

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pluvicto 1.000 MBq/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 1.000 MBq lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan op de datum en het tijdstip van kalibratie.

De totale hoeveelheid radioactiviteit per injectieflacon voor eenmalig gebruik is $7.400 \text{ MBq} \pm 10\%$ op de datum en het tijdstip van de toediening. Gezien de vaste volumetrische activiteit van 1.000 MBq/ml op de datum en het tijdstip van kalibratie, kan het volume van de oplossing in de injectieflacon variëren van 7,5 ml tot 12,5 ml om de vereiste hoeveelheid radioactiviteit op de datum en het tijdstip van de toediening te verschaffen.

Fysische eigenschappen

Lutetium-177 vervalst tot stabiel hafnium-177 met een fysische halfwaardetijd van 6,647 dagen door emissie van bèta-min-straling met een maximale energie van 0,498 MeV (79%) en fotonstraling (γ) van 0,208 MeV (11%) en 0,113 MeV (6,4%).

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat maximaal 0,312 mmol (7,1 mg) natrium. Elke injectieflacon bevat maximaal 88,75 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, pH: 4,5 tot 7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pluvicto in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) met of zonder androgeenreceptor (AR) pathway-inhibitie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) die behandeld zijn met AR pathway-inhibitie en met op taxaan gebaseerde chemotherapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Belangrijke veiligheidsinstructies

Pluvicto mag uitsluitend worden toegediend door personen die bevoegd zijn om radiofarmaca te hanteren in aangewezen klinische omgevingen (zie rubriek 6.6) en na evaluatie van de patiënt door een gekwalificeerde arts.

Radiofarmaca, waaronder Pluvicto, moeten worden gebruikt door of onder toezicht van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die door specifieke scholing en ervaring gekwalificeerd

zijn om radiofarmaca op veilige wijze te gebruiken en te hanteren en van wie scholing en ervaring zijn goedgekeurd door de bevoegde overheidsinstantie die belast is met de uitgifte van vergunningen voor het gebruik van radiofarmaca.

Patiëntidentificatie

Patiënten dienen voor behandeling geïdentificeerd te worden door middel van PSMA-beeldvorming.

Dosering

Het aanbevolen behandelingsschema voor Pluvicto is 7.400 MBq intraveneus iedere 6 weken ($\pm$ 1 week) met een maximaal totaal aantal van 6 doses, tenzij er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit is.

Medische castratie met een ‘gonadotropin-releasing hormone’ (GnRH)-analoog moet voortgezet worden tijdens de behandeling bij patiënten die niet chirurgisch gecastreerd zijn.

Monitoren van de behandeling

Vóór en tijdens de behandeling met Pluvicto dienen laboratoriumtesten te worden uitgevoerd. Het is mogelijk dat de dosering op basis van de testresultaten moet worden gewijzigd (zie tabel 1).

- Hematologie (hemoglobine, aantal witte bloedcellen, absoluut aantal neutrofielen, aantal bloedplaatjes)
- Nierfunctie (serumcreatinine, berekende creatinineklaring [CL_{cr}])
- Leverfunctie (alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, alkalische fosfatase, bloedserymalbumine, totaal bloedbilirubine)

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

De aanbevolen aanpassingen van de Pluvicto-dosis vanwege bijwerkingen staan vermeld in tabel 1. Voor de behandeling van ernstige of onverdraagbare bijwerkingen kan tijdelijke onderbreking van de toediening, verlaging van de dosis of definitieve stopzetting van de behandeling met Pluvicto nodig zijn. Als een onderbreking van de behandeling vanwege een bijwerking langer dan 4 weken aanhoudt, moet de behandeling met Pluvicto worden stopgezet. De dosis van Pluvicto mag eenmaal met 20% worden verlaagd tot 5.900 MBq; de dosis mag niet opnieuw verhoogd worden. Als een patiënt nog meer bijwerkingen krijgt waarvoor een aanvullende dosisverlaging nodig zou zijn, moet de behandeling met Pluvicto worden stopgezet.

Tabel 1 Aanbevolen dosisaanpassingen van Pluvicto bij het optreden van bijwerkingen

Bijwerking	Ernst ^a	Dosisaanpassing
Droge mond	Graad 3	Verlaag Pluvicto-dosis met 20% tot 5.900 MBq.
Gastro-intestinale toxiciteit	Graad ≥ 3 (niet gevoelig voor medische interventie)	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 2 of uitgangswaarde. Verlaag Pluvicto-dosis met 20% tot 5.900 MBq.
Myelosuppressie (anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie)	Graad 2	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 1 of uitgangswaarde. Behandel zoals passend wordt geacht. Het gebruik van groeifactoren is toegestaan maar moet worden gestaakt zodra verbetering tot graad 1 of uitgangswaarde is bereikt. Het controleren van hematologische waarden (ijzer, B12 en foliumzuur) en het geven van supplementen wordt aanbevolen. Transfusies kunnen worden toegediend wanneer dit klinisch aangewezen is.
	Graad ≥ 3	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 1 of uitgangswaarde. Verlaag Pluvicto-dosis met 20% tot 5.900 MBq.
Niertoxiciteit	Gedefinieerd als: • Bevestigde toename serumcreatinine (graad ≥ 2) • Bevestigde $\text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$; bereken m.b.v. Cockcroft-Gault met het werkelijke lichaamsgewicht	Onderbreek Pluvicto tot verbetering.
	Gedefinieerd als: • Bevestigde toename van $\geq 40\%$ t.o.v. uitgangswaarde van serumcreatinine - en • Bevestigde afname van $> 40\%$ t.o.v. uitgangswaarde van CLcr; bereken m.b.v. Cockcroft-Gault met het werkelijke lichaamsgewicht	Onderbreek Pluvicto tot verbetering of terugkeer naar de uitgangswaarde. Verlaag Pluvicto-dosis met 20% tot 5.900 MBq.
	Terugkerende niertoxiciteit (graad ≥ 3)	Staak Pluvicto definitief.
Ruggenmergcompressie	Alle	Onderbreek Pluvicto tot de compressie adequaat is behandeld, eventuele neurologische sequelae zijn gestabiliseerd en de ECOG-prestatiestatus is gestabiliseerd.

Fractuur in gewichtdragende botten	Alle	Onderbreek Pluvicto tot de fractuur op adequate wijze is gestabiliseerd/behandeld en de ECOG-prestatiestatus is gestabiliseerd.
Vermoeidheid	Graad ≥ 3	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 2 of uitgangswaarde.
Elektrolytafwijking of metabole anomalie	Graad ≥ 2	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 1 of uitgangswaarde.
Niet-hematologische toxiciteit (klinisch significant, niet anders vermeld)	Graad ≥ 2	Onderbreek Pluvicto tot verbetering tot graad 1 of uitgangswaarde.
ASAT of ALAT verhoogd	ASAT of ALAT > 5 maal ULN bij afwezigheid van levermetastasen	Staak Pluvicto definitief.
Afkortingen: CLcr = creatinineklaring; ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; ASAT = aspartaataminotransferase; ALAT = alanineaminotransferase; ULN = <i>upper limit of normal</i> (bovengrens van de normaalwaarde). Gradering volgens de laatste <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE). ^a Dezelfde drempelwaarden zijn ook van toepassing op de uitgangswaarden op het moment dat de behandeling met Pluvicto wordt gestart.		

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten van 65 jaar of ouder.

