

BILAG I
PRODUKTRESUME

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, om hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pylclari 1 000 MBq/ml injektionsvæske, opløsning
Pylclari 1 500 MBq/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Pylclari 1 000 MBq/ml injektionsvæske, opløsning

Hver ml opløsning indeholder 1 000 MBq piflufolastat (^{18}F) på datoen og klokkeslættet for kalibrering.

Den totale aktivitet pr. hætteglas varierer fra 500 MBq til 10 000 MBq på datoen og klokkeslættet for kalibrering.

Pylclari 1 500 MBq/ml injektionsvæske, opløsning

Hver ml opløsning indeholder 1 500 MBq piflufolastat (^{18}F) på datoen og klokkeslættet for kalibrering.

Den totale aktivitet pr. hætteglas varierer fra 750 MBq til 15 000 MBq på datoen og klokkeslættet for kalibrering.

Fluor (^{18}F) henfalder til stabilt oxygen (^{18}O) med en halveringstid på 110 minutter ved udsendelse af positronstråling med en maksimalenergi på 634 keV, efterfulgt af foton-annihilationsstråling på 511 keV.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

En ml injektionsvæske indeholder højst 3,5 mg natrium og 90 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.
Klar, farveløs opløsning med en pH-værdi fra 4,5 til 7,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til anvendelse som diagnostikum.

Pylclari er indiceret til ◀ ▶ påvisning af prostata-specifikt membranantigen (PSMA)-positive læsioner ved brug af positronemissionstomografi (PET) hos voksne patienter med prostatakræft (PCa) i følgende kliniske situationer:

- primær stadieinddeling af patienter med højrisiko-PCa før indledende kurativ behandling
- lokalisering af tilbagefald af PCa hos patienter ved formodning om recidiv af prostatakræft hos patienter med stigende niveau af prostata-specifikt antigen (PSA) i serum efter primær kurativ behandling.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel er kun til brug på dertil indrettede nuklearmedicinske områder og må kun administreres af autoriseret personale.

Dosering

Den gennemsnitlige anbefalede aktivitet af (¹⁸F)-piflufolastat er 4 MBq/kg legemsvægt og kan variere fra 3 til 5 MBq/kg legemsvægt afhængigt af det anvendte PET-udstyr og den anvendte optagelsesmetode. Minimumsaktiviteten bør ikke være under 190 MBq, og maksimumsaktiviteten bør ikke overstige 360 MBq.

Nedsat nyrefunktion/nedsat leverfunktion

Piflufolastat (¹⁸F) er kun undersøgt hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Det er nødvendigt med en nøje vurdering af den aktivitet, der skal administreres, da en øget eksponering for stråler er mulig hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion.

Piflufolastat (¹⁸F) er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende piflufolastat (¹⁸F) hos den pædiatriske population.

Administration

Dette sporstof administreres som en enkelt intravenøs injektion.

Pylclari findes som hætteglas til flerdosisanvendelse. Det minimale volumen er 0,5 ml opløsning pr. hætteglas.

Det volumen, som skal administreres, kan variere fra 0,2 ml til 10 ml.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 12.

Billedoptagelse

Det anbefales at placere patienten i rygleje med armene over hovedet. En ikke-kontrastforstærket lav-dosis CT-scanning udføres fra vertex ned til gennem midten på låret af hensyn til attenuationskorrektion og anatomisk korrelation. PET-billedoptagelse udføres startende midt på låret fortsættende til vertex med start fra 90 til 120 minutter efter administration af injektionen med sporstoffet. Optagelsen skal omfatte de nedre ekstremiteter ved kendt eller mistanke om sygdom. Billedoptagelsens varighed er fra 12 til 40 minutter afhængigt af typen af PET-kameraer, antallet af lejepositioner (typisk 6 til 8) og optagelsestid pr. lejeposition (typisk 2 minutter til 5 minutter). Hvis optagelsen fører til usikre resultater, og forudsat at aktiviteten stadig er tilstrækkelig til at udarbejde passende tællestatistik, er det muligt også at udføre sene optagelser, hvorved baggrundsaktiviteten reduceres.

For forberedelse af patienten, se pkt. 4. 4.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mulighed for overfølsomhed eller anafylaktiske reaktioner

I tilfælde af overfølsomhedsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner, skal administrationen af lægemidlet straks afbrydes. Om nødvendigt igangsættes intravenøs behandling. For at muliggøre omgående handling i nødstilfælde skal de nødvendige lægemidler og udstyr såsom endotrakealrør og ventilator være umiddelbart tilgængelige.

