

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pylclari 1 000 MBq/ml Injektionslösung
Pylclari 1 500 MBq/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pylclari 1 000 MBq/ml Injektionslösung

Jeder ml Lösung enthält am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung 1 000 MBq Piflufolastat (^{18}F).
Die Gesamtaktivität pro Durchstechflasche reicht am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung von 500 MBq bis 10 000 MBq.

Pylclari 1 500 MBq/ml Injektionslösung

Jeder ml Lösung enthält am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung 1 500 MBq Piflufolastat (^{18}F).
Die Gesamtaktivität pro Durchstechflasche reicht am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung von 750 MBq bis 15 000 MBq.

Fluor (^{18}F) hat eine Halbwertszeit von 110 Minuten und zerfällt zu stabilem Sauerstoff (^{18}O), indem es eine Positronenstrahlung mit einer Maximalenergie von 634 keV emittiert, gefolgt von Photonenstrahlung von 511 keV.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält höchstens 3,5 mg Natrium und 90 mg Ethanol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 4,5 bis 7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist nur für diagnostische Zwecke bestimmt.

Pylclari ist zum Nachweis prostataspezifischer Membranantigen (PSMA)-positiver Läsionen mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) in folgenden klinischen Situationen indiziert:

- Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor Beginn der kurativen Therapie,

- Zur Lokalisierung des Wiederauftretens eines PCa bei Patienten mit Verdacht auf Wiederauftreten, basierend auf einer Erhöhung der Serumspiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) nach einer Primärbehandlung mit kurativer Absicht

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur Anwendung in dafür bestimmten nuklearmedizinischen Einrichtungen und zur Handhabung durch dazu berechtigtes Personal bestimmt.

Dosierung

Die durchschnittliche empfohlene Aktivität von (¹⁸F) Piflufolostat beträgt 4 MBq/kg Körpergewicht und kann je nach verwendeter PET-Ausrüstung und Erfassungsmodus von 3 bis 5 MBq/kg Körpergewicht variieren. Die minimale Aktivität sollte nicht unter 190 MBq fallen und die maximale Aktivität sollte 360 MBq nicht überschreiten.

Nierenfunktionsstörung / Leberfunktionsstörung

Piflufolostat (¹⁸F) wurde nur bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung untersucht. Die zu verabreichende Aktivität ist sorgfältig abzuwägen, da bei Patienten mit schwerwiegender Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist.

Piflufolostat (¹⁸F) wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Piflufolostat (¹⁸F) bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel wird als einmalige intravenöse Injektion verabreicht.

Pylclari wird in einer Mehrdosendurchstechflasche angeboten. Das minimale Volumen beträgt 0,5 ml Lösung pro Durchstechflasche.

Das zu verabreichende Lösungsvolumen kann 0,2 ml bis 10 ml betragen.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels
Hinweise vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Bilderfassung

Es wird empfohlen, den Patienten in Rückenlage mit den Armen über dem Kopf zu positionieren. Zur Schwächungskorrektur und anatomischen Korrelation wird ein nicht kontrastverstärkter Niedrigdosis-CT-Scan vom Vertex (Schädelscheitel) bis zur Oberschenkelmitte durchgeführt. Die PET-Aufnahme erfolgt von der Mitte des Oberschenkels bis zum Vertex, 90 bis 120 Minuten nach der Tracer-Injektion. Bei bekannten oder vermuteten Erkrankungen in den unteren Extremitäten sind diese einzubeziehen. Die Bilderfassung dauert abhängig vom Typ der PET-Kameras, der Anzahl der Bettpositionen (in der Regel 6 bis 8) und der Erfassungszeit pro Bettposition (in der Regel 2 bis 5 Minuten) 12 bis 40 Minuten. Führt die Erfassung zu unbestimmten Befunden und verbleibt eine ausreichende Aktivität für eine angemessene Zählstatistik, können auch späte Erfassungen durchgeführt werden, wodurch die Hintergrundaktivität reduziert wird.

Hinweise zur Vorbereitung von Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzial für Überempfindlichkeit oder anaphylaktische Reaktionen

Falls es zu Überempfindlichkeit oder anaphylaktischen Reaktionen kommt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt und gegebenenfalls eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um in Notfällen sofort handeln zu können, müssen die erforderlichen Arzneimittel und Geräte wie ein Endotrachealtubus und Beatmungsgerät sofort verfügbar sein.

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenexposition durch den wahrscheinlichen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so berechnet werden, dass die erforderlichen diagnostischen Informationen mit der geringstmöglichen Strahlendosis erhalten werden können.

Nierenfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist.

Kinder und Jugendliche

Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Vorbereitung von Patienten

Der Patient sollte vor Untersuchungsbeginn ausreichend Flüssigkeitszufuhr erhalten und sowohl vor der Untersuchung zur Blasenentleerung aufgefordert werden, um die Blasenaktivität zu vermindern, als auch möglichst oft in den ersten Stunden nach der Untersuchung, um die Strahlenexposition zu reduzieren.

