

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pylclari 1.000 MBq/mL ενέσιμο διάλυμα
Pylclari 1.500 MBq/mL ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Pylclari 1.000 MBq/mL ενέσιμο διάλυμα

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 1.000 MBq riflufolastat (^{18}F) κατά την ημερομηνία και την ώρα της βαθμονόμησης.

Η συνολική δραστηριότητα ανά φιαλίδιο κυμαίνεται από 500 MBq έως 10.000 MBq κατά την ημερομηνία και την ώρα της βαθμονόμησης.

Pylclari 1.500 MBq/mL ενέσιμο διάλυμα

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 1.500 MBq riflufolastat (^{18}F) κατά την ημερομηνία και την ώρα της βαθμονόμησης.

Η συνολική δραστηριότητα ανά φιαλίδιο κυμαίνεται από 750 MBq έως 15.000 MBq κατά την ημερομηνία και την ώρα της βαθμονόμησης.

Το Fluorine (^{18}F) διασπάται σε σταθερό οξυγόνο (^{18}O) με χρόνο ημιζωής 110 λεπτά εκπέμποντας ποζιτρονική ακτινοβολία μέγιστης ενέργειας 634 keV, ακολουθούμενη από φωτονική ακτινοβολία εξασύλωσης 511 keV.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε mL διαλύματος περιέχει το πολύ 3,5 mg νατρίου και 90 mg αιθανόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα με pH που κυμαίνεται από 4,5 έως 7,5.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Το Pylclari ενδείκνυται για την ανίχνευση θετικών αλλοιώσεων του ειδικού προστατικού μεμβρανικού αντιγόνου (PSMA) με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) σε ενήλικες με καρκίνο του προστάτη (PCa) στις ακόλουθες κλινικές περιπτώσεις:

- Πρωτογενής σταδιοποίηση των ασθενών με PCa υψηλού κινδύνου πριν από την αρχική θεραπευτική αγωγή,
- Για τον εντοπισμό υποτροπής του PCa σε ασθενείς με πιθανολογούμενη υποτροπή με βάση την αύξηση των επιπέδων του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορό μετά από πρωτογενή θεραπεία με θεραπευτική πρόθεση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για χρήση σε καθορισμένες εγκαταστάσεις πυρηνικής ιατρικής και πρέπει να το χειρίζεται μόνο εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

Δοσολογία

Η μέση συνιστώμενη δραστηριότητα του (¹⁸F) riflufolastat είναι 4 MBq/kg σωματικού βάρους και μπορεί να κυμαίνεται από 3 έως 5 MBq/kg σωματικού βάρους ανάλογα με τον εξοπλισμό PET και τον τρόπο λήψης που χρησιμοποιείται. Η ελάχιστη δραστηριότητα δεν πρέπει να πέφτει κάτω από 190 MBq και η μέγιστη δραστηριότητα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 360 MBq.

Νεφρική δυσλειτουργία / Ηπατική δυσλειτουργία

Το Riflufolastat (¹⁸F) έχει μελετηθεί μόνο σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσεκτική εξέταση της δραστηριότητας που πρόκειται να χορηγηθεί, δεδομένου ότι είναι δυνατή η αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Το Riflufolastat (¹⁸F) δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του riflufolastat (¹⁸F) στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Χορηγείται με μία ενδοφλέβια ένεση.

Το Rylclari διατίθεται σε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων. Ο ελάχιστος όγκος είναι 0,5 mL διαλύματος ανά φιαλίδιο.

Ο όγκος του προς χορήγηση διαλύματος μπορεί να κυμαίνεται από 0,2 mL έως 10 mL.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Για οδηγίες πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Λήψη εικόνας

Συνιστάται η τοποθέτηση του ασθενούς σε ύπτια θέση με τα χέρια πάνω από το κεφάλι.

Πραγματοποιείται αξονική τομογραφία (CT) χαμηλής δόσης χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση από την κορυφή του κρανίου έως το μέσο του μηρού για διόρθωση της εξασθένησης και ανατομική συσχέτιση. Η λήψη PET πραγματοποιείται από το μέσο του μηρού έως την κορυφή του κρανίου, ξεκινώντας 90 έως 120 λεπτά μετά την ένεση του ιχνηθέτη. Πρέπει να περιλαμβάνει τα κάτω άκρα εάν υπάρχει γνωστή ή πιθανολογούμενη νόσος. Η διάρκεια λήψης εικόνων είναι 12 έως 40 λεπτά ανάλογα με τον τύπο των καμερών PET, τον αριθμό των θέσεων κλίνης (συνήθως 6 έως 8) και το χρόνο λήψης ανά θέση κλίνης (συνήθως 2 έως 5 λεπτά). Εάν η λήψη οδηγεί σε απροσδιόριστα ευρήματα, και υπό την προϋπόθεση ότι παραμένει επαρκής δραστηριότητα για επαρκή στατιστικά στοιχεία καταμέτρησης, μπορούν επίσης να πραγματοποιηθούν καθυστερημένες λήψεις, μειώνοντας έτσι τη δραστηριότητα υποβάθρου.

Για την προετοιμασία του ασθενούς, βλ. παράγραφο 4.4.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πιθανότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας

Εάν εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας, η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει ενδοφλέβια θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο. Για να είναι δυνατή η άμεση δράση σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, τα απαραίτητα φαρμακευτικά προϊόντα και ο εξοπλισμός όπως ο ενδοτραχειακός σωλήνας και ο αναπνευστήρας πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα.

Ατομική αιτιολόγηση οφέλους/κινδύνου

Για κάθε ασθενή, η έκθεση στην ακτινοβολία πρέπει να δικαιολογείται από το πιθανό όφελος. Η χορηγούμενη δραστηριότητα θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να είναι όσο το δυνατόν χαμηλότερη ώστε να λαμβάνονται οι απαιτούμενες διαγνωστικές πληροφορίες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσεκτική εξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς, δεδομένου ότι είναι πιθανή η αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό, βλ. παράγραφο 4.2.

