

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnjivu nuspojavu. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Pylclari 1000 MBq/ml otopina za injekciju

Pylclari 1500 MBq/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pylclari 1000 MBq/ml otopina za injekciju

Jedan ml otopine sadrži 1000 MBq piflufolastata [¹⁸F] na datum i u vrijeme kalibracije.

Ukupna aktivnost po bočici kreće se od 500 MBq do 10 000 MBq na datum i u vrijeme kalibracije.

Pylclari 1500 MBq/ml otopina za injekciju

Jedan ml otopine sadrži 1500 MBq piflufolastata [¹⁸F] na datum i u vrijeme kalibracije.

Ukupna aktivnost po bočici kreće se od 750 MBq do 15 000 MBq na datum i u vrijeme kalibracije.

Fluor [¹⁸F] se raspada u stabilan kisik [¹⁸O] uz poluvijek od 110 minuta emitiranjem pozitronskog zračenja maksimalne energije od 634 keV, nakon čega slijedi fotonsko anihilacijsko zračenje od 511 keV.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži najviše 3,5 mg natrija i 90 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina s pH vrijednosti u rasponu od 4,5 do 7,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Pylclari je indiciran za otkrivanje lezija pozitivnih na prostata-specifičan membranski antigen (PSMA) pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET) u odraslih koji boluju od raka prostate u sljedećim kliničkim uvjetima:

- Primarno određivanje stadija u bolesnika s visokorizičnim rakom prostate prije početne kurativne terapije,

- U svrhu lokaliziranja recidiva raka prostate u bolesnika sa suspektnim recidivom na temelju povećanja razina prostata-specifičnog antigena (PSA) u serumu nakon primarnog liječenja s kurativnom namjerom.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj se lijek upotrebljava samo u odgovarajućem prostoru odjela nuklearne medicine i njime smije rukovati samo ovlašteno osoblje.

Doziranje

Srednja vrijednost preporučene aktivnosti piflufolastata^[18F] iznosi 4 MBq/kg tjelesne težine i može varirati od 3 do 5 MBq/kg tjelesne težine ovisno o PET opremi i načinu dobivanja slike koji se upotrebljava. Minimalna aktivnost ne smije biti niža od 190 MBq, a maksimalna aktivnost ne smije biti viša od 360 MBq.

Oštećenje funkcije bubrega / oštećenje funkcije jetre

Piflufolostat^[18F] je ispitivan samo u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Potrebno je pažljivo razmatranje aktivnosti koja će se primijeniti jer je moguće povećano izlaganje zračenju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Piflufolostat^[18F] nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene piflufolastata^[18F] u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Primjenjuje se jednokratnom intravenskom injekcijom.

Pylclari je pakiran u višedoznoj bočici. Minimalan je volumen 0,5 ml otopine po bočici.

Raspon volumena otopine koja se primjenjuje može biti od 0,2 ml do 10 ml.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Za upute prije primjene vidjeti dio 6.6.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Dobivanje slike

Preporučuje se poleći bolesnika na leđa s rukama iznad glave. CT s niskim dozama zračenja koji nije pojačan kontrastom provodi se od vrha lubanje do sredine bedra radi korekcije atenuacije i anatomske korelacije. PET oslikavanje provodi se od sredine bedra do vrha lubanje, počevši od 90 do 120 minuta nakon injiciranja lijeka. Mora uključivati donje ekstremitete ako postoji poznata ili suspektna bolest. Trajanje je dobivanja slike od 12 do 40 minuta, ovisno o vrsti kamera za PET, broju pozicija (engl. *bed position*) (obično od 6 do 8) i vremenu dobivanja snimke po poziciji (obično 2 minute do 5 minuta). Ako su rezultat dobivanja slike neodređeni nalazi, i pod uvjetom da preostaje dovoljno aktivnosti za adekvatne statistike brojenja, mogu se provesti i kasnija dobivanja slike, čime se smanjuje pozadinska aktivnost.