Ein Diuretikum, dessen Wirkung innerhalb der Aufnahmezeit erwartet wird, kann zur besseren Interpretation der Piflufolastat-(¹⁸F)-PET/CT verabreicht werden, da es zu einer geringeren Aktivitätsretention in den Harnleitern und der Blase führt.

Nach dem Verfahren

Enger Kontakt mit Säuglingen und Schwangeren sollte während der ersten 12 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

Interpretation von Piflufolastat-(¹⁸F)-Bildern

Die empfohlene Methode zur Interpretation von PET-Bildern mit Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT ist die visuelle Interpretation.

Läsionen sollten als verdächtig angesehen werden, wenn die Aufnahme größer ist als die physiologische Aufnahme in diesem Gewebe oder größer als der angrenzende Hintergrund, wenn keine physiologische Aufnahme erwartet wird.

Piflufolastat (¹⁸F) akkumuliert in normalem Gewebe, in dem die Dichte von PSMA hoch ist, einschließlich der Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Leber, Milz und Nieren. Normale Organe zeigen eine signifikante Variabilität bezüglich der Aufnahme von Piflufolastat (¹⁸F). Der Einfluss der

Tumorlast auf die normale Aufnahme ist jedoch gering und dürfte klinisch nicht signifikant sein. Die Expression von PSMA kommt überwiegend bei Prostatakrebs vor, kann aber auch bei anderen Neoplasien (z. B. Hämangiom, Nierenzellkarzinom, Leberkarzinom, Brustkrebs, Lungenkrebs und andere Malignome) oder bei nicht bösartigen Erkrankungen (z. B. Hämangiom, Ganglien, da sie Lymphknoten nachahmen können, gutartige Knochenkrankungen wie Morbus Paget oder Lungensarkoidose / Granulomatose) beobachtet werden.

Die Bilder sollten nur von Personen interpretiert werden, die in der Interpretation von PET-Bildern mit Piflufolastat (^{18}F) geschult sind.

Eine klinische Korrelation, die auch eine histopathologische Beurteilung der vermuteten Prostatakrebsstelle umfassen kann, wird empfohlen. Ein negatives Bild schließt das Vorhandensein von Prostatakrebs nicht aus und ein positives Bild bestätigt das Vorhandensein von Prostatakrebs nicht.

Piflufolastat (^{18}F) wurde nicht auf den Nachweis von Fernmetastasen beim primären Staging untersucht.

Die Wirksamkeit von Piflufolastat (^{18}F) bei der Bildgebung bei Patienten mit biochemischen Nachweisen eines Wiederauftretens von Prostatakrebs scheint durch die PSA-Serumspiegel beeinflusst zu werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit von Piflufolastat (^{18}F) bei der Bildgebung von metastasierten Beckenlymphknoten vor der ersten definitiven Therapie scheint durch Risikofaktoren wie den Gleason-Score beeinflusst zu werden.

Kleine Lymphknotenmetastasen oder andere Läsionen unter Ortsauflösung der PET (= 5 mm) werden von der Piflufolastat- (^{18}F)-PET/CT möglicherweise übersehen.

Bisher existieren keine Ergebnisdaten zur Unterstützung der weiteren Behandlung von Patienten auf der Grundlage von PSMA-PET beim primären Staging. Daher sollte die Behandlung nicht nur aufgrund von Piflufolastat (^{18}F) PET/CT-Befunden geändert werden.

Spezifische Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 3,5 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 900 mg Alkohol (Ethanol) bei jeder Verabreichung, was 90 mg pro ml entspricht. Die Menge dieses Arzneimittels in 10 ml entspricht weniger als 23 ml Bier oder 11 ml Wein.

Die geringe Menge an Alkohol in diesem Arzneimittel hat keine spürbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine Androgendeprivationstherapie (ADT) und andere Therapien, die auf den Androgenhaushalt abzielen, wie Androgenrezeptor-Antagonisten, können zu Veränderungen der Aufnahme von Piflufolastat (^{18}F) bei Prostatakrebs führen. Die Auswirkungen dieser Therapien auf die Wirksamkeit der PET mit Piflufolastat (^{18}F) wurden nicht belegt.

Die chronische Behandlung mit Diuretika scheint keine Interferenz mit Piflufolastat (^{18}F) bei der Interpretation von Bildern zu haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Piflufolastat (¹⁸F) ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Stillzeit

Piflufolastat (¹⁸F) ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

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

Pylclari hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamt-Sicherheitsprofil basiert auf den Daten der Verabreichung an 797 Patienten aus drei klinischen Studien und Spontanmeldungen. In den klinischen Studien erhielt jeder Patient eine Einzelgabe mit einer medianen verabreichten Aktivität von 330 MBq. Während der klinischen Entwicklung wurden Nebenwirkungen gemeldet, diese werden nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gereiht angegeben.

