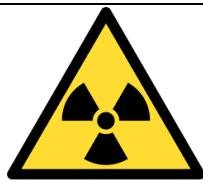


PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

PLUVICTO® LUTECIO (177LU) VIPIVOTIDA TETRAXETÁN



Solución inyectable
Venta exclusiva a unidades de Medicina Nuclear

Industria Estadounidense

FÓRMULA

Cada mililitro de Pluvicto® contiene:

Lutecio (177Lu) vipivotida tetraxetán..... 1000 MBq
(1GBq)

Excipientes: Ácido acético 0,30 mg; acetato de sodio 0,41 mg; ácido gentísico 0,39 mg; ascorbato de sodio 50,0 mg; ácido pentético 0,10 mg; agua para preparaciones inyectables c.s.p. 1 ml.

Un mililitro (ml) de solución contiene hasta 0,312 mmol (7,1 mg) de sodio.

Un mililitro (ml) de solución contiene 1000 MBq (27 mCi) de lutecio (177Lu) vipivotida tetraxetán en la fecha y hora de calibración.

La radioactividad total de cada vial unidosis es de 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) \pm 10% en la fecha y hora de administración. Dado que la actividad volumétrica fija está establecida en 1 GBq/ml (1000 MBq/ml) (27 mCi) en la fecha y hora de calibración, el volumen de solución en el vial puede variar entre 7,5 ml y 12,5 ml con el fin de proporcionar la cantidad de radioactividad necesaria en la fecha y hora de administración.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros radiofármacos terapéuticos, código ATC: V10XX05.

INDICACIONES

Pluvicto® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) positivo para el antígeno prostático específico de membrana (PSMA) que han sido tratados con inhibidores de la vía del receptor de andrógenos (ARPI).
- Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración positivo para el antígeno prostático específico de membrana (PSMA) que han recibido tratamiento con inhibidores de la vía del receptor de andrógenos (ARPI) y quimioterapia con taxanos o que no pueden recibir taxanos por motivos médicos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

La porción activa de Pluvicto® es el radionúcleido lutecio 177, que está unido a una porción de direccionamiento que se une con gran afinidad al PSMA, una proteína transmembrana que se expresa ampliamente en el cáncer de próstata, incluido el CPRCm. Tras la unión de Pluvicto® a las células cancerosas que expresan el PSMA, la emisión β - del lutecio 177 suministra radiación terapéutica a la célula diana, así como a las células circundantes, y causa daños en el ADN que pueden acarrear la muerte celular.

Propiedades farmacodinámicas

No se dispone de datos sobre la relación entre exposición y eficacia en el caso del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán ni sobre la evolución temporal de la respuesta farmacodinámica.

Hay pocos datos sobre la relación entre exposición y seguridad en el caso del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán y sobre la evolución temporal de la respuesta farmacodinámica.

El vipivotida tetraxetán carece de actividad farmacodinámica.

Electrofisiología cardíaca

En el subestudio del estudio VISION de fase III, se evaluó en 30 pacientes la capacidad de Pluvicto® de prolongar el intervalo QTc con la dosis recomendada. Pluvicto® no prolongó el intervalo QT/QTc.

Propiedades farmacocinéticas

En el subestudio del estudio VISION de fase III, se determinó en 30 pacientes la farmacocinética del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán.

Absorción

Pluvicto® se administra por vía intravenosa y su biodisponibilidad es inmediata y completa.

La media geométrica de la exposición sanguínea (área bajo la curva [AUC_{0- ∞}]) del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán con la dosis recomendada es de 52,3 ng·h/ml (coeficiente de variación [CV] de la media geométrica: 31,4%). La media geométrica de la concentración sanguínea máxima ($C_{\text{máx}}$) del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán a la dosis recomendada es de 6,58 ng/ml (CV: 43,5%).

Distribución

La media geométrica del volumen de distribución (V_z) del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán es de 123 l (CV: 78,1%).

Tanto el vipivotida tetraxetán como el lutecio (^{175}Lu) vipivotida tetraxetán no radioactivo se unen en un 60-70% a las proteínas plasmáticas humanas.

Captación en órganos

La biodistribución del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán muestra captación primaria en las glándulas lagrimales, las glándulas salivales, los riñones, la pared de la vejiga urinaria, el hígado, el intestino delgado y el intestino grueso (hemicolon izquierdo y derecho).

Eliminación

La media geométrica de la depuración (CL) del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán es de 2,04 l/h (CV: 31,5%).

Vida media

Pluvicto® muestra una eliminación biexponencial con una media geométrica de la vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de 41,6 horas (CV: 68,8%).

Metabolismo

El lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán no se metaboliza ni en el hígado ni en el riñón.

Excreción

El lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán se elimina principalmente por vía renal.

Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

De los 227 pacientes aleatorizados al grupo de Pluvicto® que recibieron al menos una dosis de Pluvicto® en el estudio PSMAfore, 177 (78%) tenían 65 años o más y 83 (37%) tenían 75 años o más.

De los 529 pacientes que recibieron al menos una dosis de Pluvicto® + BSoC en el estudio VISION, 387 (73%) tenían 65 años o más y 143 (27%) tenían 75 años o más.

Edad, peso corporal, disfunción renal

No se identificaron efectos clínicamente significativos sobre los parámetros farmacocinéticos del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán en el caso de las siguientes covariables, evaluadas en 30 pacientes en el subestudio del estudio VISION de fase III: edad (mediana: 67 años; intervalo: 52-80 años), peso corporal (mediana: 88,8 kg; intervalo: 63,8-143,0 kg), disfunción renal leve o moderada (CLcr inicial de entre 30 y 89 ml/min según la fórmula de Cockcroft-Gault). No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal severa (CLcr inicial de entre 15 y 29 ml/min) o de la insuficiencia renal terminal sobre la farmacocinética del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán.

Evaluación *in vitro* del potencial de interacción farmacológica

Enzimas del citocromo P450

El vipivotida tetraxetán no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450. No induce las isoformas 1A2, 2B6 ni 3A4 del citocromo P450 y no inhibe las isoformas 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ni 3A4/5 del citocromo P450 *in vitro*.

Transportadores

El vipivotida tetraxetán no es sustrato de BCRP, gpP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ni OCT2 y no es inhibidor de BCRP, gpP, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ni OCT2 *in vitro*.

ESTUDIOS CLÍNICOS

PSMAfore: CPRCm positivo para el PSMA tratado previamente con un ARPI

La eficacia de Pluvicto® en pacientes con CPRCm progresivo y positivo para el PSMA tratados previamente con un ARPI se estableció en PSMAfore, un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento. Se aleatorizaron 468 pacientes (N = 468) (en proporción 1:1) para recibir Pluvicto® 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) cada 6 semanas hasta un total de 6 dosis (N = 234) o bien un cambio de ARPI (N = 234).

Los pacientes mantuvieron niveles de castración de testosterona sérica/plasmática mediante castración médica u orquiectomía previa. Los pacientes aptos debían ser candidatos para un cambio de ARPI, tener un CPRCm-PSMA+, un estado funcional (EF) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1, al menos una lesión metastásica presente en la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o la gammagrafía ósea, y una función renal, hepática y hematológica adecuadas.

Los pacientes aptos también debían haber progresado solo una vez con un ARPI (acetato de abiraterona, enzalutamida, darolutamida o apalutamida). Solo se permitió la quimioterapia previa con taxanos como tratamiento adyuvante o neoadyuvante más de 12 meses antes del enrolamiento. Los pacientes con metástasis sintomáticas inestables en el sistema nervioso central o con mielocompresión sintomática o inminente desde el punto de vista clínico o radiológico no se consideraron aptos para el estudio. Los pacientes se sometieron a una tomografía por emisión de positrones (PET) con galio (⁶⁸Ga) gozetótida para evaluar la expresión del PSMA en las lesiones, definida según criterios de interpretación centralizados. Los pacientes aptos debían tener CPRCm-PSMA+, definido como tener al menos una lesión tumoral con una captación de galio (⁶⁸Ga) gozetótida mayor que en el hígado normal. Se consideró que los pacientes no eran aptos si alguna lesión intraprostática o alguna lesión mayor que los criterios de tamaño [órganos ≥ 1 cm en el diámetro más largo, ganglios linfáticos $\geq 2,5$ cm en el eje corto, huesos (componente de tejido blando) ≥ 1 cm en el diámetro más largo] presentaba una captación de galio (⁶⁸Ga) gozetótida inferior o igual a la captación en el hígado normal.

El tratamiento sintomático administrado a criterio del médico incluyó: fármacos dirigidos al hueso, como ácido zoledrónico, denosumab u otros bisfosfonatos; tratamiento de privación de andrógenos (TPA); radioterapia paliativa. A los pacientes aleatorizados al grupo de cambio de ARPI se les permitió cambiar de grupo para recibir Pluvicto® en caso de progresión radiológica de la enfermedad confirmada mediante una evaluación central independiente sin conocimiento del tratamiento asignado (BICR) o continuar recibiendo cualquier otro tratamiento a criterio del médico.

El criterio de eficacia principal fue la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) determinada mediante una BICR según los criterios del Grupo de Trabajo 3 sobre Cáncer de Próstata (PCWG3, Prostate Cancer Working Group 3). El criterio de eficacia secundario clave fue la supervivencia global (SG). Otros criterios de eficacia fueron el tiempo transcurrido hasta el primer evento relacionados con el esqueleto (ERE) sintomáticos la respuesta PSA50, la tasa de respuesta global (TRG) y un análisis actualizado de la SLPr en el momento del tercer análisis intermedio de la SG.

Las características demográficas y basales de la enfermedad estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 72 años (intervalo: 43-94 años). El 91% de los pacientes eran blancos, el 2,6% eran negros o afroamericanos y el 0,6% eran asiáticos. El EF según la escala ECOG era de 0 o 1 en el 99% de ellos. La aleatorización se estratificó según la indicación del uso previo de ARPI (cáncer de próstata resistente a la castración [CPRC] frente a cáncer de próstata hormonosensible [CPHS]) y según la sintomatología (asintomático o levemente sintomático frente a sintomático [puntuación >3 en el ítem 3 del cuestionario breve del dolor, formulario abreviado [BPI-SF, Brief Pain Inventory-Short Form]]).

En la **Tabla 1** y la **Figura 1** se presentan los resultados de eficacia del estudio PSMAfore. En el análisis principal (fecha límite para la inclusión de datos: 2 de octubre de 2022), el tratamiento con Pluvicto® demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLPr según la BICR en comparación con un cambio de ARPI. Hubo una reducción estimada del riesgo de progresión radiográfica de la enfermedad o muerte del 59%. Se realizó un análisis actualizado de la SLPr en el momento del tercer análisis intermedio de la SG (fecha límite para la inclusión de datos: 27 de febrero de 2024) y los resultados fueron coherentes con el análisis principal. El análisis final de la SG (fecha límite para la inclusión de datos: 1 de enero de 2025) se llevó a cabo después de que se produjeran 299 muertes sin tener en cuenta el cambio de tratamiento, siguiendo el principio de «intención de tratar» (IDT).