Individuel begrundelse for benefit/risk-forholdet

For hver patient skal eksponeringen for stråling kunne begrundes med den forventede fordel. Den administrerede aktivitet skal i alle tilfælde være så lav som rimeligt muligt for at opnå de nødvendige diagnostiske oplysninger.

Nedsat nyrefunktion

Det er nødvendigt med en nøje overvejelse af benefit/risk-forholdet hos disse patienter, da en øget strålingseksponering er mulig.

Pædiatrisk population

For oplysninger om brug hos den pædiatriske population, se pkt. 4.2.

Forberedelse af patienten

Af hensyn til at reducere bestrålingen bør patienten være velhydreret før undersøgelsens start og opfordres til at lade vandet umiddelbart inden undersøgelsen med henblik på at reducere blæreaktiviteten og hyppigt i løbet af de første timer efter billedoptagelse for at reducere strålingseksponeringen.

Et diuretikum, der forventes at virke inden for optagelsesperioden, kan administreres for at forbedre fortolkningen af PET/CT med piflufolastat (^{18}F), da det medfører færre aktivitetsaflejringer i urinlederne og blæren.

Efter proceduren

Tæt kontakt med spædbørn og gravide kvinder bør begrænses i de første 12 timer efter injektionen.

Fortolkning af billeder med piflufolastat (^{18}F)

Den anbefalede metode til fortolkning af PET-billeder optaget med piflufolastat (^{18}F) PET/CT er visuel tolkning.

Læsioner bør betragtes som mistænkelige, hvis optaget overstiger det fysiologiske optag i det pågældende væv eller den tilstødende baggrund, hvis der ikke forventes fysiologisk optag.

Piflufolastat (^{18}F) akkumuleres i normalt væv, hvor koncentrationen af PSMA er høj, herunder tårekirtler, spytkirtler, lever, milt og nyrer. Normale organer udviser signifikant variation i optaget af piflufolastat (^{18}F). Dog er virkningen af tumorbyrde på normalt optag minimal og sandsynligvis ikke klinisk signifikant. Ekspressionen af PSMA kan primært findes ved prostatakræft, men kan også observeres ved andre neoplasmer (f.eks. renalcellecarcinom, hepatocarcinom, brystkræft, lungekræft og andre maligniteter) eller ikke-maligne tilstande (f.eks. hæmangiom, ganglier, da de kan efterligne lymfeknuder, godartede knoglesygdomme som Pagets sygdom eller lungesarkoidose/granulomatose).

Billeder må kun fortolkes af billedtolkere, der er uddannet i fortolkningen af PET-billeder med piflufolastat (^{18}F).

Klinisk korrelation, som kan omfatte histopatologisk evaluering af stedet, hvor den formodede prostatakræftlæsion findes. Et negativt billede udelukker ikke forekomsten af prostatakræft, og et positivt billede bekræfter ikke eksistens af prostatakræft.

Piflufolastat (^{18}F) blev ikke undersøgt til brug ved påvisning af fjerne metastaser i primær stadieinddeling.

Virningen af piflufolastat (^{18}F) ved billedoptagelse af patienter med biokemiske tegn på recidiv af prostatakræft, synes at være påvirket af niveauet af PSA i serum (se pkt. 5.1). Virningen af piflufolastat (^{18}F) ved billedoptagelse af metastatiske bækkenlymfeknuder inden den indledende definitive behandling synes at være påvirket af risikofaktorer såsom Gleason-klassifikationssystemet.

Små lymfeknudemetastaser eller enhver læsion med en rumlig opløsning i PET (= 5 mm), kan eventuelt ikke være synlige med piflufolastat (^{18}F) PET/CT.

Der findes til dato ingen data om resultater, der understøtter den efterfølgende behandling af patienter på grundlag af PSMA-PET i den primære stadieinddeling. Derfor bør behandlingen ikke ændres udelukkende på grundlag af fund med piflufolastat (^{18}F) PET/CT.

Særlige advarsler

Dette lægemiddel indeholder op til 3, 5 mg natrium pr. ml, svarende til 0,2 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder op til 900 mg alkohol (ethanol) i hver indgift, hvilket svarer til 90 mg pr. ml. 10 ml af dette medicinalprodukt svarer til mindre end 23 ml øl eller 11 ml vin.

Denne sparsomme mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen mærkbar virkning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Behandling med androgen deprivationsterapi (ADT) og andre behandlinger rettet mod den androgene vej, såsom androgenreceptorantagonister, kan resultere i ændringer i optaget af piflufolastat (^{18}F) ved prostatakræft. Effekten af disse behandlings virkning på piflufolastat (^{18}F) PET er ikke fastslået.