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis met uitgangswaarde van CLcr ≥ 50 ml/min volgens Cockcroft-Gault. Behandeling met Pluvicto wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis met uitgangswaarde van CLcr < 50 ml/min of een terminale nierziekte, aangezien het farmacokinetisch profiel en de veiligheid van Pluvicto bij deze patiënten niet zijn onderzocht (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een leverfunctiestoornis. Pluvicto werd niet onderzocht in patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Pluvicto bij pediatrische patiënten voor de indicatie van behandeling van prostaatkanker waarbij sprake is van PSMA-expressie.

Wijze van toediening

Pluvicto is een gebruiksklare oplossing voor injectie/infusie, uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor de toediening

De aanbevolen dosis Pluvicto kan intraveneus worden toegediend als een injectie met behulp van de injectiespuitmethode, als een infusie met behulp van de zwaartekrachtmethode of als een infusie met behulp van de peristaltische pompmethode.

Bij gebruik van de zwaartekrachtmethode of de peristaltische pompmethode, moet Pluvicto rechtstreeks uit de oorspronkelijke injectieflacon toegediend worden.

De injectiespuitmethode of de peristaltische pompmethode moet gebruikt worden wanneer een verlaagde dosis Pluvicto wordt toegediend omwille van een dosisaanpassing vanwege een bijwerking. Bij gebruik van de zwaartekrachtmethode voor een verlaagde dosis, moet de Pluvicto dosis worden

aangepast voorafgaand aan de toediening, om te vermijden dat een onjuist volume Pluvicto wordt toegediend.

Voorafgaand aan toediening moet de intraveneuze katheter, die uitsluitend voor de toediening van Pluvicto wordt gebruikt, worden doorgespoeld met ≥ 10 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie om de doorgankelijkheid te garanderen en het risico op extravasatie tot een minimum te beperken. Gevallen van extravasatie dienen te worden behandeld volgens de richtlijnen van de instelling. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat ze vóór en na toediening van Pluvicto goed gehydrateerd moeten blijven en regelmatig moeten plassen (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over de wijze van bereiding en intraveneuze methoden van toediening, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om het vereiste therapeutische effect te bereiken.

Risico van stralingsblootstelling

Pluvicto draagt bij aan de totale cumulatieve langetermijnblootstelling van een patiënt aan straling. Cumulatieve langetermijnblootstelling aan straling wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op kanker.

De stralingsblootstelling voor patiënten, medisch personeel en anderen dient tijdens en na behandeling met Pluvicto te worden geminimaliseerd op een wijze die strookt met de goede werkwijzen van de instelling op het gebied van stralingsveiligheid, patiëntbehandelingsprocedures en instructies voor de patiënt voor opvolging van stralingsbescherming thuis.

Voorbereiding van de patiënt

Patiënten moeten worden aangespoord om meer te drinken en moeten worden gestimuleerd om zo vaak mogelijk te plassen om de straling in de blaas te verminderen, vooral na hoge stralingsactiviteit, bijv. bij radionuclidentherapie.

Na de procedure

Voordat de patiënt wordt ontslagen, dient de nucleair geneeskundige of de zorgverlener uitleg te geven over de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen radioactieve straling die de patiënt in acht moet nemen om de blootstelling aan straling voor anderen tot een minimum te beperken.

Na iedere toediening van Pluvicto kunnen de volgende algemene aanbevelingen aan patiënten in overweging genomen worden, samen met de nationale, lokale en institutionele procedures en regelgeving.

- Nauw contact (op minder dan 1 meter afstand) met anderen beperken gedurende 2 dagen, en met kinderen en zwangere vrouwen gedurende 7 dagen.
- Zich gedurende 7 dagen onthouden van seksuele activiteit.
- In een aparte kamer slapen, afgezonderd van anderen gedurende 3 dagen, afgezonderd van kinderen gedurende 7 dagen en afgezonderd van zwangere vrouwen gedurende 15 dagen.

Myelosuppressie

In het VISION-onderzoek kwam myelosuppressie, inclusief fatale gevallen, vaker voor bij patiënten die Pluvicto plus zorg volgens de beste standaard (BSoC, *best standard of care*) kregen in vergelijking met patiënten die alleen BSoC kregen (zie rubriek 4.8).

Hematologische laboratoriumtesten, waaronder hemoglobine, aantal witte bloedcellen, absoluut aantal neutrofielen en aantal bloedplaatjes, dienen vóór en tijdens de behandeling met Pluvicto te worden uitgevoerd. Pluvicto moet onderbroken, in dosis verlaagd of definitief gestaakt worden en de patiënten moeten klinisch behandeld worden op een passende wijze gelet op de ernst van de myelosuppressie (zie rubriek 4.2).

Niertoxiciteit

In het VISION-onderzoek kwam niertoxiciteit vaker voor bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen in vergelijking met patiënten die alleen BSoC kregen (zie rubriek 4.8).

Vóór en na toediening van Pluvicto moeten patiënten worden aangespoord om meer te drinken en moeten ze worden gestimuleerd om zo vaak mogelijk te plassen, vooral na hoge stralingsactiviteit, bijv. bij radionuclidetherapie. Laboratoriumonderzoeken naar de nierfunctie, waaronder serumcreatinine en berekende CLcr, dienen vóór en tijdens de behandeling met Pluvicto te worden uitgevoerd. Pluvicto moet onderbroken, in dosis verlaagd of definitief gestaakt worden afhankelijk van de ernst van de niertoxiciteit (zie rubriek 4.2).

Nier-/leverfunctiestoornis

De baten-risicoverhouding dient voor deze patiënten zorgvuldig overwogen te worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

De blootstelling (AUC) aan lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan neemt naar verwachting toe met de ernst van de nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis lopen mogelijk een groter risico op toxiciteit. Nierfunctie en bijwerkingen dienen frequent te worden gemonitord bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Behandeling met Pluvicto wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis met uitgangswaarde van CLcr < 50 ml/min of een terminale nierziekte.

Vruchtbaarheid

Straling van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan heeft mogelijk toxische effecten op de gonaden en spermatogenese bij mannen. De aanbevolen cumulatieve dosis van 44.400 MBq Pluvicto resulteert in een geabsorbeerde stralingsdosis voor de testes binnen het bereik waarbinnen Pluvicto mogelijk onvruchtbaarheid veroorzaakt. Als de patiënt na de behandeling kinderen wenst te krijgen, wordt genetisch advies aanbevolen. Voorafgaand aan de behandeling kan het invriezen van sperma als optie voor mannelijke patiënten worden besproken (zie rubriek 4.6).

Anticonceptie bij mannen

Mannelijke patiënten worden geadviseerd dat ze geen kind mogen verwekken en tijdens geslachtsgemeenschap een condoom moeten gebruiken gedurende de periode van behandeling met Pluvicto en gedurende 14 weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Bijzondere waarschuwingen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat maximaal 3,9 mmol (88,75 mg) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 4,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Voor voorzorgsmaatregelen in verband met risico's voor het milieu, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen

Vanwege mogelijke effecten op de spermatogenese geassocieerd met straling van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan, wordt mannelijke patiënten geadviseerd geen kind te verwekken en tijdens geslachtsgemeenschap een condoom te gebruiken gedurende de periode van behandeling met Pluvicto en gedurende 14 weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Pluvicto is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen. Er is geen dieronderzoek met lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan uitgevoerd om de effecten ervan op de vrouwelijke voortplanting en de embryo-foetale ontwikkeling te onderzoeken. Alle radioactieve straling, inclusief die van Pluvicto, kan echter schade aan de foetus veroorzaken wanneer ze wordt toegediend aan een zwangere vrouw.

