

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. See võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pylclari 1000 MBq/mL süstelahus

Pylclari 1500 MBq/mL süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pylclari 1000 MBq/mL süstelahus

Üks ml lahust sisaldab kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal 1000 MBq piflufolastaati (¹⁸F).

Aktiivsus viaali kohta on kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal vahemikus 500 MBq kuni 10 000 MBq.

Pylclari 1500 MBq/mL süstelahus

Üks ml lahust sisaldab kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal 1500 MBq piflufolastaati (¹⁸F).

Aktiivsus viaali kohta on kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal vahemikus 750 MBq kuni 15 000 MBq.

Fluor (¹⁸F) laguneb stabiilseks hapnikuks (¹⁸O) poolestusajaga 110 minutit, eritades positronkiirgust maksimaalse energiaga 634 keV, millele järgneb fotooniline annihilatsioon kiirgusel 511 keV.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab maksimaalselt 3,5 mg naatriumit ja 90 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu lahus, mille pH jääb vahemikku 4,5 kuni 7,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

Pylclari on näidustatud prostatapetsiifiliste membraaniantigeen-positiivsete haiguskollete tuvastamiseks eesnäärmevähiga täiskasvanutel positronemissioontomograafia uuringuga järgnevatel juhtudel:

- kõrge riskiga eesnäärmevähiga patsientide haigusstaadiumi määramine enne esmast tervendavat ravi;
- eesnäärmevähi retsidiivi lokaliseerimiseks retsiviidi kahtlusega patsientidel, kellel on kõrge riski seerumi prostatapetsiifilise antigeeni tase pärast esmast tervendavat ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravim on mõeldud kasutamiseks ainult nuklearmeditsiiniga tegelevates asutustes ja seda võivad kasutada ainult volitatud töötajad.

Annustamine

Piflufolastaadi (^{18}F) keskmine soovitatav aktiivsus on 4 MBq kehakaalu kilogrammi kohta ja see võib olenevalt kasutatavast positronemissioontomograafia (PET) uuringu seadmest ja kujutise saamise režiimist jääda vahemikku 3...5 MBq kehakaalu kilogrammi kohta. Minimaalne aktiivsus ei tohi langeda alla 190 MBq ja maksimaalne aktiivsus ei tohi ületada 360 MBq.

Neerukahjustus / maksakahjustus

Piflufolastaadi (^{18}F) kasutamist on uuritud ainult kerge neerukahjustusega patsientidel. Manustatavat aktiivsust tuleb hoolikalt kaaluda, sest raske neerukahjustusega patsiendid võivad saada suurema kiirgusdoosi.

Piflufolastaadi (^{18}F) kasutamist ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel.

Lapsed

Puudub piflufolastaadi (^{18}F) asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Manustamine toimub ühe intravenoosse süstena.

Pylclari on pakendatud mitmeannuselisse viaali. Minimaalne maht on 0,5 ml lahust ühe viaali kohta. Manustatava lahuse maht jääb vahemikku 0,2 ml kuni 10 ml.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravimpreparaadi manustamise eelseid juhiseid vt lõik 6.6.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 12.

Piltkujutise saamine

Patsient on soovitatav asetada lamama käed pea kohal. Viiakse läbi kontrastaineta väikese annusega kompuutertomograafia (KT) uuring alates kolju tipust kuni reie keskosani, et teha kindlaks sumbumise korrigeerimine ja anatoomiline korrelatsioon. PET-kujutise saamiseks skannitakse keha alates reie keskosast kuni kolju tipuni 90...120 minutit pärast märkaine süstimist. Skannimine peab hõlmama alajäsemeid, kui patsiendil kahtlustatakse või on diagnoositud haigus. Piltkujutise saamine kestab 12...40 minutit olenevalt PET kaamera tüübist, voodi asendite arvust (tavaliselt 6...8) ja kujutise saamise ajast ühe voodi asendi kohta (tavaliselt 2...5 minutit). Kui kujutise tulemus on ebamäärane ja asjakohase loendamise statistika jaoks on alles piisavalt aktiivsust, võib teha ka hilise kujutise võtmise, vähendades seeläbi taustaktiivsust.

Patsiendi ettevalmistamine vt lõik 4.4.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkuse või anafülaktiliste reaktsioonide esinemise võimalus

Kui ilmneb ülitundlikkus või anafülaktilisi reaktsioonid, tuleb ravimpreparaadi manustamine kohe katkestada ja alustada vajaduse korral intravenoosset ravi. Võimaldamaks hädaolukorras viivitamatut tegutsemist, peavad olema vahetult kättesaadavad asjakohased ravimid ja seadmed, näiteks intubatsioonitoru ja ventilaator.

Individuaalse kasu/riski õigustus

Iga patsiendi puhul peab võimalik kasu õigustama kokkupuudet kiirgusega. Manustatav aktiivsus peaks olema igal juhul nii madal kui on võimalik vajaliku diagnostilise teabe saamiseks.

Neerukahjustus

Nendel patsientidel tuleb hoolikalt kaaluda kasu ja riski suhet, sest need patsiendid võivad saada suurema kiirgusdoosi.

