radioaktives Arzneimittel ausschließlich für therapeutische Zwecke.

Wofür wird Pluvicto angewendet?

Pluvicto wird für die Behandlung von Erwachsenen mit progredientem, kastrationsresistenten Prostatakrebs angewendet, der sich in anderen Teilen des Körpers ausgebreitet hat (metastasierend) und bereits mit anderen Krebstherapien behandelt wurde. Kastrationsresistenter Prostatakrebs ist ein Krebs der Prostata (eine Drüse des männlichen Fortpflanzungssystems), der nicht auf eine Behandlung, die männliche Hormone reduziert, anspricht. Pluvicto wird angewendet, wenn die Prostatakrebszellen ein Protein auf ihrer Oberfläche haben, das Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA) heißt.

Wie wirkt Pluvicto?

Pluvicto bindet an PSMA, welches auf der Oberfläche von Prostatakrebszellen nachgewiesen werden kann. Nach der Bindung gibt die radioaktive Substanz in Pluvicto, nämlich das Lutetium-177, Strahlung ab, die dazu führt, dass die Prostatakrebszellen absterben.

Ihr Arzt wird Tests durchführen, um zu überprüfen, ob auf der Oberfläche der Krebszellen PSMA vorliegt. Wenn das Testergebnis positiv ist, wird Ihr Krebs wahrscheinlicher auf die Behandlung mit Pluvicto ansprechen.

Bei der Anwendung von Pluvicto werden Sie einer gewissen Menge an Radioaktivität ausgesetzt. Ihr Arzt und der Facharzt für Nuklearmedizin sind der Auffassung, dass der klinische Nutzen, den Sie aus der Behandlung mit dem radioaktiven Arzneimittel ziehen, das mit der Strahlung verbundene Risiko überwiegt.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Pluvicto haben oder wissen möchten, warum es Ihnen verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pluvicto beachten?

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen Ihres Facharztes für Nuklearmedizin. Diese können von den allgemeinen Informationen in dieser Packungsbeilage abweichen.

Pluvicto darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Facharzt für Nuklearmedizin, bevor Sie Pluvicto erhalten:

- wenn bei Ihnen die Anzahl bestimmter Zellen im Blut vermindert ist (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Neutrophile, Blutplättchen)
- wenn bei Ihnen Folgendes vorliegt oder schon einmal aufgetreten ist: Müdigkeit, Schwäche, blasse Haut, Kurzatmigkeit, ungewöhnliche Neigung zu Blutungen oder Blutergüssen oder längeres Bluten als gewöhnlich, oder häufige Infektionen mit Anzeichen wie Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Geschwüre im Mund (mögliche Anzeichen einer Myelosuppression [eine Erkrankung, bei der das Knochenmark nicht ausreichend Blutzellen herstellen kann])
- wenn Sie Nierenprobleme haben oder hatten
- wenn Sie an einer anderen Krebsart leiden oder gelitten haben oder wegen einer Krebserkrankung behandelt wurden, da Pluvicto zu Ihrer langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenbelastung beiträgt

Vor der Verabreichung von Pluvicto sollten Sie:

- reichlich Wasser trinken, damit Sie ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen und in den ersten Stunden nach der Verabreichung so häufig wie möglich urinieren

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da in dieser Altersgruppe keine Daten vorliegen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Pluvicto ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Bevor Sie Pluvicto erhalten, informieren Sie Ihren Facharzt für Nuklearmedizin, wenn Sie sexuell aktiv sind, da alle radioaktiven Arzneimittel, so auch Pluvicto, ein ungeborenes Kind schädigen können.

Fortpflanzungsfähigkeit

Pluvicto kann Unfruchtbarkeit verursachen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, was das für Sie bedeutet, insbesondere, wenn Sie in Zukunft Kinder haben möchten. Vielleicht möchten Sie sich vor Beginn der Behandlung über die Konservierung von Spermien beraten lassen.

