

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Postup, jak hlásit nežádoucí účinky, naleznete v bodě 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pylclari 1 000 MBq/ml injekční roztok
Pylclari 1 500 MBq/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Injekční roztok Pylclari 1 000 MBq/ml

Jeden mililitr roztoku obsahuje ke dni a času kalibrace 1 000 MBq piflufolastatu-(¹⁸F).

Celková aktivita na injekční lahvičku se v den a čas kalibrace pohybuje od 500 MBq do 10 000 MBq.

Injekční roztok Pylclari 1 500 MBq/ml

Jeden mililitr roztoku obsahuje ke dni a času kalibrace 1 500 MBq piflufolastatu-(¹⁸F).

Celková aktivita na injekční lahvičku se v den a čas kalibrace pohybuje od 750 MBq do 15 000 MBq.

Fluor (¹⁸F) se rozpadá na stabilní kyslík (¹⁸O) s poločasem rozpadu 110 minut vyzařováním pozitronové radiace o maximální energii 634 keV, po které následuje fotonová anihilační radiace o síle 511 keV.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden mililitr roztoku obsahuje maximálně 3,5 mg sodíku a 90 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok s pH v rozmezí 4,5 až 7,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Pylclari je indikován k detekci lézí pozitivních na prostatický specifický membránový antigen (PSMA) pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) u dospělých s karcinomem prostaty (PCa) v následujících klinických podmínkách:

- Primární staging pacientů s vysoce rizikovým PCa před počáteční kurativní terapií,
- K lokalizaci recidivy PCa u pacientů s podezřením na recidivu na základě zvýšení sérových hladin prostatického specifického antigenu (PSA) po primární léčbě s léčebným záměrem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k použití pouze v určených zdravotnických zařízeních nukleární medicíny a měl by s ním manipulovat pouze oprávněný personál.

Dávkování

Průměrná doporučená aktivita piflufolastatu-(¹⁸F) je 4 MBq/kg tělesné hmotnosti a může se pohybovat od 3 do 5 MBq/kg tělesné hmotnosti v závislosti na PET vybavení a použitém režimu akvizice. Minimální aktivita by neměla klesnout pod 190 MBq a maximální aktivita by neměla přesáhnout 360 MBq.

Porucha funkce jater / Porucha funkce ledvin

Piflufolastat-(¹⁸F) byl studován pouze u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin. Je třeba pečlivě zvážit podávanou aktivitu, protože u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je možná zvýšená radiační expozice.

Piflufolastat-(¹⁸F) nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití piflufolastatu -(¹⁸F) u pediatrické populace.

Způsob podání

Podává se jednorázovou intravenózní injekcí.

Pylclari se dodává ve vícedávkové injekční lahvičce. Minimální objem je 0,5 ml roztoku na lahvičku. Objem podávaného roztoku se může pohybovat od 0,2 ml do 10 ml.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Pokyny před podáním najdete v bodě 6.6.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Požizování snímků

Doporučuje se umístit pacienta na záda s rukama nad hlavou. Nízkodávkové CT vyšetření bez kontrastu se provádí od vrcholu lebky po polovinu stehna pro korekci útlumu a anatomickou korelaci. Získání snímků pomocí PET se provádí od poloviny stehna po vrchol lebky, se začátkem 90 až 120 minut od podání injekce s indikační látkou. Musí zahrnovat dolní končetiny, pokud je známo onemocnění nebo existuje podezření na onemocnění. Doba pořízení snímků je 12 až 40 minut v závislosti na typu PET kamer, počtu poloh na lůžku (typicky 6 až 8) a době pořízení snímku na jednu polohu na lůžku (obvykle 2 až 5 minut). Pokud akvizice vede k neurčitým nálezům a za předpokladu, že zůstává dostatečná aktivita pro adekvátní statistiku výpočtu, lze provést i pozdní akvizici, čímž se sníží aktivita na pozadí.

Příprava pacienta viz bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce

Pokud se objeví hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce, musí být podávání léčivého přípravku okamžitě přerušeno a v případě potřeby zahájena intravenózní léčba. Aby bylo možné v naléhavých případech okamžitě jednat, musí být okamžitě k dispozici nezbytné léčivé přípravky a vybavení, jako je endotracheální trubice a ventilátor.

Individuální zdůvodnění přínosu/rizika

U každého pacienta musí být radiační expozice ospravedlnitelná pravděpodobným přínosem. Podávaná aktivita by měla být v každém případě tak nízká, jak je rozumně dosažitelné, aby bylo možné získat požadované diagnostické informace.

Porucha funkce ledvin

U těchto pacientů je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik, protože je možná zvýšená radiační zátěž.

Pediatrická populace

Informace o použití u pediatrické populace najdete v bodě 4.2.