Προετοιμασία ασθενούς

Ο ασθενής θα πρέπει να είναι καλά ενυδατωμένος πριν από την έναρξη της εξέτασης και να παροτρύνεται να ουρεί πριν από την εξέταση προκειμένου να μειωθεί η δραστηριότητα της ουροδόχου κύστης και όσο το δυνατόν συχνότερα κατά τις πρώτες ώρες μετά την εξέταση για να μειωθεί η ακτινοβολία.

Ένα διουρητικό που αναμένεται να δράσει εντός της χρονικής περιόδου πρόσληψης μπορεί να χορηγηθεί για τη βελτίωση της ερμηνείας της piflufolastat (¹⁸F) PET/CT, καθώς οδηγεί σε λιγότερες εναποθέσεις δραστηριότητας στους ουρητήρες και την ουροδόχο κύστη.

Μετά τη διαδικασία

Η στενή επαφή με τα βρέφη και τις έγκυες γυναίκες θα πρέπει να περιορίζεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 ωρών μετά την ένεση.

Ερμηνεία των εικόνων του piflufolastat (¹⁸F)

Η συνιστώμενη μέθοδος για την ερμηνεία των εικόνων PET με piflufolastat (¹⁸F) PET/CT είναι η οπτική ερμηνεία.

Οι βλάβες πρέπει να θεωρούνται ύποπτες εάν η πρόσληψη είναι μεγαλύτερη από τη φυσιολογική πρόσληψη στον εν λόγω ιστό ή μεγαλύτερη από το παρακείμενο υπόβαθρο εάν δεν αναμένεται φυσιολογική πρόσληψη.

Το ^{18}F *piflufolastat* συσσωρεύεται σε φυσιολογικούς ιστούς όπου η πυκνότητα του PSMA είναι υψηλή, συμπεριλαμβανομένων των δακρυϊκών αδένων, των σιελογόνων αδένων, του ήπατος, του σπλήνα και των νεφρών. Τα φυσιολογικά όργανα παρουσιάζουν σημαντική μεταβλητότητα στην πρόσληψη του ^{18}F *piflufolastat*. Ωστόσο, ο αντίκτυπος της επιβάρυνσης του όγκου στη φυσιολογική πρόσληψη είναι ελάχιστος και είναι απίθανο να είναι κλινικά σημαντικός. Η έκφραση του PSMA εντοπίζεται κυρίως στον καρκίνο του προστάτη, αλλά μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και σε άλλες νεοπλασίες (π.χ. νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ηπατοκαρκίνωμα, καρκίνος του μαστού, καρκίνος του πνεύμονα και άλλες κακοήθειες) ή καλοήθεις παθήσεις (π.χ. αιμαγγείωμα, γάγγλια, γιατί μπορούν να μιμηθούν τους λεμφαδένες, καλοήθης νόσος των οστών ως νόσος του Paget ή πνευμονική σαρκοείδωση/κοκκιωμάτωση).

Οι εικόνες πρέπει να ερμηνεύονται μόνο από αναγνώστες που έχουν εκπαιδευτεί στην ερμηνεία των εικόνων PET με ^{18}F *piflufolastat*.

Συνιστάται κλινική συσχέτιση, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ιστοπαθολογική αξιολόγηση της περιοχής πιθανολογούμενου καρκίνου του προστάτη. Μια αρνητική εικόνα δεν αποκλείει την παρουσία καρκίνου του προστάτη και μια θετική εικόνα δεν επιβεβαιώνει την παρουσία καρκίνου του προστάτη.

Το ^{18}F *piflufolastat* δεν μελετήθηκε για την ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων στο αρχικό στάδιο.

Η απόδοση του ^{18}F *piflufolastat* για την απεικόνιση ασθενών με βιοχημικές ενδείξεις υποτροπής του καρκίνου του προστάτη φαίνεται να επηρεάζεται από τα επίπεδα του PSA στον ορό (βλ. παράγραφο 5.1). Η απόδοση του ^{18}F *piflufolastat* για την απεικόνιση των μεταστατικών πυελικών λεμφαδένων πριν από την αρχική οριστική θεραπεία φαίνεται να επηρεάζεται από παράγοντες κινδύνου όπως το σύστημα βαθμολόγησης Gleason.

Οι μεταστάσεις στους μικρούς λεμφαδένες, ή οποιαδήποτε βλάβη κάτω από τη χωρική ανάλυση της PET (= 5 mm), μπορεί να διαφύγουν από την ^{18}F *piflufolastat* PET/CT.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσμάτων που να υποστηρίζουν την επακόλουθη διαχείριση των ασθενών με βάση το PSMA-PET στην πρωτογενή σταδιοποίηση. Επομένως, η θεραπεία δεν θα πρέπει να τροποποιείται μόνο βάσει των ευρημάτων της ^{18}F *piflufolastat* PET/CT.

Ειδικές προειδοποιήσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 3,5 mg νατρίου που ισοδυναμεί με το 0,2% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 900 mg αλκοόλης (αιθανόλη) σε κάθε χορήγηση, που ισοδυναμεί με 90 mg ανά mL. Η ποσότητα σε 10 mL αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ισοδυναμεί με λιγότερο από 23 mL μύρας ή 11 mL κρασιού.

Η μικρή ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα έχει αξιοσημείωτες επιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) και άλλες θεραπείες που στοχεύουν στην οδό των ανδρογόνων όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ανδρογόνων μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές στην πρόσληψη του ^{18}F *piflufolastat* στον καρκίνο του προστάτη. Η επίδραση αυτών των θεραπειών στην απόδοση της ^{18}F *piflufolastat* PET δεν έχει διαπιστωθεί.

Η χρόνια θεραπεία με διουρητικά δεν φαίνεται να έχει καμία αλληλεπίδραση με το ^{18}F *piflufolastat* για την ερμηνεία των εικόνων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το riflufolastat (¹⁸F) δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

Θηλασμός

Το riflufolastat (¹⁸F) δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rylclari δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε δεδομένα από τη χορήγησή του σε 797 ασθενείς από τρεις κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές. Στις κλινικές μελέτες, ο κάθε ασθενής έλαβε μία χορήγηση με διάμεση χορηγούμενη δραστηριότητα 330 MBq.

Ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης και παρατίθενται κατωτέρω με βάση την κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία). Σε κάθε ομάδα συχνοτήτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με την riflufolastat (¹⁸F)

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αφυδάτωση	Όχι συχνή
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αποπροσανατολισμός	Όχι συχνή

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συγκοπή	Άγνωστη*
	Δυσγευσία	Συχνή
	Κεφαλαλγία	
	Ζάλη	Όχι συχνή
	Υπεραισθησία	
	Ημικρανία	
Οφθαλμικές διαταραχές	Ελάττωμα οπτικού πεδίου	Όχι συχνή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ίλιγγος	Όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Άγνωστη*
	Εμετός	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ξηροδερμία	Όχι συχνή
	Εξάνθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Όχι συχνή
	Μυϊκή αδυναμία	
	Πόνος στα άκρα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Δυσουρία	Όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και παθήσεις στο σημείο χορήγησης	Κόπωση	Όχι συχνή
	Δυσφορία στο στήθος	Όχι συχνή
	Εξάνθημα στο σημείο εφαρμογής	
	Αίσθημα μη φυσιολογικότητας	
	Άλγος στο σημείο της ένεσης	

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές με μη γνωστή συχνότητα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Συνολικά αναφέρθηκαν 108 ανεπιθύμητα συμβάντα εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία (TEAE) σε 69 (8,6%) ασθενείς, με συχνότερα την κεφαλαλγία (1,4%), τη δυσγευσία (1,0%) και την κόπωση (0,5%). Αναφέρθηκαν τρία σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με το φάρμακο (υπερευαισθησία, κεφαλαλγία και παραισθησία) τα οποία εκδήλωσε στο σύνολό τους ένας ασθενής, και μόνο η υπερευαισθησία αξιολογήθηκε ως σχετιζόμενη με το φάρμακο σε αυτόν τον ασθενή που είχε σημαντικό ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων. Και τα τρία σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με το φάρμακο επιλύθηκαν.

Η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία συνδέεται με την πρόκληση καρκίνου και με την πιθανότητα ανάπτυξης κληρονομικών ελαττωμάτων.

Δεδομένου ότι η αποτελεσματική δόση είναι 4,2 mSv όταν η μέγιστη συνιστώμενη δραστηριότητα των 360 MBq χορηγείται σε ασθενή με βάρος 70 kg, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται να εμφανιστούν με χαμηλή πιθανότητα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**.

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη ποσότητα ένεσης riflufolastat (^{18}F) που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια στον άνθρωπο δεν έχει καθοριστεί.

Σε περίπτωση χορήγησης υπερδοσολογίας ακτινοβολίας, η απορροφούμενη δόση στον ασθενή θα πρέπει να μειωθεί όπου είναι δυνατόν αυξάνοντας την αποβολή του ραδιονουκλιδίου από τον οργανισμό με αναγκαστική διούρηση και συχνή εκκένωση της ουροδόχου κύστης. Θα ήταν χρήσιμο να εκτιμηθεί η αποτελεσματική δόση που εφαρμόστηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διαγνωστικά ραδιοφάρμακα, άλλα διαγνωστικά ραδιοφάρμακα για την ανίχνευση όγκων, κωδικός ATC: V09IX16.

Μηχανισμός δράσης

Το ειδικό προστατικό μεμβρανικό αντιγόνο (PSMA) είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στο φυσιολογικό ανθρώπινο επιθήλιο του προστάτη σε χαμηλά επίπεδα, αλλά μπορεί να υπερεκφράζεται σε μεγάλο βαθμό από κακοήθεις ιστούς, ιδίως από τα κύτταρα του καρκίνου του προστάτη, συμπεριλαμβανομένης της μεταστατικής νόσου. Το Fluorine (^{18}F) είναι ένα ραδιονουκλίδιο που εκπέμπει β^+ και επιτρέπει την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων. Το riflufolastat (^{18}F) είναι ένας εκλεκτικός μικρομοριακός αναστολέας του PSMA δεύτερης γενιάς, επισημασμένος με φθόριο-18. Με βάση την ένταση των σημάτων, οι εικόνες PET που λαμβάνονται με τη χρήση του riflufolastat (^{18}F) υποδεικνύουν την παρουσία ιστών που εκφράζουν το PSMA.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις χημικές συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται για τις διαγνωστικές εξετάσεις, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν φαίνεται να έχει φαρμακοδυναμική δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του riflufolastat (^{18}F) αξιολογήθηκαν σε τρεις προοπτικές, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) και PYTHON (αριθμός EudraCT 2020-000121-37).

Στην κοόρτη A της μελέτης OSPREY εντάχθηκε μια ομάδα 268 ανδρών με βιοψικά αποδεδειγμένο καρκίνο του προστάτη υψηλού κινδύνου, οι οποίοι θεωρήθηκαν υποψήφιοι για ριζική προστατεκτομή και εκτομή πυελικών λεμφαδένων. Κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε μία PET/CT με riflufolastat (^{18}F) από το μέσο του μηρού έως την κορυφή του κρανίου. Τρεις κεντρικοί ανεξάρτητοι αναγνώστες, τυφλοί ως προς όλες τις κλινικές πληροφορίες, ερμήνευσαν κάθε σάρωση PET για την παρουσία ανώμαλης πρόσληψης στους πυελικούς λεμφαδένες σε πολλαπλές υποπεριοχές, συμπεριλαμβανομένων των κοινών λαγόνιων λεμφαδένων. Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η ειδικότητα και η ευαισθησία της PET/CT riflufolastat (^{18}F) έναντι της ιστοπαθολογίας εντός των πυελικών λεμφαδένων. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η θετική προγνωστική αξία (PPV) και η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) της riflufolastat (^{18}F) PET/CT για την πρόβλεψη της παρουσίας ή της απουσίας αντίστοιχα καρκίνου του προστάτη εντός του προστατικού αδένου και των λεμφαδένων στην ομάδα A.

