

Radioaktives Arzneimittel



▼ 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 (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat.

Die Gesamtmenge an Radioaktivität pro Einzeldosis-Durchstechflasche am Tag und zum Zeitpunkt der Verabreichung beträgt $7\,400\text{ MBq} \pm 10\%$. 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 [CL_{Cr}])
- 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, 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 % auf 5 900 MBq 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 % auf 5 900 MBq reduzieren.
Gastrointestinale Toxizität	Grad ≥ 3 (kein Ansprechen auf medizinische Intervention)	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 2 oder Ausgangszustand erreicht ist. Pluvicto-Dosis um 20 % auf 5 900 MBq reduzieren.
Myelosuppression (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 ≥ 3	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist. Pluvicto-Dosis um 20 % auf 5 900 MBq reduzieren.
Nephrotoxizität	Definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter Anstieg des Serumkreatinins (Grad ≥ 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 ≥ 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 % auf 5 900 MBq reduzieren.
	Wiederkehrende Nephrotoxizität (Grad ≥ 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 der Spritzenmethode, als Infusion nach der Schwerkraftmethode oder als Infusion mit der Peristaltikpumpenmethode verabreicht werden.

Bei Verwendung der Schwerkraft- oder Peristaltikpumpenmethode sollte Pluvicto direkt aus dem Originalbehältnis infundiert werden.

Wenn eine reduzierte Dosis von Pluvicto nach einer Dosisanpassung aufgrund einer Nebenwirkung verabreicht wird, sollte die Spritzenmethode oder die Peristaltikpumpenmethode angewendet werden. Bei der Anwendung der Schwerkraftmethode für eine reduzierte Dosis sollte die Dosis von Pluvicto vor der Verabreichung angepasst werden, um die Abgabe eines falschen Volumens von Pluvicto zu vermeiden.

Vor der Verabreichung sollte der ausschließlich für die Verabreichung von Pluvicto verwendete Venenkatheter mit ≥ 10 ml einer sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) gespült werden, 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 anderer Personen 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 Personen 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 Personen, 7 Tage lang getrennt von Kindern und 15 Tage lang getrennt von schwangeren Frauen in einem anderen Zimmer 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)Lutetiumvipivotidtetraxetan 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)Lutetiumvipivotidtetraxetan wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um seine Wirkung auf die weibliche Reproduktion und die embryofetale Entwicklung zu beurteilen. Allerdings können alle radioaktiven Emissionen, einschließlich diejenigen aus Pluvicto, 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)Lutetiumvipivotidtetraxetan 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)Lutetiumvipivotidtetraxetan auf die Fertilität durchgeführt. Die Strahlung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan 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 (48,0 %), Mundtrockenheit (39,3 %), Übelkeit (35,7 %), Anämie (31,9 %), verminderter Appetit (21,4 %) und Obstipation (20,2 %). Die häufigsten Nebenwirkungen des Grads 3 bis 4 umfassen: Anämie (12,9 %), Thrombozytopenie (7,9 %), Lymphopenie (7,8 %) und Ermüdung (6,6 %).

Zum Zeitpunkt der abschließenden VISION-Analyse, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 14,2 Monaten (Spanne: 0,6 bis 60,9 Monate), blieb das Gesamtsicherheitsprofil konsistent mit dem zuvor berichteten.