Příprava pacienta

Pacient by měl být před zahájením vyšetření dobře hydratován a přímo před vyšetřením požádán, aby se vymočil, aby se snížila aktivita močového měchýře, a stejně tak požádán o co nejčastější močení během prvních hodin po vyšetření, aby se omezil vliv radiace.

Ke zlepšení interpretace výsledků PET/CT piflufolastatu-(¹⁸F) lze podat diuretikum, u kterého se očekává, že bude působit během doby příjmu, protože vede k menší depozici aktivity v močovodech a močovém měchýři.

Po provedení postupu

Během prvních 12 hodin po injekci by měl být omezen úzký kontakt s kojenci a těhotnými ženami.

Interpretace snímků s piflufolastatem-(¹⁸F).

Doporučenou metodou pro interpretaci PET snímků pomocí PET/CT piflufolastatu-(¹⁸F) je vizuální interpretace.

Léze by měly být považovány za podezřelé, pokud je příjem větší než fyziologický v této tkáni nebo větší než sousední pozadí, pokud se neočekává fyziologický příjem.

Piflufolastat-(¹⁸F) se hromadí v normální tkáni, kde je hustota PSMA vysoká, včetně slzných žláz, slinných žláz, jater, sleziny a ledvin. Normální orgány vykazují významnou variabilitu v příjmu piflufolastatu-(¹⁸F); avšak dopad nádorové zátěže na normální příjem je minimální a je nepravděpodobné, že by byl klinicky významný. Expresi PSMA lze nalézt především u rakoviny prostaty, ale lze ji pozorovat i u jiných novotvarů (např. karcinom ledviny, hepatokarcinom, rakovina prsu, rakovina plic a další malignity) nebo nezhoubných onemocnění (např. hemangiom, ganglia, protože může napodobovat lymfatické uzliny, benigní kostní onemocnění, jako je Pagetova nemoc nebo plicní sarkoidózu/granulomatózu).

Snímky by měly interpretovat pouze osoby vyškolené v interpretaci PET snímků při použití piplufolastatu-(¹⁸F).

Doporučuje se ověřit klinickou korelaci, což může zahrnovat histopatologické vyšetření místa podezření na karcinom prostaty. Negativní snímek nevylučuje přítomnost karcinomu prostaty a pozitivní snímek nepotvrzuje přítomnost karcinomu prostaty.

Piplufolastat-(¹⁸F) nebyl studován z hlediska detekce vzdálených metastáz v primárním stagingu.

Zdá se, že účinnost piplufolastatu-(¹⁸F) pro zobrazování pacientů s biochemickým průkazem recidivy karcinomu prostaty je ovlivněna hladinami PSA v séru (viz oddíl 5.1). Účinnost piplufolastatu-(¹⁸F) pro zobrazení metastatických pánevních lymfatických uzlin před počáteční definitivní terapií se zdá být ovlivněna rizikovými faktory, jako je Gleasonovo skóre.

Metastázy v malých lymfatických uzlinách nebo jakákoli léze pod prostorovým rozlišením PET (= 5 mm), mohou být při pod zobrazením PET/CT s použitím piplufolastatu-(¹⁸F) přehlédnuty.

Dosud neexistují žádná výsledná data, která by podpořila následnou léčbu pacientů na základě PSMA-PET v primárním stagingu. Léčba by se proto neměla měnit pouze na základě nálezů PET/CT piplufolastatu-(¹⁸F).

Zvláštní varování

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku, což odpovídá 0,2 % maximální denní dávky pro dospělého doporučené WHO, která činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje až 900 mg alkoholu (ethanolu) v jedné podávané dávce, což odpovídá 90 mg na ml. Množství v jedné injekční lahvičce (10 ml) tohoto léčivého přípravku je srovnatelné nebo nižší než v 23 ml piva nebo 11 ml vína.

Malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nebude mít žádný zaznamenaný účinek.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Androgenní deprivace (ADT) a další terapie zaměřené na androgenní dráhu, jako jsou antagonisté androgenních receptorů, mohou vést ke změnám v příjmu piplufolastatu-(¹⁸F) u rakoviny prostaty. Účinek těchto terapií na výkon PET s použitím piplufolastatu-(¹⁸F) nebyl stanoven.

Nezdá se, že by chronická léčba diuretiky interferovala s piplufolastatem-(¹⁸F) v případě interpretace snímků.

4.6 Plodnost, těhotenství a kojení

Těhotenství

Piplufolastat-(¹⁸F) není určen k použití u žen.

Kojení

Piplufolastat-(¹⁸F) není určen k použití u žen.

Plodnost

Nebyly provedeny žádné studie týkající se plodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pylclari nemá žádný vliv nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil vychází z údajů z podání přípravku 797 pacientům ve třech klinických studiích a ze spontánních hlášení. Během klinických studií každý pacient obdržel jednu dávku s mediánem podané aktivity 330 MBq.