Tabla 1 - Resultados de eficacia en el estudio PSMAfore

Parámetros de eficacia	Pluvicto®	Cambio de ARPI
Criterios de eficacia principales		
Supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) ^a	N = 233	N = 234
Eventos (progresión o muerte), n (%)	60 (25,8 %)	106 (45,3 %)
Progresiones radiológicas, n (%)	53 (22,7 %)	99 (42,3 %)
Muertes, n (%)	7 (3,0 %)	7 (3,0 %)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ^b	0,41 (0,29; 0,56)	
Valor de <i>p</i> ^c	<0,001	
Mediana, meses (IC del 95%) ^d	9,3 (6,8; NE)	5,6 (4,0; 6,0)
Mediana actualizada, meses (IC del 95%) ^e	11,6 (9,3; 14,2)	5,6 (4,2; 6,0)
Criterios de valoración secundarios claves		
Supervivencia global (SG)	N = 234	N = 234
Muertes, n (%)	142 (60,7 %)	157 (67,1 %)
Mediana, meses (IC del 95%) ^d	24,5 (19,5; 28,9)	23,1 (19,6; 25,5)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ^b	0,91 (0,72; 1,14)	
Valor de <i>p</i> ^c	0,20	
Otros criterios secundarios de valoración de la eficacia^g		
Tiempo transcurrido hasta el evento relacionado con el esqueleto (ERE) sintomático	N = 234	N = 234
Eventos (ERE o muerte), n (%)	31 (13,2 %)	68 (29,1 %)
ERE, n (%)	27 (11,5 %)	63 (26,9 %)
Muertes, n (%)	4 (1,7 %)	5 (2,1 %)
Mediana, meses (IC del 95%) ^d	NE	18,0 (14,3; NE)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ^b	0,41 (0,26; 0,63)	
Respuesta PSA50	N = 220	N = 226
Tasa de respuesta PSA50, n (%)	113 (51,4 %)	39 (17,3 %)
Mejor respuesta global (MRG)		
Pacientes con enfermedad medible al inicio ^g	N = 72	N = 72
Respuesta completa (RC), n (%)	15 (20,8 %)	2 (2,8 %)

Parámetros de eficacia	Pluvicto®	Cambio de ARPI
Respuesta parcial (RP), <i>n</i> (%)	20 (27,8 %)	8 (11,1 %)
Enfermedad (cáncer) estable (EE), <i>n</i> (%)	21 (29,2 %)	30 (41,7 %)
Enfermedad (cáncer) progresiva (EP), <i>n</i> (%)	14 (19,4 %)	27 (37,5 %)
Desconocida, <i>n</i> (%)	2 (2,8 %)	5 (6,9 %)
Tasa de respuesta global (TRG)^{h,i,j}	35 (48,6 %)	10 (13,9 %)

Abreviaciones: IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; BICR: evaluación central independiente sin conocimiento del tratamiento asignado; PCWG3: Grupo de Trabajo 3 sobre Cáncer de Próstata; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos.

^aBICR conforme a los criterios del PCWG3. Basado en la fecha límite para la inclusión de datos (DLP) del 2 de octubre de 2022.

^bCociente de riesgos instantáneos basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos <1 es favorable a Pluvicto®.

^cValor de *p* unilateral en la prueba del orden logarítmico-estratificada.

^dBasada en la estimación de Kaplan-Meier.

^eMediana del tercer análisis intermedio de la SG basado en 468 pacientes (234 del grupo de Pluvicto® y 234 del grupo comparativo). En comparación con el análisis principal, la mediana de la duración del estudio desde la aleatorización hasta la DLP aumentó de 7,3 meses a 24,1 meses.

^fFecha límite para la inclusión de datos: 1 de enero de 2025.

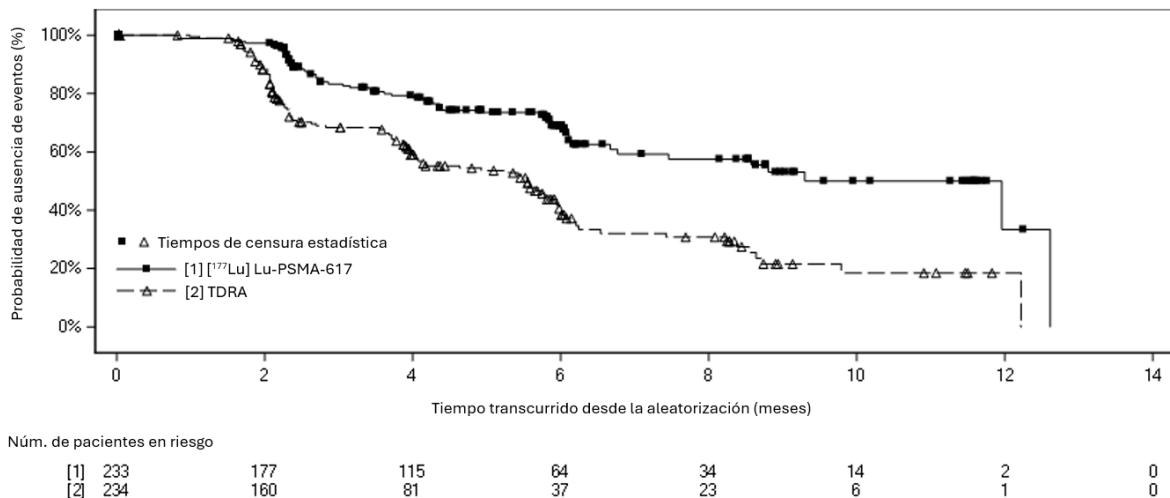
^gLa fecha límite para la inclusión de datos de todos los otros criterios secundarios de valoración de la eficacia es el 27 de febrero de 2024.

^hLas respuestas se basan en la evaluación de los tejidos blandos y las lesiones óseas. Fecha límite para la inclusión de datos del 27 de febrero de 2024.

ⁱBICR conforme a los criterios RECIST v1.1.

^jTRG: RC+RP. Respuesta confirmada para la RC y la RP.

Figura 1 - Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) según la BICR en el estudio PSMAfore



Prueba del orden logarítmico-estratificada y modelo de Cox estratificado basados en estratos según el sistema interactivo de respuesta (SIR) por el uso previo de un ARPI y la sintomatología.

n/N: número de eventos/número de pacientes en el grupo de tratamiento.

Tomando como base la fecha límite para la inclusión de datos del 27 de febrero de 2024, la puntuación total de la escala FACT-P mostró una reducción estimada del 39% del riesgo de empeoramiento con respecto al inicio, de progresión clínica o de muerte, teniendo en cuenta los cocientes de riesgos instantáneos favorables a Pluvicto®, lo que indica que con este tratamiento el paciente se estabiliza y el tiempo transcurrido hasta el deterioro se alarga. En concreto, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la puntuación total de la escala FACT-P se alargó 3,2 meses con Pluvicto®: la mediana de tiempo transcurrido hasta el deterioro fue de 7,5 meses (IC del 95%: 6,1; 8,5), en comparación con 4,3 meses (IC del 95%: 3,5; 4,5) en el grupo de cambio de ARPI.

La escala de intensidad del dolor del cuestionario breve del dolor (CBD) mostró una reducción estimada del 28% del riesgo de empeoramiento con respecto al inicio, de progresión clínica o de muerte, basada en los cocientes de riesgos instantáneos favorables a Pluvicto®, lo que indica que con este tratamiento el paciente se estabiliza y tiene menos dolor. En concreto, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la puntuación de la escala de intensidad del dolor del CBD se alargó 1,3 meses con Pluvicto®: la mediana de tiempo transcurrido hasta el deterioro fue de 5,0 meses (IC del 95%: 4,4; 6,8), en comparación con 3,7 meses (IC del 95%: 3,1; 4,4) en el grupo de cambio de ARPI.

VISION CPRCm positivo para el PSMA tratado previamente con un ARPI y quimioterapia con taxanos

La eficacia de Pluvicto® en pacientes con CPRCm progresivo y positivo para el PSMA tratados previamente con un ARPI y quimioterapia con taxanos se estableció en VISION, un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento. Se aleatorizaron 831 pacientes ($N = 831$) (en proporción 2:1) para recibir Pluvicto® 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) cada 6 semanas hasta un total de 6 dosis más el BSoC ($N = 551$) o bien solo el BSoC ($N = 280$).

Los pacientes mantuvieron niveles de castración de testosterona sérica/plasmática mediante castración médica u orquiectomía previa. Para poder participar en el estudio, los pacientes debían tener un CPRCm PSMA+, un estado funcional (EF) de 0 a 2 según la escala del ECOG, al menos una lesión metastásica presente en la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o la gammagrafía ósea y valores adecuados de función renal, hepática y hematológica.

Los pacientes aptos también debían haber recibido al menos un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos (ARPI), como acetato de abiraterona o enzalutamida, y una o dos pautas de quimioterapia con taxanos (donde una pauta se define como una exposición mínima a dos ciclos de un taxano). Los pacientes con metástasis sintomáticas inestables en el sistema nervioso central o con mielocompresión sintomática o inminente desde el punto de vista clínico o radiológico no se consideraron aptos para el estudio. Los pacientes se sometieron a una PET con galio (^{68}Ga) gozetótida para evaluar la expresión del PSMA en las lesiones, definida según criterios de interpretación centralizados. Los pacientes aptos debían tener CPRCm-PSMA+, definido como tener al menos una lesión tumoral con una captación de galio (^{68}Ga) gozetótida mayor que en el hígado normal. Se consideró que los pacientes no eran aptos si alguna lesión mayor de los criterios de tamaño (órganos ≥ 1 cm en el eje corto, ganglios linfáticos $\geq 2,5$ cm en el eje corto, huesos [componente de tejido blando] ≥ 1 cm en el eje corto) presentaba una captación de galio (^{68}Ga) gozetótida inferior o igual a la captación en el hígado normal.

El BSoC administrado a criterio del médico incluyó: medidas de apoyo, como analgésicos, hidratación, transfusiones de sangre, etc; ketoconazol; radioterapia (incluida la braquiterapia con semillas o cualquier radioterapia de haz externo [como la radioterapia corporal estereotáctica y la radioterapia externa paliativa]) dirigida a dianas localizadas del cáncer de próstata, fármacos antirresortivos (como el ácido zoledrónico, el denosumab y cualquier bisfosfonato), tratamiento de privación de andrógenos (como los análogos de la GnRH, cualquier corticoesteroide y las 5-a-reductasas; ARPIs. El BSoC no incluía los fármacos en investigación, la quimioterapia citotóxica, la inmunoterapia, otros radioisótopos sistémicos y el tratamiento con radioterapia hemicorporal.

Los pacientes siguieron recibiendo el tratamiento que se les asignó aleatoriamente hasta que se dio alguno de los casos siguientes: aparición de signos de progresión del tumor (según la evaluación del investigador conforme a los criterios del PCWG3, toxicidad inaceptable, uso de un tratamiento prohibido, incumplimiento o retirada del tratamiento, o ausencia de beneficio clínico.

Los criterios principales alternativos de valoración de la eficacia fueron la SG y la SLPr determinadas mediante una BICR según los criterios del PCWG3. Fueron criterios secundarios de valoración de la eficacia la tasa de respuesta global (TRG) determinada mediante la BICR conforme a los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1, y el tiempo transcurrido hasta el primer evento óseo sintomático (ERE), definido como la primera fractura ósea patológica sintomática nueva, la compresión de la médula espinal, una intervención quirúrgica traumatológica relacionada con el tumor, la necesidad de radioterapia para aliviar el dolor óseo, o la muerte por cualquier causa, lo que antes ocurriera.

Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 71 años (intervalo: 40-94 años). El 86,8% de los pacientes eran blancos, el 6,6% eran negros o afroamericanos y el 2,4% eran asiáticos. El EF según la escala ECOG era de 0 o 1 en el 92,4% y de 2 en el 7,6%. La aleatorización se estratificó en función de la concentración inicial de lactato-deshidrogenasa (LDH \leq 260 UI/l frente a $>$ 260 UI/l), la presencia de metástasis hepáticas (sí frente a no), la puntuación del EF según la escala ECOG (0 o 1 frente a 2) y la inclusión de un ARPI como parte del BSoC (sí frente a no) en el momento de la aleatorización. En dicho momento, todos los pacientes (100,0%) habían recibido al menos un esquema previo de quimioterapia con un taxano y el 41,2% habían recibido dos. En el momento de la aleatorización, el 51,3% de los pacientes habían recibido anteriormente un ARPI, el 41,0% habían recibido dos y el 7,7% de los pacientes habían recibido tres o más. Durante el período de tratamiento aleatorizado, el 52,6% de los pacientes del grupo de Pluvicto® + BSoC y el 67,8% de los pacientes que solo recibieron el BSoC fueron tratados con al menos un ARPI.

En la **Tabla 2** y las **Figura 2 y 3** se presentan los resultados de eficacia del estudio VISION. Los análisis finales de la SG y la SLPr estuvieron supeditados al número de eventos y se llevaron a cabo después de que se produjeran 530 muertes y 347 eventos, respectivamente. El tratamiento con Pluvicto® + BSoC se asoció a una mejoría estadísticamente significativa de la SG y la SLPr según la BICR en comparación con el BSoC solo. Los resultados principales de eficacia están respaldados por una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto al tiempo transcurrido hasta el primer ERE ($p <0,001$) y a la TRG ($p <0,001$). Se observó una reducción estimada del riesgo de muerte del 38%, una reducción estimada del riesgo de progresión radiológica de la enfermedad o de muerte del 60% y una reducción estimada del riesgo de ERE o de muerte del 50% según los cocientes de riesgos instantáneos favorables al tratamiento con Pluvicto® + BSoC.

Tabla 2 - Resultados de eficacia en el estudio VISION

Parámetros de eficacia	Pluvicto® + BSoC	BSoC
Criterios principales de valoración de la eficacia alternativos		
Supervivencia global (SG)	<i>N</i> = 551	<i>N</i> = 280
Muertes, <i>n</i> (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^a	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ^b		0,62 (0,52; 0,74)
<i>Valor de p</i> ^c		<0,001
Supervivencia sin progresión radiológica (SLPr)^d	<i>N</i> = 385	<i>N</i> = 196
Eventos (progresión o muerte), <i>n</i> (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Progresiones radiológicas, <i>n</i> (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Muertes, <i>n</i> (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Mediana, meses (IC del 99,2%) ^a	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 99,2%) ^b		0,40 (0,29; 0,57)
<i>Valor de p</i> ^c		<0,001
Criterios secundarios de valoración de la eficacia		
Tiempo transcurrido hasta el primer evento óseo sintomático (ERE)	<i>N</i> = 385	<i>N</i> = 196
Eventos (ERE o muerte), <i>n</i> (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
ERE, <i>n</i> (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Muertes, <i>n</i> (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^a	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ^b		0,50 (0,40; 0,62)
<i>Valor de p</i> ^e		<0,001
Mejor respuesta global (MRG)		
Pacientes con enfermedad evaluable al inicio	<i>N</i> = 319	<i>N</i> = 120
Respuesta completa (RC), <i>n</i> (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Respuesta parcial (RP), <i>n</i> (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Enfermedad (cáncer) estable (EE), <i>n</i> (%)	68 (21,3%)	30 (25,0%)
Sin RC ni EP, <i>n</i> (%)	121 (37,9%)	48 (40,0%)
Enfermedad (cáncer) progresiva (EP), <i>n</i> (%)	33 (10,3%)	35 (29,2%)
Desconocida, <i>n</i> (%)	2 (0,6%)	5 (4,2%)
Tasa de respuesta global (TRG)^{f,g}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
<i>Valor de p</i> ^h		<0,001
Duración de la respuesta (DR)^f		

Parámetros de eficacia	Pluvicto® + BSoC	BSoC
Número de pacientes con respuesta	<i>n</i> = 95	<i>n</i> = 2
Eventos (progresión o muerte), <i>n</i> (%)	46 (48,4%)	1 (50,0%)
Progresiones radiológicas, <i>n</i> (%)	29 (30,5%)	1 (50,0%)
Muertes, <i>n</i> (%)	17 (17,9%)	0 (0%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^a	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ⁱ

Abreviaciones: BSoC: tratamiento estándar de elección; IC: intervalo de confianza; NE: no evaluable; BICR: evaluación central independiente sin conocimiento del tratamiento asignado; PCWG3: Grupo de Trabajo 3 sobre Cáncer de Próstata; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos.

^aBasada en la estimación de Kaplan-Meier.

^bCociente de riesgos instantáneos basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos <1 es favorable a Pluvicto® + BSoC.

^cValor de *p* unilateral en la prueba del orden logarítmico estratificada.

^dBICR conforme a los criterios del PCWG3.

^eValor de *p* bilateral en la prueba del orden logarítmico estratificada.

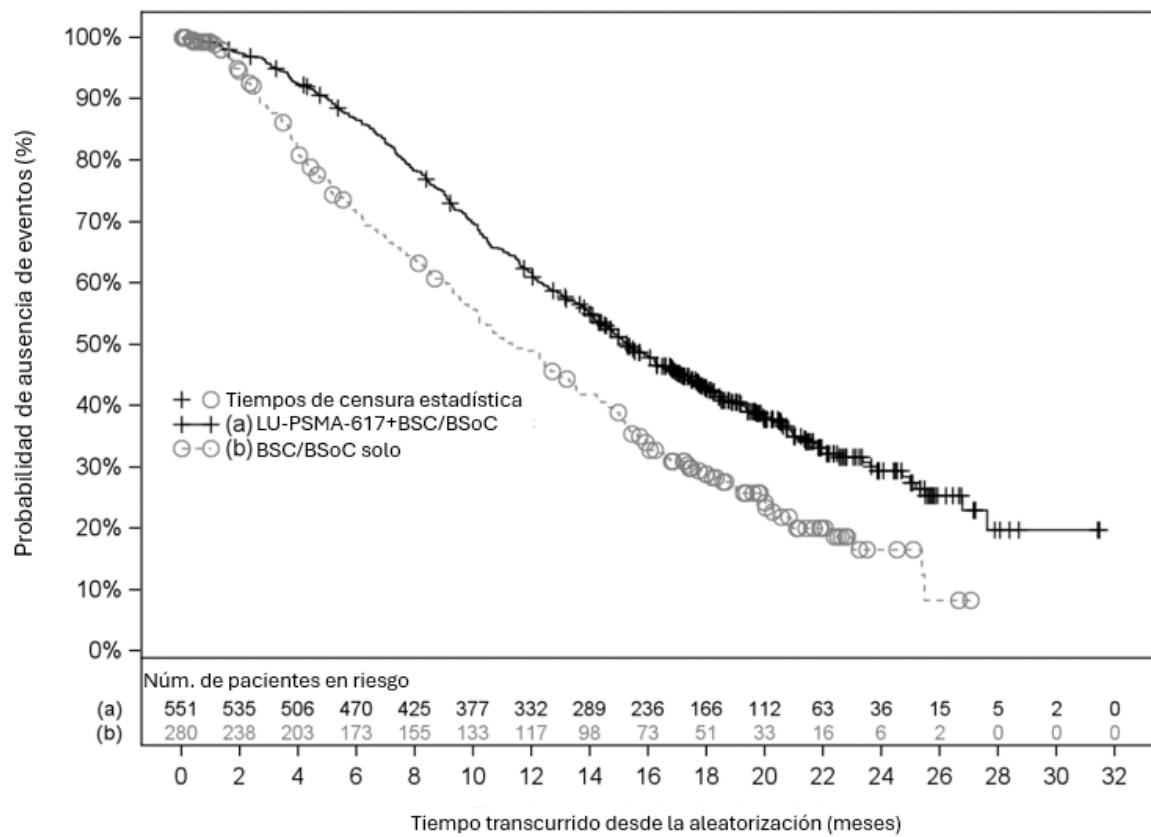
^fBICR conforme a los criterios RECIST v1.1.

^gTRG: RC+RP. Respuesta confirmada para la RC y la RP.

^hValor de *p* bilateral en la prueba de la χ^2 de Wald estratificada.

ⁱLa mediana de DR en el grupo que recibió únicamente el BSoC no era fiable, ya que solo uno de los dos pacientes con respuesta presentó una de las dos opciones: progresión radiológica según los criterios RECIST v1.1 o muerte.

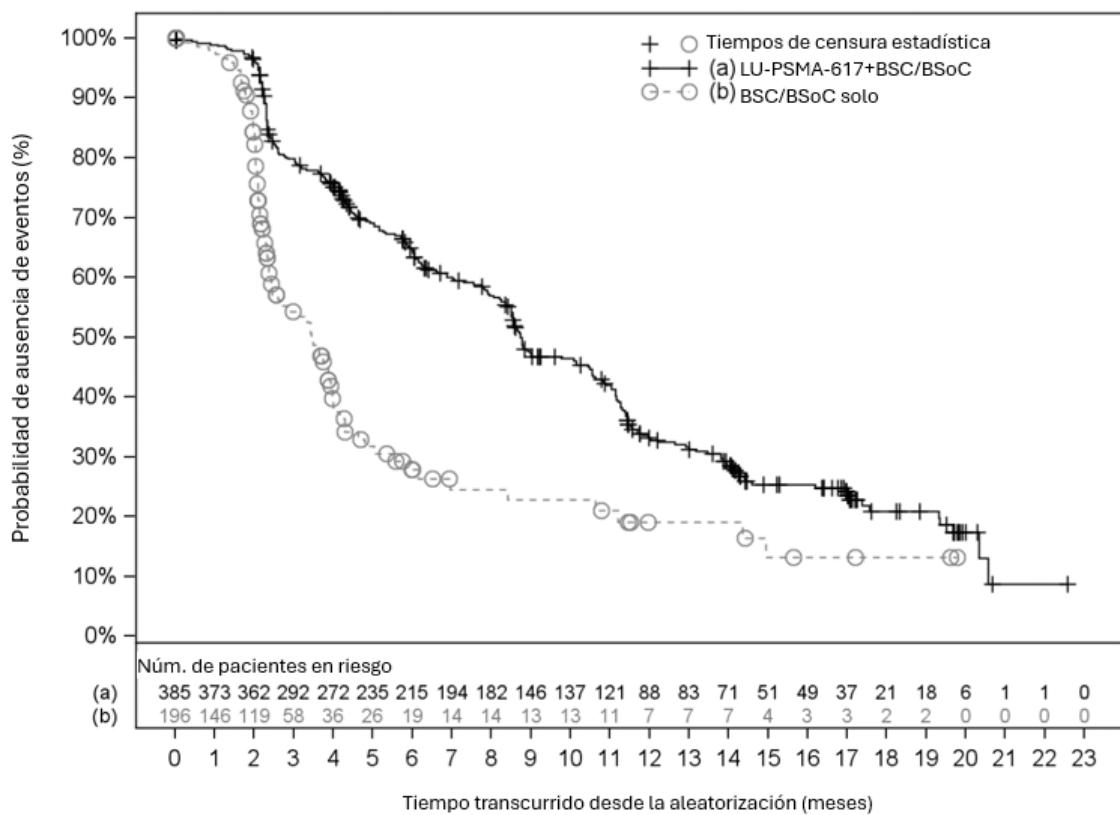
Figura 2 - Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio VISION



Prueba del orden logarítmico estratificada y modelo de Cox estratificado basados en estratos según el sistema interactivo de respuesta (SIR) definidos por la concentración de LDH, la presencia de metástasis hepáticas, la puntuación en la escala ECOG y la inclusión de un ARPI en el BSoC en el momento de la aleatorización.

n/N: número de eventos/número de pacientes en el grupo de tratamiento.