Lapsed

Lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

Patsiendi ettevalmistamine

Enne uuringuga alustamist peavad patsiendid olema piisavalt hüdreeritud ja neid tuleb juhendada, et nad urineeriks vahetult enne uuringut ja võimalikult sageli esimeste tundide jooksul pärast kuvauuringut, et vähendada kokkupuudet kiirgusega.

Patsiendile võib anda diureetikumi, mis toimib eeldatavasti neeldumisaja jooksul, et parandada piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringutulemuste interpreteerimist, sest diureetikumi manustamisel väheneb aktiivsuse ladestumine kuseteedes ja põies.

Pärast protseduuri

Pärast manustamist tuleb 12 tunni jooksul hoiduda lähikontaktist imikute ja rasedatega.

Piflufolastaat (¹⁸F) kujutiste interpreteerimine

Piflufolastaat (¹⁸F) abil läbi viidud PET/KT uuringu piltkujutiste tõlgendamisel soovitatakse kasutada visuaalse tõlgendamise meetodit.

Haiguskoldeid tuleks pidada kahtlaseks, kui neeldumine on haiguskolletes suurem kui füsioloogiline neeldumine samas koes või suurem kui külgneval taustal, kui füsioloogilist neeldumist ei eeldata.

Piflufolastaat (¹⁸F) koguneb normaalsetesse kudedesse, kus prostatapetsiifilise membraaniantigeeni (PSMA) tihedus on kõrge, sealhulgas pisaranäärmetesse, süljenäärmetesse, maksa, põrna ja neerudesse. Piflufolastaat (¹⁸F) neeldub normaalsetes elundites väga erineval määral, kuid kasvajakolde mõju normaalsele neeldumisele on minimaalne ja ei ole suure tõenäosusega kliiniliselt oluline. PSMA ekspressiooni esineb peamiselt eesnäärmevähi puhul, aga seda võib täheldada ka muud tüüpi kasvajate korral (nt neerurakuline kartsinoom, maksarakuline kartsinoom, rinnavähk, kopsuvähk ja muud pahaloolumulised kasvajakolde) või mittepahaloolumuliste haiguste korral (nt hemagionoomid, ganglionid, mis võivad sarnaneda lümfisõlmedele, healoomulised luukoehaigused, nt Paget' tõbi, või kopsusarkoidoos/granulomatoos).

Kujutisi võivad hinnata ainult piflufolastaadiga (^{18}F) PET-uuringu interpreteerimise väljaõppe saanud spetsialistid.

Soovitatav on kliiniline korrelatsioon, mis võib hõlmata kahtlustatava eesnäärmevähi asukoha histopatoloogilist hindamist. Negatiivne kujutis ei välista ja positiivne kujutis ei kinnita eesnäärmevähi esinemist.

Piflufolastaati (^{18}F) ei uuritud haigusstaadiumi määramisel kaugete metastaaside tuvastamiseks.

Piflufolastaadi (^{18}F) toimivust biokeemiliselt tõestatud eesnäärmevähi taastekkega patsientidele kuvauuringute tegemisel võib mõjutada seerumi prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) tase (vt lõik 5.1). Piflufolastaadi (^{18}F) toimivust metastaatiliste vaagnapiirkonna lümfisõlmede kuvauuringute tegemisel enne esmaste otsustavate raviotsuste läbiviimist mõjutavad sellised riskitegurid nagu Gleasoni skoor.

Piflufolastaadiga (^{18}F) läbiviidud PET/KT uuringutes ei pruugi ilmned haiguskolded või väikesed metastaasid lümfisõlmedes, mida ei ole võimalik tuvastada PET ruumilise eraldusvõimega (= 5 mm).

Käesoleval hetkel ei ole olemas tulemusandmeid, et toetada järelravi otsuseid patsientide puhul, kellel on kasutatud haigusstaadiumi määramiseks PSMA PET kuvauuringut. Seetõttu ei tohi muuta raviplaani ainult piflufolastaat (^{18}F) abil läbi viidud PET/KT uuringute leidude põhjal.

Erihoiatused

Ravim sisaldab kuni 3,5 mg naatriumi ühes milliliitris, mis on võrdne 0,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab kuni 900 mg alkoholi (etanol) ühes annuses, mis vastab 90 mg/ml-le. Alkoholi sisaldus selle ravimi igas 10 ml annuses sisalduv on väiksem kui 23 ml-s õlles või 11 ml-s veinis. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

Androgeen-deprivatsioonravi ja muu androgeenide rada mõjutav ravi, näiteks androgeenireseptori antagonistid, võib põhjustada muutusi piflufolastaadi (^{18}F) omastamises eesnäärmevähis. Nimetatud raviviiside mõju piflufolastaadiga (^{18}F) PET-uuringute efektiivsusele ei ole tõestatud.

Pikaajalisel ravil diureetikumidega ei näi olevat mingit mõju kujutiste interpreteerimisele piflufolastaadi (^{18}F) kasutamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piflufolastaat (^{18}F) ei ole mõeldud naistel kasutamiseks.

