

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 (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat.

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

Physikalische Eigenschaften

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pluvicto wird in Kombination mit Androgen-deprivationstherapie (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 (± 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 auf Seite 2).

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

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen für Pluvicto aufgrund von Nebenwirkungen sind Tabelle 1 auf Seite 2 zu entnehmen. Das Management von schweren oder nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung (Verlängerung des Dosierungsintervalls um 4 Wochen von 6 Wochen auf 10 Wochen), eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung mit Pluvicto erforderlich machen. Wenn eine Therapieverzögerung aufgrund einer Nebenwirkung > 4 Wochen andauert, muss die Behandlung mit Pluvicto abgebrochen werden. Die Dosis von Pluvicto kann einmalig um 20 % vermindert werden; die Dosis sollte nicht wieder erhöht werden. Sollten bei einem Patienten weitere Nebenwirkungen auftreten, die eine zusätzliche Dosisreduktion erfordern würden, muss die

Behandlung mit Pluvicto abgebrochen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Hinweise zur Verabreichung

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

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

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

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

Hinweise zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Tabelle 1 Empfohlene Dosisanpassungen für Pluvicto aufgrund von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Mundtrockenheit	Grad 3	Pluvicto-Dosis um 20 % 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 % reduzieren.
Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie	Grad 2	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist. Management nach Erfordernis. Die Anwendung von Wachstumsfaktoren ist zulässig, sollte aber beendet werden, sobald Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist. Eine Kontrolle des Spiegels blutbildender Komponenten (Eisen, Vitamin B12 und Folsäure) sowie eine Supplementierung werden empfohlen. Transfusionen können nach klinischer Indikation verabreicht werden.
	Grad ≥ 3	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist. Pluvicto-Dosis um 20 % reduzieren.
Nephrotoxizität	Definiert als: • 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: • Bestätigter Anstieg des Serumkreatinins um ≥ 40 % gegenüber dem Ausgangswert und • Bestätigte Abnahme der CLcr um > 40 % gegenüber dem Ausgangswert; berechnet anhand Cockcroft-Gault-Formel mit aktuellem Körpergewicht	Pluvicto aussetzen, bis Besserung oder Rückkehr zum Ausgangszustand erreicht ist. Pluvicto-Dosis um 20 % reduzieren.
	Wiederkehrende Nephrotoxizität (Grad ≥ 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 (*oberer Normwert*).
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.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

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

Mit der Strahlenexposition verbundene Risiken

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

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

nachfolgenden Strahlenschutz im häuslichen Umfeld des Patienten.

Vorbereitung des Patienten

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

Nach der Anwendung

Bevor der Patient entlassen wird, sollte der Facharzt für Nuklearmedizin oder das nuklearmedizinische Fachpersonal dem Patienten die erforderlichen Strahlenschutzvorkehrungen erläutern, um die Strahlenbelas-

tung für andere auf ein Minimum zu begrenzen.

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

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

Myelosuppression

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

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

Nephrotoxizität

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

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

Nieren-/Leberfunktionsstörung

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

Die Exposition (AUC) gegenüber (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat 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)Lutetiumvivotidtetraacetat 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)Lutetiumvivotidtetraacetat 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)Lutetiumvivotidtetraacetat wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um seine Wirkung auf die weibliche Reproduktion und die embryofetale Entwicklung zu beurteilen. Allerdings können alle radioaktiven Arzneimittel, so auch Pluvicto, potenziell eine Schädigung des Fötus verursachen, wenn sie bei Schwangeren angewendet werden.