Za pripremu bolesnika vidjeti dio 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potencijal za reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije

Ako se jave reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, primjena lijeka mora se odmah prekinuti i po potrebi početi intravensko liječenje. Kako bi se omogućilo promptno djelovanje u hitnim slučajevima, potrebni lijekovi i medicinska oprema kao što su endotrahealni tubus i respirator moraju biti odmah dostupni.

Opravdanost koristi/rizika za pojedinog bolesnika

Za svakog bolesnika izlaganje zračenju mora biti opravdano vjerojatnom koristi. Primijenjena aktivnost trebala bi u svakom slučaju biti najniža moguća koja osigurava dobivanje potrebnih dijagnostičkih informacija.

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika u tih bolesnika jer je moguće povećano izlaganje zračenju.

Pedijatrijska populacija

Za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji vidjeti dio 4.2.

Priprema bolesnika

Prije početka pretrage, bolesnik treba biti dobro hidriran te ga treba poticati na mokrenje prije pregleda da bi se smanjila aktivnost mjehura i što je češće moguće tijekom prvih sati nakon pregleda kako bi se smanjilo izlaganje zračenju.

Može se primijeniti diuretik za koji se očekuje da će djelovati u razdoblju unosa kako bi se poboljšalo tumačenje PET/CT slika dobivenih primjenom piflufolastata^[18F] jer dovodi do manjeg nakupljanja aktivnosti u ureterima i mjehuru.

Nakon postupka

Treba ograničiti bliski kontakt s dojenčadi i trudnicama tijekom prvih 12 sati nakon injekcije.

Tumačenje slika dobivenih primjenom piflufolastata^[18F]

Preporučena je metoda tumačenja PET slika dobivenih PET/CT oslikavanjem piflufolastatom^[18F] vizualno tumačenje.

Lezije bi se trebale smatrati suspektima ako je unos u tom tkivu veći od fiziološkog unosa ili veći od pridružene pozadine ako se ne očekuje fiziološki unos.

Piflufolastat^[18F] se nakuplja u normalnom tkivu gdje je gustoća PSMA-a visoka, uključujući suzne žlijezde, žlijezde slinovnice, jetru, slezenu i bubrege. Normalni organi pokazuju značajnu varijabilnost u unosu piflufolastata^[18F]; no, utjecaj opterećenja tumorom na normalni unos minimalan je i malo je vjerojatno da će biti klinički značajan. Ekspresija PSMA-a može se najviše naći u raku prostate, ali se može opaziti i kod drugih neoplazmi (npr. karcinoma bubrežnih stanica, hepatokarcinoma, raka dojke, raka pluća i drugih malignih bolesti) ili nemalignih stanja (npr. hemangioma, ganglija, zato što mogu oponašati limfne čvorove, benignih bolesti kostiju poput Pagetove bolesti ili plućne sarkoidoze/granulomatoze).

Slike trebaju tumačiti samo stručnjaci obučeni za tumačenje PET slika dobivenih primjenom piflufolastata^[18F].

Preporučuje se klinička korelacija, koja može uključivati histopatološku procjenu suspektog mjesta raka prostate. Negativna slika ne isključuje prisutnost raka prostate, a pozitivna slika ne potvrđuje prisutnost raka prostate.

Piflufolastat^[18F] nije ispitivan za otkrivanje udaljenih metastaza u primarnom stadiju.

Čini se da na učinkovitost piflufolastata^[18F] u oslikavanju u bolesnika s biokemijskim dokazima recidiva raka prostate utječu razine PSA-a u serumu (vidjeti dio 5.1). Čini se da na učinkovitost piflufolastata^[18F] u oslikavanju metastatskih zdjeličnih limfnih čvorova prije početne definitivne terapije utječu čimbenici rizika kao što je Gleasonov zbroj.

PET/CT oslikavanje piflufolastatom^[18F] može previdjeti metastaze malih limfnih čvorova ili bilo koje lezije ispod prostorne rezolucije PET-a (= 5 mm).