Kronisk behandling med diuretika synes ikke at påvirke piflufolastat (^{18}F) med hensyn til fortolkning af billederne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Piflufolastat (^{18}F) er ikke beregnet til brug hos kvinder.

Amning

Piflufolastat (^{18}F) er ikke beregnet til brug hos kvinder.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pylclari påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil er baseret på data fra behandlingen af 797 patienter i tre kliniske studier og spontan indberetning. I de kliniske studier modtog hver patient en enkelt dosis med en administreret medianaktivitet på 330 MBq.

Bivirkninger indberettet under den kliniske udvikling er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasserne.

Liste over bivirkninger i tabelform

Hypigheden af bivirkninger er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10000$), ikke kendt (kan ikke estimeres på grundlag af de forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1: Bivirkninger observeret med piflufolastat (^{18}F)

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Hypighedskategori
Lidelser i immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser	Dehydrering	Ikke almindelig
Psykiatriske lidelser	Desorientering	Ikke almindelig
Lidelser i det centrale og perifere nervesystem	Synkope	Ikke kendt*
	Dysgeusi	Almindelig
	Hovedpine	
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hyperæstesi	
	Migræne	
Lidelser i øjne	Synsfeltdefekt	Ikke almindelig
Lidelser i øre	Vertigo	Ikke almindelig
Gastrointestinale lidelser	Kvalme	Ikke kendt*
	Opkastning	
Dermatologiske lidelser	Tør hud	Ikke almindelig
	Udslæt	
Muskuloskeletale- bindevævs- og knoglelidelser	Artralgi	Ikke almindelig
	Muskelsvaghed	
	Smerte i ekstremiteter	
Lidelser i nyrer og urinveje	Dysuri	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Udslæt på injektionsstedet	
	Unormal følelse	
	Smertes på injektionsstedet	

*Spontant indberettede bivirkninger med ukendt hyppighed.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I alt 108 behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE) blev rapporteret hos 69 (8,6 %) patienter, hvoraf hovedpine (1,4 %), dysgeusi (1,0 %) og træthed (0,5 %) var de hyppigste. Der blev indberettet tre alvorlige lægemiddelrelaterede bivirkninger (overfølsomhed, hovedpine og paræstesi), alle hos den samme patient, og kun overfølsomhed blev vurderet som lægemiddelrelateret hos denne patient, som havde en signifikant anamnese med allergiske reaktioner. Alle tre alvorlige lægemiddelrelaterede bivirkninger blev løst.

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med cancerinduktion og risiko for udvikling af arvelige defekter.

Da den effektive dosis er 4,2 mSv med en maksimal anbefalet dosis på 360 MBq administreret til en person med en legemsvægt på 70 kg, forventes disse bivirkninger at forekomme med lav sandsynlighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den maksimale injektionsmængde af piflufolastat (^{18}F), som kan administreres sikkert til mennesker, er ikke blevet bestemt.

I tilfælde af administration af en strålingsoverdosis bør den absorberede strålingsdosis til patienten om muligt reduceres ved at øge udskillelsen af radionuklidet fra kroppen ved hydrering og hyppig blæretømning. Det kan være nyttigt at estimere den effektive strålingsdosis, der blev anvendt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diagnostisk radioaktivt lægemiddel, andre diagnostiske radioaktive lægemidler til tumorpåvisning, ATC-kode: V09IX16.

Virkningsmekanisme

Prostata-specifikt membranantigen (PSMA) er et transmembrant glycoprotein, der primært udtrykkes i normalt, humant prostataepitel i lave niveauer, men som i høj grad kan overudtrykkes af maligne væv, navnlig af prostatakræftceller, herunder metastaser. Fluor (^{18}F) er et β^+ -emitterende radionuklid, der muliggør positronemissionstomografi. Piflufolastat (^{18}F) er en selektiv andengenerations fluor-18-mærket småmolekylær PSMA-hæmmer. Baseret på intensiteten af signalerne indikerer PET-billeder opnået ved brug af piflufolastat (^{18}F) tilstedeværelsen af væv, der udtrykker PSMA.

Farmakodynamisk virkning

Ved de kemiske koncentrationer, der anvendes til diagnostiske undersøgelser, har dette lægemiddel ikke nogen farmakodynamisk aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af piflufolastat (^{18}F) blev evalueret i tre prospektive, åbne, kliniske multicenterundersøgelser hos mænd med prostatakræft: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) og PYTHON (EudraCT number 2020-000121-37).