Imetamine

Piflufolastaat (^{18}F) ei ole mõeldud naistel kasutamiseks.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pylclari ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Üldine ohutusprofiil põhineb andmetel, mis on saadud kolme kliinilise uuringu raames ravimi manustamisel 797 patsiendile ja spontaansete teadete põhjal. Kliinilistes uuringutes sai iga patsient ühekordse annuse, kusjuures manustatud aktiivsuse mediaanväärtus oli 330 MBq.

Ravimi kliinilise väljatöötamise käigus on teatatud kõrvaltoimetest ja need on loetletud allpool MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), ei ole teada (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Piflufolastaat (^{18}F) puhul täheldatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Dehüdratsioon	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Meeltesegadus	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Sünkoop	Ei ole teada*
	Düsgeusia	Sage
	Peavalu	
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Hüperesteesia	
	Migreen	
Silmakahjustused	Nägemisvälja kahjustus	Aeg-ajalt
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus	Ei ole teada*
	Oksendamine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kuiv nahk	Aeg-ajalt
	Lööve	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	Aeg-ajalt
	Lihaste nõrkus	
	Valu jäsemetes	
Neerude ja kuseteede häired	Düsuuria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rindkeres	Aeg-ajalt
	Lööve manustamiskohal	
	Ebanormaalne enesetunne	
	Süstekoha valulikkus	

*Spontaansete teadete põhjal registreeritud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus ei ole teada.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimiga seotud kõrvaltoimetest teatas 69 (8,6%) patsienti kokku 108 korral, kusjuures kõige sagedamini esinesid peavalu (1,4%), düsgeusia (1,0%) ja väsimus (0,5%). Ravimiga seotud tõsistest kõrvaltoimetest teatati kolmel korral (ülitundlikkus, peavalu ja paresteesia), kõik kolm kõrvaltoimet

esinesid ühel ja samal patsiendil ning nimetatud patsiendi puhul, kellel oli varem esinenud palju allergilisi reaktsioone, seostati ravimiga ainult ülitundlikkust. Kõik kolm ravimiga seotud tõsist kõrvaltoimet lahendati.

Kokkupuude ioniseeriva kiirgusega on seotud vähi tekkega ning võib põhjustada pärilike defektide teket.

Kuna toimiv annus on umbes 4,2 mSv juhul, kui 70 kg kaaluvale patsiendile manustatakse maksimaalne soovitatav aktiivsus 360 MBq, on eelnimetatud kõrvaltoimete tekke tõenäosus väike.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Piflufolastaat (¹⁸F) maksimaalset süstitavat kogust, mille võib inimestele ohutult manustada, ei ole kindlaks tehtud.

Kiirgusannuse üleannustamise korral tuleb patsiendi organismi imendunud annust võimalusel vähendada, suurendades radionukliidi eritumist organismist forsseeritud diureesi ja sagedase põie tühjendamise teel. Kasu võib olla tegeliku annuse kindlakstegemisest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diagnostilised radiofarmatseutikumid, teised diagnostilised radiofarmatseutikumid kasvajate kindlakstegemiseks, ATC-kood: V09IX16.

Toimemehhanism

Prostatapetsiifiline membraaniantigeen (PSMA) on transmembraanne glükoproteiin, mida ekspresseeritakse vähesel määral peamiselt inimese eesnäärme normaalses epiteelis, kuid mille üleekspressioon võib esineda pahaloomulistes kudedes, eelkõige eesnäärmevähi rakkudes, sealhulgas metastaatilise haiguse korral. Fluor(¹⁸F) on beetakiirgust eritav radionukliid, mis võimaldab positronemissioontomograafia uuringuid teha. Piflufolastaat (¹⁸F) on selektiivne teise põlvkonna fluor-18-märgistatud väikese molekuliga PSMA inhibiitor. Signaalide intensiivsuse põhjal näitavad piflufolastaadiga (¹⁸F) saadud PET-kujutised PSMA-d ekspresseerivate kudede olemasolu.

Farmakodünaamilised toimed

Keemiliste kontsentratsioonide puhul, mida kasutatakse diagnostilisteks uuringuteks, ei oma käesolev ravimpreparaat farmakodünaamilist aktiivsust.

Kliiniline efektiivsus

Piflufolastaadi (¹⁸F) ohutust ja efektiivsust eesnäärmevähiga meeste puhul hinnati kolmes prospektiivses avatud rühmadega mitmekeskuselises kliinilises uuringus. OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684), ja PYTHON (EudraCTi number 2020-000121-37).

OSPREY kohort A hõlmas 268 meest, kellel oli biopsiaga tõestatud kõrge riskiga eesnäärmevähk ning keda peeti radikaalse prostatektoomia ja vaagnapiirkonna lümfisõlmede dissektsiooni kandidaatideks.

Igale patsiendile tehti üks piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuring alates reie keskosast kuni kolju tipuni. Iga PET-uuringu kujutisi hindas kolm sõltumatut spetsialisti, kellel puudus ligipääs kogu kliinilisele teabele, et tuvastada ebanormaalne neeldumine vaagnapiirkonna lümfisõlmede mitmes alapiirkonnas, sealhulgas tavalistes niudelümfisõlmedes. Esmased tulemusnäitajad olid piflufolastaadiga (¹⁸F) tehtud PET/KT kuvauuringu spetsiifilisus ja tundlikkus võrreldes vaagnapiirkonna lümfisõlmede histopatoloogiaga. Teisesed tulemusnäitajad olid piflufolastaadiga (¹⁸F) tehtud PET/KT kuvauuringu positiivne ennustusväärtus ja negatiivne ennustusväärtus vastavalt eesnäärmevähi esinemise või puudumise prognoosimisel eesnäärmes ja lümfisõlmedes kohordis A.