Nežádoucí účinky byly hlášeny během klinického vývoje a jsou uvedeny níže podle tříd systémů tělesných orgánů MedDRA.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované u piflufolastatu-^(18F)

Třída systémů tělesných orgánů podle MedDRA	Nežádoucí reakce	Četnost
Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Dehydratace	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Dezorientace	Méně časté
Poruchy nervového systému	Synkopa	Není známo*
	Dysgeuzie	Časté
	Bolest hlavy	
	Točení hlavy	Méně časté
	Hyperestézie	
	Migréna	
Oční poruchy	Porucha zorného pole	Méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	Závrať	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Není známo*
	Zvracení	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Suchá kůže	Méně časté
	Vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie	Méně časté
	Svalová slabost	
	Bolest v končetinách	
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Méně časté
	Diskomfort v oblasti hrudníku	Méně časté
	Vyrážka v místě aplikace	
	Nestandardní pocity	
	Bolest v místě aplikace	

*Nežádoucí účinky odvozené ze spontánních hlášení s neznámou četností.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Celkem 108 nežádoucích účinků vzniklých při léčbě (TEAE) bylo hlášeno u 69 (8,6 %) pacientů, přičemž nejčastější byly bolesti hlavy (1,4 %), dysgeuzie (1,0 %) a únava (0,5 %). Byly hlášeny tři závažné nežádoucí příhody související s lékem (přecitlivělost, bolest hlavy a parestézie), všechny prodělal jeden pacient, přičemž u tohoto pacienta, který měl významnou anamnézu alergických reakcí, byla pouze přecitlivělost hodnocena jako související s lékem. Všechny tři závažné nežádoucí příhody související s lékem byly vyřešeny.

Expozice ionizujícímu záření je spojena s indukci rakoviny a potenciálem rozvoje dědičných vad.

Protože efektivní dávka je 4,2 mSv při maximální doporučené aktivitě 360 MBq u pacienta o hmotnosti 70 kg, výskyt těchto nežádoucích účinků se očekává pouze s malou pravděpodobností.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí reakce prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Maximální množství injekce piplufolastatu-^(18F), které lze bezpečně podat lidem, nebylo stanoveno.

V případě předávkování zářením by měla být absorbovaná dávka u pacienta snížena tam, kde je to možné, zvýšením eliminace radionuklidu z těla nucenou diurézou a častým vyprazdňováním močového měchýře. Mohlo by být užitečné odhadnout efektivní dávku, která byla aplikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diagnostická radiofarmaka, jiná diagnostická radiofarmaka pro detekci nádorů, ATC kód: V09IX16.

Mechanismus účinku

Prostatický specifický membránový antigen (PSMA) je transmembránový glykoprotein primárně exprimovaný v normálním lidském epitelu prostaty v nízkých hladinách, který ovšem může být nadměrně exprimován maligními tkáněmi, zejména rakovinnými buňkami prostaty, včetně metastatického onemocnění. Fluor (^{18F}) je radionuklid vyzařující β⁺ záření, které umožňuje provést pozitronovou emisní tomografii. Piplufolastat-^(18F) je selektivní nízkomolekulární inhibitor PSMA druhé generace značený fluorem-18. Na základě intenzity signálů indikují snímky PET získané s použitím piplufolastatu-^(18F) přítomnost tkání exprimujících PSMA.

Farmakodynamické účinky

V chemických koncentracích používaných pro diagnostická vyšetření se nezdá, že by tento léčivý přípravek vykazoval nějakou farmakodynamickou aktivitu.

Klinická účinnost

Bezpečnost a účinnost piplufolastatu-(¹⁸F) byla hodnocena ve třech prospektivních, otevřených, multicentrických klinických studiích u mužů s rakovinou prostaty: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) a PYTHON (číslo EudraCT 2020-000121-37).

OSPREY, kohorta A zahrnovala kohortu 268 mužů s vysoce rizikovým, biopsií prokázaným karcinomem prostaty, kteří byli považováni za kandidáty na radikální prostatektomii a disekci pánevních lymfatických uzlin. Každému pacientovi bylo provedeno jedno vyšetření PET/CT s použitím piplufolastatu-(¹⁸F) od poloviny stehna po vrchol lebky. Tři centrální nezávislé osoby interpretující výsledky, které neznaly žádné klinické informace, interpretovaly každý snímek PET z hlediska přítomnosti abnormálního příjmu u pánevních lymfatických uzlin ve více podoblastech, včetně společných iliakálních lymfatických uzlin. Primárními cílovými parametry byla specifita a senzitivita PET/CT piplufolastatu-(¹⁸F) proti histopatologii v pánevních lymfatických uzlinách. Sekundárními cílovými parametry byly pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV) piplufolastatu-(¹⁸F) PET/CT k predikci přítomnosti nebo nepřítomnosti rakoviny prostaty v prostatě a lymfatických uzlinách v kohortě A.