Figura 3 - Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión radiológica (SLPr) según la BICR en el estudio VISION



Prueba del orden logarítmico estratificada y modelo de Cox estratificado basados en estratos según la SRI definidos por la concentración de LDH, la presencia de metástasis hepáticas, la puntuación en la escala ECOG y la inclusión de un ARPI en el BSoC en el momento de la aleatorización.

n/N: número de eventos/número de pacientes en el grupo de tratamiento.

La media y la mediana de concentración inicial de antígeno prostático específico (PSA) fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Las concentraciones séricas de PSA disminuyeron $\geq 50\%$ respecto a las iniciales en 177 de los 385 pacientes (46,0%) que recibieron Pluvicto® + BSoC y en 14 de los 196 (7,1%) que recibieron únicamente el BSoC.

La puntuación total de la escala FACT-P mostró una reducción estimada del 46% del riesgo de empeoramiento con respecto al inicio, de progresión clínica o de muerte, basada en los cocientes de riesgos instantáneos favorables a Pluvicto® + BSoC, lo que indica que con este tratamiento el paciente se estabiliza y el tiempo transcurrido hasta el deterioro se alarga. En concreto, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la puntuación total de la escala FACT-P se alargó 3,5 meses con Pluvicto® + BSoC: la mediana de tiempo transcurrido hasta el deterioro fue de 5,7 meses (IC del 95%: 4,8; 6,6), en comparación con 2,2 meses (IC del 95%: 1,8; 2,8) con el BSoC solo. La escala de intensidad del dolor del cuestionario breve del dolor (CBD) mostró una reducción estimada del 48% del riesgo de empeoramiento con respecto al inicio, de progresión clínica o de muerte, basada en los cocientes de riesgos instantáneos favorables a Pluvicto® + BSoC, lo que indica que con este tratamiento el paciente se estabiliza y tiene menos dolor. En concreto, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la puntuación de la escala de intensidad del dolor del CBD se alargó 3,7 meses con Pluvicto® + BSoC: la mediana de tiempo transcurrido hasta el deterioro fue de 5,9 meses (IC del 95%: 4,8; 6,9), en comparación con 2,2 meses (IC del 95%: 1,8; 2,8) con el BSoC solo.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Seguridad farmacológica y toxicología animal

No se observaron efectos toxicológicos en los estudios de seguridad farmacológica y los estudios de toxicidad con dosis únicas llevados a cabo en ratas y cerdos enanos a los que se administró una formulación no radioactiva que contenía vipivotida tetraxetán y lutecio (¹⁷⁵Lu) vipivotida tetraxetán, ni en los estudios de toxicidad con dosis repetidas llevados a cabo en ratas a las que se administró vipivotida tetraxetán.

Carcinogenia y mutagenia

No se ha llevado a cabo ningún estudio de mutagenia y carcinogenia a largo plazo con lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetán, pero la radiación (ionizante) es carcinógena y mutágena.

Toxicidad para la función reproductora

La información sobre la toxicidad para la función reproductora ver POBLACIONES ESPECIALES.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de seguridad importantes

Pluvicto® es un radiofármaco y debe manipularse aplicando las medidas de seguridad pertinentes para reducir al mínimo la exposición a la radiación (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Cuando se manipule Pluvicto® deberán utilizarse guantes impermeables y un blindaje eficaz contra la radiación.

Los radiofármacos, incluido Pluvicto®, solo deben ser utilizados por (o bajo el control de) profesionales sanitarios cualificados que cuenten con formación y experiencia específicas en el uso y la manipulación seguros de radiofármacos, y cuya formación y experiencia hayan sido aprobadas por el organismo gubernamental con potestad para autorizar el uso de radiofármacos.

Identificación del paciente

Se debe identificar a los pacientes aptos para el tratamiento mediante estudios de imagen orientados a detectar la expresión del PSMA.

Posología

La dosis recomendada de Pluvicto® es de 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) por vía intravenosa cada 6 semanas (\pm 1 semana) hasta un total de 6 dosis.

Supervisión del tratamiento

Se deben realizar análisis de laboratorio antes y durante el tratamiento con Pluvicto®.

- Análisis hematológicos (hemoglobina, recuento de leucocitos, recuento absoluto de neutrófilos, recuento de plaquetas)
- Función renal (creatinina sérica, depuración de creatinina [CLcr] calculada)
- Función hepática (alanina-transaminasa [ALT], aspartato-transaminasa [AST], fosfatasa alcalina, albúmina sérica, bilirrubina total en sangre)

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

En la **Tabla 3** figuran las modificaciones de la dosis de Pluvicto® recomendadas en caso de reacciones adversas. El tratamiento de las reacciones adversas severas o intolerables puede obligar a interrumpir temporalmente la administración, a reducir la dosis o a suspender definitivamente el tratamiento con Pluvicto®. Si, debido a una reacción adversa, el tratamiento se retrasa más de 4 semanas, se puede considerar la interrupción del tratamiento con Pluvicto®. La dosis de Pluvicto® se puede reducir en un 20% hasta los 5,9 GBq (5900 MBq) (160 mCi) una vez; no se debe volver a aumentar. Si un paciente presenta más reacciones adversas que exigirían reducir aún más la dosis, deberá suspenderse definitivamente el tratamiento con Pluvicto®.

Tabla 3 - Modificaciones de la dosis de Pluvicto® recomendadas en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis
Boca seca	Grado ≥ 3	Reducir la dosis de Pluvicto® en un 20% hasta los 5,9 GBq (5900 MBq) (160mCi).
Toxicidad gastrointestinal	Grado ≥ 3 (no susceptible de intervención médica)	Interrumpir la administración de Pluvicto® hasta que haya mejoría de la reacción a grado 2 o regreso a la situación inicial. Reducir la dosis de Pluvicto® en un 20% hasta los 5,9 GBq (5900 MBq) (160mCi).
Mielosupresión (anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia)	Grado 2	Interrumpir la administración de Pluvicto® hasta que haya mejoría de la reacción a grado 1 o regreso a la situación inicial. Tratar según se considere adecuado. Se permite el uso de factores de crecimiento, pero debe interrumpirse una vez que la reacción adversa sea de grado 1 o se haya regresado a la situación inicial. Se recomienda vigilar las concentraciones de hierro, vitamina B ₁₂ y ácido fólico y, en caso necesario, proporcionar suplementos. Se pueden administrar transfusiones si está indicado desde el punto de vista clínico.
	Grado ≥ 3	Interrumpir la administración de Pluvicto® hasta que haya mejoría de la reacción a grado 1 o regreso a la situación inicial. Reducir la dosis de Pluvicto® en un 20% hasta los 5,9 GBq (5900 MBq) (160mCi).

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis
Nefrotoxicidad	Definida como: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento confirmado de la creatinina sérica (grado ≥ 2) • CLcr confirmada <30 ml/min; calcular con la fórmula de Cockcroft-Gault según el peso corporal real 	Interrumpir la administración de Pluvicto® hasta que haya mejoría.
	Definida como: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento confirmado de la creatinina sérica $\geq 40\%$ con respecto al valor inicial • y • Disminución confirmada de la CLcr $>40\%$ con respecto al valor inicial; calcular con la fórmula de Cockcroft-Gault según el peso corporal real 	Interrumpir la administración de Pluvicto® hasta que haya mejoría o regreso a la situación inicial. Reducir la dosis de Pluvicto® en un 20% hasta los 5,9 GBq (5900 MBq) (160mCi).
	Nefrotoxicidad recurrente (grado ≥ 3)	Suspender definitivamente el tratamiento con Pluvicto®.
Compresión de la médula espinal	Cualquiera	Interrumpir la administración de Pluvicto® hasta que la compresión se haya tratado adecuadamente, las secuelas neurológicas se hayan estabilizado y el estado funcional según la escala ECOG se haya estabilizado.
Fractura de huesos que soportan carga	Cualquiera	Interrumpir la administración de Pluvicto® hasta que la fractura se haya estabilizado o tratado adecuadamente y el estado funcional según la escala ECOG se haya estabilizado.
Elevación de la AST o la ALT	AST o ALT >20 veces el LSN en ausencia de metástasis hepáticas	Suspender definitivamente el tratamiento con Pluvicto®.

Abreviaciones: CLcr: depuración de creatinina; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (de los EE. UU.); AST: aspartato-transaminasa; ALT: alanina-transaminasa; LSN: límite superior de la normalidad.

Se clasifica según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE) más recientes.

^aLos mismos umbrales se aplican también a los valores iniciales en el momento de comenzar el tratamiento con Pluvicto®.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve (CLcr inicial de 60 a 89 ml/min según la fórmula de Cockcroft-Gault) o moderada (CLcr de 30 a 59 ml/min). No se han estudiado el perfil farmacocinético ni la seguridad de Pluvicto® en pacientes con disfunción renal severa (CLcr de 15 a 29 ml/min) o insuficiencia renal terminal.

Disfunción hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Pluvicto® en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.

Modo de administración

Instrucciones de preparación

- Utilice una técnica aséptica y blindaje frente a la radiación cuando manipule o administre Pluvicto®, utilizando pinzas, en caso necesario, para reducir al mínimo la exposición a la radiación.
- Antes de la administración, inspeccione visualmente el vial con una pantalla de blindaje para detectar la presencia de partículas sólidas o un cambio de color. Deseche los viales si observa partículas o un cambio de color.
- Pluvicto® es una solución lista para usar y de un solo uso. No inyecte la solución de Pluvicto® directamente en ninguna otra solución intravenosa.
- Confirme la cantidad de radioactividad administrada al paciente mediante un activímetro debidamente calibrado antes y después de cada administración de Pluvicto®.
- Deseche todo el medicamento no utilizado y los residuos de acuerdo con las normas nacionales.

Instrucciones de administración

La dosis recomendada de Pluvicto® se puede administrar por vía intravenosa en inyección utilizando el método de la jeringa, en infusión por el método de gravedad o en infusión por el método de la bomba de infusión peristáltica.

Cuando utilice el método de la bomba por gravedad o peristáltica, administre la infusión de Pluvicto® directamente desde su envase original.

Utilice el método de la jeringa o el método de la bomba peristáltica cuando administre una dosis reducida de Pluvicto® después de una modificación de la dosis por una reacción adversa al medicamento. Cuando utilice el método de gravedad para administrar una dosis reducida, ajuste la dosis de Pluvicto® antes de la administración para evitar la administración de un volumen incorrecto.

Antes de la administración, lave el catéter intravenoso que se va a utilizar exclusivamente para la administración de Pluvicto® con ≥ 10 ml de solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9% para asegurar la permeabilidad y reducir al mínimo el riesgo de extravasación. Trate los casos de extravasación según las directrices del centro.