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Tabelle 2 auf Seite 4) 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

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):

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	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade n (%)	Grade 3 bis 4 ^b n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Sehr häufig	168 (31,8)	68 (12,9)
Thrombozytopenie	Sehr häufig	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenie ^c	Sehr häufig	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymphopenie	Sehr häufig	75 (14,2)	41 (7,8)
Panzytopenie ^d	Häufig	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl	Häufig	44 (8,3)	5 (0,9)
Kopfschmerzen	Häufig	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgeusie ^e	Häufig	37 (7,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen			
Trockenes Auge	Häufig	16 (3,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Drehschwindel	Häufig	11 (2,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Mundtrockenheit ^f	Sehr häufig	208 (39,3)	0 (0,0)
Übelkeit	Sehr häufig	187 (35,3)	7 (1,3)
Obstipation	Sehr häufig	107 (20,2)	6 (1,1)
Erbrechen ^g	Sehr häufig	101 (19,1)	5 (0,9)
Durchfall	Sehr häufig	100 (18,9)	4 (0,8)
Abdominalschmerz ^h	Sehr häufig	59 (11,2)	6 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Harnwegsinfektion ⁱ	Sehr häufig	61 (11,5)	20 (3,8)
Akute Nierenschädigung ^j	Häufig	45 (8,5)	17 (3,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Müdigkeit	Sehr häufig	228 (43,1)	31 (5,9)
Verminderter Appetit	Sehr häufig	112 (21,2)	10 (1,9)
Vermindertes Gewicht	Sehr häufig	57 (10,8)	2 (0,4)
Peripheres Ödem ^k	Häufig	52 (9,8)	2 (0,4)
Fieber	Häufig	36 (6,8)	2 (0,4)

Abkürzung: BSoC, bestmögliche Standardversorgung (*best standard of care*).
^a Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI CTCAE) Version 5.0.
^b Umfasst nur Nebenwirkungen der Grade 3 bis 4, ausgenommen Panzytopenie. Über eine Panzytopenie des Grads 5 (tödlich) wurde bei 2 Patienten berichtet, die Pluvicto plus BSoC erhielten.
^c Leukopenie umfasst Leukopenie und Neutropenie.
^d Panzytopenie umfasst Panzytopenie und Bilytopenie.
^e Dysgeusie umfasst Dysgeusie und Geschmacksstörung.
^f Mundtrockenheit umfasst Mundtrockenheit, Aptyalismus und Halstrockenheit.
^g Erbrechen umfasst Erbrechen und Brechreiz.
^h Abdominalschmerz umfasst Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Unterbauchschmerzen, abdominaler Druckschmerz und gastrointestinale Schmerzen.
ⁱ Harnwegsinfektion umfasst Harnwegsinfektion, Zystitis und bakterielle Zystitis.
^j Akute Nierenschädigung umfasst erhöhtes Kreatinin im Blut, akute Nierenschädigung, Nierenversagen und erhöhten Blut-Harnstoff.
^k Peripheres Ödem umfasst peripheres Ödem, Flüssigkeitsretention und Überwässerung.

Anämie (31,8%/12,9%) versus (13,2%/4,9%); Thrombozytopenie (17,2%/7,9%) versus (4,4%/1,0%); Leukopenie (12,5%/2,5%) versus (2,0%/0,5%); Lymphopenie (14,2%/7,8%) versus (3,9%/0,5%); Neutropenie (8,5%/3,4%) versus (1,5%/0,5%); Panzytopenie (1,5%/1,1%) versus (0%/0%), darunter zwei tödliche Ereignisse einer Panzytopenie bei Patienten unter Pluvicto plus BSoC; und Bilytopenie (0,2%/0,2%) versus (0%/0%).

Nebenwirkungen im Rahmen einer Myelosuppression, die bei ≥ 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 ≥ 0,5% der Patienten unter Pluvicto plus BSoC zu Behandlungsunterbrechungen/Dosisreduktionen führten, umfassten: An-

ämie (5,1%/1,3%), Thrombozytopenie (3,6%/1,9%), Leukopenie (1,5%/0,6%) und Neutropenie (0,8%/0,6%).

Nephrotoxizität

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

Renale Nebenwirkungen, die bei ≥ 0,2% der Patienten unter Pluvicto plus BSoC zum dauerhaften Absetzen führten, umfassten: Kreatinin im Blut erhöht (0,2%). Renale Nebenwirkungen, die bei ≥ 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 BSoC 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Nicht-markiertes 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. Achthundertunddreißig (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 \geq 1 cm, Lymphknoten \geq 2,5 cm, Knochen [Weichteilkomponente] \geq 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 Wirksamkeitseindpunkte 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 Wirksamkeitseindpunkten gehörten die Gesamtansprechrate (ORR, *overall response rate*) entsprechende 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 (\pm 4 Ta-

ge) nach der ersten Dosis, danach alle 12 Wochen (\pm 4 Tage).