Celkem 252 pacientů (94 %) podstoupilo prostatektomii a disekci pánevních lymfatických uzlin a bylo u nich dostatečné množství histopatologických dat pro hodnocení pánevních lymfatických uzlin. Chirurgické vzorky byly rozděleny do tří oblastí: levá hemipelvis, pravá hemipelvis a další. U každého pacienta byly porovnány výsledky PET/CT s použitím piplufolastatu-(¹⁸F) a výsledky z histopatologie získané z disekovaných pánevních lymfatických uzlin podle chirurgické oblasti. Výsledky z PET/CT v místech, která nebyla disekována, byly z analýzy vyloučeny. U 252 hodnotitelných pacientů byl průměrný věk 64 let (rozmezí 46 až 84 let). Střední hodnota PSA v séru byla 9,3 ng/ml. Celkové Gleasonovo skóre bylo 7 pro 19 %, 8 pro 46 % a 9 pro 34 % pacientů, přičemž zbytek pacientů měl Gleasonovo skóre 6 nebo 10.

Předdefinované prahové hodnoty pro koprimární cílové parametry byly 40 % pro citlivost a 80 % pro specifičnost. Citlivost nedosáhla statistické významnosti min. u 2 ze 3 nezávislých hodnotitelů snímání, proto byla považována za neúspěšnou studii.

Tabulka 2 ukazuje výkon PET/CT s použitím piplufolastatu-(¹⁸F) podle interpretující osoby při srovnání histopatologie pánevních lymfatických uzlin jako standardu pravdivosti, na úrovni pacienta se shodou oblastí (jedna skutečně pozitivní oblast definuje skutečně pozitivního pacienta). Přibližně 24 % hodnocených pacientů mělo na základě histopatologie metastázy v pánevních lymfatických uzlinách (95 % interval spolehlivosti: 19 %, 29 %).

Tabulka 2: Hodnocení výkonu piplufolastatu-(¹⁸F) PET/CT pro detekci metastáz v pánevních lymfatických uzlinách v OSPREY kohortě A (n=252) pomocí analýzy na úrovni pacienta a regionu.

	Interpretující osoba 1	Interpretující osoba 2	Interpretující osoba 3
Skutečně pozitivní	23	17	23
Falešně pozitivní	7	4	9
Falešně negativní	36	43	37
Skutečně negativní	186	188	183
Citlivost, % (95% CI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Specifičnost, % (95% CI)	96 (94;99)	98 (95;99)	95 (92;98)
PPV, % (95% CI)	77 (62;92)	81 (59;93)	72 (56;87)
NPV, % (95% CI)	84 (79;89)	81 (76;86)	83 (78;88)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti, PPV = pozitivní prediktivní hodnota, NPV = negativní prediktivní hodnota

U primárního stagingu (OSPREY kohorta A) bylo dosaženo vysoké shody mezi interpretujícími osobami pro metastázy pánevních lymfatických uzlin (92,5%) s Fleissovou kapa statistikou 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85).

V explorativních analýzách byly numerické trendy směrem k pravdivějším pozitivním výsledkům mezi pacienty s celkovým Gleasonovým skóre 8 nebo vyšším a mezi pacienty se stádiem tumoru T2c nebo vyšším ve srovnání s pacienty s nižším Gleasonovým skóre nebo stádiem tumoru.

Srovnání diagnostického výkonu piflufolastatu-^(18F) u PET/CT s výchozím konvenčním snímáním (CI) u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty z Ospreyovy kohorty A bylo provedeno jako post-hoc studie. Piflufolastat-^(18F) PET/CT prokázal 3krát vyšší PPV než konvenční zobrazení (medián 86,7% ve srovnání s 28,3%, v tomto pořadí) i přes podobnou citlivost (medián 40,3% pro piflufolastat-^(18F) PET/CT a 42,6% pro konvenční snímání). Průměrná specifická piflufolastatu-^(18F) PET/CT byla 97,9% a 65,1% pro CI a průměrná NPV 83,2% ve srovnání s 78,8%.