Tabelle 1: Mit Piflufolastat (¹⁸F) beobachtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Dehydrierung	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Desorientierung	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Synkope	Nicht bekannt*
	Dysgeusie	Häufig
	Kopfschmerzen	Gelegentlich
	Schwindelgefühl	
	Hyperästhesie	
Migräne		
Augenerkrankungen	Gesichtsfeldausfall	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Nicht bekannt*
	Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Trockene Haut	Gelegentlich
	Hautausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Gelegentlich
	Muskelschwäche	
	Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Gelegentlich
	Brustbeschwerden	Gelegentlich
	Hautausschlag am Verabreichungsort	
	Anomales Gefühl	
	Schmerzen an der Injektionsstelle	

*Nebenwirkungen, die aus Spontanmeldungen stammen und deren Häufigkeit nicht bekannt ist.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Insgesamt wurden 108 therapiebedingte unerwünschte Ereignisse bei 69 (8,6 %) Patienten berichtet, wobei Kopfschmerzen (1,4 %), Dysgeusie (1,0 %) und Müdigkeit (0,5 %) die häufigsten waren. Es wurden drei schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (Überempfindlichkeit, Kopfschmerzen und Parästhesie) berichtet, die alle bei einem Patienten auftraten. Nur die Überempfindlichkeit wurde bei diesem Patienten, der eine signifikante Vorgeschichte allergischer Reaktionen hatte, als arzneimittelbedingt beurteilt. Alle drei schwerwiegenden arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse gingen zurück.

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung steht mit einer Krebsinduktion und einem Potenzial zur Entwicklung von Erbkrankheiten in Verbindung.

Da die wirksame Dosis bei Verabreichung der maximal empfohlenen Aktivität von 360 MBq bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg 4,4 mSv beträgt, wird erwartet, dass diese Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Die maximale Menge einer Piflufolastat-(¹⁸F)-Injektion, die sicher an Menschen verabreicht werden kann, wurde nicht bestimmt.

Im Falle der Verabreichung einer Strahlenüberdosierung sollte die resorbierte Dosis für den Patienten nach Möglichkeit reduziert werden, indem die Elimination des Radionuklids aus dem Körper durch erzwungene Diurese und häufige Blasenentleerung erhöht wird. Es könnte hilfreich sein, die wirksame Dosis abzuschätzen, die angewendet wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, andere Radiodiagnostika zur Tumorerkennung, ATC-Code: V09IX16.

Wirkmechanismus

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Transmembranglykoprotein, das hauptsächlich in normalen menschlichen Prostataepithelen in niedrigen Konzentrationen exprimiert wird, aber durch maligne Gewebe, insbesondere durch Prostatakrebszellen, einschließlich metastasierender Erkrankungen, überexprimiert werden kann. Fluor (¹⁸F) ist ein β⁺-emittierendes Radionuklid, das eine Positronen-Emissions-Tomographie ermöglicht. Piflufolastat (¹⁸F) ist ein selektiver niedermolekularer mit Fluor-18 markierter PSMA-Inhibitor der zweiten Generation. Aufgrund der Intensität der Signale zeigen mit Piflufolastat (¹⁸F) erhaltene PET-Bilder das Vorhandensein von PSMA-exprimierenden Geweben an.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei den für diagnostische Untersuchungen verwendeten chemischen Konzentrationen scheint dieses Arzneimittel keine pharmakodynamische Wirkung auszuüben.

Klinische Wirksamkeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Piflufolastat (¹⁸F) wurden in drei prospektiven, multizentrischen klinischen Open-Label-Studien mit Männern mit Prostatakrebs untersucht: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) und PYTHON (EudraCT-Nummer 2020-000121-37).

OSPREY-Kohorte A umfasste eine Kohorte von 268 Männern mit hochriskantem, mittels Biopsie nachgewiesenem Prostatakrebs, die als Kandidaten für eine radikale Prostatektomie und eine Beckenlymphadenektomie in Betracht gezogen wurden. Jeder Patient erhielt eine einzelne PET/CT mit Piflufolastat (¹⁸F) von der Oberschenkelmitte bis zum Vertex. Drei zentrale unabhängige Leser,

die allen klinischen Informationen gegenüber „blind“ waren, interpretierten jeden PET-Scan auf das Vorliegen einer anomalen Aufnahme in Beckenlymphknoten in mehreren Subregionen, einschließlich der gemeinsamen Beckenlymphknoten. Ko-primäre Endpunkte waren Spezifität und Sensitivität von Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT im Vergleich zu Histopathologie innerhalb der Beckenlymphknoten. Sekundäre Endpunkte waren der positive prädikative Wert (PPV) und der negative prädikative Wert (NPV) von Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT zur Vorhersage des Vorhandenseins bzw. Nichtvorhandenseins von Prostatakrebs in der Prostata und den Lymphknoten in Kohorte A.