Prostatektoomia ja vaagnapiirkonna lümfisõlmede analüüsimine viidi läbi kokku 252 patsiendil (94%) ning nende puhul oli vaagnapiirkonna lümfisõlmede hindamiseks piisavalt histopatoloogilisi andmeid. Kirurgilisel teel võetud proovid jagati kolmeks piirkonnaks: vaagnapiirkonna vasak pool, vaagnapiirkonna parem pool ja muu. Iga patsiendi puhul võrreldi kirurgilise piirkonna kaupa omavahel piflufolastaadiga (¹⁸F) tehtud PET/KT uuringute tulemusi ja vaagnapiirkonna lümfisõlmede analüüsimise abil saadud histopatoloogilisi tulemusi. Analüüsist jäeti välja PET/KT uuringute tulemused kohtades, mida ei analüüsitud. 252 hinnatava patsiendi keskmine vanus oli 64 aastat (vanusevahemik 46...84 aastat). Seerumi PSA taseme mediaanväärtus oli 9,3 ng/ml. Gleasoni kogunäit oli patsientidest 19% puhul 7, 46% puhul 8 ja 34% puhul 9, ülejäänud patsientide Gleasoni näit oli 6 või 10.

Esmaste tulemusnäitajate eelnevalt kindlaksmääratud künniste tundlikkus oli 40 % ja spetsiifilisus 80 %. Kuna tundlikkus ei saavutanud statistilist olulisust vähemalt kahe sõltumatu spetsialisti puhul kolmest, loeti uuring ebaõnnestunuks.

Tabelis 2 on toodud piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringute efektiivsus spetsialistide kaupa patsienditasemel koos piirkonna sobitamisega (üks tõene positiivne piirkond tähendab tõese positiivse tulemusega patsienti), kasutades viiteväärtusena vaagnapiirkonna lümfisõlmede histopatoloogiat. Umbes 24% hinnatavatest patsientidest esines histopatoloogia põhjal vaagnapiirkonna lümfisõlmedes metastaase (95% usaldusvahemik: 19%, 29%).

Tabel 2: Piflufolastaadiga (¹⁸F) tehtud PET/KT uuringute efektiivsuse hindamine patsienditasemel koos piirkonna sobitamisega vaagnapiirkonna lümfisõlmedes metastaaside tuvastamisel OSPREY uuringu kohordis A.

	Spetsialist 1	Spetsialist 2	Spetsialist 3
Tõene positiivne	23	17	23
Valepositiivne	7	4	9
Valenegatiivne	36	43	37
Tõene negatiivne	186	188	183
Sensitiivsus, % (95% CI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Spetsiifilisus, % (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)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*), PPV = positiivne ennustusväärtus (*positive predictive value*), NPV = negatiivne ennustusväärtus (*negative predictive value*)

Haigusstaadiumi määramisel (OSPREY uuringu kohort A) kattusid vaagnapiirkonna lümfisõlmede metastaaside puhul spetsialistide hinnangud väga suurel määral (92,5%) ja Fleissi kapp väärtus oli 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85).

Uurimuslikes analüüsides täheldati arvulisi suundumusi tõesemate positiivsete tulemuste suunas patsientidel, kelle Gleasoni skoor oli 8 või kõrgem ning patsientidel, kelle kasvaja staadium oli T2c või kõrgem, võrreldes madalama Gleasoni skoori või kasvaja staadiumiga patsientidega.

Piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringute diagnostilise efektiivsuse võrdlemine uuringueelsete tavapäraste kuvauuringute (*conventional imaging* – CI) Osprey uuringu kohordi A kõrge riskiga eesnäärmevähi patsientidel viidi läbi *post hoc* uuringuna. Piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringute

puhul oli positiivne ennustusväärtus (PPV) kolm korda kõrgem kui tavapäraste kuvauuringute korral (mediaan vastavalt 86,7% vs. 28,3%), kuigi tundlikkus oli sarnane (mediaan 40,3% piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringute puhul ja 42,6% tavapäraste kuvauuringute puhul). Piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringute puhul oli keskmine spetsiifilisus 97,9% ja tavapäraste kuvauuringute puhul 65,1% ning keskmine negatiivne ennustusväärtus (NPV) vastavalt 83,2% vs. 78,8%.