Borstvoeding

Pluvicto is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de aanwezigheid van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan in de moedermelk, noch over de effecten ervan op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen of op de melkproductie.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de effecten van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan op de vruchtbaarheid vast te stellen. Straling van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan heeft mogelijk toxische effecten op de gonaden en spermatogenese bij mannen. De aanbevolen cumulatieve dosis van 44.400 MBq Pluvicto resulteert in een geabsorbeerde stralingsdosis voor de testes binnen het bereik waarbinnen Pluvicto mogelijk onvruchtbaarheid veroorzaakt. Als de patiënt na de behandeling kinderen wenst te krijgen, wordt genetisch advies aanbevolen. Voorafgaand aan de behandeling kan het invriezen van sperma als optie voor mannelijke patiënten worden besproken (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pluvicto kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tenzij anders vermeld, is de frequentie van de vermelde bijwerkingen gebaseerd op gegevens van het VISION-onderzoek waarin 529 patiënten ten minste één dosis van 7.400 MBq kregen (het mediane aantal doses bedroeg vijf).

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn: vermoeidheid (48,0%), droge mond (39,3%), nausea (35,7%), anemie (31,9%), verminderde eetlust (21,4%) en constipatie (20,2%). De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3 tot 4 zijn: anemie (12,9%), trombocytopenie (7,9%), lymfopenie (7,8%) en vermoeidheid (6,6%).

In de finale analyse van VISION, na een mediane opvolgingsduur van 14,2 maanden (bereik: 0,6 tot 60,9 maanden), bleef het algemene veiligheidsprofiel consistent met wat voorheen werd gerapporteerd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen (tabel 2) staan vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie, met de vaakst voorkomende bijwerkingen eerst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende internationale afspraak (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2 Bijwerkingen die in een hogere incidentie optraden bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen in vergelijking met alleen BSoC in VISION^a

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie categorie	Alle graden n (%)	Graad 3 tot 4 ^b n (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Orale schimmelinfectie ^c	Vaak	13 (2,5)	0 (0,0)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	169 (31,9)	68 (12,9)
Trombocytopenie	Zeer vaak	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenie ^d	Zeer vaak	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymfopenie	Zeer vaak	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancytopenie ^e	Vaak	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Beenmergfalen	Soms	1 (0,2)	1 (0,2) ^b
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid	Vaak	44 (8,3)	5 (0,9)
Hoofdpijn	Vaak	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgeusie ^f	Vaak	37 (7,0)	0 (0,0)
Oogaandoeningen			
Droog oog	Vaak	16 (3,0)	0 (0,0)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
Vertigo	Vaak	11 (2,1)	0 (0,0)
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Droge mond ^g	Zeer vaak	208 (39,3)	0 (0,0)
Nausea	Zeer vaak	189 (35,7)	7 (1,3)
Constipatie	Zeer vaak	107 (20,2)	6 (1,1)
Braken ^h	Zeer vaak	101 (19,1)	5 (0,9)
Diarree	Zeer vaak	101 (19,1)	4 (0,8)
Buikpijn ⁱ	Zeer vaak	61 (11,5)	7 (1,3)
Oesofagusaandoening ^j	Vaak	18 (3,4)	1 (0,2)
Stomatitis	Vaak	9 (1,7)	1 (0,2)
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Droge huid ^k	Vaak	8 (1,5)	0 (0,0)
Nier- en urinewegaandoeningen			
Urineweginfectie ^l	Zeer vaak	63 (11,9)	20 (3,8)
Acuut nierletsel ^m	Vaak	48 (9,1)	18 (3,4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid ⁿ	Zeer vaak	254 (48,0)	35 (6,6)
Verminderde eetlust	Zeer vaak	113 (21,4)	10 (1,9)
Gewicht verlaagd	Zeer vaak	58 (11,0)	2 (0,4)
Oedeem perifeer ^o	Zeer vaak	53 (10,0)	2 (0,4)
Pyrexie	Vaak	37 (7,0)	2 (0,4)
Afkorting: BSoC = <i>Best Standard of Care</i> (zorg volgens de beste standaard). ^a <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCAE), versie 5.0. ^b Omvat uitsluitend bijwerkingen van graad 3 tot 4, met uitzondering van pancytopenie en beenmergfalen. Pancytopenie van graad 5 (fataal) werd gemeld bij 2 patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen. Beenmergfalen van graad 5 (fataal) werd gemeld bij 1 patiënt die Pluvicto plus BSoC kreeg. ^c Orale schimmelinfectie omvat orale candidiasis, candida-infectie, orale schimmelinfectie, orofaryngitis door schimmels en tong schimmelinfectie. ^d Leukopenie omvat leukopenie en neutropenie. ^e Pancytopenie omvat pancytopenie en bicytopenie. ^f Dysgeusie omvat dysgeusie en smaakstoornis. ^g Droge mond omvat droge mond, droge lippen, speeksel hyposecretie en droge keel. ^h Braken omvat braken en braakneiging. ⁱ Buikpijn omvat buikpijn, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak, pijn laag in de onderbuik, buikgevoeligheid en gastro-intestinale pijn. ^j Oesofagusaandoening omvat gastro-oesofageale refluxziekte, dysfagie en oesophagitis. ^k Droge huid omvat droge huid en xeroderma. ^l Urineweginfectie omvat urineweginfectie, cystitis en cystitis bacterieel. ^m Acuut nierletsel omvat bloed creatinine verhoogd, acuut nierletsel, renaal falen en bloed ureum verhoogd. ⁿ Vermoeidheid omvat vermoeidheid en asthenie. ^o Oedeem perifeer omvat oedeem perifeer, vochtretentie en hypervolemie.			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myelosuppressie

In het VISION-onderzoek kwam myelosuppressie vaker voor bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen in vergelijking met patiënten die alleen BSoC kregen (alle graden/graad ≥ 3): anemie (31,9%/12,9%) versus (13,2%/4,9%); trombocytopenie (17,2%/7,9%) versus (4,4%/1,0%); leukopenie (12,5%/2,5%) versus (2,0%/0,5%); lymfopenie (14,2%/7,8%) versus (3,9%/0,5%); neutropenie (8,5%/3,4%) versus (1,5%/0,5%); pancytopenie (1,5%/1,1%) versus (0%/0%), inclusief twee fatale gevallen van pancytopenie bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen, bicytopenie (0,2%/0,2%) versus (0%/0%), en beenmergfalen (0,2%/0,2%) versus (0%/0%) inclusief één fataal geval van beenmergfalen in een patiënt die Pluvicto plus BSoC kreeg.

Myelosuppressie-bijwerkingen die leidden tot definitieve stopzetting van behandeling bij $\geq 0,5\%$ van de patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen, waren: anemie (2,8%), trombocytopenie (2,8%), leukopenie (1,3%), neutropenie (0,8%) en pancytopenie (0,6%). Myelosuppressie-bijwerkingen die leidden tot onderbrekingen van de toediening/verlagingen van de dosis bij $\geq 0,5\%$ van de patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen, waren: anemie (5,1%/1,3%), trombocytopenie (3,6%/1,9%), leukopenie (1,5%/0,6%) en neutropenie (0,8%/0,6%).

Niertoxiciteit

In het VISION-onderzoek kwam niertoxiciteit vaker voor bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen in vergelijking met patiënten die alleen BSoC kregen (alle graden/graad 3 t/m 4): bloed creatinine verhoogd (5,7%/0,2%) versus (2,4%/0,5%); acuut nierletsel (3,8%/3,2%) versus (3,9%/2,4%); renaal falen (0,2%/0%) versus (0%/0%), en bloed ureum verhoogd (0,2%/0%) versus (0%/0%).