Studie CONDOR zahrnovala 208 pacientů s biochemickým důkazem podezření na recidivující karcinom prostaty po počáteční léčbě (radikální prostatektomie u 85% pacientů). Střední hodnota PSA v séru byla 0,82 ng/ml. Všichni zahrnutí pacienti měli negativní nebo nejednoznačné hodnocení konvenčního zobrazování rakoviny prostaty (u většiny pacientů CT nebo MRI) během 60 dnů před podáním piflufolastatu-^(18F). Všichni pacienti podstoupili jedno vyšetření PET/CT od poloviny stehna po vrchol lebky s volitelným pořízením snímků dolních končetin. Tři nezávislé centrální interpretující osoby, které neznaly klinické informace, hodnotily každé vyšetření PET/CT z hlediska přítomnosti a lokalizace pozitivních lézí. Lokalizace každé léze byla kategorizována do 5 oblastí (prostata / lůžko prostaty, pánevní lymfatické uzliny, ostatní lymfatické uzliny, měkká tkáň, kost). Primárním cílovým parametrem byla míra správné lokalizace (CLR) na úrovni pacienta, definovaná jako procento pacientů, u kterých existovala shoda jedna ku jedné mezi lokalizací alespoň jedné léze identifikované na snímcích PET/CT piflufolastatu-^(18F) a pomocí CSOT (composite standard of truth). Pokud byla spodní hranice 95% CI >0,2 (CLR 20%) pro min. 2 ze 3 nezávislých hodnotitelů snímání, pak byla analýza primárního cíle považována za úspěšnou. Sekundárním cílovým parametrem byl vliv na léčbu pacientů (IMP) definovaný jako procento pacientů, u nichž došlo ke změně zamýšleného plánu léčby karcinomu prostaty kvůli PET/CT piflufolastatu-^(18F), jak bylo měřeno, srovnáním s dotazníky o zamýšlené léčbě vyplněných před a po snímcích PET/CT piflufolastatu-^(18F).

V závislosti na interpretující osobě mělo celkem 123 až 137 pacientů (59% až 66%) alespoň jednu lézi, která byla identifikována jako pozitivní na základě vyšetření PET s použitím piflufolastatu-^(18F) (Tabulka 3). Nejčastěji pozorovanou oblastí s pozitivním nálezem na PET byly pánevní lymfatické uzliny (40% až 42% všech oblastí pozitivních na PET) a nejméně častou oblastí byly měkké tkáně (6% až 7%).

V závislosti na interpretující osobě mělo 99 až 104 pacientů s oblastí pozitivní na PET s použitím piflufolastatu-^(18F) lokaci odpovídající informacím kombinovaného referenčního standardu, které se skládaly z histopatologie, snímků (CT, MRI, ultrazvuk, PET s použitím fluciklovinu (^{18F}), PET s použitím cholinu, popř. snímkování kostí) získaných do 60 dnů od vyšetření PET/CT, případně odpověď hladiny PSA v séru na cílenou radioterapii. Tabulka 3 ukazuje výsledky výkonu PET/CT s použitím piflufolastatu-^(18F) na úrovni pacienta podle interpretující osoby, včetně pozitivní prediktivní hodnoty odpovídající lokalizaci, známé také jako správný lokalizační poměr (CLR). Pacient byl považován za skutečně pozitivního, pokud měl alespoň jednu shodnou oblast pozitivní na základě PET/CT vyšetření s použitím piflufolastatu-^(18F) i kombinovaného referenčního standardu.

Tabulka 3. Výkon PET/CT s použitím piflufolastatu-(¹⁸F) na úrovni pacienta ve studii CONDOR (n=208)

	Interpretující osoba 1	Interpretující osoba 2	Interpretující osoba 3
PET-negativní	71	84	85
PET-pozitivní	137	124	123
Skutečně pozitivní	89	87	84
Falešně pozitivní	15	13	15
Nehodnotitelné (PET-pozitivní bez referenčního standardu)	33	24	24
CLR % (95 % CI)	86 (79;92)	87 (80;94)	85 (78;92)

Zkratky: CLR = pozitivní prediktivní hodnota odpovídající umístění, CI = interval spolehlivosti

Tabulka 4 ukazuje výsledky PET/CT s použitím piflufolastatu-(¹⁸F) na úrovni pacienta z většiny interpretací stratifikovaných podle hladiny PSA v séru. Procento positivity u vyšetření PET bylo vypočteno jako podíl pacientů s pozitivním PET/CT ze všech vyšetřených pacientů. Pravděpodobnost, že pacient bude mít alespoň jednu lézi pozitivní při vyšetření PET s použitím piflufolastatu-(¹⁸F) se obecně zvyšuje s vyšší hladinou PSA v séru.

Tabulka 4: Výsledky PET s použitím piflufolastatu-(¹⁸F) na úrovni pacienta a procento positivity PET* stratifikované podle hladiny PSA v séru ve studii CONDOR s použitím většiny výsledků mezi třemi interpretujícími osobami (n=199)**

PSA (ng/ml)	PET-pozitivní pacienti				PET-negativní pacienti	Procento PET positivity (95% CI)*
	Celkem	TP	FP	Nehodnotitelné (bez referenčního standardu)		
<0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 a <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 a <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Celkem	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Procento positivity na PET = PET-pozitivní pacienti / celkový počet vyšetřených pacientů. PET-pozitivní pacienti zahrnují skutečně pozitivní a falešně pozitivní pacienty a také ty, kteří neměli referenční standardní informace.