CONDORi uuringusse kaasati 208 patsienti, kellel oli biokeemilisi tõendeid eesnäärmevähi retsidiivi kahtluse kohta pärast esmast ravi (radikaalne prostatektoomia 85% patsientidest). Seerumi PSA taseme mediaanväärtus oli 0,82 ng/ml. Kõigi uuringus osalenud patsientide puhul oli piflufolastaadi (¹⁸F) manustamisele eelnenud 60 päeva jooksul läbi viidud eesnäärmevähi tavapärase kuvauuringu (enamiku patsientide puhul KT- või MRT-uuring) tulemus negatiivne või ebaselge. Igale patsiendile tehti üks PET/KT uuring alates reie keskosast kuni kolju tipuni ning valikuliselt uuriti ka alajäsemeid. Iga PET-uuringu kujutisi hindas kolm sõltumatut spetsialisti, kellel puudus ligipääs kogu kliinilisele teabele, et tuvastada positiivsed haiguskolded ja nende asukoht. Haiguskollete asukohad liigitati 5 piirkonda (eesnäärme/eesnäärme loož, vaagnapiirkonna lümfisõlmed, muud lümfisõlmed, pehme kude, luu). Esmane tulemusnäitaja oli õige lokaliseerimise määr (*correct localisation rate*, CLR) patsienditasemel, mis on määratletud järgmiselt: patsientide protsent, kelle puhul esines üks-ühele vastavus vähemalt ühe piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringus tuvastatud haiguskolde ja liitviiteväärtuse vahel. Kui 95% tavapäraste kuvauuringute puhul oli alampiir vähemalt kahe sõltumatu spetsialisti puhul kolmest >0,2 (CLR 20%), loeti esmaste tulemusnäitajate analüüs edukaks. Teisene tulemusnäitaja oli mõju patsiendi ravile, mis on määratletud järgmiselt: patsientide protsent, kelle puhul muudetakse eesnäärmevähi raviplaani piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT kuvauuringu tõttu võrreldes kavandatud ravi käsitleva küsimustikuga, mis täidetakse enne ja pärast piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringu tulemuste saamist.

Olenevalt spetsialistist oli 123 kuni 137 patsiendil (59...66%) vähemalt üks haiguskolle, mis tuvastati piflufolastaadiga (¹⁸F) PET-uuringus positiivsena (tabel 3). Kõige enam täheldati PET-positiivseid leidusid vaagnapiirkonna lümfisõlmedes (40%...42% kõigist PET-positiivsetest piirkondadest) ja kõige vähem täheldati neid pehmes koes (6%...7%).

Olenevalt spetsialistist oli 99...104 patsiendi kohta, kellel esines piflufolastaadiga (¹⁸F) PET-uuringus positiivne piirkond, olemas asukohaga sobitatud liitreferentsmeetodi teave, mis koosnes histopatoloogiast ja PET/KT uuringust 60 päeva jooksul läbi viidud kuvauuringust (KT, MRT, ultraheli, flutsikloviiniga (¹⁸F) PET, holiiniga PET või luustiku stsintigraafia) või oli nende puhul seerumi PSA tase reageerinud sihitud kiiritusravile. Tabelis 3 on esitatud piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringute patsienditaseme efektiivsus spetsialistide kaupa, sealhulgas asukohaga sobitatud positiivne ennustusväärtus, mida teatakse ka kui õige lokaliseerimise määra (CLR). Patsiendi tulemus loeti tõeseks positiivseks, kui vähemalt üks kattuv asukoht oli positiivne nii piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringu kui ka liitreferentsmeetodi puhul.

Tabel 3. Piflufolastaadi (¹⁸F) efektiivsus patsiendi tasandil PET/KT uuringute korral CONDORi uuringus (n=208)

	Spetsialist 1	Spetsialist 2	Spetsialist 3
PET-negatiivne	71	84	85
PET-positiivne	137	124	123
Tõene positiivne	89	87	84
Valepositiivne	15	13	15
Hindamatu (positiivne PET-kujutis ilma võrdlusstandardita)	33	24	24
Õige lokaliseerimise määr % (95% CI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Lühendid: CLR = asukohaga sobitatud positiivne ennustusväärtus, CI = usaldusvahemik

Tabelis 4 on esitatud piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringute tulemused patsiendi tasandil spetsialistide enamustulemuste alusel, mis on jagatud kihtidesse seerumi PSA taseme põhjal. PET-positiivsete tulemuste protsendi leidmiseks jagati PET/KT uuringu positiivse tulemusega patsientide

arv kõigi patsientide arvuga, kellele kuvauuring tehti. Tõenäosus, et patsiendil on vähemalt üks piflufolastaadiga (¹⁸F) PET-uuringus positiivne haiguskolle oli üldiselt seda kõrgem, mida kõrgem oli seerumi PSA tase.

Tabel 4: Piflufolastaadiga (¹⁸F) PET-uuringute tulemused CONDORi uuringus patsiendi tasandil ja PET-positiivsete tulemuste protsent*, mis on jagatud seerumi PSA taseme põhjal kihtidesse, kasutades kolme spetsialisti enamustulemust(n=199)**

PSA (ng/ml)	PET-positiivsed patsiendid				PET-negatiivsed patsiendid	PET-pET-positiivsete tulemuste protsent (95% CI) *
	Kokku	TP	VP	Hindamatu (võrdlusstandard puudub)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 ja <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 ja <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Kokku	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* PET-positiivsete tulemuste protsent = PET-positiivsed patsiendid/kõik kuvauuringus osalenud patsiendid.

PET-positiivsed patsiendid hõlmavad tõeseid positiivseid ja valepositiivseid tulemusi ning samuti patsiente, kelle puhul referentsmeetodi teave puudus.