Insgesamt wurde bei 252 Patienten (94 %) eine Prostatektomie und eine Beckenlymphadenektomie durchgeführt und diese verfügten über ausreichende histopathologische Daten zur Beurteilung der Beckenlymphknoten. Die Operationspräparate wurden in drei Regionen aufgeteilt: linkes halbes Becken, rechtes halbes Becken und andere. Für jeden Patienten wurden die Ergebnisse der PET/CT mit Piflufolastat (¹⁸F) und histopathologische Ergebnisse von seziierten Beckenlymphknoten nach dem Operationsgebiet verglichen. PET/CT-Ergebnisse an nicht seziierten Stellen wurden von der Analyse ausgeschlossen. Das Durchschnittsalter der 252 auswertbaren Patienten betrug 64 Jahre (Spannweite 46 bis 84 Jahre). Der mediane PSA-Serumspiegel betrug 9,3 ng/ml. Der Gleason-Gesamtscore betrug 7 für 19 %, 8 für 46 % und 9 für 34 % der Patienten, wobei die restlichen Patienten einen Gleason-Score von 6 oder 10 hatten.

Die vordefinierten Schwellenwerte für die ko-primären Endpunkte betragen 40 % für die Sensitivität und 80 % für die Spezifität. Die Sensitivität erreichte bei mindestens 2 der 3 unabhängigen Bildprüfer keine statistische Signifikanz, daher galt die Studie als gescheitert.

Tabelle 2 zeigt die Performance der PET/CT mit Piflufolastat (¹⁸F) pro Leser unter Verwendung der Histopathologie des Beckenlymphknotens als Wahrheitsstandard, auf Patientenebene mit Regionen-Matching (eine richtige positive Region definiert einen richtigen positiven Patienten). Ungefähr 24 % der auswertbaren Patienten hatten basierend auf der Histopathologie Metastasen des Beckenlymphknotens (95%-Konfidenzintervall: 19 %, 29 %).

Tabelle 2: Leistungsbewertung von Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT zur Erkennung der Metastasierung von Beckenlymphknoten in der OSPREY-Kohorte A (n=252) unter Verwendung einer Analyse auf Patientenebene und mit Regionen-Matching.

	Leser 1	Leser 2	Leser 3
Richtig positiv	23	17	23
Falsch positiv	7	4	9
Falsch negativ	36	43	37
Richtig negativ	186	188	183
Sensitivität, % (95%-KI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Spezifität, % (95%-KI)	96 (94;99)	98 (95;99)	95 (92;98)
PPV, % (95%-KI)	77 (62;92)	81 (59;93)	72 (56;87)
NPV, % (95%-KI)	84 (79;89)	81 (76;86)	83 (78;88)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert

Beim primären Staging (OSPREY-Kohorte A) mit einer Fleiss-Kappa-Statistik von 0,78 (95%-KI: 0,71; 0,85) eine hohe Übereinstimmung der Leser für Beckenlymphknotenmetastasen (92,5 %) erreicht.

In exploratorischen Analysen zeigte sich ein numerischer Trend zu mehr richtig positiven Ergebnissen bei Patienten mit einem Gleason-Gesamtscore von mind. 8 und bei Patienten mit einem Tumorstadium von T2c oder höher als bei Patienten mit einem niedrigeren Gleason-Score oder Tumorstadium.

Ein Abgleich der Diagnoseleistung von Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT mit jener der konventionellen Bildgebung (Conventional Imaging, CI) zu Studienbeginn bei Patienten mit Hochrisiko-Prostatakrebs aus Osprey-Kohorte A wurde als Post-hoc-Studie durchgeführt. Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT wies einen 3-mal höheren PPV auf als die konventionelle Bildgebung (im Mittel 86,7 % gegenüber 28,3 %), trotz vergleichbarer Sensitivität (im Mittel 40,3 % bei Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT und 42,6 % bei

konventioneller Bildgebung). Die mittlere Spezifität von Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT betrug 97,9 % gegenüber 65,1 % bei CI, der NPV 83,2 % gegenüber 78,8 %.