Métodos de administración intravenosa

Instrucciones para el método de la jeringa [*conocimientos generales de medicina nuclear*]

- Extraiga el volumen de solución de Pluvicto® adecuado para administrar la radioactividad deseada utilizando una jeringa desechable equipada con un blindaje de jeringa y una aguja estéril desechable de 9 cm, calibre 18 (aguja larga). Para facilitar la extracción de la solución, se puede utilizar una aguja con filtro de ventilación de 2,5 cm y calibre 20 (aguja con filtro de ventilación corta) para reducir la resistencia del vial presurizado. Asegúrese de que la aguja corta no llegue a tocar la solución de Pluvicto® en el vial.
- Si se utiliza una bomba de jeringa, coloque la jeringa en la bomba blindada e incluya una llave de 3 vías entre la jeringa y un catéter intravenoso cebado con solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9% y utilizado para la administración de Pluvicto® al paciente.
- Administre Pluvicto® al paciente en inyección intravenosa lenta, de entre 1 y 10 minutos de duración aproximadamente (ya sea con una bomba de jeringa o de forma manual sin bomba), a través de un catéter intravenoso que se habrá cebado con solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9% y se utilizará exclusivamente para administrar Pluvicto® al paciente.
- Una vez administrada la radioactividad deseada de Pluvicto®, detenga la bomba de la jeringa y cambie la posición de la llave de 3 vías para lavar la jeringa con 25 ml de solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9%. Reinicie la bomba de la jeringa.
- Una vez finalizado el lavado de la jeringa, lleve a cabo un lavado intravenoso administrando al paciente ≥ 10 ml de solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9% a través del catéter intravenoso.

Instrucciones para el método por gravedad

- Inserte una aguja de calibre 20 y 2,5 cm de longitud (aguja corta) en el vial de Pluvicto® y conéctela mediante un catéter a un recipiente con 500 ml de solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9% (utilizada para transportar la solución de Pluvicto® durante la infusión). Asegúrese de que la aguja corta no llegue a tocar la solución de Pluvicto® en el vial, y no conecte la aguja corta directamente al paciente. No permita que la solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9% fluya al interior del vial de Pluvicto® antes de que se inicie la infusión de Pluvicto® y no inyecte la solución de Pluvicto® directamente en la solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9%.

- Inserte una segunda aguja de calibre 18 y 9 cm de longitud (aguja larga) en el vial de Pluvicto® asegurándose de que toque el fondo del vial y quede fija en esa posición durante toda la infusión. Conecte la aguja larga al paciente mediante un catéter intravenoso que estará cebado con solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9% y que se usará exclusivamente para infundir Pluvicto® al paciente.
- Utilice una pinza de rueda (regulador) o una bomba de infusión para regular el flujo de la solución de cloruro de sodio estéril al 0,9% a través de la aguja corta hacia el vial de Pluvicto® (la solución de cloruro de sodio estéril al 0,9% que entra en el vial a través de la aguja corta llevará la solución de Pluvicto® desde el vial hasta el paciente a través del catéter intravenoso conectado a la aguja larga en aproximadamente 30 minutos).
- Durante la infusión, asegúrese de que el nivel de solución en el vial de Pluvicto® permanece constante.
- Una vez que el nivel de radioactividad sea estable durante al menos cinco minutos, desconecte el vial de la vía de la aguja larga y pince la vía de la solución cloruro de sodio estéril al 0,9%.
- Tras la infusión, administre al paciente un lavado intravenoso con ≥ 10 ml de solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9% a través del catéter intravenoso.

Instrucciones para el método de la bomba peristáltica

- Inserte una aguja con filtro de ventilación de calibre 20 y 2,5 cm de longitud (aguja de ventilación corta) en el vial de Pluvicto®. Asegúrese de que la aguja corta no llegue a tocar la solución de Pluvicto® en el vial, y no conecte la aguja corta directamente al paciente ni a la bomba peristáltica.
- Inserte una segunda aguja de calibre 18 y 9 cm de longitud (aguja larga) en el vial de Pluvicto® asegurándose de que toque el fondo del vial y quede fija en esa posición durante toda la infusión. Por medio de la tubuladura apropiada, conecte la aguja larga y un recipiente con solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9% a una llave de tres vías.
- Siguiendo las instrucciones del fabricante de la bomba peristáltica, conecte la salida de la llave de tres vías a la tubuladura instalada en el lado de entrada de la bomba.
- Cebe la vía abriendo la llave de tres vías y bombeando la solución de Pluvicto® a través de la tubuladura hasta que llegue a la salida de la llave.
- Cebe el catéter intravenoso que se conectará al paciente abriendo la llave de tres vías a la solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9% y bombeando dicha solución hasta que salga por el extremo del catéter.
- Conecte el catéter intravenoso cebado al paciente y coloque la llave de tres vías de forma que la solución de Pluvicto® quede alineada con la bomba peristáltica.
- Infunda un volumen adecuado de solución de Pluvicto® a aproximadamente 25 ml/h para administrar la radioactividad deseada.
- Una vez administrada la radioactividad deseada de Pluvicto®, detenga la bomba peristáltica y cambie la posición de la llave de tres vías para que ahora la bomba quede alineada con la solución de cloruro de sodio (solución fisiológica) estéril al 0,9%. Vuelva a poner en funcionamiento la bomba peristáltica e infunda al paciente un lavado intravenoso de ≥ 10 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% a través del catéter intravenoso.

Dosimetría de la radiación

En el subestudio del estudio VISION de fase III, se determinó la dosimetría del lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán en 29 pacientes con el objeto de calcular la dosimetría de la radiación en el cuerpo entero y por órganos. En la **Tabla 4** se muestran la media y la desviación estándar (DE) de las dosis estimadas de radiación absorbida en diferentes órganos de pacientes adultos que recibieron Pluvicto®. Los órganos con mayores dosis de radiación absorbida son las glándulas lagrimales y las glándulas salivales.

La penetración máxima del lutecio-177 en los tejidos es de unos 2 mm, y la penetración media es de 0,67 mm.

Tabla 4 - Estimación de la dosis absorbida de radiación de Pluvicto® en el subestudio del estudio VISION

	Dosis absorbida por unidad de actividad (Gy/GBq) ^a (N = 29)		Dosis absorbida calculada para la administración de 7,4 GBq (Gy) ^a		Dosis absorbida calculada para 6 × 7,4 GBq (actividad acumulada de 44,4 GBq) (Gy) ^a	
Órgano	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Glándulas suprarrenales	0,033	0,025	0,24	0,19	1,5	1,1
Encéfalo	0,007	0,005	0,049	0,035	0,30	0,22
Esófago	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Ojos	0,022	0,024	0,16	0,18	0,99	1,1
Pared de la vesícula biliar	0,028	0,026	0,20	0,19	1,2	1,1
Pared cardíaca	0,17	0,12	1,2	0,83	7,8	5,2
Riñones	0,43	0,16	3,1	1,2	19	7,3
Glándulas lagrimales	2,1	0,47	15	3,4	92	21
Hemicolon izquierdo	0,58	0,14	4,1	1,0	26	6,0
Hígado	0,090	0,044	0,64	0,32	4,0	2,0
Pulmones	0,11	0,11	0,76	0,81	4,7	4,9
Células osteogénicas	0,036	0,028	0,26	0,21	1,6	1,3
Páncreas	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Próstata	0,027	0,026	0,19	0,19	1,2	1,1
Médula roja	0,035	0,020	0,25	0,15	1,5	0,90
Recto	0,56	0,14	4,0	1,1	25	6,2
Hemicolon derecho	0,32	0,078	2,3	0,58	14	3,4
Glándulas salivales	0,63	0,36	4,5	2,6	28	16
Intestino delgado	0,071	0,031	0,50	0,23	3,1	1,4
Bazo	0,067	0,027	0,48	0,20	3,0	1,2

Pared gástrica	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Testículos	0,023	0,025	0,16	0,18	1,0	1,1
Timo	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,1
Tiroides	0,26	0,37	1,8	2,7	11	16
Cuerpo completo	0,037	0,027	0,27	0,20	1,6	1,2
Pared vesical	0,32	0,025	2,3	0,19	14	1,1

^a Las estimaciones de la dosis absorbida se obtuvieron utilizando OLINDA v2.2. Los valores se calcularon sobre la base de estimaciones dosimétricas con precisión completa y redondeadas a los dígitos pertinentes.

CONTRAINDICACIONES

Pluvicto® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los Radiofármacos deben ser usados por profesional responsable ante la Autoridad Regulatoria Nuclear en el manipuleo de material radiactivo.

Riesgo de exposición a la radiación

Pluvicto® contribuye a la exposición total acumulada del paciente a la radiación a largo plazo. La exposición acumulada a la radiación a largo plazo se asocia con un mayor riesgo de cáncer.

Se debe reducir al mínimo la exposición de los pacientes, el personal médico y los contactos domésticos a la radiación durante y después del tratamiento con Pluvicto®, de conformidad con las buenas prácticas de seguridad radiológica, los procedimientos de tratamiento del paciente y las instrucciones al paciente para el seguimiento de la protección radiológica en el hogar que rijan en el centro de tratamiento.

Se debe recomendar al paciente que aumente la ingesta de líquidos e instarla a que orine con la mayor frecuencia posible para reducir la irradiación de la vejiga, especialmente después de administrar actividades altas (p. ej., terapias radionuclídicas).

Antes de dar el alta al paciente, el especialista en medicina nuclear u otro profesional sanitario le explicará las precauciones de radioprotección que deberá adoptar para reducir al mínimo la exposición de otras personas a la radiación.

Después de cada administración de Pluvicto®, se pueden considerar las siguientes recomendaciones generales para los pacientes, junto con los procedimientos y las regulaciones nacionales, locales e institucionales:

- limitar el contacto estrecho (menos de 1 metro) con otras personas durante 2 días, y con niños y mujeres embarazadas durante 7 días;
- abstenerse de mantener relaciones sexuales durante 7 días;

- abstenerse de dormir en la misma habitación que otras personas durante 3 días; este plazo será de 7 días si son niños y de 15 días si son mujeres embarazadas.

Mielosupresión

En el estudio PSMAfore, la mielosupresión fue más frecuente en los pacientes que recibieron Pluvicto® que en los que cambiaron a otro tratamiento con un ARPI (ver Reacciones adversas).

En el estudio VISION se observó mielosupresión con más frecuencia en los pacientes que recibieron Pluvicto® más el tratamiento estándar de elección (BSoC) que en los que solo recibieron el BSoC (ver REACCIONES ADVERSAS).

Antes y durante el tratamiento con Pluvicto® deberán realizarse análisis hematológicos que incluyan hemoglobina, recuento de leucocitos, recuento absoluto de neutrófilos y recuento de plaquetas. En función de la severidad de la mielosupresión, se aplazará la administración de Pluvicto®, se reducirá la dosis o se suspenderá definitivamente, y los pacientes recibirán el tratamiento clínico que se considere apropiado (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Nefrotoxicidad

En el estudio PSMAfore, la toxicidad renal fue similar en los pacientes que recibieron Pluvicto® y en los que cambiaron a otro tratamiento con un ARPI (ver Reacciones adversas).