Συνολικά 252 ασθενείς (94%) υποβλήθηκαν σε προστατεκτομή και εκτομή πυελικών λεμφαδένων και είχαν επαρκή ιστοπαθολογικά δεδομένα για την αξιολόγηση των πυελικών λεμφαδένων. Τα χειρουργικά δείγματα διαχωρίστηκαν σε τρεις περιοχές: αριστερό ημιμόριο, δεξιό ημιμόριο και άλλα.

Για κάθε ασθενή, τα αποτελέσματα της piflufolastat (¹⁸F) PET/CT και της ιστοπαθολογίας που προέκυψαν από τους πυελικούς λεμφαδένες συγκρίθηκαν ανά χειρουργική περιοχή. Τα αποτελέσματα της PET/CT σε περιοχές που δεν είχαν διαχωριστεί αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Για τους 252 αξιολογήσιμους ασθενείς, η μέση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος 46 έως 84 έτη). Η διάμεση τιμή του PSA ορού ήταν 9,3 ng/mL. Η συνολική βαθμολογία Gleason ήταν 7 για το 19%, 8 για το 46% και 9 για το 34% των ασθενών, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν βαθμολογίες Gleason 6 ή 10.

Τα προκαθορισμένα κατώτατα όρια για τα σύνθετα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν 40% για ευαισθησία και 80% για εξειδίκευση. Η ευαισθησία δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα για τουλάχιστον 2 από τους 3 ανεξάρτητους αξιολογητές απεικονίσεων, συνεπώς θεωρήθηκε αποτυχημένη μελέτη.

Ο πίνακας 2 παρουσιάζει την απόδοση της piflufolastat (¹⁸F) PET/CT ανά αναγνώστη χρησιμοποιώντας την ιστοπαθολογία των πυελικών λεμφαδένων ως πρότυπο αλήθειας, σε επίπεδο ασθενούς με αντιστοιχία περιοχών (μία αληθώς θετική περιοχή ορίζει έναν αληθώς θετικό ασθενή). Περίπου το 24% των αξιολογήσιμων ασθενών είχαν πυελικές λεμφαδενικές μεταστάσεις με βάση την ιστοπαθολογία (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 19%, 29%).

Πίνακας 2: Αξιολόγηση των επιδόσεων της piflufolastat (¹⁸F) PET/CT για την ανίχνευση μεταστάσεων στους πυελικούς λεμφαδένες στην κούρτη A της OSPREY (n=252) χρησιμοποιώντας ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς και σε αντιστοιχία με την περιοχή.

	Αναγνώστης 1	Αναγνώστης 2	Αναγνώστης 3
Αληθώς θετικό	23	17	23
Ψευδώς θετικό	7	4	9
Ψευδώς αρνητικό	36	43	37
Αληθώς αρνητικό	186	188	183
Ευαισθησία, % (95% ΔΕ)	39 (27, 51)	28 (17,40)	38 (26,51)
Ειδικότητα, % (95% ΔΕ)	96 (94,99)	98 (95,99)	95 (92,98)
PPV, % (95% ΔΕ)	77 (62,92)	81 (59,93)	72 (56,87)
NPV, % (95% ΔΕ)	84 (79,89)	81 (76,86)	83 (78,88)

Συντομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, PPV = θετική προγνωστική αξία, NPV = αρνητική προγνωστική αξία

Για την πρωτογενή σταδιοποίηση (OSPREY, Κούρτη A), επιτεύχθηκε υψηλό επίπεδο συμφωνίας αναγνώστων για τις μεταστάσεις στους πυελικούς λεμφαδένες (92,5%) με στατιστική kappa του Fleiss 0,78 (95% CI: 0,71, 0,85).

Σε διερευνητικές αναλύσεις, υπήρχαν αριθμητικές τάσεις για περισσότερα αληθώς θετικά αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών με συνολική βαθμολογία Gleason 8 ή υψηλότερη και μεταξύ των ασθενών με στάδιο όγκου T2c ή υψηλότερο σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλότερη βαθμολογία Gleason ή χαμηλότερο στάδιο όγκου.

Μια σύγκριση στη διαγνωστική επίδοση της piflufolastat (¹⁸F) PET/CT με αρχική συμβατική απεικόνιση (CI) σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη υψηλού κινδύνου από την Κούρτη A της Osprey διενεργήθηκε ως post-hoc μελέτη. Η piflufolastat (¹⁸F) PET/CT κατέδειξε 3 φορές υψηλότερη PPV από τη συμβατική απεικόνιση (διάμεσος 86,7% έναντι 28,3% αντίστοιχα) παρά την παρόμοια ευαισθησία (διάμεσος 40,3% για την piflufolastat (¹⁸F) PET/CT και 42,6% για τη συμβατική απεικόνιση). Η μέση εξειδίκευση της piflufolastat (¹⁸F) PET/CT ήταν 97,9% και 65,1% για την CI και διάμεση NPV 83,2% έναντι 78,8% αντίστοιχα.

Στη μελέτη CONDOR εντάχθηκαν 208 ασθενείς με βιοχημική ένδειξη υποτροπιάζοντος καρκίνου του προστάτη μετά την αρχική θεραπεία (ριζική προστατεκτομή στο 85% των ασθενών). Η διάμεση τιμή του PSA ορού ήταν 0,82 ng/ml. Όλοι οι εγγεγραμμένοι ασθενείς είχαν αρνητική ή αμφίβολη για καρκίνο του προστάτη συμβατική απεικονιστική αξιολόγηση (για τους περισσότερους ασθενείς, αξονική ή μαγνητική τομογραφία) εντός 60 ημερών πριν από τη λήψη του piflufolastat (¹⁸F). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μία PET/CT από το μέσο του μηρού έως την κορυφή του κρανίου με προαιρετική απεικόνιση των κάτω άκρων. Τρεις ανεξάρτητοι κεντρικοί αναγνώστες, τυφλοί σε όλες