Renale bijwerkingen die leidden tot definitieve stopzetting van behandeling bij $\geq 0,2\%$ van de patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen, waren: bloed creatinine verhoogd (0,2%). Renale bijwerkingen die leidden tot onderbrekingen van de toediening/verlagingen van de dosis bij $\geq 0,2\%$

van de patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen, waren: bloed creatinine verhoogd (0,2%/0,4%) en acuut nierletsel (0,2%/0%).

Tweede primaire maligniteiten

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met inductie van kanker en mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. De stralingsdosis als gevolg van therapeutische blootstelling kan resulteren in een hogere incidentie van kanker en mutaties. In alle gevallen is het noodzakelijk om ervoor te zorgen dat de risico's van de straling kleiner zijn dan die van de ziekte op zich. Aangezien Pluvicto bijdraagt aan de totale langetermijnblootstelling aan straling van de patiënt, wat geassocieerd wordt met een verhoogd risico op kanker (zie rubriek 4.4), is een mogelijk risico op tweede primaire maligniteiten niet uit te sluiten voor radiofarmaca zoals Pluvicto. Ten tijde van de primaire analyse van VISION (afsluitingsdatum 27 januari 2021), werden gevallen gerapporteerd van plaveiselcelcarcinoom (4 patiënten; 0,8%), basaalcelcarcinoom, maligne melanoom en plaveiselcelcarcinoom van de huid (elk 1 patiënt; elk 0,2%) bij patiënten die Pluvicto plus BSoC kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van toediening van een overdosis straling met Pluvicto dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis indien mogelijk te worden gereduceerd door de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam te verhogen door middel van frequente mictie of geforceerde diurese en frequent legen van de blaas. Het kan nuttig zijn om de effectieve dosis die werd toegediend te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Therapeutische radiofarmaca, Overige therapeutische radiofarmaca, ATC-code: V10XX05

Werkingsmechanisme

Het werkzame deel van Pluvicto is het radionuclide lutetium-177 dat is gekoppeld aan een kleinmoleculair ligand dat zich richt op en met hoge affiniteit bindt aan PSMA, een transmembraaneiwit dat in hoge mate tot expressie komt bij prostaatkanker, inclusief mCRPC. Na de binding van Pluvicto aan kankercellen met PSMA-expressie, geeft het lutetium-177 via bèta-min verval therapeutische straling aan de doelcel en de omliggende cellen af, en induceert DNA-schade die tot celdood kan leiden.

Farmacodynamische effecten

Vipivotide tetraxetan heeft geen farmacodynamische activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

VISION

De werkzaamheid van Pluvicto bij patiënten met progressieve, PSMA-positieve mCRPC werd geëvalueerd in VISION, een gerandomiseerd, multicentrisch, open-label fase III-onderzoek. 831 volwassen patiënten werden (in een verhouding van 2:1) gerandomiseerd naar behandeling met

ofwel Pluvicto 7.400 MBq iedere 6 weken met een maximaal totaal aantal van 6 doses plus zorg volgens de beste standaard (BSoC) (N = 551) ofwel alleen BSoC (N = 280). Patiënten die 4 doses Pluvicto kregen, werden opnieuw beoordeeld op aanwijzingen voor respons, tekenen van residuele ziekte en verdraagbaarheid en konden, naar inzicht van de arts, maximaal 2 aanvullende doses krijgen.

Om de castratiestatus te behouden, bleven alle patiënten een GnRH-analoog ontvangen of hadden eerder een bilaterale orchidectomie ondergaan. Geschikte patiënten moesten voldoen aan de volgende vereisten: progressieve, PSMA-positieve mCRPC, een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-prestatiestatus (PS) van 0 tot 2, ten minste één gemetastaseerde laesie aanwezig op computertomografie (CT)-, magnetische resonantie (MRI)- of botscanbeelden en een toereikende nier-, lever- en hematologische functie.

Geschikte patiënten moesten ook ten minste één AR pathway-inhibitor hebben gekregen, zoals abirateronacetaat of enzalutamide, en 1 of 2 voorafgaande op taxaan gebaseerde chemotherapieregimes (met een regime gedefinieerd als een minimale blootstelling aan 2 cycli met een taxaan). Patiënten die met slechts 1 voorafgaand chemotherapieregime op basis van taxaan waren behandeld, kwamen in aanmerking als de patiënt niet bereid was of de arts de patiënt ongeschikt achtte om een tweede regime te ondergaan. Patiënten met instabiele symptomatische metastasen van het centraal zenuwstelsel of met symptomatische of klinisch/radiologisch naderende ruggenmergcompressie kwamen niet in aanmerking voor het onderzoek. Patiënten ondergingen een positronemissietomografie (PET)-scan met gallium (^{68}Ga)-gozetotide om de PSMA-expressie te evalueren in laesies gedefinieerd door ‘*central read criteria*’ (centrale beoordelingscriteria). Geschikte patiënten moesten PSMA-positieve mCRPC hebben, gedefinieerd als ten minste één tumorlaesie met een grotere opname van gallium (^{68}Ga)-gozetotide dan in een normale lever. Patiënten werden uitgesloten als laesies die de groottecriteria op de korte as overschreden (organen ≥ 1 cm, lymfeklieren $\geq 2,5$ cm, botten [weke-delencomponent] ≥ 1 cm) een opname hadden die kleiner was dan of gelijk was aan opname in een normale lever.

Naar inzicht van de arts toegediende BSoC omvatte: ondersteunende maatregelen, waaronder pijnbestrijding, hydratatie, bloedtransfusies, enz.; ketoconazol; bestralingstherapie (waaronder interne bestraling met zaadjes of externe radiotherapie [waaronder stereotactische radiotherapie van het lichaam en palliatieve externe bestraling]) voor gelokaliseerde prostaatkankerdoelwitten; botgerichte middelen, waaronder zoledroninezuur, denosumab en alle bisfosfonaten; androgeenreducerende middelen, waaronder GnRH-analogen, corticosteroiden en 5-alfa-reductasen; AR pathway-inhibitors. Uitgesloten van de BSoC waren experimentele middelen, cytotoxische chemotherapie, immunotherapie, andere systemische radio-isotopen en behandeling met halflichaams-radiotherapie.

Patiënten gingen met de gerandomiseerde behandeling door tot bewijs van tumorprogressie (op basis van beoordeling door de onderzoeker volgens de criteria van *Prostate Cancer Working Group 3* [PCWG3]), onaanvaardbare toxiciteit, gebruik van een verboden behandeling, niet-naleving, terugtrekking of gebrek aan klinisch voordeel.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren totale overleving (*overall survival*, OS) en radiografische progressievrije overleving (*radiographic progression-free survival*, rPFS) zoals vastgesteld door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (*blinded independent central review*, BICR) volgens de PCWG3-criteria. Tot de secundaire werkzaamheidseindpunten behoorden het totale responspercentage (*overall response rate*, ORR) zoals vastgesteld door BICR volgens de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1 en de tijd tot het eerste symptomatische skelet-gerelateerde voorval (*symptomatic skeletal event*, SSE) gedefinieerd als de eerste nieuwe symptomatische pathologische botfractuur, ruggenmergcompressie, tumor-gerelateerde orthopedische chirurgische interventie, de noodzaak van bestralingstherapie ter verlichting van botpijn of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. Radiografische beeldvorming ter beoordeling van tumoren (CT met contrastmiddel/MRI beeldvorming en botscan) werd na de eerste dosis gedurende de eerste 24 weken om de 8 weken (± 4 dagen) uitgevoerd (onafhankelijk van dosisuitstel), daarna om de 12 weken (± 4 dagen).