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 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Orale Pilzinfektion ^c	Häufig	13 (2,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Sehr häufig	169 (31,9)	68 (12,9)
Thrombozytopenie	Sehr häufig	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenie ^d	Sehr häufig	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymphopenie	Sehr häufig	75 (14,2)	41 (7,8)
Panzytopenie ^e	Häufig	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Knochenmarksversagen	Gelegentlich	1 (0,2)	1 (0,2) ^b
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl	Häufig	44 (8,3)	5 (0,9)
Kopfschmerzen	Häufig	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgeusie ^f	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 ^g	Sehr häufig	208 (39,3)	0 (0,0)
Übelkeit	Sehr häufig	189 (35,7)	7 (1,3)
Obstipation	Sehr häufig	107 (20,2)	6 (1,1)
Erbrechen ^h	Sehr häufig	101 (19,1)	5 (0,9)
Durchfall	Sehr häufig	101 (19,1)	4 (0,8)
Abdominalschmerz ⁱ	Sehr häufig	61 (11,5)	7 (1,3)
Erkrankung der Speiseröhre ^j	Häufig	18 (3,4)	1 (0,2)
Stomatitis	Häufig	9 (1,7)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Trockene Haut ^k	Häufig	8 (1,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Harnwegsinfektion ^l	Sehr häufig	63 (11,9)	20 (3,8)
Akute Nierenschädigung ^m	Häufig	48 (9,1)	18 (3,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung ⁿ	Sehr häufig	254 (48,0)	35 (6,6)
Verminderter Appetit	Sehr häufig	113 (21,4)	10 (1,9)
Vermindertes Gewicht	Sehr häufig	58 (11,0)	2 (0,4)
Peripheres Ödem ^o	Sehr häufig	53 (10,0)	2 (0,4)
Fieber	Häufig	37 (7,0)	2 (0,4)
<p>Abkürzung: BSoC, bestmögliche Standardversorgung (<i>best standard of care</i>).</p> <p>^a Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI CTCAE) Version 5.0.</p> <p>^b Umfasst nur Nebenwirkungen der Grade 3 bis 4, ausgenommen Panzytopenie und Knochenmarksversagen. Über eine Panzytopenie des Grades 5 (tödlich) wurde bei 2 Patienten berichtet, die Pluvicto plus BSoC erhielten. Über ein Knochenmarksversagen des Grades 5 (tödlich) wurde bei einem Patienten berichtet, der Pluvicto plus BSoC erhielt.</p> <p>^c Orale Pilzinfektion umfasst orale Candidose, Candida-Infektion, orale Pilzinfektion, Pilzinfektion des Mund-Rachen-Raumes und Pilzinfektion der Zunge.</p> <p>^d Leukopenie umfasst Leukopenie und Neutropenie.</p> <p>^e Panzytopenie umfasst Panzytopenie und Bizytopenie.</p> <p>^f Dysgeusie umfasst Dysgeusie und Geschmacksstörung.</p> <p>^g Mundtrockenheit umfasst Mundtrockenheit, Lippentrockenheit, verminderte Speichelsekretion und Halstrockenheit.</p> <p>^h Erbrechen umfasst Erbrechen und Brechreiz.</p> <p>ⁱ Abdominalschmerz umfasst Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Unterbauchschmerzen, abdominaler Druckschmerz und gastrointestinale Schmerzen.</p> <p>^j Erkrankung der Speiseröhre umfasst gastroösophageale Refluxerkrankung, Dysphagie und Ösophagitis.</p> <p>^k Trockene Haut umfasst trockene Haut und Xeroderma.</p> <p>^l Harnwegsinfektion umfasst Harnwegsinfektion, Zystitis und bakterielle Zystitis.</p> <p>^m Akute Nierenschädigung umfasst erhöhtes Kreatinin im Blut, akute Nierenschädigung, Nierenversagen und erhöhten Blut-Harnstoff.</p> <p>ⁿ Ermüdung umfasst Ermüdung und Asthenie.</p> <p>^o Peripheres Ödem umfasst peripheres Ödem, Flüssigkeitsretention und Hypervolämie.</p>			

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 (31,9 %/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; Bizytopenie (0,2 %/0,2 %) versus (0 %/0 %); und Knochenmarksversagen (0,2 %/0,2 %) versus (0 %/0 %), einschließlich eines tödlichen Ereignisses von Knochenmarksversagen bei einem Patienten, der Pluvicto plus BSoC erhielt.