τις κλινικές πληροφορίες, αξιολόγησαν κάθε σάρωση PET/CT για την παρουσία και τη θέση των θετικών βλαβών. Η θέση της κάθε βλάβης κατηγοριοποιήθηκε σε 5 περιοχές (προστάτης/κοιτίδα προστάτη, πυελικοί λεμφαδένες, άλλοι λεμφαδένες, μαλακοί ιστοί, οστά). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν τοποσοστό σωστού εντοπισμού (CLR) σε επίπεδο ασθενούς, το οποίο ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών για τους οποίους υπήρχε μία προς μία αντιστοιχία μεταξύ του εντοπισμού τουλάχιστον μίας βλάβης που εντοπίστηκε στην απεικόνιση piflufolastat (¹⁸F) PET/CT και του σύνθετου προτύπου αλήθειας. Αν το χαμηλότερο όριο του 95% CI ήταν >0,2 (CLR 20%) για τουλάχιστον 2 από τους 3 ανεξάρτητους αξιολογητές απεικόνισης, τότε η ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου θεωρήθηκε επιτυχής. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο αντίκτυπος στη διαχείριση του ασθενούς (IMP), ο οποίος ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών με αλλαγή στα προβλεπόμενα σχέδια θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη λόγω της piflufolastat (¹⁸F) PET/CT, όπως μετρήθηκε με τη σύγκριση των ερωτηματολογίων προβλεπόμενης διαχείρισης που συμπληρώθηκαν πριν και μετά τα αποτελέσματα της απεικόνισης με piflufolastat (¹⁸F) PET/CT.

Ανάλογα με τον αναγνώστη, συνολικά 123 έως 137 ασθενείς (59% έως 66%) είχαν τουλάχιστον μία βλάβη που προσδιορίστηκε ως piflufolastat (¹⁸F) PET-θετική (Πίνακας 3). Η περιοχή στην οποία παρατηρήθηκε συχνότερα θετικό εύρημα PET ήταν οι πυελικοί λεμφαδένες (40% έως 42% όλων των θετικών περιοχών PET) και η λιγότερο συχνή περιοχή ήταν οι μαλακοί ιστοί (6% έως 7%).

Ανάλογα με τον αναγνώστη, 99 έως 104 ασθενείς με θετική περιοχή στην piflufolastat (¹⁸F) PET είχαν αντιστοιχισμένες με τη θέση σύνθετες πληροφορίες προτύπου αναφοράς που αποτελούνταν από ιστοπαθολογία, απεικόνιση (αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, υπερηχογράφημα, fluciclovine (¹⁸F) PET, PET χολίνης ή σπινθηρογράφημα οστών) που ελήφθησαν εντός 60 ημερών από τη σάρωση PET/CT, ή απόκριση του επιπέδου του PSA στον ορό σε στοχευμένη ακτινοθεραπεία. Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τα αποτελέσματα απόδοσης σε επίπεδο ασθενούς της piflufolastat (¹⁸F) PET/CT ανά αναγνώστη, συμπεριλαμβανομένης της θετικής προγνωστικής αξίας που αντιστοιχεί στη θέση, γνωστή και ως ποσοστό ορθού εντοπισμού (CLR). Ένας ασθενής θεωρήθηκε αληθώς θετικός εάν είχε τουλάχιστον μία θετική αντιστοιχία θέση τόσο στην piflufolastat (¹⁸F) PET/CT όσο και στο σύνθετο πρότυπο αναφοράς.

Πίνακας 3. Απόδοση της piflufolastat (¹⁸F) PET/CT σε επίπεδο ασθενούς στη μελέτη CONDOR (n=208)

	Αναγνώστης 1	Αναγνώστης 2	Αναγνώστης 3
Αρνητικό PET	71	84	85
Θετικό PET	137	124	123
Αληθώς θετικό	89	87	84
Ψευδώς θετικό	15	13	15
Μη αξιολογήσιμο (θετικό PET χωρίς πρότυπο αναφοράς)	33	24	24
CLR % (95% ΔΕ)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Συντομογραφίες: CLR = θετική προγνωστική αξία σε αντιστοιχία με τη θέση, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της piflufolastat (¹⁸F) PET/CT σε επίπεδο ασθενούς από την πλειοψηφία των αναγνώσεων, διαστρωματωμένα ανάλογα με το επίπεδο PSA στον ορό. Το ποσοστό θετικότητας PET υπολογίστηκε ως η αναλογία των ασθενών με θετική PET/CT επί του συνόλου των ασθενών που υποβλήθηκαν σε σάρωση. Η πιθανότητα ένας ασθενής να έχει τουλάχιστον μία piflufolastat (¹⁸F) PET-θετική βλάβη αυξάνεται γενικά με την αύξηση του επιπέδου του PSA στον ορό.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα riflufolastat (¹⁸F) PET σε επίπεδο ασθενούς και ποσοστό θετικότητας PET* διαστρωματωμένα ανάλογα με το επίπεδο του PSA στον ορό στη μελέτη CONDOR με χρήση πλειοψηφικού αποτελέσματος μεταξύ τριών αναγνωστών (n=199)**

PSA (ng/mL)	Ασθενείς με θετικό PET				Ασθενείς με αρνητικό PET	Ποσοστό θετικότητας PET (95% ΔΕ) *
	Σύνολο	TP	FP	Μη αξιολογήσιμο (χωρίς πρότυπο αναφοράς)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24,46)
≥0,5 και <1	18	12	3	3	18	50 (34,66)
≥1 και <2	21	15	3	3	10	68 (51,84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83,98)
Σύνολο	120	88	13	19	79	60 (54,67)

* Ποσοστό θετικότητας PET = ασθενείς με θετικό PET/σύνολο ασθενών που σαρώθηκαν. Οι ασθενείς με θετικό PET περιλαμβάνουν αληθώς θετικούς και ψευδώς θετικούς ασθενείς, καθώς και εκείνους που δεν είχαν πληροφορίες για το πρότυπο αναφοράς.

** Έξι ασθενείς εξαιρέθηκαν από αυτόν τον πίνακα λόγω έλλειψης αρχικού επιπέδου PSA και τρεις ασθενείς εξαιρέθηκαν από αυτόν τον πίνακα λόγω έλλειψης πλειοψηφικού αποτελέσματος μεταξύ των τριών αναγνωστών.