CONDOR umfasste 208 Patienten mit biochemischen Nachweisen für Verdacht auf rezidivierenden Prostatakrebs nach der Erstbehandlung (radikale Prostatektomie bei 85 % der Patienten). Der mediane PSA-Serumspiegel betrug 0,82 ng/ml. Alle eingeschlossenen Patienten hatten innerhalb von 60 Tagen vor der Verabreichung von Piflufolastat (¹⁸F) eine negative oder nicht eindeutige Prostatakrebs-Beurteilung durch konventionelle Bildauswertung (bei den meisten Patienten CT oder MRT). Alle Patienten erhielten eine einzelne PET/CT von der Oberschenkelmitte bis zum Vertex, mit optionaler Bilderfassung der unteren Extremitäten. Drei unabhängige zentrale Leser, die allen klinischen Informationen gegenüber „blind“ waren, bewerteten jeden PET/CT-Scan im Hinblick auf das Vorliegen und die Lage positiver Läsionen. Die Lage der einzelnen Läsionen wurde in 5 Regionen (Prostata/Prostatabett, Beckenlymphknoten, andere Lymphknoten, Weichgewebe, Knochen) eingeteilt. Der primäre Endpunkt war die Rate richtiger Lokalisierungen (CLR) auf Patientenebene, definiert als der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine Eins-zu-eins-Korrespondenz zwischen der Lokalisierung mindestens einer Läsion, die auf Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-Bildgebung identifiziert wurde, und dem zusammengesetzten Wahrheitsstandard bestand. Wenn die Untergrenze des 95%-KI bei mindestens 2 der 3 unabhängigen Bildprüfer >0,2 lag (CLR von 20 %), so galt die primäre Endpunktanalyse als erfolgreich. Der sekundäre Endpunkt war die Auswirkung auf das Patientenmanagement (IMP), definiert als der Prozentsatz der Patienten mit einer Änderung der beabsichtigten Prostatakrebs-Behandlungspläne aufgrund von Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT, gemessen durch Vergleich der beabsichtigten Behandlungsfragebögen, die vor und nach den Piflufolastat (¹⁸F)-PET/CT-Bildgebungsergebnissen durchgeführt wurden.

Je nach Leser hatten insgesamt 123 bis 137 Patienten (59 % bis 66 %) mindestens eine Läsion, die als Piflufolastat-(¹⁸F)-PET-positiv identifiziert wurde (Tabelle 3). Am häufigsten wurde ein PET-positiver Befund in den Beckenlymphknoten beobachtet (40 % bis 42 % aller PET-positiven Regionen) und die am wenigsten häufig vorkommende Region war Weichgewebe (6 % bis 7 %).

Je nach Leser hatten 99 bis 104 Patienten mit einer Piflufolastat-(¹⁸F)-PET-positiven Region Lageangepasste Informationen hinsichtlich zusammengesetzter Referenzstandards, die aus der Histopathologie und Bildgebung (CT, MRT, Ultraschall, Fluciclovine-(¹⁸F)-PET, Cholin-PET oder Knochenszintigrafie) bestanden, die innerhalb von 60 Tagen nach dem PET/CT-Scan erhalten wurden, oder dem Ansprechen des PSA-Serumspiegels auf eine gezielte Strahlentherapie. Tabelle 3 zeigt die Performance-Ergebnisse auf Patientenebene der PET/CT mit Piflufolastat (¹⁸F) pro Leser, einschließlich des Regionen-angepassten positiven prädiktiven Wertes, der auf Englisch Correct Localization Rate (CLR, „Rate richtiger Lokalisierungen“) bezeichnet wird. Ein Patient wurde als richtig positiv angesehen, wenn bei ihm mindestens eine Lage sowohl auf der PET/CT mit Piflufolastat (¹⁸F) als auch auf dem zusammengesetzten Referenzstandard positiv war.

Tabelle 3: Performance der PET/CT mit Piflufolastat (¹⁸F) auf Patientenebene in CONDOR (n=208)

	Leser 1	Leser 2	Leser 3
PET-negativ	71	84	85
PET-positiv	137	124	123
Richtig positiv	89	87	84
Falsch positiv	15	13	15
Nicht auswertbar (PET-positiv ohne Referenzstandard)	33	24	24
CLR % (95%-KI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Abkürzungen: CLR = Regionen-angepasster positiver prädiktiver Wert, CI = Konfidenzintervall

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der PET/CT mit Piflufolastat (¹⁸F) auf Patientenebene aus dem Majority Read, nach PSA-Serumspiegel stratifiziert. Die prozentuale PET-Positivität wurde als Anteil der Patienten mit einer positiven PET/CT an allen gescannten Patienten berechnet. Die

Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mindestens eine Piflufolastat-(¹⁸F)-PET-positive Läsion aufweist, stieg im Allgemeinen mit höherem PSA-Serumspiegel an.

Tabelle 4: Nach dem PSA-Serumspiegel stratifizierte Ergebnisse und prozentuale PET-Positivität* der PET mit Piflufolastat (¹⁸F) auf Patientenebene in der CONDOR-Studie mit Majoritätsablesung von drei Lesern (n=199)**

PSA (ng/ml)	PET-positive Patienten				PET-negative Patienten	Prozentuale PET-Positivität (95%-KI)*
	Gesamt	RP	FP	Nicht auswertbar (ohne Referenzstandard)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥ 0,5 und < 1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥ 1 und < 2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥ 2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Gesamt	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Prozentuale PET-Positivität = PET-positive Patienten/Gesamtzahl gesannter Patienten. Zu den PET-positiven Patienten zählen richtig positive und falsch positive Patienten sowie Patienten, die keine Informationen hinsichtlich Referenzstandards hatten.