De demografische kenmerken en de ziektekenmerken bij aanvang waren gelijk verdeeld in de behandelarmen. De mediane leeftijd was 71 jaar (spreiding: 40 tot 94 jaar); 86,8% blank; 6,6% zwart of Afro-Amerikaans; 2,4% Aziatisch; 92,4% had ECOG PS0-1; 7,6% had ECOG PS2. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van lactaatdehydrogenase bij aanvang ($LDH \leq 260$ IE/l vs. > 260 IE/l), aanwezigheid van levermetastasen (ja vs. nee), ECOG PS-score (0 of 1 vs. 2) en opname van een AR pathway-inhibitor als onderdeel van BSoC ten tijde van de randomisatie (ja vs. nee). Ten tijde van de randomisatie hadden alle patiënten (100,0%) eerder ten minste één op taxaan gebaseerd chemotherapieregime gekregen en 41,2% van de patiënten twee; 97,1% van de patiënten had docetaxel gekregen en 38,0% van de patiënten had cabazitaxel gekregen. Ten tijde van de randomisatie had 51,3% van de patiënten eerder één AR pathway-inhibitor gekregen, 41,0% van de patiënten had er 2 gekregen en 7,7% van de patiënten had er 3 of meer gekregen. Tijdens de gerandomiseerde behandelingsperiode kreeg 52,6% van de patiënten in de Pluvicto-plus-BSoC-arm en 67,8% van de patiënten in de alleen-BSoC-arm ten minste één AR pathway-inhibitor.

De werkzaamheidsresultaten van VISION zijn weergegeven in tabel 3 en figuur 1 en 2. De eindanalyses van OS en rPFS waren voorval-gedreven en werden uitgevoerd na het optreden van respectievelijk 530 overlijdensgevallen en 347 voorvallen.

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten van het VISION-onderzoek

Werkzaamheidsparameters	Pluvicto plus BsoC	BSoC
Alternatieve primaire werkzaamheidseindpunten		
Totale overleving (OS) ^a	N = 551	N = 280
Overlijdensgevallen, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Mediaan, maanden (95%-BI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Hazardratio (95%-BI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
P-waarde ^d	< 0,001	
Radiografische progressievrije overleving (rPFS) ^{e,f}	N = 385	N = 196
Voorvallen (progressie of overlijden), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Radiografische progressies, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Overlijdensgevallen, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Mediaan, maanden (99,2%-BI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Hazardratio (99,2%-BI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
P-waarde ^d	< 0,001	
Secundaire werkzaamheidseindpunten		
Tijd tot eerste symptomatische skelet-gerelateerde voorval (SSE) ^f	N = 385	N = 196
Voorvallen (SSE of overlijden), n (%)	256 (66,5%)	137 (69,9%)
SSE's, n (%)	60 (15,6%)	34 (17,3%)
Overlijdensgevallen, n (%)	196 (50,9%)	103 (52,6%)
Mediaan, maanden (95%-BI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Hazardratio (95%-BI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
P-waarde ^g	< 0,001	
Beste totale respons (BOR)		
Patiënten met evalueerbare ziekte bij aanvang	N = 319	N = 120
Complete respons (CR), n (%)	18 (5,6%)	0 (0%)
Partiële respons (PR) n (%)	77 (24,1%)	2 (1,7%)
Totaal responspercentage (ORR) ^{h,i}	95 (29,8%)	2 (1,7%)
P-waarde ^j	< 0,001	
Duur van de respons (DOR) ^h		
Mediaan, maanden (95%-BI) ^b	9,8 (9,1; 11,7)	10,6 (NE; NE) ^k

BSoC: *Best Standard of Care* (zorg volgens de beste standaard); BI: betrouwbaarheidsinterval; NE: niet evalueerbaar; BICR: *Blinded Independent Central Review* (geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling); PCWG3: *Prostate Cancer Working Group 3*; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (responseevaluatiecriteria bij solide tumoren).

^a Geanalyseerd op basis van *intent-to-treat* (intentie tot behandeling, ITT) bij alle gerandomiseerde patiënten.

^b Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting.

^c Hazardratio gebaseerd op het gestratificeerde Cox PH-model. Hazardratio < 1 is in het voordeel van Pluvicto plus BSoC.

^d Eenzijdige p-waarde van gestratificeerde log-rank test.

^e Middels BICR volgens PCWG3-criteria. De primaire analyse van rPFS omvatte censurering van patiënten die ≥ 2 opeenvolgende gemiste tumorbeoordelingen hadden onmiddellijk voorafgaand aan progressie of overlijden. De resultaten voor rPFS met en zonder censurering voor gemiste beoordelingen waren consistent.

^f Geanalyseerd op basis van ITT bij alle patiënten die werden gerandomiseerd op of na 5 maart 2019, toen maatregelen werden geïmplementeerd om vroegtijdige uitval uit de BSoC-arm te beperken.

^g Tweezijdige p-waarde van gestratificeerde log-rank test.

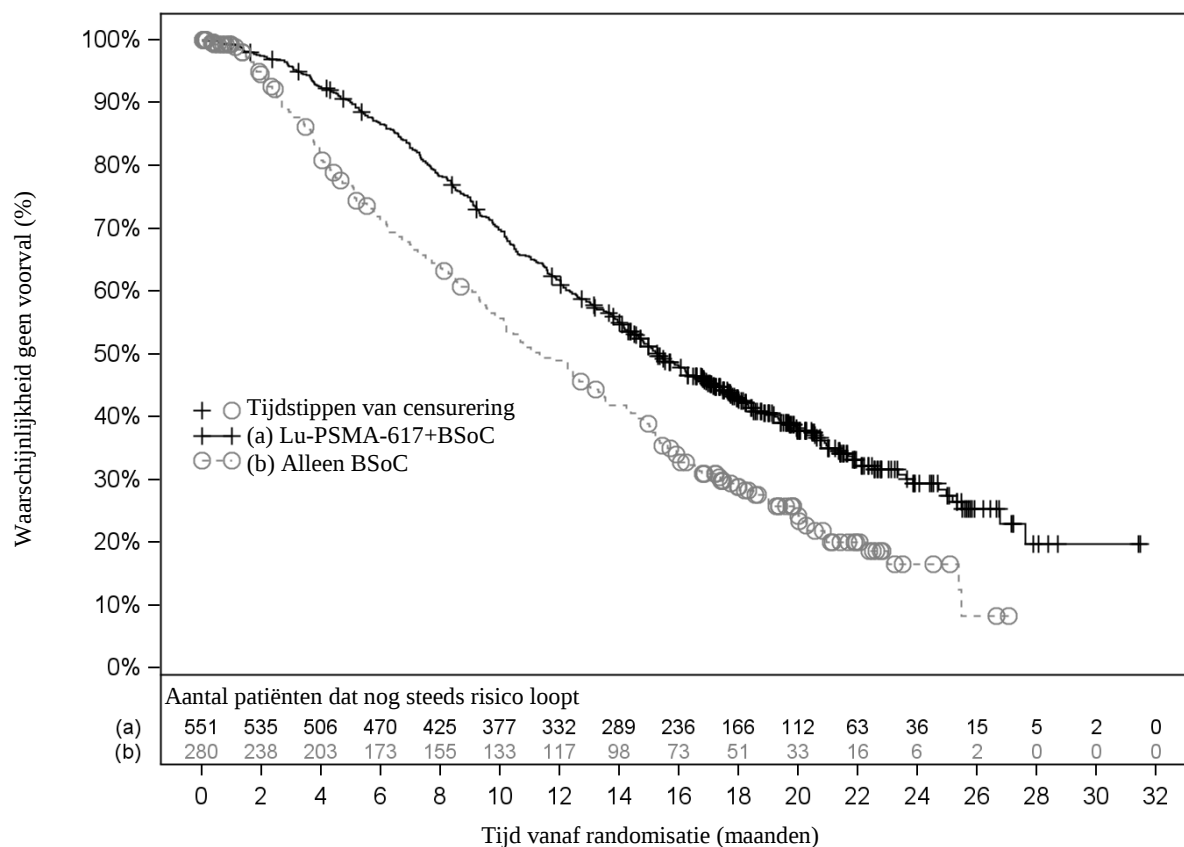
^h Middels BICR conform RECIST v1.1.