Kohorte A i OSPREY-undersøgelsen omfattede en gruppe på 268 mænd med biopsiverificeret højrisikoprostatakræft, der blev skønnet at være kandidater til radikal prostatektomi og dissektion af bækkenlymfeknuder. Hver patient gennemgik en enkelt piflufolastat (^{18}F) PET/CT fra midten af låret til vertex. Tre centrale uafhængige billedtolkere, som var blindet over for alle kliniske oplysninger, fortolkede hver PET-scanning for forekomst af abnormt optag i bækkenlymfeknuder i flere subregioner, herunder hoftebenslymfeknuder. Co-primære endepunkter var specificitet og sensitivitet af piflufolastat (^{18}F) PET/CT af bækkenlymfeknuderne i forhold til histopatologi. Sekundære endepunkter var positiv prædiktiv værdi (PPV) og negativ prædiktiv værdi (NPV) af piflufolastat (^{18}F) PET/CT til forudsigelse af tilstedeværelsen eller fraværet af henholdsvis prostatakræft i prostata og lymfeknuder i kohorte A.

I alt 252 patienter (94 %) gennemgik prostatektomi og dissektion af bækkenlymfeknuderne og havde tilstrækkelige histopatologiske data til evaluering af bækkenlymfeknuderne. De kirurgiske prøver blev udtaget og opdelt i tre regioner: venstre hemipelvis, højre hemipelvis og andre. For hver patient blev piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-resultaterne og de histopatologiske resultater fra dissekerede bækkenlymfeknuder sammenlignet på grundlag af kirurgisk område. PET/CT-resultater på steder, der ikke blev dissekeret, blev udelukket fra analysen. For de 252 evaluerbare patienter var gennemsnitsalderen 64 år (fra 46 til 84 år). Median serum-PSA var 9,3 ng/ml. Den totale Gleason-score var 7 for 19 %, 8 for 46 % og 9 for 34 % af patienterne, hvor resten af patienterne havde en Gleason-score på 6 eller 10.

De foruddefinerede tærskler for de co-primære endepunkter var 40 % for sensitivitet og 80 % for specificitet. For mindst 2 af de 3 uafhængige billedtolkere nåede sensitiviteten ikke statistisk signifikans, og det derfor blev det betragtet som en mislykket undersøgelse.

Tabel 2 viser piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-resultaterne pr. billedtolker ved hjælp af bækkenlymfeknudehistopatologi som standard for sandhed på patientniveau med regionmatchning (en sand positiv region definerer en sand positiv patient). Omtrent 24 % af de evaluerbare patienter havde histologisk diagnosticerede bækkenlymfeknudemetastaser (95 % konfidensinterval: 19 %, 29 %).

Tabel 2: Evaluering af piflufolastat (¹⁸F) PET/CT til påvisning af lymfeknudemetastaser i bækken i OSPREY-kohorte A (n=252) ved hjælp af analyse på patientniveau og regionsmatchning.

	1. billedtolker	2. billedtolker	3. billedtolker
Sand positiv	23	17	23
Falsk positiv	7	4	9
Falsk negativ	36	43	37
Sand negativ	186	188	183
Følsomhed, % (95 % CI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Specificitet, % (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)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, PPV = positiv prædiktiv værdi, NPV = negativ prædiktiv værdi

Ved primær stadietopdeling (OSPREY-kohorte A) blev der opnået et højt niveau af overensstemmelse ved granskning for lymfeknudemetastaser i bækken (92,5 %) med Fleiss' kappa-statistik på 0,78 (95 % CI: 0,71; 0,85).

I eksploratoriske analyser blev der fundet numeriske tendenser mod mere sande positive resultater blandt patienter med total Gleason-score på 8 eller højere og blandt patienter med tumorstadium af T2c eller højere i sammenligning med patienter med lavere Gleason-score eller tumorstadium.

En sammenligning af den diagnostiske ydeevne af (¹⁸F) PET/CT med konventionel billeddannelse (CI) som baseline hos patienter med højrisikoprostatakræft fra Osprey kohorte A blev udført som en post-hoc-undersøgelse. Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT viste en tre gange højere PPV end ved konventionel billeddannelse (median hhv. 86,7 % vs. 28,3 %) på trods af lignende følsomhed (median 40,3 % med piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og 42,6 % ved konventionel billeddannelse). Den gennemsnitlige specificitet for piflufolastat (¹⁸F) PET/CT var henholdsvis 97,9 % og 65,1 % for CI og den gennemsnitlige NPV 83,2 % vs. 78,8 %.