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 (5,7 %/0,2 %) versus (2,4 %/0,5 %); akute Nierenschädigung (3,8 %/3,2 %) 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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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

Vipivotidtetraacetat 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 Tumoraläsion 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 Gesamtansprechrate (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 ($\text{LDH} \leq 260 \text{ IE/l}$ vs. $> 260 \text{ IE/l}$), 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 Wirksamkeitsendpunkte		
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 Wirksamkeitsendpunkte		
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 %)
Gesamtansprechrate (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 Zensierung von Patienten mit ≥ 2 konsekutiven fehlenden Tumorbeurteilungen unmittelbar vor der Progredienz oder dem Tod. Die Ergebnisse zum rPFS fielen mit und ohne Zensierung 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.

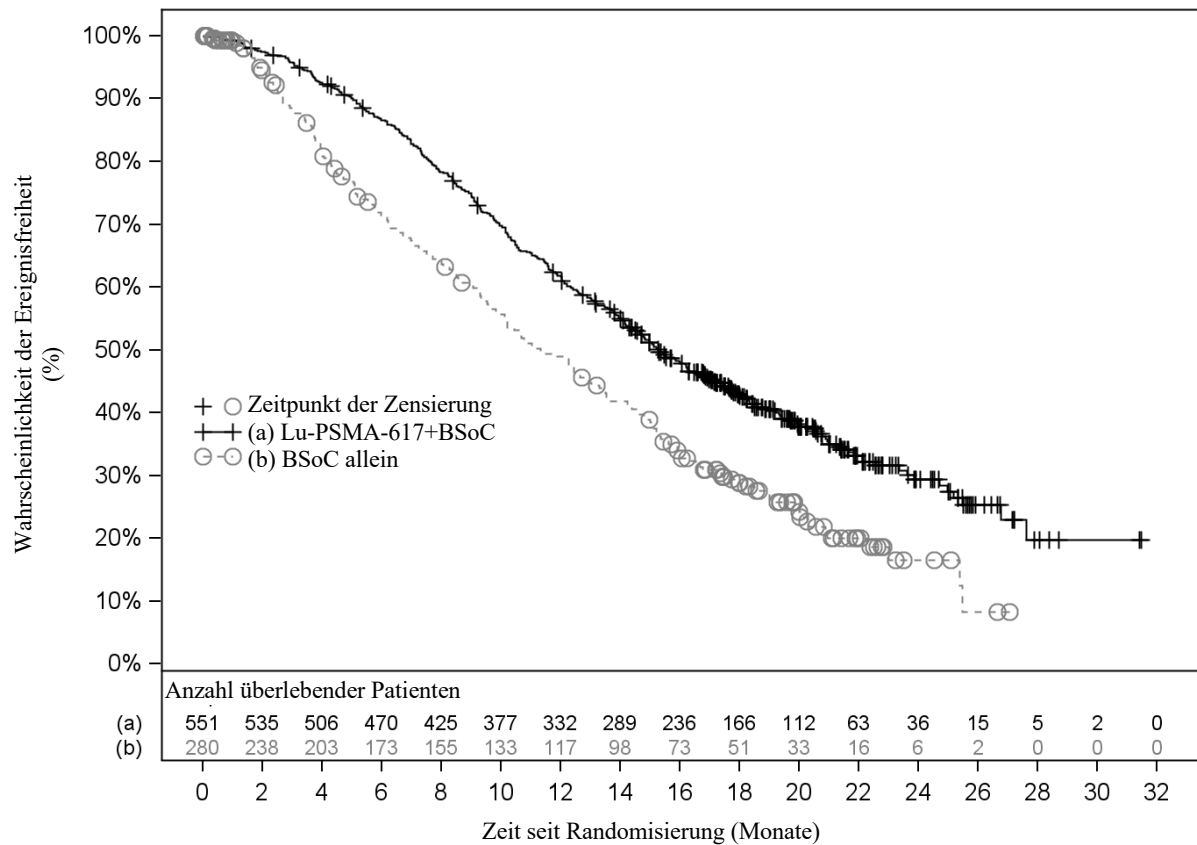
^h Gemäß BICR nach RECIST V1.1.