ⁱ ORR: CR+PR. Bevestigde respons voor CR en PR.

^j Tweezijdige p-waarde van de gestratificeerde Chi-kwadraattest van Wald.

^k De mediane DOR in de alleen-BSoC-arm was niet betrouwbaar omdat slechts 1 van de 2 patiënten met respons radiografische progressie volgens RECIST v1.1 vertoonde of overleed.

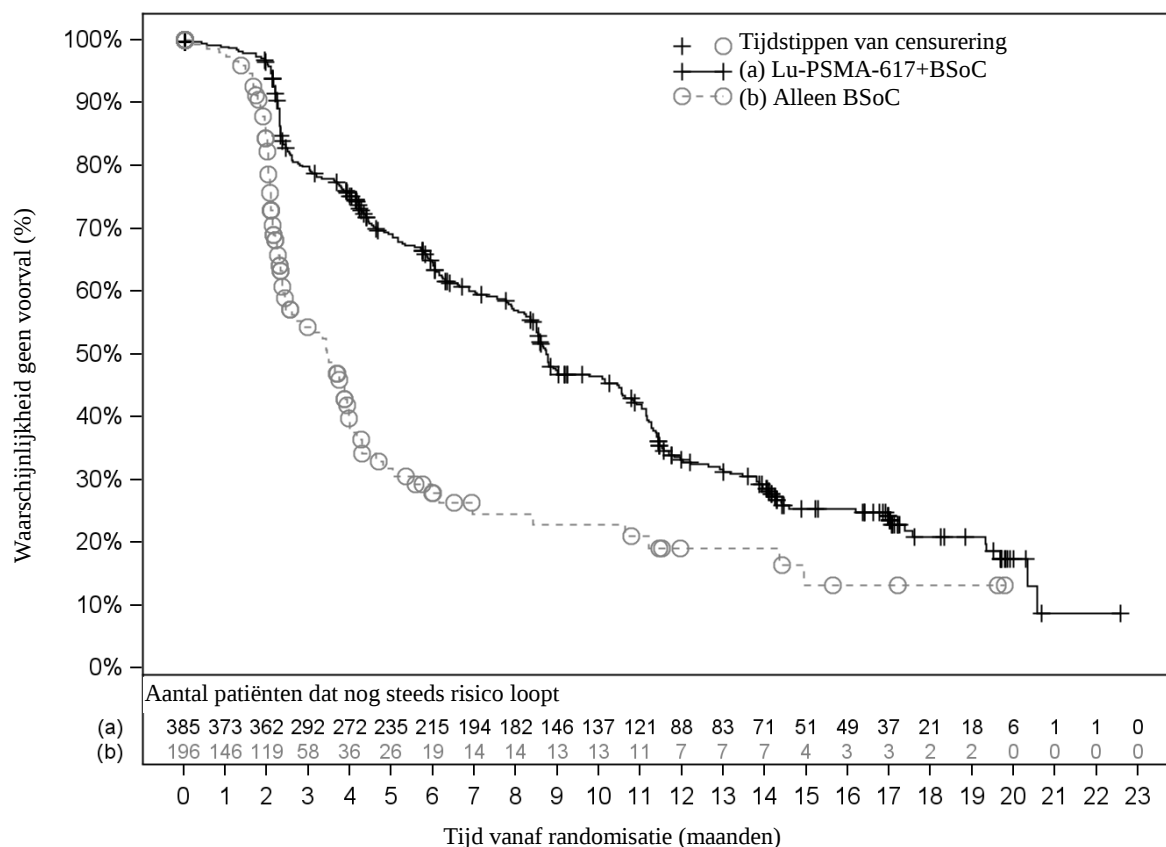
Figuur 1 Kaplan-Meiercurve van OS in het VISION-onderzoek



Gestratificeerde log-rank test en gestratificeerd Cox-model met gebruikmaking van strata conform *Interactive Response Technology* (interactieve respons technologie, IRT) gedefinieerd op basis van LDH-niveau, aanwezigheid van levermetastasen, ECOG-score en opname van een AR pathway-inhibitor in de BSoC ten tijde van de randomisatie.

n/N: Aantal voorvallen/aantal patiënten in de behandelarm.

Figuur 2 Kaplan-Meiercurve van BICR-beoordeelde rPFS in het VISION-onderzoek



Gestratificeerde log-rank test en gestratificeerd Cox-model met gebruikmaking van strata conform IRT gedefinieerd op basis van LDH-niveau, aanwezigheid van levermetastasen, ECOG-score en opname van een AR pathway-inhibitor in de BSoC ten tijde van de randomisatie.
n/N: Aantal voorvallen/aantal patiënten in de behandelarm.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pluvicto in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van prostaatkanker met PSMA-expressie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan is gekarakteriseerd bij 30 patiënten in een deelonderzoek van de fase III-studie VISION.

Absorptie

Pluvicto wordt intraveneus toegediend en is onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

De geometrisch gemiddelde blootstelling van het bloed (oppervlakte onder de curve [AUC_{inf}]) voor lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan bij de aanbevolen dosis is 52,3 ng.u/ml (geometrisch gemiddelde variatiecoëfficiënt [CV] 31,4%). De geometrisch gemiddelde maximale bloedconcentratie (C_{max}) voor lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan bij de aanbevolen dosis is 6,58 ng/ml (CV 43,5%).

Distributie

Het geometrisch gemiddelde distributievolume (V_z) voor lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan is 123 l (CV 78,1%).

Vipivotide tetraxetan en niet-radioactief lutetium (^{175}Lu)-vipivotide tetraxetan binden elk voor 60% tot 70% aan humane plasma-eiwitten.

Opname door organen

De biodistributie van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan vertoont een primaire opname in traanklieren, speekselklieren, nieren, urineblaaswand, lever, dunne darm en dikke darm (linker en rechter colon).

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde klaring (CL) voor lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan is 2,04 l/u (CV 31,5%).

Lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden.

Halfwaardetijd

Pluvicto vertoont een bi-exponentiële eliminatie met een geometrisch gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 41,6 uur (CV 68,8%).

Biotransformatie

Lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan ondergaat geen hepatisch of renaal metabolisme.

In vitro evaluatie van mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen

CYP450-enzymen

Vipivotide tetraxetan is geen substraat van cytochroom P450 (CYP450)-enzymen. Het induceert cytochroom P450 (CYP) 1A2, 2B6 of 3A4 niet, en het remt cytochroom P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 of 3A4/5 niet *in vitro*.

Transporteiwitten

Vipivotide tetraxetan is geen substraat van BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 of OCT2, en het is geen remmer van BCRP, P-gp, BSEP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 of OCT2 *in vitro*.

Speciale populaties

Effecten van leeftijd en lichaamsgewicht

Er werden geen klinisch significante effecten op de farmacokinetische parameters van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan vastgesteld voor de volgende covariaten die werden beoordeeld bij 30 patiënten in een deelonderzoek van de fase III-studie VISION: leeftijd (mediaan: 67 jaar; spreiding: 52 tot 80 jaar) en lichaamsgewicht (mediaan: 88,8 kg; spreiding: 63,8 tot 143,0 kg).