** Tabelist jäeti välja kuus patsienti, sest nende puhul puudus PSA algväärtus, ja kolm patsienti, sest nende puhul puudus kolme spetsialisti hulgas enamustulemus.

Lühendid: TP = tõene positiivne, VP = valepositiivne, CI = usaldusvahemik

207 patsiendi puhul, kelle kohta täitis raviarst enne ja pärast PSMA kuvauuringut ravi käsitleva küsimustiku, muudeti 64% patsientidest (131/207) pärast piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringut kavandatud ravi. Muudetud raviplaaniga patsientidest 79% (103/131) puhul tehti muudatus PET/KT uuringu positiivse PSMA leiu tõttu ja 21% puhul negatiivse leiu tõttu. Kõige sagedamini mindi lokaalselt päästvalt ravilt üle süsteemsele ravile (58 patsienti), jälgimiselt mis tahes ravile (49 patsienti), mittekuratiivselt süsteemselt ravilt lokaalsele päästvale ravile (43 patsienti) ning kavandatud ravilt jälgimisele (ravi puudumine) (9 patsienti).

PYTHON oli randomiseeritud avatud rühmadega kahe raviga ristuvuuring. Uuringusse kaasati 217 eesnäärmevähi esimese biokeemilise taastekkega meespatsienti, kes said üldtunnustatud ravi (radikaalne prostatektoomia (RP) ± ulatuslik lümfisõlmede eraldamine (*extended lymph node dissection*, eLND) 73,2% patsientidest, väline kiiritusravi või brahhüteraapia 26,8% patsientidest). Esmane tulemusnäitaja oli tuvastamise määr, mis on määratletud järgmiselt: kõigist hinnatud patsientidest sõltumatu spetsialisti poolt patsiendi tasandil positiivse tulemuse saanud patsientide arv (piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringute ja fluorkoliiniga (¹⁸F) PET/KT uuringute puhul). Eelnevalt määrati kindlaks tuvastamise määras märkimiväärne 12% erinevus piflufolastaadi (¹⁸F) kasuks võrreldes fluorkoliiniga (¹⁸F). Teised tulemusnäitajad olid sensitiivsus (sõltumatu spetsialisti poolt antud piirkonnas positiivse tulemuse saanud patsientide arvu ja antud piirkonnas tõese paneeli poolt positiivse tulemuse saanud patsientide arvu suhtarv), vastavusmäär (nii piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringus kui ka fluorkoliiniga (¹⁸F) PET/KT uuringus positiivse tulemuse saanud piirkondade arvu + nii piflufolastaadiga (¹⁸F)PET/KT uuringus kui ka fluorkoliiniga (¹⁸F) PET/KT uuringus negatiivse tulemuse saanud piirkondade arvu suhe hinnatud piirkondade koguarvu) ning mõju patsiendi ravile.

201 patsiendil tehti juhuslikus järjekorras üks piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuring ja üks fluorkoliiniga (¹⁸F) PET/KT uuring reie keskosast kuni kolju tipuni. Iga piflufolastaadiga (¹⁸F) ja fluorkoliiniga (¹⁸F) PET/KT uuringu kujutisi hindas kolm sõltumatut spetsialisti, kellel puudus ligipääs kogu kliinilisele teabele, et tuvastada positiivsed haiguskolded ja nende asukoht. Haiguskollete asukohad jagati 5 piirkonda (eesnäärme/eesnäärme loož, vaagnapiirkonna lümfisõlmed, muud lümfisõlmed, luu, pehme kude). Pimemeetodil töötanud spetsialistid tuvastasid retsidiivi esinemise vastavalt 119 (60,4%) ja 82 (41,0%) patsiendil, kellele tehti piflufolastaadiga (¹⁸F) ja

fluorkoliiniga (¹⁸F) PET/KT uuring. Sõltumatute spetsialistide üldise interpretatsiooni üksikasjad PSA tasemete kaupa on esitatud tabelis 5.

Tabel 5: PET/CT uuringuga tuvastamise määr patsiendi kohta PSA tasemete kaupa PYTHONi uuringus (N=201)

PSA tase (ng/ml) esimese süsti tegemisel	piflufolastaat (¹⁸ F)	fluorkoliin (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%)

Sensitiivsust patsiendi kohta hinnati 37 patsiendi puhul koos viiteväärtusega ja sellealane teave on esitatud tabelis 6. (¹⁸F)-piflufolastaadi sensitiivsus patsiendi kohta oli märkimisväärselt kõrgem kui (¹⁸F)-fluorkoliini puhul (p<0.0001).

Tabel 6: Sensitiivsus patsiendi kohta (n=37)

PET/CT	piflufolastaat (¹⁸ F)	fluorkoliin (¹⁸ F)
Sensitiivsus (95% CI)	58,3% (95% CI 51,5; 64,9)	40,6% (95% CI 34,1; 47,5)

Vastavusmäär piirkonna kohta piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringute ja fluorkoliiniga (¹⁸F) PET/KT uuringute vahel oli pimendatud spetsialistide sõnul märkimisväärselt kõrge kõigis huvipakkuvates piirkondades, nimelt eesnäärme looži puhul: 87,3% (81,9; 91,3), vaagna lümfisõlmede puhul: 73,9% (67,3; 79,5), vaagnaväliste lümfisõlmede puhul: 86,5% (81,0; 90,6), luude puhul: 86,9% (81,5;91,0), ja muude organite puhul: 92,0% (87,3; 95,1).