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

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

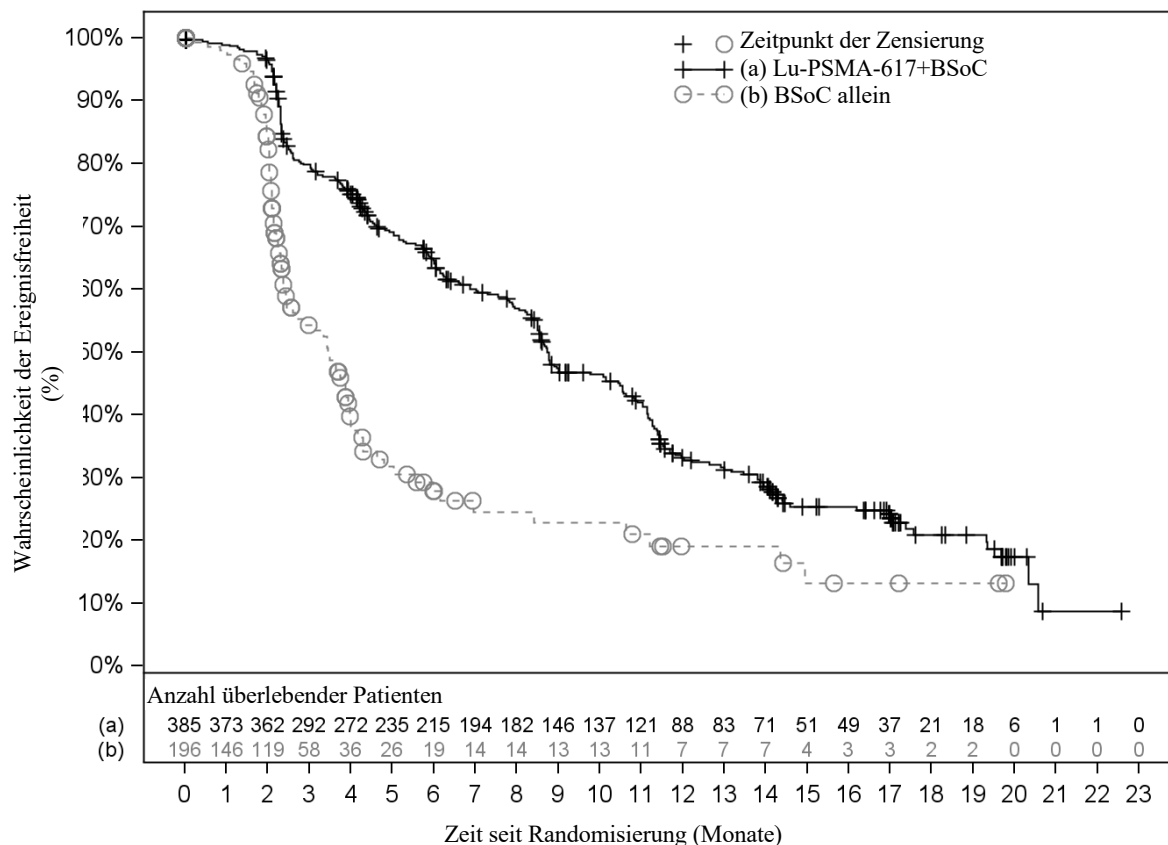
^k Die mediane DOR im Behandlungsarm mit BSoC allein war nicht verlässlich, da nur einer der beiden Patienten mit Ansprechen eine radiologische Progression nach RECIST V1.1 erlitt oder verstarb.

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 (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan 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 (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan in der empfohlenen Dosierung 52,3 ng.h/ml (geometrischer mittlerer Variationskoeffizient [CV] 31,4 %). Die geometrische mittlere Spitzenkonzentration von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan im Blut (C_{max}) beläuft sich bei der empfohlenen Dosierung auf 6,58 ng/ml (CV 43,5 %).

Verteilung

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

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

Aufnahme in Organe

Die Bioverteilung von (^{177}Lu)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 (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat beträgt 2,04 l/h (CV 31,5 %).