Nierfunctiestoornis

De blootstelling (AUC) van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan nam toe met 20% bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Nierdosimetrie halfwaardetijd nam ook toe bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie, respectievelijk 51 uur en 37 uur. Patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis kunnen een groter risico op toxiciteit hebben (zie rubriek 4.4). Er

zijn geen farmacokinetische data beschikbaar voor patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis met uitgangswaarde CLcr < 50 ml/min of een terminale nierziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen toxicologische effecten waargenomen bij veiligheidsfarmacologisch onderzoek of onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening bij ratten en minivarkens die een niet-radioactieve formulering met vipivotide tetraxetan en lutetium (¹⁷⁵Lu)-vipivotide tetraxetan toegediend kregen, noch bij onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten die vipivotide tetraxetan toegediend kregen.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er zijn geen onderzoeken naar mutageniteit en carcinogeniteit op lange termijn uitgevoerd met lutetium (¹⁷⁷Lu)-vipivotide tetraxetan; straling is echter carcinogeen en mutageen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aziijnzuur
Natriumacetaat
Gentisinezuur
Natriumascorbaat
Pentetinezuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 4.2 en 12.

6.3 Houdbaarheid

120 uur (5 dagen) vanaf de datum en het tijdstip van de kalibratie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen ioniserende straling (loden afscherming).

Radiofarmaca dienen te worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze injectieflacon van type I-glas, afgesloten met een stop van broombutylrubber en een aluminium verzegeling.

Elke injectieflacon bevat een volume van de oplossing dat kan variëren van 7,5 ml tot 12,5 ml, wat overeenkomt met een radioactiviteit van 7.400 MBq ± 10% op de datum en het tijdstip van toediening.

De injectieflacon is ter bescherming in een afschermende loodcontainer geplaatst.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, het gebruik, de verplaatsing en verwijdering ervan zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Radiofarmaca moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als op enig moment tijdens de bereiding ervan de loodcontainer of de injectieflacon beschadigd raken.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en bestraling van de operators tot een minimum wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca brengt risico's met zich mee voor andere personen, door externe straling of door besmetting via gemorst(e) urine, braaksel enz. Daarom dienen stralingsbeschermende voorzorgsmaatregelen te worden genomen, conform de nationale regelgeving.

Waarschijnlijk resulteert deze bereiding voor de meeste patiënten in een relatief hoge stralingsdosis. De toediening van Pluvicto kan leiden tot een aanzienlijk gevaar voor de omgeving. Afhankelijk van de hoeveelheid toegediende activiteit, kan dit van belang zijn voor de naaste familie van personen die de behandeling ondergaan of voor de bevolking in het algemeen. Wat de activiteit die door patiënten wordt afgegeven betreft, dienen geschikte voorzorgsmaatregelen in overeenstemming met de nationale voorschriften te worden genomen, om besmettingen te voorkomen.

Lutetium-177 voor Pluvicto kan worden bereid met behulp van twee verschillende bronnen van stabiele nucliden (lutetium-176 of ytterbium-176). Lutetium-177 voor Pluvicto bereid met behulp van de stabiele isotoop lutetium-176 ('*carrier-added*') vereist speciale aandacht met betrekking tot afvalbeheer door de aanwezigheid van de langlevende metastabiele lutetium-177 ($^{177\text{m}}\text{Lu}$)-onzuiverheid met een halfwaardetijd van 160,4 dagen. Lutetium-177 voor Pluvicto wordt bereid met ytterbium-176 ('*non-carrier added*'), tenzij anders vermeld op het vrijgiftecertificaat van de productiepartij. De gebruiker moet het meegeleverde vrijgiftecertificaat van de productiepartij consulteren voor gebruik van Pluvicto om het gepaste afvalbeheer te garanderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1703/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

09 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17 februari 2026

11. DOSIMETRIE

De stralingsdosis voor specifieke organen, die mogelijk niet het doelorgaan van de therapie zijn, kan aanzienlijk worden beïnvloed door pathofysiologische veranderingen die door het ziekteproces worden geïnduceerd. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het gebruik van de volgende informatie.

De dosimetrie van lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan werd verzameld bij 29 patiënten in het deelonderzoek van de fase III-studie VISION, om de stralingsdosimetrie voor het hele lichaam en de organen te berekenen. Het gemiddelde en de standaarddeviatie (SD) van de geschatte geabsorbeerde doses voor verschillende organen bij volwassen patiënten die Pluvicto kregen, zijn vermeld in tabel 4. De organen met de hoogste geabsorbeerde doses zijn traanklieren en speekselklieren.

De maximale penetratie van lutetium-177 in weefsel is ongeveer 2 mm en de gemiddelde penetratie is 0,67 mm.

Tabel 4 Geschatte geabsorbeerde dosis^a voor Pluvicto in het deelonderzoek van VISION

	Geabsorbeerde dosis per eenheid activiteit (mGy/MBq) (N = 29)		Berekende geabsorbeerde dosis voor toediening van 7.400 MBq (Gy)		Berekende geabsorbeerde dosis voor 6 x 7.400 MBq (cumulatieve activiteit 44.400 MBq) (Gy)	
Orgaan	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Bijnieren	0,033	0,026	0,25	0,19	1,5	1,1
Hersenen	0,0069	0,0051	0,051	0,038	0,30	0,23
Ogen	0,022	0,025	0,16	0,18	0,98	1,1
Galblaaswand	0,028	0,026	0,21	0,19	1,3	1,2
Hartwand	0,17	0,12	1,3	0,88	7,8	5,3
Nieren	0,42	0,19	3,1	1,4	19	8,4
Traanklieren	2,1	0,48	15	3,6	92	21
Linker colon	0,58	0,14	4,3	1,0	26	6,1
Lever	0,093	0,050	0,69	0,37	4,1	2,2
Longen	0,11	0,11	0,78	0,83	4,7	5,0
Slokdarm	0,025	0,026	0,18	0,19	1,1	1,2
Osteogene cellen	0,036	0,029	0,26	0,21	1,6	1,3
Pancreas	0,027	0,026	0,20	0,19	1,2	1,2
Prostaat	0,027	0,026	0,20	0,19	1,2	1,2
Rectum	0,56	0,14	4,1	1,1	25	6,3
Rood beenmerg	0,035	0,020	0,26	0,15	1,5	0,91
Rechter colon	0,32	0,079	2,4	0,58	14	3,5
Speekselklieren	0,63	0,37	4,6	2,7	28	16
Dunne darm	0,071	0,031	0,52	0,23	3,1	1,4
Milt	0,061	0,028	0,45	0,21	2,7	1,2
Maagwand	0,025	0,026	0,19	0,19	1,1	1,2
Testes	0,023	0,025	0,17	0,19	1,0	1,1
Thymus	0,024	0,026	0,18	0,19	1,1	1,2
Schildklier	0,26	0,37	1,9	2,8	11	17
Totale lichaam	0,037	0,027	0,28	0,20	1,7	1,2
Urineblaaswand	0,32	0,025	2,4	0,19	14	1,1
Effectieve dosis ^b	0,12 mSv/MBq	0,043 mSv/MBq	0,89 Sv	0,315 Sv	5,3 Sv	1,9 Sv
^a Schattingen van de geabsorbeerde dosis werden afgeleid met behulp van OLINDA v2.4. De waarden zijn berekend op basis van dosimetrische schattingen met volledige nauwkeurigheid en afgerond op relevante cijfers.						
^b Afgeleid volgens ICRP Publicatie 103.						