** Sechs Patienten wurden aufgrund eines fehlenden PSA-Ausgangswertes aus dieser Tabelle ausgeschlossen und drei Patienten wurden aufgrund der fehlenden Majoritätsablesung unter drei Lesern aus dieser Tabelle ausgeschlossen.

Abkürzungen: RP = richtig positiv, FP = falsch positiv, KI = Konfidenzintervall

Bei den 207 Patienten mit Fragebögen zur medizinischen Behandlung, die von behandelnden Ärzten vor und nach der PSMA-Bildgebung ausgefüllt wurden, kam es bei 64 % (131/207) der Patienten nach Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT zu einer Veränderung der geplanten Behandlung. Von den Patienten mit geänderten klinischen Plänen waren 79 % (103/131) auf positive PSMA-PET/CT-Befunde und 21 % (28/131) auf negative Scans zurückzuführen. Die häufigsten Änderungen waren die Umstellung von der lokalen Rettungstherapie auf die systemische Therapie (58 Patienten), von der Beobachtung auf die Einleitung einer Therapie (49 Patienten), von der nicht-kurativen systemischen Therapie auf die lokale Rettungstherapie (43 Patienten) und von der geplanten Behandlung auf die Beobachtung (keine Behandlung) (9 Patienten).

PYTHON war eine randomisierte, offene Cross-over-Studie zweier Behandlungsmethoden. Sie umfasste 217 männliche Patienten mit erstmaligem biochemischen Wiederauftreten von Prostatakrebs, die sich einer definitiven Therapie unterzogen (radikale Prostatektomie (RP) ± verlängerte Lymphknotendisektion (eLND, von engl. extended lymph node dissection) bei 73,2 % der Patienten, EBRT oder Brachytherapie bei 26,8 % der Patienten). Der primäre Endpunkt war die Detektionsrate (DR), definiert als Anzahl der Patienten, die auf Patientenebene von den unabhängigen Lesern als positiv definiert wurden, bezogen auf die Gesamtzahl der bewerteten Patienten (für Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT und Fluorocholin (¹⁸F) PET/CT). Ein signifikanter Unterschied bei der Detektionsrate von 12 % zugunsten von Piflufolastat (¹⁸F) gegenüber Fluorocholin (¹⁸F) war vordefiniert. Sekundäre Endpunkte waren Sensitivität (Verhältnis zwischen der Anzahl der Patienten, die von den unabhängigen Lesern als positiv für eine bestimmte Region definiert wurde, und der Gesamtzahl der Patienten, die von der Wahrheitsgruppe als positiv für eine bestimmte Region bewertet wurden), Konkordanz (Verhältnis zwischen der Anzahl der Regionen, die sowohl von Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT als auch von Fluorocholin (¹⁸F) PET/CT als positiv definiert wurden, + die Anzahl der Regionen, die sowohl von Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT als auch von Fluorocholin (¹⁸F) PET/CT als negativ definiert wurden und die Gesamtzahl der bewerteten Regionen) und Auswirkungen auf das Patientenmanagement.

Bei 201 Patienten wurden eine PET/CT mit Piflufolastat (¹⁸F) und eine PET/CT mit Fluorocholin (¹⁸F) von der Oberschenkelmitte bis zum Vertex in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Drei

unabhängige zentrale Leser, die allen klinischen Informationen gegenüber „blind“ waren, bewerteten jede PET/CT mit Piflufolastat (¹⁸F) und jede PET/CT mit Fluorocholin (¹⁸F) im Hinblick auf das Vorliegen und die Lage positiver Läsionen. Die Lage der einzelnen Läsionen wurde in 5 Regionen (Prostata/Prostatabett, Beckenlymphknoten, andere Lymphknoten, Weichgewebe, Knochen) eingeteilt. Das Wiederauftreten wurde von den Blindleseexperten bei jeweils 119 (60,4 %) bzw. 82 (41,0 %) Patienten mit Piflufolastat (¹⁸F) bzw. Fluorocholin (¹⁸F) PET/CT festgestellt. Die Gesamtinterpretation der unabhängigen Leser nach PSA-Spiegel ist in Tabelle 5 detailliert aufgeführt.

Tabelle 5: Die Detektionsrate der PET/CT pro Patient nach PSA-Spiegel in der PYTHON-Studie (N=201)

PSA-Spiegel (ng/ml) bei der ersten Injektion	Piflufolastat (¹⁸F)	Fluorocholin (¹⁸F)
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 %)

Die Sensitivität pro Patient wurde bei 37 Patienten mit einem Wahrheitsstandard bewertet und ist in Tabelle 6 angegeben. Die Sensitivität von (¹⁸F)-Piflufolastat pro Patient war signifikant höher als die von (¹⁸F)-Fluorocholin (p<0,0001).