Empfängnisverhütung bei Männern

- Sie sollten für 7 Tage nach der Anwendung von Pluvicto auf sexuelle Aktivitäten verzichten.
- Während der Behandlung mit Pluvicto und für eine Dauer von 14 Wochen nach Ihrer letzten Dosis sollten Sie kein Kind zeugen und beim Geschlechtsverkehr Kondome verwenden.
- Informieren Sie Ihren Facharzt für Nuklearmedizin unverzüglich, falls sie zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitraums ein Kind gezeugt haben.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Pluvicto einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Pluvicto enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 88,75 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 4,4 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie wird Pluvicto angewendet?

Für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung radioaktiver Arzneimittel gelten strenge Bestimmungen. Pluvicto wird ausschließlich in speziellen kontrollierten Bereichen angewendet. Dieses radioaktive Arzneimittel wird nur von Personen gehandhabt und bei Ihnen angewendet, die im sicheren Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln geschult und qualifiziert sind. Diese Personen werden besonders sorgsam auf die sichere Anwendung dieses radioaktiven Arzneimittels achten und Sie über ihre Vorgehensweise informieren.

Wieviel Pluvicto wird angewendet?

Das empfohlene Behandlungsschema von Pluvicto beträgt 7 400 MBq (Megabecquerel, die zur Angabe der Radioaktivität verwendete Einheit). Es wird ungefähr alle 6 Wochen angewendet, insgesamt werden bis zu 6 Dosen verabreicht.

Verabreichung von Pluvicto und Ablauf des Verfahrens

Pluvicto wird direkt in eine Vene verabreicht.

Dauer des Verfahrens

Ihr Facharzt für Nuklearmedizin wird Ihnen mitteilen, wie lange die Anwendung üblicherweise dauert.

Wenn Sie wissen möchten, wie lange Sie Pluvicto erhalten werden, sprechen Sie mit Ihrem Facharzt für Nuklearmedizin.

Behandlungsüberwachung

Ihr Facharzt für Nuklearmedizin wird vor und während der Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um Ihren Gesundheitszustand zu überprüfen und etwaige Nebenwirkungen so früh wie möglich zu erkennen. Auf Grundlage der Ergebnisse kann Ihr Facharzt für Nuklearmedizin die Behandlung mit Pluvicto hinauszögern, ändern oder stoppen, falls nötig.

Nach der Anwendung von Pluvicto sollten Sie:

- 2 Tage lang viel Wasser trinken, sodass Sie ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen und so häufig wie möglich urinieren können, um das radioaktive Arzneimittel aus dem Körper auszuschcheiden

Weil dieses Arzneimittel radioaktiv ist, werden Sie die nachstehend beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen befolgen müssen, um die Strahlenexposition gegenüber anderen so klein wie möglich zu halten, es sei denn, Ihr Facharzt für Nuklearmedizin gibt Ihnen andere Anweisungen.

Kontakt mit anderen Mitgliedern Ihres Haushalts, Kindern und/oder schwangeren Frauen

- Beschränken Sie engen Kontakt (weniger als 1 Meter) mit:
 - anderen Mitgliedern Ihres Haushalts für die Dauer von 2 Tagen
 - Kindern und schwangeren Frauen für die Dauer von 7 Tagen
- Schlafen Sie in einem getrennten Schlafzimmer:
 - 3 Tage lang getrennt von anderen Mitgliedern Ihres Haushalts
 - 7 Tage lang getrennt von Kindern
 - 15 Tage lang getrennt von schwangeren Frauen
- Verzichten Sie 7 Tage lang auf sexuelle Aktivitäten
- Zeugen Sie während der Behandlung mit Pluvicto und für die Dauer von 14 Wochen nach Ihrer letzten Dosis kein Kind und verwenden Sie beim Geschlechtsverkehr Kondome

Benutzung von Toiletten

Treffen Sie in den 2 Tagen nach der Behandlung besondere Vorsichtsmaßnahmen, um eine Verunreinigung (Kontamination) zu vermeiden:

- Sie müssen immer sitzen, wenn Sie die Toilette benutzen.
- Es ist wichtig, dass Sie jedes Mal, wenn Sie auf die Toilette gehen, Toilettenpapier benutzen.
- Waschen Sie sich nach dem Toilettengang immer gründlich die Hände
- Spülen Sie alle Tücher und/oder das Toilettenpapier sofort nach Gebrauch die Toilette hinunter.
- Spülen Sie alle Tücher oder andere Gegenstände, die Körperausscheidungen wie Blut, Urin und Fäkalien enthalten, die Toilette hinunter. Gegenstände, die nicht die Toilette hinuntergespült werden können, wie z. B. Verbände, müssen in separaten Abfallbeuteln aus Kunststoff entsorgt werden (siehe unten „Empfehlungen für die Abfallentsorgung“).
- Jegliche spezielle medizinische Ausrüstung, die durch Ihre Körperflüssigkeiten kontaminiert werden könnte (wie Katheterbeutel, Kolostomiebeutel, Bettpfannen, Wasserdüsen), muss sofort in die Toilette entleert und dann gereinigt werden.

Duschen und Wäschepflege

- Duschen Sie für mindestens 7 Tage nach der Behandlung jeden Tag.
- Waschen Sie Unterwäsche, Schlafanzüge, Laken und alle Kleider, die Schweiß, Blut oder Urin enthalten, getrennt von der Wäsche von anderen Haushaltangehörigen im Standardwaschgang. Sie müssen keine speziellen Bleichmittel verwenden und keine zusätzlichen Spülgänge durchführen.

Pflegende

Für 2-3 Tage nach der Behandlung:

- Bettlägerige Menschen oder Personen mit eingeschränkter Mobilität werden nach Möglichkeit durch Pflegende unterstützt. Es wird empfohlen, dass Pflegende bei Unterstützung im Bad Einweghandschuhe tragen.
- Pflegende, die Erbrochenes, Blut, Urin oder Stuhl aufwischen, müssen Kunststoffhandschuhe tragen, die in einem separaten Abfallbeutel aus Kunststoff (siehe unten „Empfehlungen für die Abfallentsorgung“) entsorgt werden.

Empfehlungen für die Abfallentsorgung

- Jegliche wegzuworfenden Gegenstände sollten in einem separaten Abfallbeutel gesammelt werden, der nur für diesen Zweck benutzt wird.
- Halten Sie die separaten Müllbeutel aus Kunststoff getrennt von anderem Haushaltsabfall und bewahren Sie sie außer Reichweite von Kindern und Tieren auf.
- Ein Angestellter des Krankenhauses wird Ihnen erklären, wie und wann Sie diese Abfallbeutel entsorgen können.

Krankenhausaufenthalt und Notfälle

- Wenn Sie aus irgendeinem Grund eine medizinische Notfallbehandlung benötigen oder innerhalb von 7 Tagen nach der Behandlung unerwarteterweise in ein Krankenhaus aufgenommen werden, müssen Sie das medizinische Fachpersonal über den Namen, das Datum und die Dosis Ihrer radioaktiven Behandlung informieren.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

- Der Facharzt für Nuklearmedizin wird Sie darüber informieren, ob Sie nach Erhalt dieses Arzneimittels weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen beachten müssen. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin.

Wenn Sie eine größere Menge von Pluvicto erhalten haben, als Sie sollten

Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich, da Sie nur Dosen von Pluvicto bekommen werden, die zuvor vom Facharzt für Nuklearmedizin, der die Anwendung beaufsichtigt, genau kontrolliert wurden. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung kommen, erhalten Sie die geeignete Behandlung.

Wenn Sie die Anwendung von Pluvicto vergessen haben

Wenn Sie einen Termin zur Behandlung mit Pluvicto verpassen, informieren Sie unverzüglich Ihren Facharzt für Nuklearmedizin, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Pluvicto haben, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin, der die Anwendung überwacht.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Sollten Sie folgende schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken, **informieren Sie unverzüglich Ihren Facharzt für Nuklearmedizin.**

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Müdigkeit, Schwäche, blasser Haut oder Kurzatmigkeit (mögliche Anzeichen eines Mangels an roten Blutkörperchen [*Anämie*])
- Ungewöhnliche Neigung zu Blutungen oder Blutergüssen oder längeres Bluten als gewöhnlich (mögliche Anzeichen eines Mangels an Blutplättchen [*Thrombozytopenie*])
- Häufige Infektionen mit Anzeichen wie Fieber, Halsschmerzen oder Geschwüren im Mund (mögliche Anzeichen eines Mangels an weißen Blutkörperchen [*Leukopenie, Lymphopenie*])