Συντομογραφίες: TP = αληθώς θετικό, FP = ψευδώς θετικό, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης

Για τους 207 ασθενείς με ερωτηματολόγια ιατρικής διαχείρισης που συμπληρώθηκαν από τους θεράποντες ιατρούς κατά την απεικόνιση πριν και μετά την PSMA, το 64% (131/207) των ασθενών είχε αλλαγή στην προβλεπόμενη διαχείριση μετά την riflufolastat (¹⁸F) PET/CT. Από τους ασθενείς με αλλαγή κλινικών σχεδίων, το 79% (103/131) οφειλόταν σε θετικά ευρήματα PSMA PET/CT και το 21% (28/131) σε αρνητικές σαρώσεις. Οι πιο συχνές αλλαγές ήταν από την τοπική θεραπεία διάσωσης στη συστηματική θεραπεία (58 ασθενείς), από την παρατήρηση στην έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας (49 ασθενείς), από τη μη θεραπευτική συστηματική θεραπεία στη τοπική θεραπεία διάσωσης (43 ασθενείς) και από την προγραμματισμένη θεραπεία στην παρατήρηση (χωρίς θεραπεία) (9 ασθενείς).

Η μελέτη PYPHON ήταν μια τυχαίοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, διασταυρούμενη μελέτη διπλής θεραπείας. Εντάχθηκαν 217 άρρενες ασθενείς με πρώτη βιοχημική υποτροπή του καρκίνου του προστάτη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε οριστική θεραπεία (ριζική προστατεκτομή (RP) ± εκτεταμένη λεμφαδενική διατομή (eLND) στο 73,2% των ασθενών, EBRT ή βραχυθεραπεία στο 26,8% των ασθενών). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ανίχνευσης (DR) που ορίζεται ως ο αριθμός των ασθενών που ορίστηκαν ως θετικοί σε επίπεδο ασθενούς από τους ανεξάρτητους αναγνώστες μεταξύ του συνολικού αριθμού των ασθενών που αξιολογήθηκαν (για την riflufolastat (¹⁸F) PET/CT και την fluorocholine (¹⁸F) PET/CT). Προκαθορίστηκε σημαντική διαφορά στο ποσοστό ανίχνευσης ύψους 12% υπέρ της riflufolastat (¹⁸F) έναντι της Fluorocholine (¹⁸F). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η ευαισθησία (λόγος μεταξύ του αριθμού των ασθενών που ορίστηκαν ως θετικοί για μια δεδομένη περιοχή από τους ανεξάρτητους αναγνώστες και του συνολικού αριθμού των ασθενών που αξιολογήθηκαν ως θετικοί για μια δεδομένη περιοχή από την ομάδα αλήθειας), η συμφωνία (αναλογία μεταξύ του αριθμού των περιοχών που ορίστηκαν ως θετικές τόσο από την riflufolastat (¹⁸F) PET/CT όσο και από την Fluorocholine (¹⁸F) PET/CT + του αριθμού των περιοχών που ορίστηκαν ως αρνητικές τόσο από την riflufolastat (¹⁸F) PET/CT όσο και από την Fluorocholine (¹⁸F) PET/CT και του συνολικού αριθμού των αξιολογημένων περιοχών) και ο αντίκτυπος στη διαχείριση των ασθενών.

Διακόσιοι ένας ασθενείς υποβλήθηκαν σε μία riflufolastat (¹⁸F)PET/CT και σε μία fluorocholine (¹⁸F) PET/CT από το μέσο του μηρού έως την κορυφή του κρανίου με τυχαία σειρά. Τρεις ανεξάρτητοι κεντρικοί αναγνώστες, τυφλοί σε όλες τις κλινικές πληροφορίες, αξιολόγησαν κάθε riflufolastat (¹⁸F)και κάθε fluorocholine (¹⁸F) PET/CT για την παρουσία και τη θέση των θετικών βλαβών. Η θέση κάθε βλάβης κατηγοριοποιήθηκε σε 5 περιοχές (προστάτης/κοιτίδα προστάτη, πνευμικοί λεμφαδένες, άλλοι λεμφαδένες, οστά, μαλακοί ιστοί). Η υποτροπή ανιχνεύθηκε από τους τυφλούς ειδικούς ανάγνωσης σε 119 (60,4%) και 82 (41,0%) από τους ασθενείς με riflufolastat (¹⁸F)και fluorocholine

(¹⁸F) PET/CT, αντίστοιχα. Λεπτομέρειες για τη συνολική ερμηνεία του ανεξάρτητου αναγνώστη ανά επίπεδο PSA παρατίθενται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Ποσοστό ανίχνευσης PET/CT ανά ασθενή ανάλογα με το επίπεδο του PSA στη μελέτη PYTHON (N=201)

Επίπεδο PSA (ng/mL) κατά την πρώτη ένεση	piflufolastat (¹⁸ F)	fluorocholine (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%)

Η ευαισθησία ανά ασθενή αξιολογήθηκε για 37 ασθενείς με πρότυπο αλήθειας και αναφέρεται στον πίνακα 6. Η ευαισθησία ανά ασθενή του (¹⁸F)-piflufolastat ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη του (¹⁸F)-fluorocholine (p<0,0001).

Πίνακας 6: Ευαισθησία ανά ασθενή (n=37)

PET/CT	piflufolastat (¹⁸ F)	fluorocholine (¹⁸ F)
Ευαισθησία (95% ΔΕ)	58,3% (95% CI 51,5, 64,9)	40,6% (95% CI 34,1, 47,5)

Το ποσοστό συμφωνίας μεταξύ piflufolastat (¹⁸F) PET/CT και fluorocholine (¹⁸F) PET/CT σύμφωνα με τους κεντρικούς τυφλούς αναγνώστες, ανά περιοχή, ήταν αξιοσημείωτα υψηλό για όλες τις περιοχές ενδιαφέροντος, και συγκεκριμένα την προστατική κοιλότητα: 87,3% (81,9, 91,3), τους πυελικούς λεμφαδένες: 73,9% (67,3, 79,5), τους εξωπυελικούς λεμφαδένες: 86,5% (81,0, 90,6), τα οστά: 86,9% (81,5, 91,0), και άλλα όργανα: 92,0% (87,3, 95,1).