Tabelle 6: Sensitivität pro Patient (n=37)

PET/CT	Piflufolastat (¹⁸F)	Fluorocholin (¹⁸F)
Sensitivität (95 % CI)	58,3 % (95%-KI 51,5;64,9)	40,6 % (95%-KI 34,1;47,5)

Die Konkordanzrate zwischen Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT und Fluorocholin (¹⁸F) PET/CT, die von zentralen Blindlesern ermittelt wurde, war für alle untersuchten Regionen bemerkenswert hoch, nämlich Prostatabett: 87,3 % (81,9; 91,3), Beckenlymphknoten: 73,9 % (67,3; 79,5), extrapelviale Lymphknoten: 86,5 % (81,0; 90,6), Knochen: 86,9 % (81,5;91,0) und andere Organe: 92,0 % (87,3; 95,1).

Hinsichtlich der Lokalisierung des Wiederauftretens erzielten die zentralen Leser eine Übereinstimmung von 84,2 % mit einer Fleiss-Kappa-Statistik von 0,58 (95%-KI: 0,47; 0,70) für alle Biopsiebilder in der OSPREY-Kohorte B. In CONDOR zeigten die zentralen Leser 76 %ige Übereinstimmung bei der Interpretation von positiven oder negativen Piflufolastat (¹⁸F)-PET/CT-Scans mit einer Fleiss-Kappa-Statistik von 0,65 (95%-KI: 0,58 0,73), während die Übereinstimmung zwischen jedem zentralen Leser und dem lokalen Leser zwischen 83% und 84 % lag. In PYTHON betrug der Prozentsatz der Übereinstimmung zwischen den Lesern 67,8 % und der entsprechende Fleiss-Kappa 0,55 (95%-KI: 0,47; 0,63).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pylclari eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Diagnose von Prostatakrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Blutspiegel sinken biphasisch. Die Verteilungshalbwertszeit beträgt $0,17 \pm 0,04$ Stunden und die Eliminationshalbwertszeit $3,47 \pm 0,49$ Stunden.

Aufnahme in Organe

Eine physiologische Akkumulation von Piflufolastat (^{18}F) wird in den Nieren (16,5 % der verabreichten Aktivität), der Leber (9,3 %) und der Lunge (2,9 %) innerhalb von 60 Minuten nach intravenöser Verabreichung beobachtet. Der Großteil der restlichen 70 % der Aktivität in 60 Minuten findet sich mit dem Rest der Körper-Hintergrund-Region.

Elimination

Die einzige radioaktive Komponente, die in Plasmaproben durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bis zu 173 Minuten nach der Injektion nachgewiesen wurde, war unverändertes Piflufolastat (^{18}F). Die Elimination erfolgt über den Urin. In den ersten 8 Stunden nach der Injektion werden etwa 50 % der verabreichten Radioaktivität im Urin ausgeschieden.

Halbwertszeit

Die biologische bzw. effektive Halbwertszeit von Piflufolastat (^{18}F) beträgt jeweils $3,47 \pm 0,49$ Stunden bzw. ca. 70 Minuten.

Nieren-/Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurde die Pharmakokinetik nicht beschrieben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten wurde eine erweiterte Studie zur Toxizität mit einer Einzeldosis mit dem nicht-radioaktiven Arzneimittel durchgeführt. Bei keinem der Tiere wurden Schädwirkungen beobachtet, und bei der höchsten geprüften Dosis von 0,5 mg/kg traten keine Todesfälle auf. Diese Dosis ist mehr als 875-fach höher als die maximale klinische Dosis von 40 µg/Patient (oder 0,5714 µg/kg bei einem Referenzkörpergewicht von 70 kg); auf der Grundlage der Körperoberfläche liegt diese Dosis etwa 142-fach höher, was auf eine ausreichende Sicherheitsmarge hindeutet.

Es wurden keine weiteren Studien durchgeführt.

Dieses Arzneimittel ist nicht zur regelmäßigen oder kontinuierlichen Anwendung bestimmt. Bei den chemischen Konzentrationen und den für diagnostische Untersuchungen verwendeten Tätigkeiten scheinen zusätzliche Studien nicht erforderlich zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung
Natriumascorbat

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

10 Stunden nach Kalibrierung.

Tag und Zeitpunkt des Ablaufs sind auf den Etiketten angegeben.

Nach der ersten Entnahme sind für dieses Arzneimittel keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach dem Verdünnen maximal 4 Stunden lagern, ohne den Verfallszeitpunkt zu überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Original-Bleiabschirmung aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach erster Entnahme des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml Durchstechflasche aus Glas Typ I, verschlossen mit einem Chlorobutyl-Stopfen und einem Aluminiumsiegel.