** Šest pacientů bylo z této tabulky vyloučeno kvůli nedostatečně výchozí hladině PSA a tři pacienti byli vyloučeni z této tabulky kvůli absenci většinového výsledku mezi třemi interpretujícími osobami.

Zkratky: TP = skutečně pozitivní, FP = falešně pozitivní, CI = interval spolehlivosti

U 207 pacientů s dotazníky lékařské péče vyplněnými ošetřujícími lékaři při snímcích před a po PSMA došlo u 64% (131/207) pacientů ke změně zamýšlené léčby po PET/CT piflufolastatu-(¹⁸F). Z pacientů, u nichž došlo ke změně klinického plánu, bylo 79% (103/131) způsobeno pozitivními nálezy PSMA v PET/CT a 21% (28/131) bylo způsobeno negativními snímky. Nejčastější změna byla ze záchranné lokální terapie na systémovou (58 pacientů), z pozorování na zahájení terapie (49 pacientů), z nekurativní systémové terapie na záchrannou lokální terapii (43 pacientů) a z plánované léčby na pozorování (žádná léčba) (9 pacientů).

PYTHON byla randomizovaná, otevřená, zkřížená studie se dvěma léčebnými postupy. Do studie bylo zařazeno 217 pacientů mužského pohlaví s první biochemickou recidivou karcinomu prostaty, kteří podstoupili definitivní terapii (radikální prostatektomie (RP) ± rozšířená disekce lymfatických uzlin (eLND) u 73,2% pacientů, EBRT nebo brachyterapie u 26,8% pacientů). Primárním cílovým parametrem byla míra detekce (DR) definovaná jako počet pacientů definovaných jako pozitivní na úrovni pacientů nezávislými interpretujícími osobami z celkového počtu hodnocených pacientů (pro PET/CT piflufolastatu-(¹⁸F) a PET/CT fluorcholinu-(¹⁸F)). Předem byl definován významný rozdíl

12% míry detekce ve prospěch piplufolastatu-(¹⁸F) oproti fluorcholinu-(¹⁸F). Sekundárními cílovými parametry byla citlivost (poměr mezi počtem pacientů definovaných jako pozitivních pro daný region nezávislými interpretujícími osobami a celkovým počtem pacientů hodnocených jako pozitivních pro daný region panelem pravdy), konkordance (poměr mezi počtem regionů definovaných jako pozitivních u PET/CT piplufolastatu-(¹⁸F) PET/CT a PET/CT fluorcholinu-(¹⁸F) + počet oblastí definovaných jako negativních jak u PET/CT piplufolastatu-(¹⁸F), tak u PET/CT fluorcholinu-(¹⁸F) a celkový počet hodnocených regionů) a dopad na léčbu pacientů.

Dvě stě jedna pacientům bylo provedeno jedno vyšetření na PET/CT s použitím piplufolastatu-(¹⁸F) a jedno vyšetření na PET/CT s použitím fluorcholinu-(¹⁸F) od poloviny stehna po vrchol lebky v randomizovaném pořadí. Tři nezávislí centrální hodnotitelé, kteří neznali klinické informace, hodnotili každé vyšetření na PET/CT s použitím piplufolastatu-(¹⁸F) a každé vyšetření na PET/CT s použitím fluorcholinu-(¹⁸F) z hlediska přítomnosti a lokalizace pozitivních lézí. Lokalizace každé léze byla kategorizována do 5 oblastí (prostata / lůžko prostaty, pánevní lymfatické uzliny, ostatní lymfatické uzliny, kost, měkká tkáň). Recidiva byla detekována interpretujícími odborníky bez znalosti údajů u 119 (60,4%) a 82 (41,0%) pacientů vyšetřených PET/CT s použitím piplufolastatu-(¹⁸F) a PET/CT s použitím fluorcholinu-(¹⁸F) v tomto pořadí. Podrobnosti o celkové interpretaci nezávislých interpretujících osob podle úrovně PSA jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Míra detekce PET/CT na pacienta podle hladiny PSA ve studii PYTHON (N=201)

Hladina PSA při první injekci	piplufolastat-(¹⁸ F)	fluorcholin-(¹⁸ F)
PSA <0,2 (n=6)	2 (33,3%)	1 (16,7%)
PSA [0,2 - 0,5] (N=68)	24 (35,3%)	21 (30,9%)
PSA [0,51 - 1] (N=31)	17 (54,8%)	10 (32,3%)
PSA [1,01 - 2] (N=19)	13 (68,4%)	6 (31,6%)
PSA >2 (N=57)	50 (87,7%)	39 (68,4%)

Citlivost na pacienta byla hodnocena u 37 pacientů s využitím standardu pravdy a je uvedena v tabulce 6. Citlivost na pacienta na piplufolastat-(¹⁸F) byla významně vyšší než na fluorcholin-(¹⁸F) (p<0,0001).