CONDOR-undersøgelsen inkluderede 208 patienter med biokemisk evidens på recidiv prostatakræft efter første behandling (radikal prostatektomi hos 85 % af patienterne). Median serum-PSA var 0,82 ng/ml. Alle inkluderede patienter havde negative eller tvetydige fund af prostatakræft ved konventionel billeddannelse (de fleste patienter undergik CT eller MRI) indenfor 60 dage før administrationen af piflufolastat (¹⁸F). Alle patienter fik foretaget enkelt PET/CT fra midt på låret til vertex med valgfri billeddannelse af de nedre ekstremiteter. Tre uafhængige centrale billedtolkere, blindede på alle kliniske oplysninger, evaluerede hver PET/CT-scanning for tilstedeværelse og lokalisering af positive læsioner. Placeringen af hver læsion blev kategoriseret i 5 regioner (prostata/prostataleje, bækkenlymfeknuder, andre lymfeknuder, bløddede, knogler). Det primære

endepunkt var den korrekte lokaliseringsrate (CLR) på patientniveau, defineret som den procentdel af patienterne, for hvilken der var en én til én-overensstemmelse mellem lokaliseringen af mindst én læsion identificeret med piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-billeddannelse og den kombinerede sandhedsstandard. Hvis den nedre grænse på 95 % ved konventionel billeddannelse var >0,2 (CLR på 20 %) for mindst 2 af de 3 uafhængige billedtolkere, blev den primære endepunktsanalyse betragtet som en succes. Det sekundære endepunkt var påvirkningen af patienthåndteringen (IMP) defineret som procentdelen af patienter med en ændring af planlagte behandlingsplaner for prostatakræft på grundlag af piflufolastat (¹⁸F) PET/CT som målt ved sammenligning af spørgeskemaer om planlagt forvaltning udfyldt før og efter resultaterne med piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-billeddannelse.

Afhængigt af billedtolkeren havde i alt 123 til 137 patienter (59 % til 66 %) mindst én læsion, som blev identificeret som piflufolastat (¹⁸F) PET-positiv (tabel 3). Den region, hvor der oftest blev observeret et PET-positivt fund, var bækkenlymfeknuder (40 % til 42 % af alle PET-positive regioner), og regionen med de færreste fund var bløddele (6 % til 7 %).

Afhængigt af billedtolkeren havde 99 til 104 patienter med en piflufolastat (¹⁸F) PET-positiv region placeringsmatchede data fra kombinerede referencestandarder af histopatologi, billeddannelse (CT, MRI, ultralyd, fluciclovin (¹⁸F) PET, cholin PET eller knoglescanning) indhentet inden for 60 dage efter PET/CT-scanningen eller PSA-respons i serum på målrettet strålebehandling. Tabel 3 viser resultater på patientniveau af piflufolastat (¹⁸F) PET/CT pr. billedtolker, herunder placeringsmatchet positiv prædiktiv værdi, også kaldet korrekt lokaliseringshyppighed (CLR). En patient blev betragtet som sand positiv, hvis mindst én matchende placering, positiv for både piflufolastat (¹⁸F) PET/CT, og den kombinerede referencestandard blev fundet.

Tabel 3. Resultater af piflufolastat på patientniveau (¹⁸F) PET/CT i CONDOR (n=208)

	1. billedtolker	2. billedtolker	3. billedtolker
PET-negativ	71	84	85
PET-positiv	137	124	123
Sand positiv	89	87	84
Falsk positiv	15	13	15
Ikke-evaluerbar (PET-positiv uden referencestandard)	33	24	24
CLR % (95 % CI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Forkortelser: CLR = positionsmatchet positiv prædiktiv værdi, CI = konfidensinterval

Tabel 4 viser (¹⁸F) PET/CT-resultaterne på patientniveau for piflufolastat fra de fleste læsninger stratificeret efter niveauet af serum-PSA. Procentandel PET-positivitet blev beregnet som andelen af patienter med en positiv PET/CT ud af alle scannede patienter. Sandsynligheden for, at en patient har mindst én piflufolastat (¹⁸F) PET-positiv læsion, steg generelt med et højere niveau af serum-PSA.

Tabel 4: Piflufolastat på patientniveau (¹⁸F) PET-resultater og procentandel PET-positivitet* stratificeret ved niveau af serum-PSA i CONDOR-undersøgelsen ved brug af majoritetsresultatet blandt tre billedtolkere (n=199)**

PSA (ng/ml)	PET-positive patienter				PET-negative patienter	Procentdel PET-positivitet (95 % CI) *
	I alt	TP	FP	Ikke-evaluerbar (uden referencestandard)		
<0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 og <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 og <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥ 2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
I alt	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Procentdel PET-positivitet = PET-positive patienter/samlet antal scannede patienter. PET-positive patienter omfatter ægte positive og falsk positive patienter samt patienter, for hvem der ikke fandtes standardreferenceoplysninger.