Packungsgröße: Eine Mehrdosendurchstechflasche enthält 0,5 ml bis 10 ml Lösung, das entspricht:

- 500 bis 10 000 MBq zum Zeitpunkt der Kalibrierung von Pylclari 1 000 MBq/ml
- 750 bis 15 000 MBq zum Zeitpunkt der Kalibrierung von Pylclari 1 500 MBq/ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Produkt wird über einen intravenösen flexiblen Katheter verabreicht. Die Verabreichung muss streng intravenös erfolgen, um eine Bestrahlung infolge lokaler Extravasation sowie Artefakte in der Bildgebung zu vermeiden.

Nach der Bolusgabe erfolgt eine Spülung mit 5–10 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung, um die vollständige Abgabe der Dosis sicherzustellen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit der Durchstechflasche beeinträchtigt wird, darf sie nicht verwendet werden.

Die Anwendung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition der Anwender auf ein Minimum beschränkt wird. Ausreichende Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder durch Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

CURIUM PET FRANCE
3 Rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne
63 360 Saint-Beauzire - Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24 Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

18 Juli 2024

11. DOSIMETRIE

Die unten aufgeführten Informationen stammen aus gesponserten klinischen Studien.

Annahmen:

Fluor (^{18}F) hat eine Halbwertszeit von 110 Minuten und zerfällt zu stabilem Sauerstoff (^{18}O), indem es eine Positronenstrahlung mit einer Maximalenergie von 634 keV emittiert, gefolgt von Photonenstrahlung von 511 keV.

Piflufolastat (^{18}F) zeigt biexponentielles Verhalten im Blut, wobei die Verteilungshalbwertszeit $0,17 \pm 0,044$ Stunden und die Eliminationshalbwertszeit $3,47 \pm 0,49$ Stunden beträgt. Innerhalb von 60 Minuten nach intravenöser Verabreichung verteilt es sich auf die Nieren (16,5 % der verabreichten Aktivität), die Leber (9,3 %) und die Lunge (2,9 %).

Methodik:

Die zeitintegrierte Aktivität im Ausgangsgewebe wurde aus longitudinalen Bilddaten gewonnen. Konturen oder interessierende Volumina (Volumes of Interest, VOIs) wurden in der Regel um verschiedene aktivitätshaltige Organe gezeichnet, die zu jedem Zeitpunkt auf jedem Bild identifiziert wurden. Der S-Wert wurde mittels Monte-Carlo-Simulation ermittelt. Die Berechnung der absorbierten Dosen wurde mit der Software 3D-RD-S durchgeführt. Die resultierende wirksame Dosis wurde nach ICRP 103 berechnet.

ORGAN	ABSORBIERTE DOSIS PRO VERABREICHTE EINHEIT AKTIVITÄT (mGy/MBq)
Nebennieren	0,0326
Knochenoberflächen	0,00662
Gehirn	0,00215
Brust	0,00767
Gallenblasenwand	0,0255
Gastrointestinaltrakt	
Magenwand	0,0127
Dünndarmwand	0,0101
Kolonwand	
Obere Dickdarmwand	0,0125
Untere Dickdarmwand	0,0101
Herzwand	0,0178
Nieren	0,124
Leber	0,0388
Lunge	0,0121
Muskeln	0,00714
Pankreas	0,0183
Rotes Knochenmark	0,00851
Haut	0,0054
Milz	0,0283
Testes	0,00638
Thymus	0,00769
Schilddrüse	0,00687
Harnblasenwand	0,00712
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0121

Die effektive Dosis, die sich aus der Verabreichung einer empfohlenen maximalen Aktivität von 360 MBq für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg ergibt, beträgt etwa 4,4 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 360 MBq betragen die typischen Strahlendosen an die kritischen Organe (Nieren, Leber und Milz) je 44,6 mGy, 14 mGy bzw. 10,2 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Methode der Zubereitung

Dieses gebrauchsfertige Arzneimittel kann mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt werden.

Die Entnahme des entsprechenden Volumens hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen. Die Durchstechflasche darf nicht geöffnet werden. Nach der Desinfektion des Stopfens sollte die Lösung über den Stopfen mit einer Einzeldosis-Spritze, die mit einer geeigneten Schutzabschirmung und einer sterilen Einwegnadel versehen ist, oder mit einem zugelassenen automatischen und qualifizierten Applikationssystem aufgezogen werden.

Wenn die Unversehrtheit der Durchstechflasche beeinträchtigt wird, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Dieses Arzneimittel darf nur angewendet werden, wenn das Injektionsvolumen größer als 0,2 ml ist. Liegt das Injektionsvolumen zwischen 0,2 und 1 ml, sollten nur Spritzen einer angemessenen Größe (1 ml) verwendet werden.

Qualitätskontrolle

Die Umhüllung muss vor der Anwendung kontrolliert und die Aktivität der Lösung mit einem Aktivimeter gemessen werden.

Die Lösung muss vor der Verwendung visuell überprüft werden. Nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verwendet werden.

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