Do danas ne postoje podaci o ishodima koji bi poduprli naknadno liječenje bolesnika na temelju PSMA-PET oslikavanja u primarnom određivanju stadija raka. Stoga se liječenje ne smije promijeniti samo na temelju nalaza PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F].

Posebna upozorenja

Ovaj lijek sadrži do 3,5 mg natrija po ml, što odgovara 0,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija za odraslu osobu prema preporukama SZO-a.

Ovaj lijek sadrži do 900 mg alkohola (etanola) po jednoj primjeni, što odgovara 90 mg po ml. Količina alkohola u 10 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 23 ml piva ili 11 ml vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Terapija androgene deprivacije (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) i druge terapije usmjerene na androgeni put, kao što su antagonisti receptora androgena, mogu dovesti do promjena u unosu piflufolastata^[18F] kod raka prostate. Učinak tih terapija na učinkovitost PET oslikavanja piflufolastatom^[18F] nije utvrđen.

Čini se da kronično liječenje diureticima ne interferira s piflufolastatom^[18F] glede tumačenja slika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Piflufolastat^[18F] nije namijenjen za primjenu u žena.

Dojenje

Piflufolastat^[18F] nije namijenjen za primjenu u žena.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pylclari ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil temelji se na podacima o primjeni lijeka u 797 bolesnika iz triju kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. U kliničkim ispitivanjima, svaki bolesnik imao je jednokratnu primjenu s medijanom primijenjene aktivnosti od 330 MBq.

Nuspojave su zabilježene tijekom kliničkog razvoja i navedene su u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Tablični popis nuspojava

Učestalosti nuspojava definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene uz primjenu piflufolastata^[18F]

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Dehidracija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Dezorijentiranost	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Sinkopa	Nepoznato*
	Disgeuzija	Često
	Glavobolja	
	Omaglica	Manje često
	Hiperestezija	
	Migrena	
Poremećaji oka	Poremećaj vidnog polja	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Nepoznato*
	Povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Suha koža	Manje često
	Osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgiya	Manje često
	Mišićna slabost	
	Bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Dizurija	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Manje često
	Nelagoda u prsnom košu	Manje često
	Osip na mjestu primjene	
	Neuobičajeno osjećanje	
	Bol na mjestu injiciranja	

*Nuspojave dobivene iz spontanog prijavljivanja s nepoznatom učestalošću.

Opis odabranih nuspojava

Ukupno 108 nuspojava nastalih tijekom liječenja (engl. *treatment emergent adverse events*, TEAE) zabilježeno je u 69 (8,6%) bolesnika, pri čemu su najčešće glavobolja (1,4%), disgeuzija (1,0%) i umor (0,5%). Zabilježena su tri ozbiljne nuspojave povezane s lijekom (preosjetljivost, glavobolja i

parestezija); sve e je iskusio jedan bolesnik, a samo je preosjetljivost procijenjena kao povezana s lijekom kod tog bolesnika koji je imao značajnu povijest alergijskih reakcija. Sve tri ozbiljne nuspojave povezane s lijekom riješene su.

Izloženost ionizirajućem zračenju povezana je s indukcijom raka i potencijalom za razvoj nasljednih mana.

Budući da je efektivna doza 4,2 mSv kad se maksimalna preporučena aktivnost od 360 MBq primijeni kod bolesnika koji ima 70 kg, očekuje se mala vjerojatnost pojavljivanja tih nuspojava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Maksimalna količina injekcije piflufolastata^[18F] koja se može sigurno primijeniti u ljudi nije određena.

U slučaju primjene prevelike doze zračenja, dozu koju je bolesnik apsorbirao potrebno je smanjiti gdje je to moguće povećanjem eliminacije radionuklida iz tijela prisilnom diurezom i čestim pražnjenjem mjehura. Može biti korisno procijeniti efektivnu dozu koja je primijenjena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Dijagnostički radiofarmaceutici, ostali dijagnostički radiofarmaceutici za otkrivanje tumora, ATK oznaka: V09IX16.