** Seks patienter blev udelukket fra denne tabel på grund af manglende baseline-PSA-niveau, og tre patienter blev udelukket fra denne tabel, da der ikke var flertal om et resultat blandt de tre billedtolkere.

Forkortelser: TP = sand positiv, FP = falsk positiv, CI = konfidensinterval

Af de 207 patienter med spørgeskemaer vedrørende medicinsk behandling udfyldt af behandlende læger før og efter PSMA-billeddannelse undergik 64 % (131/207) af patienterne en ændring i den planlagte behandling efter piflufolastat (¹⁸F) PET/CT. Ændring i patienternes kliniske behandlingsplan skyldtes 79 % (103/131) positive PSMA PET/CT-fund og 21 % (28/131) skyldtes negative scanninger. De hyppigste ændringer bestod i skift fra genoprettende lokalbehandling til systemisk behandling (58 patienter), fra observation til iværksættelse af en hvilken som helst behandling (49 patienter), fra ikke-kurativ systemisk behandling til lokal redningsbehandling (43 patienter) og fra planlagt behandling til observation (ingen behandling) (9 patienter).

PYTHON-undersøgelsen var et randomiseret, åbent cross-over studie med to behandlinger. Undersøgelsen omfattede 217 mandlige patienter med første biokemiske recidiv af prostatakræft, hvoraf 73,2 % af patienterne gennemgik endelig behandling (radikal prostatektomi (RP) ± udvidet lymfeknudedissektion (eLND) og 26,8 % af patienterne fik EBRT eller brachyterapi). Det primære endepunkt var detektionsraten (DR) defineret som antallet af patienter, der af de uafhængige læsere blev defineret som positive på patientniveau blandt det samlede antal patienter, der blev vurderet (for piflufolastat (¹⁸F)PET/CT og fluorocholin (¹⁸F)PET/CT). En signifikant forskel i detektionsraten på 12 % til fordel for piflufolastat (¹⁸F) i forhold til fluorocholin (¹⁸F) var foruddefineret. Sekundære endepunkter var følsomhed (forholdet mellem antallet af patienter, der blev defineret som positive for et givet område af de uafhængige læsere, og det samlede antal patienter, der blev vurderet som positive for et givet område af sandhedspanelet), overensstemmelse (forholdet mellem antallet af regioner defineret som positive af både piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og Fluorocholin (¹⁸F) PET/CT + antallet af regioner defineret som negative af både piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og Fluorocholin (¹⁸F) PET/CT og det samlede antal vurderede regioner) og virkningen på patientbehandlingen.

201 patienter fik foretaget en piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og en fluorocholin (¹⁸F) PET/CT fra midt på låret til vertex i randomiseret orden. Tre uafhængige centrale billedtolkere, som var blindede over for alle kliniske oplysninger, vurderede hver piflufolastat (¹⁸F) og hver fluorocholin (¹⁸F) PET/CT for tilstedeværelse og placering af positive læsioner. Placeringen af hver læsion blev kategoriseret i 5 regioner (prostata/prostataleje, bækkenlymfeknuder, andre lymfeknuder, knogler, bløddele). Recidiver blev fundet af de blindede granskningsekspertter hos 119 (60,4 %) og 82 (41,0 %) af patienterne med henholdsvis piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og fluorocholin (¹⁸F) PET/CT. Tabel 5 indeholder detaljerede oplysninger om de uafhængige billedtolkere overordnede fortolkning af PSA-niveau.

Tabel 5: Detektionsrate pr. patient for PET/CT pr. PSA-niveau i PYTHON-undersøgelsen (N=201)

PSA-niveau (ng/ml) ved første injektion	piflufolastat (¹⁸ F)	fluorocholin (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%)

Sensitiviteten pr. patient blev vurderet for 37 patienter med en sandhedsstandard og er angivet i tabel 6. Sensitiviteten pr. patient for (¹⁸F)-piflufolastat var signifikant højere end for (¹⁸F)-fluorocholin (p<0,0001).

Tabel 6: Sensitivitet pr. patient (n=37)

PET/CT	piflufolastat (¹⁸ F)	fluorocholin (¹⁸ F)
Sensitivitet (95 % CI)	58,3 % (95 % CI 51,5;64,9)	40,6 % (95 % CI 34,1;47,5)

Overensstemmelsesprocenten mellem piflufolastat (^{18}F) PET/CT og fluorocholin (^{18}F) PET/CT pr. region var i henhold til centrale blinde billedtolkere bemærkelsesværdigt høj for alle interesseområder, nemlig prostatabækkenet: 87,3 % (81,9; 91,3), bækkenlymfeknuder: 73,9 % (67,3; 79,5), extrapelviske lymfeknuder: 86,5 % (81,0; 90,6), knogler: 86,9% (81,5;91,0) og andre organer: 92,0% (87,3; 95,1).