Όσον αφορά τον εντοπισμό της υποτροπής, οι κεντρικοί αναγνώστες πέτυχαν συμφωνία 84,2% με στατιστική κάππα Fleiss 0,58 (95% CI: 0,47, 0,70) για όλες τις εικόνες βιοψίας στην κοόρτη Β της OSPREY. Στην CONDOR, οι κεντρικοί αναγνώστες παρουσίασαν 76% συμφωνία στην ερμηνεία θετικών ή αρνητικών σαρώσεων PET/CT με piflufolastat (¹⁸F) με στατιστική κάππα του Fleiss 0,65 (95% CI: 0,58, 0,73), ενώ η συμφωνία μεταξύ κάθε κεντρικού αναγνώστη και του τοπικού αναγνώστη κυμαινόταν από 83% έως 84%. Στην PYTHON, το ποσοστό συμφωνίας μεταξύ των αναγνωστών ήταν 67,8% και το αντίστοιχο κάππα του Fleiss ήταν 0,55 (95% CI: 0,47, 0,63).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Pylclari σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Τα επίπεδα στο αίμα μειώνονται με διφασικό τρόπο. Ο χρόνος ημιζωής κατανομής είναι 0,17 ± 0,04 ώρες και ο χρόνος ημιζωής αποβολής είναι 3,47 ± 0,49 ώρες.

Πρόσληψη οργάνων

Η φυσιολογική συσσώρευση του piflufolastat (¹⁸F) παρατηρείται στους νεφρούς (16,5% της χορηγούμενης δραστικότητας), στο ήπαρ (9,3%) και στους πνεύμονες (2,9%), εντός 60 λεπτών από

την ενδοφλέβια χορήγηση. Το μεγαλύτερο μέρος του υπόλοιπου 70% της δραστηριότητας στα 60 λεπτά αφορά την υπόλοιπη περιφερειακή περιοχή του σώματος.

Αποβολή

Το μόνο ραδιενεργό συστατικό που ανιχνεύθηκε σε δείγματα πλάσματος με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) έως και 173 λεπτά μετά την ένεση ήταν το αμετάβλητο Piflufolastat (¹⁸F). Η αποβολή γίνεται με απέκκριση μέσω των ούρων. Κατά τις πρώτες 8 ώρες μετά την ένεση, περίπου το 50% της χορηγούμενης ραδιενέργειας απεκκρίνεται στα ούρα.

Χρόνος ημιζωής

Ο βιολογικός και αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής του piflufolastat (¹⁸F) είναι $3,47 \pm 0,49$ ώρες και περίπου 70 λεπτά, αντίστοιχα.

Νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει χαρακτηριστεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη μελέτη τοξικότητας εφάπαξ δόσης σε αρουραίους με το μη ραδιενεργό φαρμακευτικό προϊόν. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κανένα από τα ζώα και δεν σημειώθηκαν θάνατοι στην υψηλότερη δοκιμασθείσα δόση των 0,5 mg/kg. Η δόση αυτή είναι πάνω από 875 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη κλινική δόση των 40 μg/ασθενή (ή 0,5714 μg/kg για σωματικό βάρος αναφοράς 70 kg). Σε βάση επιφάνειας σώματος, η δόση αυτή είναι περίπου 142 φορές υψηλότερη, γεγονός που υποδηλώνει επαρκές περιθώριο ασφαλείας.

Δεν πραγματοποιήθηκαν άλλες μελέτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για τακτική ή συνεχή χορήγηση. Με τις χημικές συγκεντρώσεις και τις δραστηριότητες που χρησιμοποιούνται για τις διαγνωστικές εξετάσεις, δεν φαίνεται να απαιτούνται πρόσθετες μελέτες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθανόλη
Χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9%) ενέσιμο διάλυμα
Ασκορβικό νάτριο

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 12.

6.3 Διάρκεια ζωής

10 ώρες απότη βαθμονόμηση.
Η ημερομηνία και η ώρα λήξης αναγράφονται στις επισημάνσεις.

Μετά από την πρώτη ανάσυρση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μετά την αραίωση, φυλάσσεται για έως 4 ώρες χωρίς υπέρβαση του χρόνου λήξης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία ασφάλειας από μόλυβδο.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την πρώτη ανασυρση του φαρμάκου, βλ. παράγραφο 6.3.

Η φύλαξη των ραδιοφαρμάκων πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 15 ml, κλειστό με πώμα χλωροβουτυλίου και σφραγίδα αλουμινίου.

Μέγεθος συσκευασίας: ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων περιέχει 0,5 mL έως 10 mL διαλύματος, που αντιστοιχούν σε:

- 500 έως 10.000 MBq κατά τη βαθμονόμηση του Pylclari 1.000 MBq/mL
- 750 έως 15.000 MBq κατά τη βαθμονόμηση του Pylclari 1.500 MBq/mL

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενική προειδοποίηση

Τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να παραλαμβάνονται, να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα σε καθορισμένα κλινικά περιβάλλοντα. Η παραλαβή, φύλαξη, χρήση, μεταφορά και η απόρριψη τους υπόκεινται σε κανονισμούς ή/και στις κατάλληλες άδειες του αρμόδιου επίσημου οργανισμού.

Τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να παρασκευάζονται με τρόπο που να ικανοποιεί τόσο τις απαιτήσεις ακτινοπροστασίας όσο και τις απαιτήσεις φαρμακευτικής ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες ασηπτικές προφυλάξεις.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το προϊόν αυτό χορηγείται μέσω ενδοφλέβιου εύκαμπτου καθετήρα. Η χορήγηση πρέπει να είναι αυστηρά ενδοφλέβια ώστε να αποφεύγεται η ακτινοβολία ως αποτέλεσμα τοπικής εξωσωματικής διαφυγής, καθώς και τα απεικονιστικά τεχνάσματα.