Spetsialistide hinnangud kattusid retsiiviidi lokaliseerimise osas 84,2% ulatuses ja Fleissi kapp väärtus oli 0,58 (95% CI: 0,47; 0,70) kõigi biopsiakujutiste korral OSPREY uuringu kohordis B. CONDORI uuringu puhul kattusid spetsialistide hinnangud piflufolastaadiga (¹⁸F) PET/KT uuringute positiivsete või negatiivsete tulemuste tõlgendamise osas 76% ulatuses ning Fleissi kapp väärtus oli 0,65 (95% CI: 0,58; 0,73), samas kui iga spetsialisti ja kohaliku hindaja arvamuste vaheline vastavusmäär jäi vahemikku 83...84%. PYTHONi uuringus kattusid spetsialistide hinnangud 67,8% ulatuses ja vastav Fleissi kapp väärtus oli 0,55 (95% CI: 0,47; 0,63).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama eesnäärmevähi diagnoosimisel Pylclariga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Tase veres langeb bifaasiliselt. Jaotumise poolväärtusaeg on $0,17 \pm 0,04$ tundi ja eliminatsiooni poolväärtusaeg on $3,47 \pm 0,49$ tundi.

Neeldumine organites

Piflufolastaadi (¹⁸F) füsioloogilist kumulatsiooni on 60 minuti jooksul alates veeni manustamisest täheldatud neerudes (16,5% manustatud aktiivsusest), maksas (9,3%), ja kopsudes (2,9%). Suurem osa ülejäänud 70% aktiivsusest 60 minuti jooksul asub ülejäänud keha taustapiirkonnas.

Eritumine

Ainus radioaktiivne komponent, mida leiti plasmaproovides kõrgsurvevedelikkromatograafiaga (*high-performance liquid chromatography*, HPLC) kuni 173 minutit pärast süstimist, oli muutmata kujul piflufolastaat (¹⁸F).

Eritumine toimub uriiniga. Süstimisele järgneva 8 tunni jooksul eritub uriiniga umbes 50% manustatud radioaktiivsusest.

Poolväärtusaeg

Piflufolastaat (¹⁸F) bioloogiline ja efektiivne poolväärtusaeg on vastavalt $3,47 \pm 0,49$ tundi ja umbes 70 minutit.

Neeru-/maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole farmakokineetikat kirjeldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel viidi mitteradioaktiivse ravimiga läbi üksikannuse toksilisuse uuring. Ühelgi loomal ei täheldatud kõrvaltoimeid ning suurima katsetatud annusega 0,5 mg/kg kohta ei esinenud ühtegi surmajuhtumit. See annus on maksimaalsest kliinilisest annusest 40 µg/patsiendi kohta (ehk 0,5714 µg/kg viitekehamassi 70 kg puhul) enam kui 875 korda suurem ja kehapinna põhjal hinnates on see annus maksimaalsest annusest umbes 142 korda suurem, mis näitab, et ohutusvaru on piisav.

Muid uuringuid ei tehtud.

Käesolev ravim ei ole mõeldud regulaarseks ega järjepidevaks manustamiseks. Diagnostilisteks uuringuteks kasutatud keemiliste kontsentratsioonide ja aktiivsuse puhul ei tundu olevat vajalikud täiendavad uuringud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etanool
Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
Naatriumaskorbaat

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 12.

6.3 Kõlblikkusaeg

10 tundi alates kalibreerimisest.
Aegumiskuupäev ja -kellaaeg on märgitud etikettidel.

See ravimpreparaat ei vaja pärast esimest väljavõtmist säilitamisel eritingimusi.

Pärast lahjendamist tohib seda aegumisaega ületamata säilitada kuni 4 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida algses pliivarjestusega konteineris.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esimest väljavõtmist vt lõik 6.3.

Seda preparaati tuleb säilitada vastavalt kohalikele radioaktiivsete ainete käsitlemise seadustele.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 ml I tüüpi klaasviaal, mis on suletud klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist kaitsekattega.

Pakendi suurus: üks mitmeannuseline viaal sisaldab 0,5 ml kuni 10 ml lahust, mis vastab:

- 500 kuni 10 000 MBq hetkel, kui kalibreeritakse Pylclari 1000 MBq/ml
- 750 kuni 15 000 MBq hetkel, kui kalibreeritakse Pylclari 1500 MBq/ml

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised hoiatused

Radiofarmatseutilisi ravimeid tohivad vastu võtta, kasutada ja manustada ainult selleks volitatud isikud selleks ette nähtud haigla tingimustes. Preparaatide vastuvõtmine, säilitamine, kasutamine, üleandmine ja hävitamine peavad vastama pädeva asutuse eeskirjadele ja/või olema reguleeritud vastavate litsentsidega.