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

Die Wirksamkeitsergebnisse der VISION-Studie sind in Tabelle 3 auf Seite 6 sowie in den Abbildungen 1 und 2 auf Seite 7 dargestellt. Die finalen Analysen des OS und rPFS waren ereignisgesteuert und wurden durchgeführt, nachdem 530 Todesfälle bzw. 347 Ereignisse aufgetreten waren.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Pluvicto wird intravenös verabreicht und ist sofort und vollständig bioverfügbar.

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

Verteilung

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

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse in VISION

Wirksamkeitsparameter	Pluvicto plus BSoC	BSoC
Alternative primäre Wirksamkeitseindpunkte		
Gesamtüberleben (OS)^a	N = 551	N = 280
Todesfälle, n (%)	343 (62,3 %)	187 (66,8 %)
Median, Monate (95%-KI) ^b	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)
Hazard Ratio (95%-KI) ^c	0,62 (0,52; 0,74)	
P-Wert ^d	< 0,001	
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)^{e,f}	N = 385	N = 196
Ereignisse (Progression oder Tod), n (%)	254 (66,0 %)	93 (47,4 %)
Radiographische Progressionen, n (%)	171 (44,4 %)	59 (30,1 %)
Todesfälle, n (%)	83 (21,6 %)	34 (17,3 %)
Median, Monate (99,2%-KI) ^b	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)
Hazard Ratio (99,2%-KI) ^c	0,40 (0,29; 0,57)	
P-Wert ^d	< 0,001	
Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (SSE)^f	N = 385	N = 196
Ereignisse (SSE oder Tod), n (%)	256 (66,5 %)	137 (69,9 %)
SSE, n (%)	60 (15,6 %)	34 (17,3 %)
Todesfälle, n (%)	196 (50,9 %)	103 (52,6 %)
Median, Monate (95%-KI) ^b	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)
Hazard Ratio (95%-KI) ^c	0,50 (0,40; 0,62)	
P-Wert ^g	< 0,001	
Bestes Gesamtansprechen (BOR)		
Patienten mit beurteilbarer Erkrankung zu Studienbeginn	N = 319	N = 120
Komplettes Ansprechen (CR), n (%)	18 (5,6 %)	0 (0 %)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	77 (24,1 %)	2 (1,7 %)
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 Zensurierung von Patienten mit ≥ 2 konsekutiven fehlenden Tumorbeurteilungen unmittelbar vor der Progression oder dem Tod. Die Ergebnisse zum rPFS fielen mit und ohne Zensurierung wegen fehlender Beurteilungen übereinstimmend aus.
- ^f Analysiert auf ITT-Basis bei allen Patienten, die am oder nach dem 05. März 2019 randomisiert wurden, als Maßnahmen zur Verringerung des vorzeitigen Ausscheidens aus dem BSoC-Arm implementiert wurden.
- ^g Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test.
- ^h Gemäß BICR nach RECIST V1.1.
- ⁱ ORR: CR+PR. Bestätigtes Ansprechen bei CR und PR.
- ^j Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Wald-Chi-Quadrat-Test.
- ^k Die mediane DOR im Behandlungsarm mit BSoC allein war nicht verlässlich, da nur einer der beiden Patienten mit Ansprechen eine radiologische Progression nach RECIST V1.1 erlitt oder verstarb.

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

Aufnahme in Organe

Die Bioverteilung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan zeigt eine primäre Aufnahme in die Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Nieren,

Harnblasenwand, Leber, in den Dünndarm und in den Dickdarm (links- und rechtsseitiges Kolon).

Elimination

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

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan wird vorwiegend renal ausgeschieden.