(^{177}Lu)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

(^{177}Lu)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

Vipivotidtetraacetat 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 (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat: 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 (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat 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 CLcr-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 Vipivotidtetraxetan und (¹⁷⁵Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan appliziert wurde, sowie in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten, denen Vipivotidtetraxetan verabreicht wurde, waren keine toxikologischen Wirkungen zu beobachten.

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine Studien mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan 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 MBq ± 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 Nuklide 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 ($^{177\text{m}}\text{Lu}$), 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

09. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

05/2025

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 (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan 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^a aus Pluvicto in der VISION-Substudie

	Absorbierte Dosis pro Aktivitätseinheit (mGy/MBq) (N = 29)		Berechnete absorbierte Dosis bei Verabreichung von 7 400 MBq (Gy)		Berechnete absorbierte Dosis bei 6 x 7 400 MBq (kumulative Aktivität von 44 400 MBq) (Gy)	
Organ	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 das Produkt 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 jeder Verabreichung von Pluvicto mit einem entsprechend kalibrierten Dosiskalibrator.

Intravenöse Verabreichungsmethoden

Hinweise zur Spritzenmethode

- Ziehen Sie mit einer Einwegspritze mit Spritzenabschirmung und einer sterilen 9 cm langen 18-Gauge-Einwegnadel (lange Nadel) ein entsprechendes Volumen der Pluvicto-Lösung auf, um die gewünschte Radioaktivität abzugeben. Um die Entnahme der Lösung zu erleichtern, kann eine 2,5 cm lange 20-Gauge-Filternadel (kurze Entlüftungsnadel) verwendet werden, die den Widerstand der unter Druck stehenden Flasche verringert. Achten Sie darauf, dass die kurze Nadel die Pluvicto-Lösung in der Durchstechflasche nicht berührt.
- Wenn Sie eine Spritzenpumpe verwenden, setzen Sie die Spritze in die abgeschirmte Pumpe ein und schließen Sie einen 3-Wege-Hahn zwischen der Spritze und einem intravenösen Katheter an, der mit steriler 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) vorgefüllt ist und zur Verabreichung von Pluvicto an den Patienten verwendet wird.
- 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 abgegeben wurde, stoppen Sie die Spritzenpumpe und ändern Sie dann die Position des 3-Wege-Hahns, um die Spritze mit 25 ml einer sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) zu spülen. Starten Sie die Spritzenpumpe erneut.
- Nachdem die Spülung der Spritze abgeschlossen wurde, 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 Schwerkraftmethode

- 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 9 cm lange 18 Gauge-Nadel (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 %) vorbereitet 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 Leitung mit steriler 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) 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 Peristaltikpumpenmethode

- Führen Sie eine 2,5 cm lange 20-Gauge-Filter-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 Pumpe 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-Hahn.
- Verbinden Sie den Ausgang des 3-Wege-Hahns gemäß den Anweisungen des Herstellers mit der Leitung, die an der Eingangsseite der peristaltischen Pumpe installiert ist.
- Bereiten Sie die Leitung vor, indem Sie den 3-Wege-Hahn öffnen und die Pluvicto-Lösung durch die Leitung pumpen, bis sie den Ausgang des Ventils erreicht.
- Bereiten Sie den Venenkatheter vor, der mit dem Patienten verbunden wird, indem Sie den 3-Wege-Hahn zur sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) öffnen und pumpen, bis diese am Ende der Katheterleitung austritt.
- Schließen Sie den vorbereiteten Venenkatheter an den Patienten an und stellen Sie den 3-Wege-Hahn so ein, dass die Pluvicto-Lösung mit der peristaltischen Pumpe 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 Pumpe und stellen dann den 3-Wege-Hahn so ein, dass die peristaltische Pumpe an der sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) ausgerichtet ist. Starten Sie die peristaltische Pumpe 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 <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflichtig, wiederholte Abgabe verboten, Abgabe nur an Inhaber einer Bewilligung für den Umgang mit radioaktiven Stoffen gemäß Strahlenschutzgesetz.