Radiofarmatseutilise preparaadi valmistamisel peavad olema täidetud nii kiirgusohutuse kui ka farmatseutilise kvaliteedi nõuded. Tuleb järgida vajalikke aseptika ettevaatusabinõusid.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Preparaati manustatakse intravenoosse painduva kateetri kaudu. Preparaati tohib süstida ainult veeni, et vähendada kiiritust paikse ekstravasatsiooni tõttu, samuti kujutise artefaktide vältimiseks.

Annus manustatakse intravenoosse boolussüstina, millele järgneb läbiloputamine 5–10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega kogu annuse manustamise tagamiseks.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 12.

Kui ravimpreparaadi valmistamise mis tahes etapis saab viaali terviklikkus rikutud, ei tohi seda kasutada.

Manustamisprotseduurid peavad tagama minimaalse ravimpreparaadi saastumise ja personali kiiritamise riski. Piisav varjestus on kohustuslik.

Radiofarmatseutilise ravimi manustamine on seotud ohuga teistele isikutele välisest kiirgusest või uriini, okse ja muude objektidega saastumisest. Seetõttu tuleb kasutusele võtta kiirguskaitse ettevaatusabinõud vastavalt kohalikele seadustele.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

CURIUM PET FRANCE

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11. DOSIMEETRIA

Alljärgnevalt esitatud andmed pärinevad sponsoreeritud kliinilistest uuringutest.

Eeldused:

Fluor (^{18}F) laguneb stabiilseks hapnikuks (^{18}O) poolestusajaga 110 minutit, eritades positronkiirgust maksimaalse energiaga 634 keV, millele järgneb fotooniline annihilatsioon kiirgusel 511 keV. Piflufolastaadi (^{18}F) käitumine veres on bieksponentsiaalne, selle jaotumise poolväärtusaeg on $0,17 \pm 0,044$ tundi ja eliminatsiooni poolväärtusaeg on $3,47 \pm 0,49$ tundi. See jaotub 60 minuti jooksul alates veeni manustamisest neerudesse (16,5% manustatud aktiivsusest), maksa (9,3%), ja kopsudesse (2,9%).

Metoodika:

Ajaga integreeritud aktiivsus lähtekoes saadi pikisuunaliste kujutiste andmete põhjal. Huvipakkuvad kontuurid või mahud joonistati tavaliselt erinevate aktiivsust sisaldavate organite ümber, mis tuvastati

igal pildil igal ajahetkel. S-väärtus leiti Monte Carlo simulatsiooni abil. Neeldumiskoosi arvutused tehti tarkvaraga OLINDA/EXM (2005). Tulenev efektiivne kiirgusdoos arvutati vastavalt ICRP 60-le.

ORGAN	NEELDUMISDOOS MANUSTATUD AKTIIVSUSÜHIKU KOHTA (mGy/MBq)
Neerupealised	0,0131
Luupinnad	0,0099
Aju	0,0021
Rinnanääre	0,0058
Sapipõie sein	0,0141
Seedetrakt	
Mao sein	0,0092
Peensoole sein	0,0089
Jämesoole ülemise osa sein	0,0091
Jämesoole alumise osa sein	0,0073
Südame sein	0,0171
Neerud	0,123
Maks	0,037
Kopsud	0,0102
Lihased	0,0069
Kõhunääre	0,0124
Punane luuüdi	0,0071
Nahk	0,0052
Põrn	0,0271
Munandid	0,0059
Harknääre	0,007
Kilpnääre	0,0062
Kusepõie sein	0,0072
Efektiivne kiirgusdoos (mSv/MBq)	0,0116

Maksimaalse soovitatava aktiivsuse 360 MBq manustamisest tulenev efektiivne annus 70 kg kaaluvatel täiskasvanutel on umbes 4,2 mSv.

Manustatud aktiivsuse 360 MBq puhul on tüüpiline kiirgusannus kriitilistesse organitesse (neerud, maks ja põrn) vastavalt 44,3 mGy, 13,3 mGy ja 9,8 mGy.

12. RADIOFARMATSEUTILISE PREPARAADI VALMISTAMISE JUHEND

Ettevalmistamise meetod

Seda kasutusvalmis ravimpreparaati võib lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Lahuse asjakohase koguse eemaldamine viaalist tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes. Viaali ei tohi avada. Pärast viaali sulguri desinfitseerimist tuleb lahus läbi korgi välja tõmmata steriilse ühekordselt kasutatava süstlaga, mis on ühendatud sobiva kiirguskaitse vahendiga ja ühekordselt kasutatava steriilse nõelaga või kasutatakse heakskiidetud automaatset ja kvalifitseeritud manustamissüsteemi.

Kui viaali terviklikkus saab kahjustada, ei tohi ravimpreparaati kasutada.

Ravimpreparaati tuleks kasutada ainult juhul, kui süstelahuse maht on enam kui 0,2 ml. Kui süstelahuse maht on 0,2–1 ml, tohib kasutada ainult sobiva suurusega süstlaid (1 ml).

Kvaliteedi kontroll

Enne kasutamist tuleb pakendit kontrollida ja radiomeetriga selle lahuse aktiivsust mõõta.

Lahust tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selget, ilma võõrosakesteta lahust.

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>