Mehanizam djelovanja

Prostata-specifičan membranski antigen (PSMA) je transmembranski glikoprotein primarno eksprimiran u normalnom epitelu ljudske prostate u niskim razinama, ali može biti prekomjerno eksprimiran u malignim tkivima, posebno stanicama raka prostate, uključujući metastatsku bolest. Fluor [¹⁸F] je radionuklid koji emitira β⁺ zračenje i tako omogućuje pozitronsku emisijsku tomografiju. Piflufolastat^[18F] je niskomolekularni selektivni inhibitor PSMA druge generacije označen fluorom [¹⁸F]. Na temelju intenziteta signala, PET slike dobivene primjenom piflufolastata^[18F] ukazuju na prisutnost tkiva koja eksprimiraju PSMA.

Farmakodinamički učinci

Pri kemijskim koncentracijama koje se upotrebljavaju za dijagnostičke preglede, ovaj lijek nema nikakvu farmakodinamičku aktivnost.

Klinička djelotvornost

Sigurnost i djelotvornost piflufolastata^[18F] procijenjene su u trima prospektivnim, otvorenim, multicentričnim kliničkim ispitivanjima u muškaraca s rakom prostate: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) i PYTHON (EudraCT broj 2020-000121-37).

U kohorti A ispitivanja OSPREY uključena je kohorta od 268 muškaraca s visokorizičnim rakom prostate dokazanom biopsijom koji su se smatrali kandidatima za radikalnu prostatektomiju i disekciju zdjeličnih limfnih čvorova. Svaki bolesnik podvrgnut je jednom PET/CT oslikavanju s piflufolastatom^[18F] od sredine bedra do vrha lubanje. Tri središnja neovisna očitavatelja koja nisu bila upoznata s kliničkim informacijama očitala su svaku PET sliku na prisutnost neuobičajenog unosa u zdjeličnim limfnim čvorovima u više podregija, uključujući zajedničke ilijačne limfne čvorove. Koprimaryne mjere ishoda bile su specifičnost i osjetljivost PET/CT oslikavanja s piflufolastatom^[18F] u odnosu na histopatologiju unutar zdjeličnih limfnih čvorova. Sekundarne mjere ishoda bile su pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) i negativna prediktivna vrijednost (NPV) PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F] za predviđanje prisutnosti ili odsutnosti raka prostate unutar žlijezde prostate i limfnih čvorova u kohorti A.

Ukupno 252 bolesnika (94%) podvrgnuta su prostatektomiji i disekciji zdjeličnih limfnih čvorova i imala su dovoljno histopatoloških podataka za procjenu zdjeličnih limfnih čvorova. Kirurški uzorci podijeljeni su u tri regije: lijeva polovica zdjelice, desna polovica zdjelice i drugo. Za svakog bolesnika rezultati PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F] i histopatološki rezultati dobiveni iz diseciranih zdjeličnih limfnih čvorova uspoređeni su po kirurškoj regiji. Rezultati PET/CT oslikavanja na lokacijama koje nisu disecirane isključeni su iz analize. Za 252 bolesnika koja se mogu evaluirati, srednja vrijednost dobi bila je 64 godine (raspon od 46 godina do 84 godine). Medijan vrijednosti PSA-a u serumu bio je 9,3 ng/ml. Ukupni Gleasonov zbroj bio je 7 za 19%, 8 za 46%, a 9 za 34% bolesnika, a ostatak bolesnika imao je Gleasonov zbroj od 6 ili 10.

Prethodno definirani pragovi za koprimaryne mjere ishoda bili su 40% za osjetljivost i 80% za specifičnost. Osjetljivost nije dosegla statističku značajnost kod barem dva od tri nezavisna ocjenitelja slika, stoga se ispitivanje smatralo neuspješnim.

U tablici 2 prikazana je učinkovitost PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F] po očitavatelju upotrebom histopatologije zdjeličnih limfnih čvorova kao standarda istine, na razini bolesnika s podudaranjem regije (jedna stvarno pozitivna regija definira stvarno pozitivnog bolesnika). Otprilike 24% bolesnika koji su se mogli evaluirati imalo je metastaze zdjeličnih limfnih čvorova na temelju histopatologije (interval pouzdanosti od 95%: 19%, 29%).