Med hensyn til lokalisering af recidiv opnåede de centrale billedtolkere en overensstemmelse på 84,2 % med en Fleiss' kappa-statistik på 0,58 (95 % CI: 0,47; 0,70) for alle biopsibilleder i OSPREY-kohorte B. I CONDOR udviste de centrale billedtolkere en overensstemmelse på 76 % ved fortolkning af positive eller negative piflufolastat (^{18}F) PET/CT-scanninger med en Fleiss' kappa-statistik på 0,65 (95 % CI: 0,58; 0,73), mens overensstemmelsen mellem hver central billedtolker og den lokale billedtolker varierede fra 83 % til 84 %. I PYTHON var procentdelen af overensstemmelsen mellem billedtolkerne 67,8 %, og den tilsvarende Fleiss' kappa var 0,55 (95 % CI: 0,47; 0,63).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Pylclari i alle undergrupper af den pædiatriske befolkning ved diagnosticering af prostatakræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Blodniveauet falder bifasisk. Fordelingshalveringstiden er $0,17 \pm 0,04$ timer, og eliminationshalveringstiden er $3,47 \pm 0,49$ timer.

Organoptagelse

Fysiologisk akkumulation af piflufolastat (^{18}F) er observeret i nyrerne (16,5 % af den administrerede aktivitet), lever (9,3 %) og lunge (2,9 %) inden for 60 minutter efter intravenøs administration. Det meste af de resterende 70 % af aktiviteten efter 60 minutter fra kroppens baggrundsregion.

Elimination

Den eneste radioaktive komponent, der blev påvist i plasmaprøver ved højtryksvæskekromatografi (HPLC) op til 173 minutter efter injektion, var uomdannet piflufolastat (^{18}F). Elimination sker ved udskillelse i urinen. I de første 8 timer efter injektionen udskilles cirka 50 % af den administrerede radioaktivitet i urinen.

Halveringstid

Den biologiske og effektive halveringstid for piflufolastat (^{18}F) er henholdsvis $3,47 \pm 0,49$ timer og cirka 70 minutter.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Farmakokinetikken er ikke beskrevet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der blev gennemført en udvidet toksicitetsundersøgelse af en enkelt dosis på rotter med det ikke-radioaktive lægemiddel. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger hos nogen af dyrene, og der indtraf ingen dødsfald ved den højeste testede dosis på 0,5 mg/kg. Denne dosis er over 875 gange højere end den maksimale kliniske dosis på 40 μg /patient (eller 0,5714 μg /kg for en

referencelegemsvægt på 70 kg). På grundlag af kropsoverflade er denne dosis ca. 142 gange højere, hvilket tyder på en tilstrækkelig sikkerhedsmargin.

Der blev ikke gennemført andre undersøgelser.

Dette lægemiddel er ikke beregnet til regelmæssig eller kontinuerlig indgift. Med de kemiske koncentrationer og de aktiviteter, der anvendes til diagnostiske undersøgelser, synes yderligere undersøgelser ikke at være påkrævet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ethanol

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning

Natriumascorbat

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 12.

6.3 Opbevaringstid

10 timer efter klokkeslættet for kalibrering.

Udløbsdato og -klokkeslæt er angivet på etiketterne.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring efter den første udtagning.

Kan opbevares i op til 4 timer efter fortynding uden at overskride holdbarheden.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale blyafskærmning.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringsforhold efter første udtagning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Radioaktive lægemidler skal opbevares i overensstemmelse med national lovgivning vedrørende radioaktive materialer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

15 ml hætteglas af type I, lukket med en chlorbutylprop og aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse: et hætteglas til flerdosisanvendelse indeholder 0,5 ml til 10 ml opløsning svarende til:

- 500 til 10 000 MBq på kalibreringstidspunktet for Pylclari 1 000 MBq/ml
- 750 til 15 000 MBq på kalibreringstidspunktet for Pylclari 1 500 MBq/ml

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generel advarsel

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriseret personale inden for specielle kliniske rammer. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse af

disse lægemidler er underlagt lovbestemmelser og/eller relevante licenser fra de relevante myndigheder.