Halbwertszeit

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

Biotransformation

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

In-vitro-Untersuchung des Wechselwirkungspotenzials

CYP450-Enzyme

Vipivotidtraxetan 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

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

Besondere Patientengruppen

Auswirkungen von Alter und Körpergewicht

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

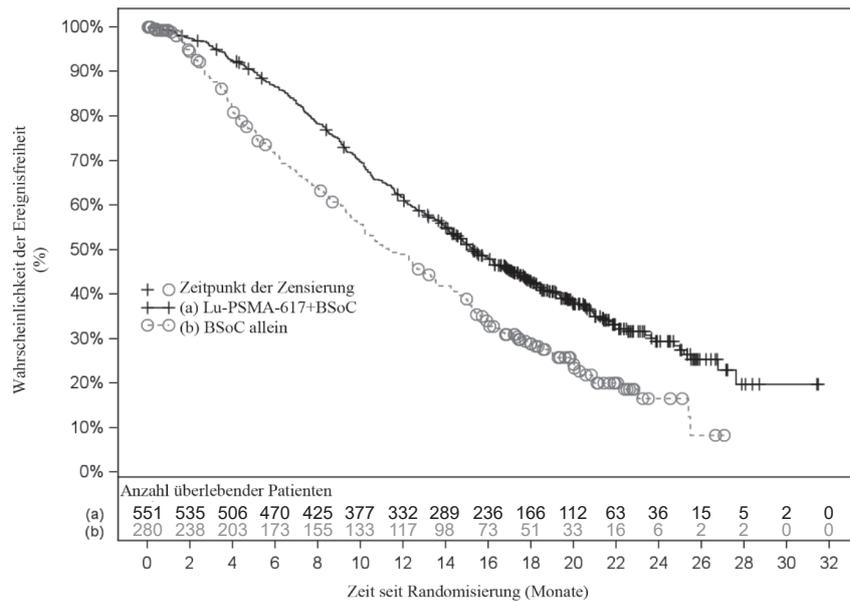
Nierenfunktionsstörungen

Die Exposition (AUC) gegenüber (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan 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 ein höheres Toxizitätsrisiko ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit mittelgradiger bis hochgradiger Nierenfunktionsstörung mit einem CL_{Cr}-Ausgangswert < 50 ml/min oder terminaler Nierenerkrankung vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

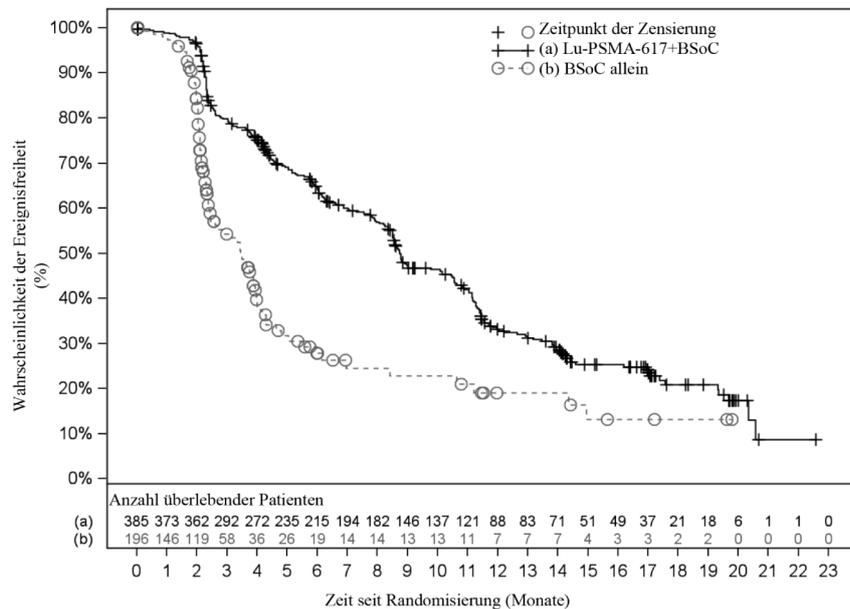
In Studien zur Sicherheitspharmakologie oder zur Toxizität bei einmaliger Gabe, in denen bei Ratten und Minischweinen eine nicht-radioaktive Formulierung mit nicht-

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.

markiertem Vipivoditetraxetan und (¹⁷⁵Lu)Lutetiumvipivoditetraxetan appliziert wurde, sowie in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten, denen nicht-markiertes Vipivoditetraxetan verabreicht wurde, waren keine toxikologischen Wirkungen zu beobachten.