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Selteneres Wasserlassen oder wesentlich geringere Urinausscheidung als üblich (mögliche Anzeichen von Nierenproblemen [*akute Nierenschädigung*])
- Müdigkeit, Schwäche, blasser Haut, Kurzatmigkeit, ungewöhnliche Neigung zu Blutungen oder Blutergüssen oder längeres Bluten als gewöhnlich oder häufige Infektionen mit Anzeichen wie Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Geschwüren im Mund (mögliche Anzeichen eines Mangels an Blutzellen [*Panzytopenie*])

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Darüber hinaus können unter anderem die folgenden Nebenwirkungen auftreten. Wenn diese Nebenwirkungen schwer werden, informieren Sie bitte Ihren Facharzt für Nuklearmedizin.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Müdigkeit (*Fatigue*)
- Mundtrockenheit
- Übelkeit
- Appetitlosigkeit
- Veränderter Stuhlgang (Verstopfung oder Durchfall)
- Erbrechen
- Häufiges Wasserlassen mit Schmerzen oder Brennen (*Harnwegsinfektion*)
- Bauchschmerzen
- Gewichtsverlust

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Geschwollene Hände, Knöchel oder Füße (*peripheres Ödem*)
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen
- Störung des Geschmackssinns (*Dysgeusie*)
- Fieber (*Pyrexie*)
- Trockene Augen
- Schwindel mit Drehgefühl (*Vertigo*)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Pluvicto aufzubewahren?

Sie müssen dieses Arzneimittel nicht aufbewahren. Dieses Arzneimittel wird unter der Verantwortung eines Spezialisten in geeigneten Räumlichkeiten gelagert. Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln erfolgt in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Substanzen.

Die folgenden Informationen sind für spezialisiertes Fachpersonal bestimmt:

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um vor ionisierender Strahlung zu schützen (Bleiabschirmung).
- Sie dürfen Pluvicto nach dem Verfalldatum und der Uhrzeit, die auf den Etiketten des Bleibehältnisses und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“/„verw. bis“ angegeben sind, nicht mehr verwenden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Pluvicto enthält

- Der Wirkstoff ist (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat. Ein ml Lösung enthält am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung 1 000 MBq (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Essigsäure 99%, Natriumacetat, Gentsinsäure, Natriumascorbat, Pentetsäure, Wasser für Injektionszwecke (siehe „Pluvicto enthält Natrium“ in Abschnitt 2).

Wie Pluvicto aussieht und Inhalt der Packung

Pluvicto ist eine klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung in einer klaren, farblosen Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel.

Jede Durchstechflasche enthält ein Lösungsvolumen im Bereich von 7,5 ml bis 12,5 ml, entsprechend einer Radioaktivität von 7 400 MBq ± 10 % am Tag und zum Zeitpunkt der Verabreichung.

Die Durchstechflasche ist zur Abschirmung von einem Bleibehältnis umschlossen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

I.D.B. Holland B.V.
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +31 13 5079 558

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

M.G.P. spol. s r.o.
Tel: +420 602 303 094

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900

España

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

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

Luxembourg/Luxemburg

I.D.B. Holland B.V.
Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +31 13 5079 558

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

I.D.B. Holland B.V.
Tel: +31 13 5079 558

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Deutschland
Tel: +49 911 273 0

Polska

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

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 4 50 99 30 70

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

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Tel: +39 0125 561211

Κύπρος

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 22920 63900

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die vollständige Fachinformation für Pluvicto wird als separates Dokument der Arzneimittelverpackung beigelegt, mit dem Ziel, dem medizinischen Fachpersonal weitere zusätzliche wissenschaftliche und praktische Informationen zur Gabe und Verwendung dieses radioaktiven Arzneimittels zur Verfügung zu stellen.

Bitte beachten Sie die Fachinformation.