En el estudio VISION se observaron manifestaciones de nefrotoxicidad con más frecuencia en los pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC que en los que solo recibieron el BSoC (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se indicará al paciente que deberá permanecer bien hidratado y orinar con frecuencia antes y después de la administración de Pluvicto®. Antes y durante el tratamiento con Pluvicto® deberán realizarse determinaciones analíticas de la función renal, entre ellas, la creatinina sérica y la CLcr calculada. En función de la severidad de la nefrotoxicidad, se aplazará la administración de Pluvicto®, se reducirá la dosis o se suspenderá definitivamente (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Interacciones

No se llevó a cabo ningún estudio clínico de interacciones farmacológicas.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, salvo los mencionados en el apartado “POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN”.

Poblaciones especiales

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Pluvicto® en mujeres porque este medicamento no está indicado para su uso en ellas. Debido a su mecanismo de acción, Pluvicto® puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada (ver *Farmacología clínica*). No se ha llevado a cabo ningún estudio en animales con lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetán para evaluar sus efectos sobre la reproducción en hembras y el desarrollo embrionariofetal, pero las emisiones radiactivas, incluidas las de Pluvicto®, pueden causar daño fetal.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Pluvicto® en mujeres porque este medicamento no está indicado para su uso en ellas. No se dispone de datos de la presencia de lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetán en la leche materna humana ni de sus efectos sobre el lactante amamantado o la producción de leche.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Varones

Dado el mecanismo de acción de este medicamento, se informará a los pacientes varones de que no deberán engendrar hijos y tendrán que utilizar preservativo durante las relaciones sexuales mientras estén en tratamiento con Pluvicto® y hasta 14 semanas después de haber recibido la última dosis (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Esterilidad

No se ha llevado a cabo ningún estudio para determinar los efectos del lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetán sobre la fertilidad. La dosis acumulada recomendada de 44,4 GBq (44 400 MBq) de Pluvicto® da lugar a una dosis de radiación absorbida por los testículos que se encuentra dentro del intervalo en el que Pluvicto® puede causar esterilidad.

REACCIONES ADVERSAS

PSMAfore

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad de Pluvicto® se evaluó en el estudio de fase III PSMAfore en pacientes con CPRCm progresivo y positivo para el PSMA tratados previamente con un ARPI. De los 468 pacientes aleatorizados, 459 recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado aleatoriamente. Los pacientes recibieron Pluvicto® 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) administrado cada 6 semanas (N = 227) o un cambio de ARPI (N = 232).

Entre los pacientes que recibieron Pluvicto®, la mediana del número de dosis de Pluvicto® recibidas fue de 6 (intervalo: de 1 a 6), y un 63,4% de los pacientes recibieron las 6 dosis de Pluvicto®. La mediana de dosis acumulada de Pluvicto® fue de 42,4 GBq (intervalo: de 7,0 a 45,4) (42 400 MBq) (intervalo: de 7000 a 45 400). La mediana de duración de la exposición al tratamiento aleatorizado fue de 8,4 meses (intervalo: de 0,4 a 11,6) en los pacientes que recibieron Pluvicto® y de 6,5 meses (intervalo: de 0,03 a 29,2) en los pacientes que recibieron un cambio de ARPI. Los análisis de los datos que se presentan a continuación no incluyen a los pacientes que pasaron a recibir Pluvicto® después de recibir tratamiento en el grupo de cambio de ARPI.

En la **Tabla 5** se resume la incidencia de reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes tratados con Pluvicto® incluyen: boca seca (60,8%), fatiga (52,9%), náuseas (31,7%), anemia (27,3%), estreñimiento (22,0%) y apetito disminuido (21,6%). La reacción adversa de grado 3 o 4 más frecuente ($\geq 5\%$) en los pacientes que recibieron Pluvicto® es la anemia (6,2%).

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas (**Tabla 5**) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 5 - Reacciones adversas en los pacientes que recibieron Pluvicto® en comparación con un cambio de ARPI en el estudio PSMAfore^a

	Pluvicto®* (N = 227)			Cambio de ARPI (N = 232)		
Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b n (%)	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b n (%)
Infecciones e infestaciones						
Infeción del tracto urinario ^c	13 (5,7%)	Frecuente	3 (1,3%)	18 (7,8%)	Frecuente	7 (3,0%)
Infeción fúngica oral ^d	7 (3,1%)	Frecuente	0	2 (0,9%)	Infrecuente	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	62 (27,3%)	Muy frecuente	14 (6,2%)	45 (19,4%)	Muy frecuente	16 (6,9%)
Leucopenia ^e	25 (11,0%)	Muy frecuente	5 (2,2%)	6 (2,6%)	Frecuente	2 (0,9%)
Trombocitopenia	23 (10,1%)	Muy frecuente	7 (3,1%)	9 (3,9%)	Frecuente	2 (0,9%)

	Pluvicto®* (N = 227)			Cambio de ARPI (N = 232)		
Reacciones adversas	Todos los grados <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b <i>n</i> (%)	Todos los grados <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b <i>n</i> (%)
Linfopenia	15 (6,6%)	Frecuente	10 (4,4%)	3 (1,3%)	Frecuente	1 (0,4%)
Pancitopenia	1 (0,4%)	Infrecuente	0	1 (0,4%)	Infrecuente	0

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

	Pluvicto®* (N = 227)			Cambio de ARPI (N = 232)		
Reacciones adversas	Todos los grados <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b <i>n</i> (%)	Todos los grados <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b <i>n</i> (%)
Apetito disminuido	49 (21,6%)	Muy frecuente	0	43 (18,5%)	Muy frecuente	1 (0,4%)
Trastornos del sistema nervioso						
Disgeusia ^f	20 (8,8%)	Frecuente	0	7 (3,0%)	Frecuente	0
Cefalea	19 (8,4%)	Frecuente	0	11 (4,7%)	Frecuente	0
Mareo	10 (4,4%)	Frecuente	0	13 (5,6%)	Frecuente	0
Trastornos oculares						
Ojo seco ^g	14 (6,2%)	Frecuente	0	2 (0,9%)	Infrecuente	0
Trastornos del oído y del laberinto						
Vértigo	4 (1,8%)	Frecuente	0	3 (1,3%)	Frecuente	0
Trastornos gastrointestinales						
Boca seca ^h	138 (60,8%)	Muy frecuente	2 (0,9%)	6 (2,6%)	Frecuente	0
Náuseas	72 (31,7%)	Muy frecuente	0	27 (11,6%)	Muy frecuente	1 (0,4%)
Estreñimiento	50 (22,0%)	Muy frecuente	1 (0,4%)	33 (14,2%)	Muy frecuente	0
Diarrea	38 (16,7%)	Muy frecuente	0	21 (9,1%)	Frecuente	1 (0,4%)
Vómitos	26 (11,5%)	Muy frecuente	0	11 (4,7%)	Frecuente	0
Dolor abdominal ⁱ	21 (9,3%)	Frecuente	2 (0,9%)	19 (8,2%)	Frecuente	1 (0,4%)
Trastorno esofágico ^j	9 (4,0%)	Frecuente	1 (0,4%)	2 (0,9%)	Infrecuente	0
Estomatitis	3 (1,3%)	Frecuente	1 (0,4%)	2 (0,9%)	Infrecuente	0

	Pluvicto®* (N = 227)			Cambio de ARPI (N = 232)		
Reacciones adversas	Todos los grados <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b <i>n</i> (%)	Todos los grados <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b <i>n</i> (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						

	Pluvicto®* (N = 227)			Cambio de ARPI (N = 232)		
Reacciones adversas	Todos los grados <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b <i>n</i> (%)	Todos los grados <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b <i>n</i> (%)
Piel seca ^k	9 (4,0%)	Frecuente	0	5 (2,2%)	Frecuente	0

Trastornos renales y urinarios

Lesión renal aguda ^l	15 (6,6%)	Frecuente	3 (1,3%)	18 (7,8%)	Frecuente	7 (3,0%)
---------------------------------	-----------	-----------	----------	-----------	-----------	----------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Fatiga ^m	120 (52,9%)	Muy frecuente	3 (1,3%)	124 (53,4%)	Muy frecuente	12 (5,2%)
Edema periférico	19 (8,4%)	Frecuente	0	28 (12,1%)	Muy frecuente	0
Pirexia (fiebre)	6 (2,6%)	Frecuente	1 (0,4%)	10 (4,3%)	Frecuente	0

Exploraciones complementarias

Peso disminuido	15 (6,6%)	Frecuente	1 (0,4%)	32 (13,8)	Muy frecuente	3 (1,3%)
-----------------	-----------	-----------	----------	-----------	---------------	----------

Abreviación: ARPI, inhibidor de la vía del receptor de andrógenos.

* Los pacientes del grupo de Pluvicto® no incluyen a los pacientes que pasaron a recibir Pluvicto® después de recibir tratamiento en el grupo del cambio de ARPI.

^a Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 5.0.

^b Solo incluye las reacciones adversas de grado 3 o 4, sin que se hayan registrado reacciones adversas de grado 5 durante la fase de tratamiento.

^c «Infección del tracto urinario» abarca infección del tracto urinario, cistitis e infección enterocócica del tracto urinario.

^d «Infección fungica oral» abarca candidiasis, candidiasis oral, infección fungica oral y candidiasis orofaríngea.

^e «Leucopenia» abarca neutropenia y leucopenia.

^f «Disgeusia» abarca disgeusia y trastorno del gusto.

^g «Ojo seco» abarca ojo seco y xeroftalmia.

^h «Boca seca» abarca boca seca, sequedad de mucosa, hiposecreción salival, garganta seca y labio seco.

ⁱ «Dolor abdominal» abarca dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y molestia epigástrica.

^j «Trastorno esofágico» abarca enfermedad por reflujo gastroesofágico, disfagia, esofagitis y quemazón esofágica.

^k «Piel seca» abarca xerosis y piel seca.

^l «Lesión renal aguda» abarca creatinina en sangre elevada, lesión renal aguda, insuficiencia renal y urea en sangre elevada.

^m «Fatiga» abarca astenia y fatiga.

Descripción de reacciones adversas de interés

Mielosupresión

En el estudio PSMAfore, la mielosupresión se produjo con más frecuencia en los pacientes que recibieron Pluvicto® que en los que recibieron un cambio de ARPI (todos los grados/grado ≥ 3): anemia (26,9%/6,2%) frente a (19,0%/6,9%); trombocitopenia (7,5%/2,2%) frente a (3,0%/0,9%); neutropenia (5,7%/1,3%) frente a (0,9%/0,4%); leucopenia (2,2%/0,9%) frente a (0%/0%); linfopenia (1,8%/0,4%) frente a (0%/0%) y pancitopenia (0,4%/0%) frente a (0,4%/0%). Durante el período de seguimiento a largo plazo se produjo un caso mortal de insuficiencia medular en un paciente tratado con Pluvicto®.

La única reacción adversa de mielosupresión que motivó la suspensión definitiva del tratamiento en $\geq 0,5\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto® fue la trombocitopenia (1,3%). Las reacciones adversas de mielosupresión que motivaron la interrupción de la administración o la reducción de la dosis en $\geq 0,5\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto® fueron: anemia (1,8%/0,4%) y neutropenia (0,9%/0,4%).