Radioaktive lægemidler skal klargøres på en sådan måde, at såvel kravene til strålesikkerhed som kravene til lægemiddelkvalitet opfyldes. Der skal træffes relevante aseptiske forholdsregler.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Dette lægemiddel administreres via et intravenøst, bøjeligt kateter. Administrationen skal være strengt intravenøs for at undgå bestråling som et resultat af lokal ekstravasation samt billedartefakter. Bolusadministrationen vil blive efterfulgt af en skylning af 5-10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at sikre fuld indgift af dosis.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 12.

Hvis hætteglasset på noget tidspunkt under fremstilling af dette lægemiddel beskadiges, må det ikke anvendes.

Administration af produktet skal ske på en måde, der minimerer risikoen for forurening af lægemidlet og bestråling af personalet. Effektiv strålingsafskærmning er påbudt.

Administration af radioaktive lægemidler udgør en risiko for andre personer fra ekstern stråling eller kontaminering fra urinudslip, opkast osv. Derfor skal der træffes forholdsregler til beskyttelse mod stråling i henhold til de nationale bestemmelser.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. DOSIMETRI

Data angivet nedenfor er fra sponsorerede kliniske undersøgelser.

Forudsætninger:

Fluor (^{18}F) henfalder til stabilt oxygen (^{18}O) med en halveringstid på 110 minutter ved udsendelse af positronstråling med en maksimalenergi på 634 keV, efterfulgt af foton-annihilationsstråling på 511 keV.

Piflufolastat (^{18}F) udviser bi-eksponentiel adfærd i blod med en distributionshalveringstid på $0,17 \pm 0,044$ timer og en eliminationshalveringstid på $3,47 \pm 0,49$ timer. Det fordeles til nyrer (16,5 %

af den indgivne aktivitet), lever (9,3 %) og lunger (2,9 %) inden for 60 minutter efter intravenøs administration.

Metode:

Den tidsintegrerede aktivitet i kildevævet blev opnået fra billeddata i længderetningen. Konturer eller volumener af interesse (VOI'er) blev typisk tegnet omkring forskellige organer, der udviser aktivitet, som blev identificeret på hvert billede på hvert tidspunkt. S-værdien blev opnået ved Monte Carlo-simulering. Beregningen af de absorberede doser blev udført på OLINDA/EXM-software (2005). Den resulterende effektive dosis blev beregnet i henhold til ICRP 60.

ORGAN	ABSORBERET DOSIS PR. ENHED ADMINISTRERET AKTIVITET (mGy/MBq)
Binyrer	0,0131
Knogleoverflader	0,0099
Hjernen	0,0021
Bryst	0,0058
Galdeblærevæg	0,0141
Mave-tarmkanalen	
Mavevæg	0,0092
Tyndtarmsvæg	0,0089
Øvre del af tyktarmsvæggen	0,0091
Nedre del af tyktarmsvæggen	0,0073
Hjertevæg	0,0171
Nyrer	0,123
Lever	0,037
Lunger	0,0102
Muskler	0,0069
Bugspytkirtel	0,0124
Rød knoglemarv	0,0071
Hud	0,0052
Milt	0,0271
Testikler	0,0059
Thymuskirtel	0,007
Skjoldbruskkirtel	0,0062
Urinblærevæg	0,0072
Effektiv dosis (mSv/MBq)	0,0116

Den effektive dosis, der fremkommer ved administration af en maksimalt anbefalet aktivitet på 360 MBq for en voksen person med en legemsvægt på 70 g, er ca. 4,2 mSv.

Ved en administreret aktivitet på 360 MBq er de typiske strålingsdoser til de kritiske organer (nyrer, lever og milt) henholdsvis 44,3 mGy, 13,3 mGy og 9,8 mGy.

12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Fremstillingsmetode

Dette brugsklare lægemiddel kan fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Udtag af den passende mængde under aseptiske forhold. Hætteglasset må ikke åbnes. Efter desinfektion af proppen skal opløsningen trækkes ud via proppen ved anvendelse af en enkelt-dosisprøjte med passende beskyttende afskærmning og en steril engangsnål eller ved anvendelse af et godkendt, automatiseret og kvalificeret applikationssystem.

Hvis hætteglasset er beskadiget, må lægemidlet ikke anvendes.

Dette lægemiddel bør kun anvendes, når injektionsvolumenet er større end 0,2 ml. Hvis injektionsvolumen er mellem 0,2 og 1 ml, bør kun sprøjter af passende størrelse (1 ml) anvendes.

Kvalitetskontrol

Emballagen skal kontrolleres før brug, og opløsningens aktivitet skal måles ved hjælp af et aktiometer.

Opløsningen bør kontrolleres visuelt før brug. Kun en klar opløsning, fri for synlige partikler, bør anvendes.

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>