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

De gebruiker moet het meegeleverde vrijgiftecertificaat van de productiepartij consulteren voor gebruik van Pluvicto om het gepaste afvalbeheer te garanderen (zie rubriek 6.6).

Het optrekken dient onder aseptische omstandigheden te worden uitgevoerd. De injectieflacons mogen niet geopend worden voordat de stop is gedesinfecteerd; de oplossing dient via de stop te worden opgetrokken met een spuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van een geschikte afscherming en een steriele wegwerpaald of met een toegestaan geautomatiseerd toedieningssysteem.

Bereidingsinstructies

- Gebruik aseptische technieken en stralingsafscherming bij het hanteren of toedienen van Pluvicto, zo nodig met een tang om de blootstelling aan straling tot een minimum te beperken.
- Inspecteer onder een afscherming het product visueel op deeltjes en verkleuringen voorafgaand aan de toediening. Gooi de injectieflacon weg als er deeltjes en/of verkleuringen aanwezig zijn.
- Injecteer de Pluvicto-oplossing niet rechtstreeks in een andere intraveneuze oplossing.
- Bevestig voor en na elke toediening van Pluvicto de hoeveelheid radioactiviteit die aan de patiënt wordt/is toegediend, met een correct gekalibreerde dosiskalibrator.

Intraveneuze toedieningsmethoden

Instructies voor de spuitmethode

- Trek de juiste hoeveelheid Pluvicto-oplossing op om de gewenste radioactiviteit af te geven met een wegwerpspuit, die is voorzien van een spuitbescherming en een steriele wegwerpnaald van 9 cm, 18 gauge (lange naald). Om het optrekken van de oplossing te vergemakkelijken, kan een 20 gauge filternaald van 2,5 cm (korte ontluuchtingsnaald) gebruikt worden om de weerstand van de onder druk staande injectieflacon te verlagen. Zorg ervoor dat de korte naald de Pluvicto-oplossing in de injectieflacon niet aanraakt.
- Bij gebruik van een injectiepomp: plaats de injectiespuit in de afgeschermdde pomp en plaats een 3-wegkraan tussen de injectiespuit en een intraveneuze katheter die is voorgevuld met een steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie en die wordt gebruikt voor toediening van Pluvicto aan de patiënt.
- Dien Pluvicto aan de patiënt toe met een langzame intraveneuze push binnen ongeveer 1 tot 10 minuten (ofwel met een injectiepomp ofwel handmatig zonder een injectiepomp) via een intraveneuze katheter die is voorgevuld met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie en die uitsluitend wordt gebruikt voor de toediening van Pluvicto aan de patiënt.
- Wanneer de gewenste Pluvicto-radioactiviteit is toegediend: stop de injectiepomp en verander de positie van de 3-wegkraan om de injectiespuit te spoelen met 25 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie. Herstart de injectiepomp.
- Voer, nadat de spoeling van de injectiespuit voltooid is, een intraveneuze spoeling uit van ≥ 10 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie via de intraveneuze katheter bij de patiënt.

Instructies voor de zwaartekrachtmethode

- Steek een 20 gauge-naald van 2,5 cm (korte naald) in de Pluvicto-injectieflacon en sluit deze via een katheter aan op 500 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie (gebruikt om de Pluvicto-oplossing tijdens de infusie te transporteren). Zorg ervoor dat de korte naald de Pluvicto-oplossing in de injectieflacon niet aanraakt en sluit de korte naald niet rechtstreeks op de patiënt aan. Laat de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie niet in de injectieflacon met Pluvicto vloeien voordat de infusie van Pluvicto is gestart, en injecteer de Pluvicto-oplossing niet rechtstreeks in de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie.
- Steek een tweede naald, van 9 cm en 18 gauge (lange naald), in de injectieflacon met Pluvicto en zorg ervoor dat de lange naald gedurende de gehele infusie de bodem van de injectieflacon met Pluvicto raakt en er goed tegenaan zit. Sluit de lange naald op de patiënt aan via een intraveneuze katheter die is voorgevuld met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie en die uitsluitend voor de infusie van Pluvicto in de patiënt wordt gebruikt.
- Gebruik een klem of een infuuspomp om de stroming van de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie via de korte naald in de injectieflacon met Pluvicto te reguleren (de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie die via de korte naald in de injectieflacon komt, zal de Pluvicto-oplossing via de op de lange naald aangesloten intraveneuze katheter binnen ongeveer 30 minuten vanuit de injectieflacon naar de patiënt transporteren).

- Zorg er tijdens de infusie voor dat het peil van de oplossing in de injectieflacon met Pluvicto constant blijft.
- Koppel de injectieflacon los van de lange naald-lijn en klem de lijn met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie af zodra het radioactiviteitsniveau gedurende ten minste vijf minuten stabiel is.
- Vervolg de infusie aan de patiënt met een intraveneuze spoeling van ≥ 10 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie via de intraveneuze katheter.

Instructies voor de peristaltische pompmethode

- Steek een 20 gauge filternaald van 2,5 cm (korte ontluchtingsnaald) in de injectieflacon met Pluvicto. Zorg ervoor dat de korte naald de Pluvicto-oplossing in de injectieflacon niet aanraakt en sluit de korte naald niet rechtstreeks aan op de patiënt of op de peristaltische pomp.
- Steek een tweede naald, van 9 cm en 18 gauge (lange naald), in de injectieflacon met Pluvicto en zorg ervoor dat de lange naald gedurende de gehele infusie de bodem van de injectieflacon met Pluvicto raakt en er goed tegenaan zit. Sluit de lange naald en een steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie via geschikte slangen aan op een 3-wegkraan.
- Sluit de uitvoer van de 3-wegkraan op de slangen aan de invoerzijde van de peristaltische pomp aan volgens de instructies van de fabrikant van de pomp.
- Vul de lijn voor, door de 3-wegkraan te openen en de Pluvicto-oplossing door de slang te pompen tot aan de uitgang van de kraan.
- Vul de op de patiënt aan te sluiten intraveneuze katheter voor, door de 3-wegkraan te openen naar de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie, en de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie te pompen tot deze het uiteinde van de katheterslang verlaat.
- Sluit de voorgevulde intraveneuze katheter aan bij de patiënt en draai de 3-wegkraan zo dat de Pluvicto-oplossing rechtstreeks in verbinding staat met de peristaltische pomp.
- Infundeer een geschikte hoeveelheid Pluvicto-oplossing met een snelheid van ongeveer 25 ml/u om de gewenste radioactiviteit te leveren.
- Wanneer de gewenste hoeveelheid Pluvicto-radioactiviteit is geleverd, stopt u de peristaltische pomp en verandert u vervolgens de positie van de 3-wegkraan zodanig dat de peristaltische pomp rechtstreeks in verbinding staat met de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie. Start de peristaltische pomp opnieuw op en infundeer een intraveneuze spoeling van ≥ 10 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie via de intraveneuze katheter bij de patiënt.

Kwaliteitscontrole

De oplossing moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd op beschadiging en contaminatie, en alleen heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt. De visuele inspectie van de oplossing dient te worden uitgevoerd onder een afscherming voor bescherming tegen stralingseffecten. De injectieflacon mag niet geopend worden.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als op enig moment tijdens de bereiding ervan de loodcontainer of de injectieflacon beschadigd raken.

Vóór de toediening moet de hoeveelheid straling in de injectieflacon worden gemeten met een geschikt kalibratiesysteem voor radioactiviteit om te bevestigen dat de werkelijke toe te dienen hoeveelheid radioactiviteit hetzelfde is als de geplande hoeveelheid op het tijdstip van de toediening.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.