Tablica 2: Učinkovitost evaluacije PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F] u otkrivanju metastaza zdjeličnih limfnih čvorova u kohorti A ispitivanja OSPREY (n = 252) upotrebom analize na razini bolesnika i podudarne s regijom.

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

Pokrate: CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti, PPV = pozitivna prediktivna vrijednost, NPV = negativna prediktivna vrijednost

Za primarno određivanje stadija raka (kohorta A u ispitivanju OSPREY), slaganje očitavatelja visoke razine za metastaze zdjeličnih limfnih čvorova (92,5%) postignuto je uz Fleiss kappa statistiku od 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85).

U eksploratornim analizama postojali su numerički trendovi prema većem broju stvarno pozitivnih rezultata među bolesnicima s ukupnim Gleasonovim zbrojem od 8 ili više i među bolesnicima sa stadijem tumora T2c ili višim u odnosu na one bolesnike s nižim Gleasonovim zbrojem ili stadijem tumora.

Usporedba dijagnostičke učinkovitosti PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F] s početnim konvencionalnim snimanjem (engl. *conventional imaging*, CI) u bolesnika s visokorizičnim rakom prostate iz kohorte A ispitivanja OSPREY provedena je kao *post-hoc* ispitivanje. PET/CT oslikavanje piflufolastatom^[18F] pokazalo je tri puta veći PPV od konvencionalnog snimanja (medijan 86,7% u odnosu na 28,3%) unatoč sličnoj osjetljivosti (medijan 40,3% za PET/CT oslikavanje piflufolastatom^[18F] i 42,6% za konvencionalno snimanje). Srednja vrijednost specifičnosti bila je 97,9% za PET/CT oslikavanje piflufolastatom^[18F] odnosno 65,1% za CI, a srednja vrijednost NPV-a bila je 83,2% odnosno 78,8%.

U ispitivanje CONDOR bilo je uključeno 208 bolesnika s biokemijskim dokazima o suspektom recidivu raka prostate nakon početnog liječenja (radikalna prostatektomija u 85% bolesnika). Medijan vrijednosti PSA-a u serumu bio je 0,82 ng/ml. Svi uključeni bolesnici imali su negativnu ili jednakovrijednu procjenu konvencionalnog snimanja raka prostate (za većinu bolesnika, CT ili MR) unutar 60 dana prije nego što su primili piflufolastatom^[18F]. Svi bolesnici podvrgnuti su jednom PET/CT oslikavanju od srednjeg bedra do vrha lubanje s neobveznim snimanjem donjih ekstremiteta. Tri neovisna središnja očitavatelja, zaslijepljena za sve kliničke informacije procijenila su svaku PET/CT sliku na prisutnost i lokaciju pozitivnih lezija. Položaj svake lezije kategoriziran je u pet (5) regija (prostata / ležište prostate, zdjelični limfni čvorovi, drugi limfni čvorovi, meko tkivo, kost). Primarna mjera ishoda bila je stopa točne lokalizacije (engl. *correct localisation rate*, CLR) na razini bolesnika, definirana kao postotak bolesnika za koje je postojalo podudaranje jedan-na-jedan između lokalizacije barem jedne lezije identificirane na PET/CT oslikavanju piflufolastatom^[18F] i kompozitnog standarda istine. Ako je donja granica od 95% CI bila > 0,2 (CLR od 20%) za najmanje dva od tri nezavisna procjenitelja slika, tada se analiza primarne mjere ishoda smatrala uspješnom. Sekundarna mjera ishoda bila je utjecaj na postupanje s bolesnicima (engl. *impact on patient management*, IMP) koji je definiran kao postotak bolesnika s promjenom u namjeravanim planovima liječenja raka prostate zbog PET/CT oslikavanja s piflufolastatom^[18F] mjerenim usporedbom upitnika o namjeravanom postupanju koji su ispunjeni prije i poslije rezultata PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F].