Μετά τη χορήγηση της δόσης ταχείας δράσης (bolus) θα ακολουθήσει έκπλυση με 5-10 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), ώστε να διασφαλιστεί η πλήρης χορήγηση της δόσης.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Εάν σε οποιαδήποτε στιγμή κατά την παρασκευή αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος η ακεραιότητα του φιαλιδίου τεθεί σε κίνδυνο, δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Οι διαδικασίες χορήγησης πρέπει να διεξάγονται κατά τρόπο που να ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μόλυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος και ακτινοβολίας των χειριστών. Η επαρκής θωράκιση είναι υποχρεωτική.

Η χορήγηση ραδιοφαρμάκων δημιουργεί κινδύνους για άλλα άτομα από εξωτερική ακτινοβολία ή μόλυνση από διαρροή ούρων, εμετό κ.λπ. Συνεπώς, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις ακτινοπροστασίας σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CURIUM PET FRANCE

3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne
63 360 Saint-Beauzire - Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Τα δεδομένα που παρατίθενται παρακάτω προέρχονται από χρηματοδοτούμενες κλινικές μελέτες.

Υποθέσεις:

Το Fluorine (^{18}F) διασπάται σε σταθερό οξυγόνο (^{18}O) με χρόνο ημιζωής 110 λεπτά εκπέμποντας ποζιτρονική ακτινοβολία μέγιστης ενέργειας 634 keV, ακολουθούμενη από φωτονική ακτινοβολία εξάυλωσης 511 keV.

Το riflufolastat (^{18}F) παρουσιάζει δι-εκθετική συμπεριφορά στο αίμα, με χρόνο ημιζωής κατανομής $0,17 \pm 0,044$ ώρες και χρόνο ημιζωής αποβολής $3,47 \pm 0,49$ ώρες. Διανέμεται στους νεφρούς (16,5% της χορηγούμενης δραστηριότητας), στο ήπαρ (9,3%) και στους πνεύμονες (2,9%), εντός 60 λεπτών από την ενδοφλέβια χορήγηση.

Μεθοδολογία:

Η χρονικά ενσωματωμένη δραστηριότητα στον ιστό της πηγής προέκυψε από διαμήκη δεδομένα απεικόνισης. Τα περιγράμματα ή οι όγκοι ενδιαφέροντος (VOI) σχεδιάστηκαν συνήθως γύρω από διαφορετικά όργανα που περιέχουν δραστηριότητα και τα οποία αναγνωρίστηκαν σε κάθε εικόνα σε κάθε χρονική στιγμή. Η τιμή S προέκυψε με προσομοίωση Monte Carlo. Ο υπολογισμός των απορροφούμενων δόσεων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό OLINDA/EXM (2005). Η προκύπτουσα αποτελεσματική δόση υπολογίστηκε σύμφωνα με το ICRP 60.

ΟΡΓΑΝΟ	ΑΠΟΡΡΟΦΟΥΜΕΝΗ ΔΟΣΗ ΑΝΑ ΜΟΝΑΔΙΑΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΕ (mGy/MBq)
Επινεφρίδια	0,0131
Οστικές επιφάνειες	0,0099
Εγκέφαλος	0,0021
Στήθος	0,0058
Τοίχωμα της χοληδόχου κύστης	0,0141
Γαστρεντερικός σωλήνας	
Τοίχωμα στομάχου	0,0092
Τοίχωμα λεπτού εντέρου	0,0089
Ανώτερο τοίχωμα παχέος εντέρου	0,0091
Κάτω τοίχωμα παχέος εντέρου	0,0073
Καρδιακό τοίχωμα	0,0171
Νεφρά	0,123
Ήπαρ	0,037
Πνεύμονες	0,0102
Μύες	0,0069
Πάγκρεας	0,0124
Ερυθρός μυελός	0,0071
Δέρμα	0,0052
Σπλήνα	0,0271
Όρχεις	0,0059
Θύμος	0,007
Θυρεοειδής	0,0062
Τοίχωμα ουροδόχου κύστης	0,0072
Αποτελεσματική δόση (mSv/MBq)	0,0116

Η αποτελεσματική δόση που προκύπτει από τη χορήγηση μιας μέγιστης συνιστώμενης δραστηριότητας 360 MBq για έναν ενήλικα βάρους 70 kg είναι περίπου 4,2 mSv.

Για χορηγούμενη δραστηριότητα 360 MBq, οι τυπικές δόσεις ακτινοβολίας στα κρίσιμα όργανα (νεφρά, ήπαρ και σπλήνα) είναι 44,3 mGy, 13,3 mGy και 9,8 mGy αντίστοιχα.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τρόπος παρασκευής

Αυτό το έτοιμο προς χρήση φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Οι ανασύρσεις του κατάλληλου όγκου πρέπει να πραγματοποιούνται υπό ασηπτικές συνθήκες. Το φιαλίδιο δεν πρέπει να είναι ανοικτό. Αφού απολυμανθεί το πώμα, το διάλυμα θα πρέπει να ανασυρθεί μέσω του πώματος χρησιμοποιώντας σύριγγα μίας δόσης με κατάλληλη προστατευτική θωράκιση και αποστειρωμένη βελόνα μίας χρήσης ή χρησιμοποιώντας ένα εγκεκριμένο αυτοματοποιημένο και εξειδικευμένο σύστημα εφαρμογής.

Εάν η ακεραιότητα του εν λόγω φιαλιδίου έχει παραβιαστεί, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν ο όγκος της ένεσης είναι μεγαλύτερος από 0,2 mL. Εάν ο όγκος της ένεσης είναι μεταξύ 0,2 και 1 mL, πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σύριγγες κατάλληλου μεγέθους (1 mL).

Ποιοτικός έλεγχος

Η συσκευασία πρέπει να ελέγχεται πριν από τη χρήση και η δραστικότητα του διαλύματος πρέπει να μετράται χρησιμοποιώντας ένα ακτιβόμετρο.

Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές διάλυμα, χωρίς ορατά σωματίδια.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον ιστότοπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>