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine Studien mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivoditetraxetan 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 (Bleibabschirmung).

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 Umverehrtheit 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 Strahlenschutzverord-

nungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1703/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

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)Lutetiumvivotid-tetraxetan 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.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

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

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Durchstechflaschen

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

Hinweise zur Zubereitung

- Verwenden Sie bei der Handhabung und Verabreichung von Pluvicto aseptische Techniken und Abschirmungen gegen Strahlung; gegebenenfalls kann eine Zange verwendet werden, um die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten.
- Prüfen Sie die Durchstechflasche vor der Verabreichung hinter einer Schutzabschirmung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Sind Partikel und/oder Verfärbungen zu erkennen, werfen Sie die Durchstechflasche.

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

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

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

^b Abgeleitet gemäß ICRP Publikation 103

- Injizieren Sie die Pluvicto-Lösung nicht direkt in eine andere Lösung zur intravenösen Anwendung.
- Bestätigen Sie die an den Patienten abgegebene Menge an Radioaktivität vor und nach der Verabreichung von Pluvicto mit einem entsprechend kalibrierten Dosiskalibrator.

Intravenöse Verabreichungsmethoden

Hinweise zur Spritzenmethode (mit oder ohne Spritzenpumpe)

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

Hinweise zur Schwerkraftmethode (mit oder ohne Infusionspumpe)

- Führen Sie eine 2,5 cm lange 20-Gauge-Nadel (kurze Nadel) in die Durchstechflasche mit Pluvicto ein und schließen Sie sie über einen Katheter an 500 ml sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) an (diese dient dem Transport der Pluvicto-Lösung während der Infusion). Stellen Sie sicher, dass die kurze Nadel die Pluvicto-Lösung in der Durchstechflasche nicht berührt, und schließen Sie die kurze Nadel nicht direkt an den Patienten an. Achten Sie darauf, dass die sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) vor Beginn der Pluvicto-Infusion nicht in die Durchstechflasche mit Pluvicto fließt, und injizieren Sie die Pluvicto-Lösung nicht direkt in die sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %).
- Führen Sie eine zweite Nadel mit 9 cm Länge und 18 Gauge (lange Nadel) in die Durchstechflasche mit Pluvicto ein und achten Sie darauf, dass die lange Nadel während der gesamten Infusion den Boden der Durchstechflasche mit Pluvicto berührt und dort fixiert ist. Schließen Sie die lange Nadel über einen Venenkatheter, der mit steriler 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) vorgefüllt ist und ausschließlich für die Infusion von Pluvicto bei diesem Patienten verwendet wird, an den Patienten an.
- Verwenden Sie eine Klemme oder eine Infusionspumpe, um den Fluss der sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) durch die kurze Nadel in die Durchstechflasche mit Pluvicto zu regulieren. Die sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) gelangt über die kurze Nadel in die Durchstechflasche. Dadurch

wird die Pluvicto-Lösung innerhalb von ca. 30 Minuten über den an die lange Nadel angeschlossenen Venenkatheter aus der Durchstechflasche zum Patienten befördert.

- Achten Sie darauf, dass der Lösungsspiegel in der Durchstechflasche mit Pluvicto während der Infusion konstant bleibt.
- Trennen Sie die Durchstechflasche von der Leitung mit der langen Nadel und klemmen Sie die Natriumchloridleitung ab, sobald der Gehalt an Radioaktivität seit mindestens fünf Minuten stabil ist.
- Im Anschluss an die Infusion nehmen Sie eine intravenöse Spülung mit ≥ 10 ml einer sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) über den Venenkatheter des Patienten vor.

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

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

9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) über den Venenkatheter des Patienten.

Qualitätskontrolle

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

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

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

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

13. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

14. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService

Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

15. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 14) angefordert oder von der Website www.novartis.de/pluvicto-rm heruntergeladen werden.



 NOVARTIS