Nefrotoxicidad

En el estudio PSMAfore, la toxicidad renal fue comparable en pacientes que recibieron Pluvicto® en comparación con aquellos a los que se sometió a un cambio de ARPI (todos los grados/grado 3 o 4): creatinina en sangre elevada (4,4%/0%) frente a (3,0%/0%); lesión renal aguda (2,2%/1,3%) frente a (3,9%/2,2%); insuficiencia renal (0,9%/0,4%) frente a (1,3%/0,9%); y urea en sangre elevada (0,4%/0%) frente a (0%/0%).

La única reacción adversa renal que motivó la suspensión definitiva del tratamiento en $\geq 0,4\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto® fue la lesión renal aguda (0,4%). Las reacciones adversas renales que motivaron la interrupción temporal del tratamiento o la reducción de la dosis en $\geq 0,4\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto® fueron: creatinina en sangre elevada (0,4%/0%) e insuficiencia renal (0,4%/0%).

VISION

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad de Pluvicto® se evaluó en el estudio de fase III VISION en pacientes con CPRCm progresado y positivo para el PSMA tratados previamente con un ARPI y quimioterapia con taxanos. De los 831 pacientes aleatorizados, 734 recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado aleatoriamente. Los pacientes recibieron al menos una dosis de 7,4 GBq (7400 MBq) (200 mCi) de Pluvicto® administrada cada 6 semanas más el BSoC ($N = 529$) o bien únicamente el BSoC ($N = 205$).

Entre los pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC, la mediana de número de dosis de Pluvicto® recibidas fue de 5 (intervalo: 1-6), con un 67,7% de pacientes que recibieron al menos 4 dosis de Pluvicto® y un 46,5% que recibieron un total de 6 dosis de Pluvicto®. La mediana de dosis acumulada de Pluvicto® fue de 37,5 GBq (intervalo: 7,0-48,3) (37 500 MBq) (intervalo: 7000-48 300). La mediana de duración de la exposición al tratamiento aleatorizado fue de 7,8 meses (intervalo: 0,3-36,5) en los pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC y de 2,1 meses (intervalo: 0,0-34,0) en los que solo recibieron el BSoC.[19]

En la **Tabla 6** se resume la incidencia de reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en los pacientes que recibieron Pluvicto® son fatiga (48,0%), boca seca (39,3%), náuseas (35,3%), anemia (31,9%), apetito disminuido (21,4%) y estreñimiento (20,2%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 5\%$) en los pacientes que recibieron Pluvicto® son anemia (12,9%), trombocitopenia (7,9%), linfopenia (7,8%) y fatiga (6,6%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas (**Tabla 6**) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 6 - Reacciones adversas en pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC en comparación con los que solo recibieron el BSoC en el estudio VISION^a

	Pluvicto® + BSoC (N = 529)			BSoC (N = 205)		
Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b n (%)	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b n (%)
Infecciones e infestaciones						
Infeción fúngica oral ^c	13 (2,5 %)	Frecuente	0	2 (1,0%)	Infrecuente	1 (0,5%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	169 (31,9%)	Muy frecuente	68 (12,9%)	27 (13,2%)	Muy frecuente	10 (4,9%)
Trombocitopenia	91 (17,2%)	Muy frecuente	42 (7,9%)	9 (4,4%)	Frecuente	2 (1,0%)
Leucopenia ^d	83 (15,7%)	Muy frecuente	22 (4,2%)	4 (2,0%)	Frecuente	1 (0,5%)
Linfopenia	75 (14,2%)	Muy frecuente	41 (7,8%)	8 (3,9%)	Frecuente	1 (0,5%)
Pancitopenia ^e	9 (1,7%)	Frecuente	7 (1,3%) ^b	0		0
Insuficiencia de médula ósea	1 (0,2%)	Infrecuente	1 (0,2%)	0		0
Trastornos del sistema nervioso						
Mareo	44 (8,3%)	Frecuente	5 (0,9%)	9 (4,4%)	Frecuente	0
Cefalea	37 (7,0%)	Frecuente	4 (0,8%)	4 (2,0%)	Frecuente	0
Disgeusia ^f	37 (7,0%)	Frecuente	0	3 (1,5%)	Frecuente	0
Trastornos oculares						
Ojo seco	16 (3,0%)	Frecuente	0	2 (1,0%)	Infrecuente	0
Trastornos del oído y del laberinto						
Vértigo	11 (2,1%)	Frecuente	0	0		0
Trastornos gastrointestinales						
Boca seca ^g	208 (39,3%)	Muy frecuente	0	1 (0,5%)	Infrecuente	0
Náuseas	187 (35,3%)	Muy frecuente	7 (1,3%)	34 (16,6%)	Muy frecuente	1 (0,5%)
Estreñimiento	107 (20,2%)	Muy frecuente	6 (1,1%)	23 (11,2%)	Muy frecuente	1 (0,5%)
Vómitos ^h	101 (19,1%)	Muy frecuente	5 (0,9%)	13 (6,3%)	Frecuente	1 (0,5%)

	Pluvicto® + BSoC (N = 529)			BSoC (N = 205)		
Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b n (%)	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b n (%)
Diarrea	100 (18,9%)	Muy frecuente	4 (0,8%)	6 (2,9%)	Frecuente	1 (0,5%)
Dolor abdominal ⁱ	61 (11,5%)	Muy frecuente	7 (1,3%)	13 (6,3%)	Frecuente	1 (0,5%)
Trastorno esofágico ^j	18 (3,4%)	Frecuente	1 (0,2%)	3 (1,5%)	Frecuente	0
Estomatitis	9 (1,7%)	Frecuente	1 (0,2%)	0		0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Piel seca ^k	8 (1,5%)	Frecuente	0	2 (1,9%)	Infrecuente	0
Trastornos renales y urinarios						
Infección del tracto urinario ^l	63 (11,9%)	Muy frecuente	20 (3,8%)	2 (1,0%)	Infrecuente	1 (0,5%)
Lesión renal aguda ^m	48 (9,1%)	Frecuente	18 (3,4%)	12 (5,9%)	Frecuente	6 (2,9%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga ⁿ (cansancio)	254 (48,0%)	Muy frecuente	35 (6,6%)	60 (29,3%)	Muy frecuente	5 (2,4%)
Apetito disminuido	113 (21,4%)	Muy frecuente	10 (1,9%)	30 (14,6%)	Muy frecuente	1 (0,5%)
Peso disminuido	58 (11,0%)	Muy frecuente	2 (0,4%)	20 (9,8%)	Frecuente	1 (0,5%)
Edema periférico ^o	58 (11,0%)	Muy frecuente	2 (0,4%)	14 (6,8%)	Frecuente	2 (1,0%)
Pirexia (fiebre)	37 (7,0%)	Frecuente	2 (0,4%)	7 (3,4%)	Frecuente	0

	Pluvicto® + BSoC (N = 529)			BSoC (N = 205)		
	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b n (%)	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3 o 4 ^b n (%)
Reacciones adversas						

Abreviación: BSoC: tratamiento estándar de elección.

^a Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 5.0.

^b Solo incluye las reacciones adversas de grado 3 o 4, excepto la pancitopenia y la insuficiencia de médula ósea. Se notificó pancitopenia de grado 5 (mortal) en 2 pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC. Se notificó insuficiencia de médula ósea de grado 5 (mortal) en 1 paciente que recibió Pluvicto® + BSoC.

^c «Infecciones fúngicas orales» abarca candidiasis oral, infección por cándida, infección fúngica oral, orofaringitis fúngica e infección fúngica de la lengua.

^d «Leucopenia» abarca leucopenia y neutropenia.

^e «Pancitopenia» abarca pancitopenia y bicitopenia.

^f «Disgeusia» abarca disgeusia y trastorno del gusto.

^g «Boca seca» abarca boca seca, labio seco, hiposecreción salival y garganta seca.

^h «Vómitos» abarca vómitos y arcadas.

ⁱ «Dolor abdominal» abarca dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor abdominal a la palpación y dolor gastrointestinal.

^j «Trastorno esofágico» abarca enfermedad por reflujo gastroesofágico, disfagia y esofagitis.

^k «Piel seca» abarca piel seca y xerodermia.

^l «Infección del tracto urinario» abarca infección del tracto urinario, cistitis y cistitis bacteriana.

^m «Lesión renal aguda» abarca creatinina en sangre elevada, lesión renal aguda, insuficiencia renal y urea en sangre elevada.

ⁿ «Fatiga» abarca fatiga y astenia.

^o «Edema periférico» abarca edema periférico, retención de líquidos y sobrecarga de líquidos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

En el estudio VISION, la mielosupresión se produjo con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC que en los que solo recibieron el BSoC (todos los grados/grado ≥ 3): anemia (31,9%/12,9% frente a 13,2%/4,9%); trombocitopenia (17,2%/7,9% frente a 4,4%/1,0%); leucopenia (12,5%/2,5% frente a 2,0%/0,5%); linfopenia (14,2%/7,8% frente a 3,9%/0,5%); neutropenia (8,5%/3,4% frente a 1,5%/0,5%); pancitopenia (1,5%/1,1% frente a 0%/0%); incluidos dos eventos mortales de pancitopenia en pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC; bicitopenia (0,2%/0,2% frente a 0%/0%); e insuficiencia de la médula ósea (0,2%/0,2% frente a 0%/0%, incluido un evento mortal de insuficiencia de la médula ósea en pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC).

Las reacciones adversas de mielosupresión que motivaron la suspensión permanente del tratamiento en $\geq 0,5\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC fueron: anemia (2,8%), trombocitopenia (2,8%), leucopenia (1,3%), neutropenia (0,8%) y pancitopenia (0,6%). Las reacciones adversas de mielosupresión que motivaron la interrupción de la administración o reducción de la dosis en $\geq 0,5\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC fueron: anemia (5,1%/1,3%), trombocitopenia (3,6%/1,9%), leucopenia (1,5%/0,6%) y neutropenia (0,8%/0,6%).

Nefrotoxicidad

En el estudio VISION, se observó nefrotoxicidad con más frecuencia en los pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC que en los que solo recibieron el BSoC (todos los grados/grado 3 o 4): creatinina en sangre elevada (5,7%/0,2% frente a 2,4%/0,5%); lesión renal aguda (3,8%/3,2% frente a 3,9%/2,4%); insuficiencia renal (0,2%/0% frente a 0%/0%) y urea en sangre elevada (0,2%/0% frente a 0%/0%).

La única reacción adversa renal que motivó la suspensión permanente en $\geq 0,2\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC fue la creatinina elevada en sangre (0,2%). Las reacciones adversas renales que motivaron la interrupción temporal del tratamiento o reducción de la dosis en $\geq 0,2\%$ de los pacientes que recibieron Pluvicto® + BSoC fueron: creatinina en sangre elevada (0,2%/0,4%) y lesión renal aguda (0,2%/0%).

Información para profesionales médicos

El producto Pluvicto® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Si se administra una sobredosis de radiación con Pluvicto®, la dosis de radiación absorbida por el paciente deberá reducirse todo lo posible aumentando la eliminación del radionucleido del organismo mediante micción frecuente o mediante diuresis forzada y vaciado vesical frecuente. Podría ser útil estimar la dosis de radiación efectiva que se ha aplicado.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Precauciones especiales de conservación

Conservar a menos de 30 °C. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo).

Período de validez

120 horas (5 días) a partir de la fecha y hora de calibración.

Precauciones especiales de eliminación

Todo el medicamento no utilizado y los residuos deberán eliminarse de acuerdo con las normas nacionales.