Tabulka 6: Citlivost na pacienta (n=37)

PET/CT	piplufolastat-(¹⁸ F)	fluorcholin-(¹⁸ F)
Citlivost (95 % CI)	58,3 % (95 % CI 51,5; 64,9)	40,6 % (95 % CI 34,1; 47,5)

Míra shody mezi PET/CT piplufolastatu-(¹⁸F) a PET/CT fluorcholinu-(¹⁸F) podle zaslepených centrálních interpretujících osob podle oblasti byla pozoruhodně vysoká pro všechny oblasti zájmu, konkrétně lůžko prostaty: 87,3% (81,9; 91,3), pánevní lymfatické uzliny: 73,9% (67,3; 79,5), extrapelvické lymfatické uzliny: 86,5% (81,0; 90,6), kosti: 86,9% (81,5; 91,0) a další orgány: 92,0% (87,3; 95,1).

Pokud jde o lokalizaci recidivy, centrální interpretující osoby dosáhly shody 84,2% s Fleissovou kapa statistikou 0,58 (95% CI: 0,47; 0,70) pro všechny bioptické obrazy v OSPREY kohortě B. V CONDOR kohortě vykazovaly centrální interpretující osoby 76 % shodu při interpretaci pozitivních nebo negativních PET/CT snímků piplufolastatu-(¹⁸F) s Fleissovou kapa statistikou 0,65 (95% CI: 0,58; 0,73), zatímco shoda mezi každou centrální interpretující osobou a lokální interpretující osobou se pohybovala od 83% do 84%. V PYTHON kohortě bylo procento shody mezi interpretujícími osobami 67,8% a odpovídající Fleissova kapa statistika byla 0,55 (95% CI: 0,47; 0,63).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pylcalri u všech podskupin pediatrické populace v diagnostice karcinomu prostaty (pro informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Hladiny v krvi klesají dvoufázovým způsobem. Distribuční poločas je $0,17 \pm 0,04$ hodiny a eliminační poločas je $3,47 \pm 0,49$ hodiny.

Příjem u orgánů

Fyziologická akumulace piflufolastatu- (^{18}F) byla pozorována v ledvinách (16,5% podané aktivity), játrech (9,3%) a plicích (2,9%) během 60 minut po intravenózním podání. Většina ze zbývajících 70% aktivity po 60 minutách se týká zbytku oblasti pozadí těla.

Eliminace

Jedinou radioaktivní složkou detekovanou ve vzorcích plazmy pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) po dobu až do 173 minut od podání injekce byl nezměněný piflufolastat- (^{18}F) . Eliminace probíhá vylučováním močí. Během prvních 8 hodin po injekci je přibližně 50% podané radioaktivity vyloučeno močí.

Biologický poločas

Biologický a efektivní poločas piflufolastatu- (^{18}F) je $3,47 \pm 0,49$ hodin a přibližně 70 minut v tomto pořadí.

Porucha funkce ledvin / porucha funkce jater

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla charakterizována

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Prodloužená studie toxicity po jedné dávce byla provedena na potkanech s neradioaktivním léčivem. U žádného ze zvířat nebyly pozorovány žádné nežádoucí reakce a při nejvyšší testované dávce 0,5 mg/kg nedošlo k žádnému úmrtí. Tato dávka je více než 875krát vyšší než maximální klinická dávka 40 μg /pacient (nebo 0,5714 μg /kg pro referenční tělesnou hmotnost 70 kg); na základě tělesného povrchu je tato dávka přibližně 142krát vyšší, což naznačuje adekvátní bezpečnostní rozpětí.

Žádné další studie nebyly provedeny.

Tento léčivý přípravek není určen k pravidelnému nebo nepřetržitému podávání. Při chemických koncentracích a činnostech používaných pro diagnostická vyšetření se další studie nejeví jako nutné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol

Izotonický roztok chloridu sodného

Natrium-askorbát

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 12.

6.3 Doba použitelnosti

10 hodin od kalibrace.

Datum a čas expirace jsou uvedeny na štítcích.

Po prvním odběru tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Po nařazení uchovávejte po dobu až 4 hodin, aniž byste překročili dobu použitelnosti.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním olověném stínění.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po prvním odběru léčivého přípravku viz bod 6.3.

Uchovávání radiofarmak má být v souladu se státními předpisy o radioaktivních materiálech.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 ml injekční lahvička ze skla třídy I, uzavřená chlorbutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Velikost balení: jedna vícedávková lahvička obsahuje 0,5 ml až 10 ml roztoku, což odpovídá:

- 500 až 10 000 MBq v čase kalibrace Pylclari 1 000 MBq/ml
- 750 až 15 000 MBq v čase kalibrace Pylclari 1 500 MBq/ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s přípravkem

Všeobecné varování

Radiofarmaka mají přijímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby v určených klinických zařízeních. Jejich příjem, uchovávání, použití, přeprava a likvidace podléhají předpisům nebo příslušným licencím příslušné oficiální organizace.