El lutecio-177 puede prepararse a partir de dos fuentes distintas de isótopos estables (lutecio-176 o iterbio-176) que requieren una gestión de residuos diferente. El lutecio-177 se prepara a partir de iterbio-176 («sin transportador añadido»), salvo que se indique otra cosa en el certificado de liberación de lote del producto.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

PRESENTACIONES

Recipiente de plomo como blindaje protector (envase secundario) contenido 1 vial acompañado del prospecto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 60.259

Elaborado y Acondicionado en: Advanced Accelerator Applications, Inc., Millburn, Nueva Jersey, EE.UU.

o

Novartis Manufacturing LLC., Indianápolis, EE.UU.

® Marca registrada

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC, Buenos Aires – Argentina.
Directora Técnica: Paula D. Olivera – Bioquímica, Farmacéutica.

Distribuido por Tecnonuclear S.A.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

CDS: 07-Abr-2025 + NI (pre-taxano)
Tracking number: N/A + N/A

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

PLUVICTO®
LUTECIO (177LU) VIPIVOTIDA TETRAXETÁN



Industria estadounidense

Solución inyectable

Venta exclusiva a unidades de Medicina Nuclear

Lea todo el prospecto detenidamente antes de usar o recibir este medicamento.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, consulte al médico, farmacéutico o al profesional de la salud que lo atiende.

Este medicamento ha sido prescripto solo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades. Si lo hace, puede perjudicar la salud de esa persona, aunque presente los mismos signos de enfermedad que usted.

Si algún efecto secundario lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo al médico, farmacéutico o al profesional de la salud que lo atiende.

Fórmula

Cada mililitro de Pluvicto® contiene:

Lutecio (177Lu) vipivotida tetraxetán..... 1000 MBq (1 GBq)

Excipientes: Ácido acético 0,30 mg; acetato de sodio 0,41 mg; ácido gentísico 0,39 mg; ascorbato de sodio 50,0 mg; ácido pentético 0,10 mg; agua para preparaciones inyectables c.s.p. 1 ml.

Un mililitro (ml) de solución contiene hasta 0,312 mmol (7,1 mg) de sodio.

Un mililitro (ml) de solución contiene 1000 MBq (27 mCi) de lutecio (177Lu) vipivotida tetraxetán en la fecha y hora de calibración.

En este prospecto

¿Qué es Pluvicto® y para qué se utiliza?

Antes de aplicar Pluvicto®

Forma de utilizar Pluvicto®

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Pluvicto®?

Presentación

¿Qué es Pluvicto® y para qué se utiliza?

¿Qué es Pluvicto®?

Pluvicto® contiene lutecio (177Lu) vipivotida tetraxetán. Este medicamento es un radiofármaco que se utiliza únicamente como tratamiento.

¿Para qué se utiliza?

Pluvicto® se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con un cierto tipo de cáncer de próstata avanzado (llamado cáncer de próstata metastásico resistente a la castración positivo al antígeno prostático específico de membrana [CPRCm-PSMA+]) que es metastásico (esto significa que se ha extendido a otras partes del cuerpo) y que ya ha sido tratado con otros tratamientos anticancerosos.

¿Cómo actúa Pluvicto®?

Pluvicto® se une a una proteína llamada PSMA que se encuentra en la superficie de las células del cáncer de próstata. Una vez unido a ella, la radiación emitida por el lutecio-177 hace que las células del cáncer de próstata mueran.

Se llevarán a cabo pruebas para determinar si hay PSMA presente en la superficie de las células cancerosas. Si el resultado de las pruebas es positivo, es probable que su cáncer responda al tratamiento con Pluvicto®.

El uso de Pluvicto® implica la exposición a la radioactividad. Su médico y el especialista en medicina nuclear han considerado que el beneficio clínico que usted obtendrá del procedimiento con el radiofármaco es superior al riesgo que entraña la radiación.

Si tiene alguna duda acerca de cómo actúa Pluvicto® o de los motivos por los que se le ha recetado este medicamento, consulte a su especialista en medicina nuclear.

Antes de aplicar Pluvicto®

Siga al pie de la letra todas las instrucciones de su especialista en medicina nuclear. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Advertencias y precauciones

Si se encuentra en la circunstancia siguiente, dígaselo al médico, al farmacéutico o al profesional sanitario que lo atiende antes de usar o recibir Pluvicto®:

- Si tiene recuento bajo de células sanguíneas (hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, recuento absoluto de neutrófilos, recuento de plaquetas).
- Si tiene o ha tenido cansancio, debilidad, palidez, falta de aliento, aparición de hemorragias o moretones con más facilidad de lo normal o dificultad para detener las hemorragias, o infecciones frecuentes con manifestaciones como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales (posibles signos de mielosupresión).
- Si tiene o ha tenido problemas renales.
- Si padece o ha padecido cualquier otro tipo de cáncer o ha recibido algún tratamiento contra el cáncer, ya que Pluvicto® contribuye a su exposición acumulada global a la radiación a largo plazo.

Antes de la administración de Pluvicto®, usted debe:

- Beber mucha agua para orinar con la mayor frecuencia posible durante las primeras horas posteriores a la administración.

Niños y adolescentes

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Pluvicto® en mujeres.

Si es usted sexualmente activo, informe a su especialista en medicina nuclear antes de recibir Pluvicto®, ya que:

- Todos las emisiones radioactivas, incluidas las de Pluvicto®, pueden causar daño al feto.
- No deberá usted engendrar hijos y tendrá que utilizar preservativo durante las relaciones sexuales mientras esté en tratamiento con Pluvicto® y hasta 14 semanas después de la última dosis.
- Pluvicto® puede causar esterilidad.

Pluvicto® contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 88,75 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa o de cocina) en cada vial. Esto equivale al 4,4% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Forma de utilizar Pluvicto®

El uso, la manipulación y la eliminación de radiofármacos están rigurosamente legislados. Pluvicto® sólo se utilizará en zonas controladas especiales. Este producto solo será manipulado y administrado por personal con la formación y la cualificación adecuadas para usarlo de forma segura. Estos profesionales pondrán especial cuidado en el uso seguro de este producto y lo mantendrán informado de sus acciones.

La dosis recomendada es de 7,4 GBq (el gigabequerelio es la unidad utilizada para expresar la radioactividad). La dosis recomendada es de 7400 MBq (el megabecquerelio es la unidad utilizada para expresar la radioactividad). Pluvicto® se administra aproximadamente cada 6 semanas hasta un total de 6 dosis.

Los Radiofármacos deben ser usados por profesional responsable ante la Autoridad Regulatoria Nuclear en el manipuleo de material radiactivo.

Administración de Pluvicto® y realización del procedimiento

Pluvicto® se administra directamente en una vena.

Duración del procedimiento

Su especialista en medicina nuclear le informará de la duración habitual del procedimiento.

Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Pluvicto®, hable con su especialista en medicina nuclear.

Supervisión del tratamiento

Su especialista en medicina nuclear le realizará análisis de sangre antes del tratamiento y durante él para comprobar su estado y detectar cualquier efecto secundario lo antes posible. Puede que, basándose en los resultados, el especialista considere necesario posponer, modificar o suspender el tratamiento con Pluvicto®.

Después de la administración de Pluvicto®, usted deberá:

- Permanecer hidratado y orinar con frecuencia para eliminar el producto de su organismo.
- Limitar el contacto estrecho (menos de 1 metro) con otras personas de su hogar durante 2 días, y con niños y mujeres embarazadas, durante 7 días.
- Abstenerse de mantener relaciones sexuales durante 7 días.
- Abstenerse de dormir en la misma habitación que otras personas durante 3 días; este plazo será de 7 días si son niños y de 15 días si son mujeres embarazadas.

El especialista en medicina nuclear le indicará si es necesario que adopte alguna precaución especial después de recibir este medicamento. Ello puede incluir precauciones especiales que usted o su cuidador deberán adoptar con respecto al uso del inodoro, a la ducha, al lavado de ropa, a la eliminación de residuos, a la asistencia médica de urgencia, a una hospitalización imprevista y a los viajes. Si tiene alguna duda, consulte con su especialista en medicina nuclear.

Si se inyecta más Pluvicto® del que debería

Es poco probable que se le administre una sobredosis. No obstante, si ello ocurre, recibirá el tratamiento adecuado.

Si olvidó recibir Pluvicto®

Si no acude a una cita de administración del medicamento, póngase en contacto con su especialista en medicina nuclear lo antes posible para volver a programarla.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Pluvicto®, pregunte al especialista en medicina nuclear que supervisa el procedimiento.

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, Pluvicto® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios graves, **informe de inmediato a su especialista en medicina nuclear.**

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Cansancio, debilidad, palidez o falta de aliento (posibles signos de cifras bajas de glóbulos rojos) (*anemia*)
- Aparición de hemorragias o moretones con más facilidad de lo normal o dificultad para detener las hemorragias, e infecciones frecuentes con manifestaciones como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales (posibles signos de cifras bajas de glóbulos blancos) (*trombocitopenia, leucopenia, linfopenia*)

Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- Orinar con menos frecuencia de lo habitual u orinar cantidades mucho más pequeñas de lo habitual (posible signo de problemas renales) (*lesión renal aguda*)
- Cansancio, debilidad, palidez, falta de aliento, aparición de hemorragias o moretones con más facilidad de lo normal o dificultad para detener las hemorragias, e infecciones frecuentes con manifestaciones como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales (posibles signos de cifras bajas de células sanguíneas) (*pancitopenia*)

Infrecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas*

- Debilidad, palidez, aparición de hemorragias o moretones con más facilidad de lo normal o dificultad para detener las hemorragias, e infecciones frecuentes con manifestaciones como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales (insuficiencia de la médula ósea)

Otros posibles efectos secundarios

A continuación, se enumeran otros efectos secundarios. Si se tornan severos, dígaselo a su especialista en medicina nuclear.

Muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*

- Cansancio (*fatiga*)
- Boca seca
- Náuseas
- Pérdida de apetito
- Cambios en las deposiciones (*estreñimiento o diarrea*)
- Vómitos
- Infección del tracto urinario
- Dolor abdominal
- Pérdida de peso
- Hinchazón de las manos, los tobillos o los pies (*edema periférico*)

Frecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas*

- Mareo
- Dolor de cabeza (*cefalea*)
- Alteración del sentido del gusto (*disgeusia*)
- Fiebre (*pirexia*)
- Dificultas para tragar o ardor de estómago (trastorno esofágico)
- Ojo seco
- Infección fúngica oral
- Vértigo
- Aftas bucales (estomatitis)
- Piel seca

Si presenta algún efecto secundario, consulte a su especialista en medicina nuclear. Ello incluye cualquier posible efecto secundario no citado en este prospecto.

¿Cómo conservar Pluvicto®?

Conservar a menos de 30 °C. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo).

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Presentación

Recipiente de plomo como blindaje protector (envase secundario) conteniendo 1 vial acompañado del prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 60.259

Elaborado y Acondicionado en:

Advanced Accelerator Applications, Inc., Millburn, Nueva Jersey, EE.UU.

o

Novartis Manufacturing LLC., Indianápolis, EE.UU.

® Marca registrada

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC, Buenos Aires – Argentina.

Directora Técnica: Paula D. Olivera – Bioquímica, Farmacéutica.

Distribuido por Tecnonuclear S.A.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

BPL: 07-Abr-2025 + NI (pre-taxano)

Tracking number: N/A + N/A