Radiofarmaka mají být připravována způsobem, který splňuje požadavky na radiační bezpečnost a farmaceutickou kvalitu. Je třeba přijmout vhodná aseptická opatření.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento přípravek se podává pomocí flexibilního intravenózního katétru. Podání musí být přísně intravenózní, aby se zabránilo ozáření v důsledku lokální extravazace a také artefaktům při zobrazení. Po bolusovém podání bude následovat propláchnutí 5–10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo plné podání dávky.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Pokud je kdykoli při přípravě tohoto léčivého přípravku narušena integrita injekční lahvičky, nemá být použit.

Postupy podávání mají být prováděny tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace léčivého přípravku a ozáření obsluhy. Je nutné zajistit odpovídající stínění.

Podávání radiofarmak představuje pro ostatní osoby riziko vnějšího ozáření nebo kontaminace v důsledku vylití moči, zvracení apod. Proto je třeba přijmout opatření na ochranu před ozářením v souladu s vnitrostátními předpisy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadový materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CURIUM PET FRANCE
3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne
63 360 Saint-Beauzire – Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1746/001
EU/1/23/1746/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Údaje uvedené níže pocházejí ze sponzorovaných klinických studií.

Předpoklady:

Fluor (^{18}F) se rozpadá na stabilní kyslík (^{18}O) s poločasem rozpadu 110 minut vyzařováním pozitronové radiace o maximální energii 634 keV, po které následuje fotonová anihilační radiace o síle 511 keV.

Piflufolastat- (^{18}F) vykazuje bi-exponenciální chování v krvi s distribučním poločasem $0,17 \pm 0,044$ hodin a eliminačním poločasem $3,47 \pm 0,49$ hodin. Distribuuje se do ledvin (16,5% podané aktivity), jater (9,3%) a plic (2,9%) během 60 minut po intravenózním podání.

Metodologie:

Časově integrovaná aktivita ve zdrojové tkáni byla získána z údajů longitudinálních zobrazovacích technik. Kontury nebo objemy zájmu (VOI) byly typicky vykresleny kolem různých orgánů obsahujících aktivitu, které byly identifikovány na každém snímku v každém časovém bodě. Hodnota S byla získána simulací Monte Carlo. Výpočet absorbovaných dávek byl proveden na softwaru OLINDA/EXM (2005). Výsledná efektivní dávka byla vypočtena podle ICRP 60.

ORGÁN	ABSORBOVANÁ DÁVKA NA JEDNOTKU PODANÉ AKTIVITY (mGy/MBq)
Nadledviny	0,0131
Povrchy kostí	0,0099
Mozek	0,0021
Prsa	0,0058
Stěna žlučníku	0,0141
Gastrointestinální trakt	
Žaludeční stěna	0,0092
Stěna tenkého střeva	0,0089
Stěna horní části tlustého střeva	0,0091
Stěna spodní části tlustého střeva	0,0073
Stěna srdce	0,0171
Ledviny	0,123
Játra	0,037
Plíce	0,0102
Svaly	0,0069
Pankreas	0,0124
Červená kostní dřev	0,0071
Kůže	0,0052
Slezina	0,0271
Varlata	0,0059
Brzlík	0,007
Štítná žláza	0,0062
Stěna močového měchýře	0,0072
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,0116

Efektivní dávka vyplývající z podání maximální doporučené aktivity 360 MBq pro dospělého o hmotnosti 70 kg je přibližně 4,2 mSv.

Pro podanou aktivitu 360 MBq jsou typické dávky radiace na kritické orgány (ledviny, játra a slezina) 44,3 mGy, 13,3 mGy a 9,8 mGy.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Způsob podání

Tento léčivý přípravek připravený k použití lze naředit injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Odběry odpovídajícího objemu mají být prováděny za aseptických podmínek. Lahvička se nesmí otevírat. Po dezinfekci zátky má být roztok natažen přes zátku pomocí jednodávkové injekční stříkačky opatřené vhodným ochranným krytem a jednorázovou sterilní jehlou nebo pomocí autorizovaného automatizovaného a kvalifikovaného aplikačního systému.

Pokud je narušena integrita této injekční lahvičky, léčivý přípravek se nesmí použít.

Tento léčivý přípravek má být použit pouze v případě, že injekční objem je větší než 0,2 ml. Pokud je injekční objem mezi 0,2 a 1 ml, mají být použity pouze injekční stříkačky vhodné velikosti (1 ml).

Kontrola kvality

Před použitím je nutné zkontrolovat obal a změřit aktivitu roztoku pomocí měřiče aktivity.

Roztok má být před použitím vizuálně zkontrolován. Má být použit pouze čirý roztok bez viditelných částic.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.