Ovisno o očitavatelju, ukupno od 123 do 137 bolesnika (od 59% do 66%) imalo je barem jednu leziju koja je identificirana kao pozitivna na PET oslikavanju piflufolastatom^[18F] (tablica 3). Regija za koju je najčešće zabilježeno postojanje PET-pozitivnog nalaza bili su zdjelični limfni čvorovi (40% do 42% svih pozitivnih regija na PET oslikavanju), a najmanje česta regija bilo je meko tkivo (od 6% do 7%).

Ovisno o očitavatelju, od 99 do 104 bolesnika s pozitivnom regijom na PET oslikavanju piflufolastatom^[18F] imalo je kompozitne referentne standardne informacije podudarne s lokacijom koje su se sastojale od histopatologije, oslikavanja (CT, MR, ultrazvuk, fluciklovin^[18F] PET, kolin PET ili scintigrafija kostiju) dobivenih unutar 60 dana od PET/CT snimke ili odgovora razine PSA-a u serumu na ciljanoj radioterapiji. U tablici 3 prikazana je učinkovitost PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F] na razini bolesnika po očitavatelju, uključujući pozitivnu prediktivnu vrijednost podudarnu s lokacijom, poznatu i kao stopa točne lokalizacije (CLR). Bolesnik se smatrao stvarno pozitivnim ako je imao barem jednu podudarnu lokaciju pozitivnu i na PET/CT oslikavanju piflufolastatom^[18F] i na kompozitnom referentnom standardu.

Tablica 3. Učinkovitost PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F] na razini bolesnika u ispitivanju CONDOR (n = 208)

	Očitavatelj 1	Očitavatelj 2	Očitavatelj 3
PET-negativni	71	84	85
PET-pozitivni	137	124	123
Stvarno pozitivni	89	87	84
Lažno pozitivni	15	13	15
Ne može se procijeniti (PET-pozitivni bez referentnog standarda)	33	24	24
CLR % (95% CI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Pokrate: CLR = pozitivna prediktivna vrijednost podudarna s lokacijom, CI = interval pouzdanosti

U tablici 4 prikazani su rezultati PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F] na razini bolesnika iz većine očitanih rezultata stratificiranih prema razini PSA-a u serumu. Postotak PET-pozitivnosti izračunat je kao udio bolesnika s pozitivnim PET/CT-om od svih snimljenih bolesnika. Vjerojatnost da bolesnik ima barem jednu pozitivnu leziju na PET oslikavanju piflufolastatom^[18F] općenito se povećala s višom razinom PSA-a u serumu.

Tablica 4: Rezultati PET oslikavanja piflufolastatom^[18F] na razini bolesnika i postotak PET-pozitivnosti* stratificirani razinom PSA-a u serumu u ispitivanju CONDOR upotrebom većinskog rezultata među trima očitavateljima (n = 199)**

PSA (ng/ml)	PET-pozitivni bolesnici				PET-negativni bolesnici	Postotak PET-pozitivnosti (95 % CI) *
	Ukupno	TP	FP	Ne može se procijeniti (bez referentnog standarda)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥ 0,5 i < 1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥ 1 i < 2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥ 2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Ukupno	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Postotak PET-pozitivnosti = PET-pozitivni bolesnici / svi snimljeni bolesnici. PET-pozitivni bolesnici uključuju stvarno pozitivne i lažno pozitivne bolesnike te one koji nisu imali referentne standardne informacije.

** Šest bolesnika isključeno je iz tablice zbog nedostatka početne vrijednosti PSA-a, a tri bolesnika isključena su iz tablice zbog nedostatka većinskog rezultata među trima očitavateljima.

Pokrate: TP (engl. *true positive*) = stvarno pozitivni, FP (engl. *false positive*) = lažno pozitivni, CI = interval pouzdanosti

Za 207 bolesnika za koje su upitnike o medicinskom postupanju ispunili nadležni liječnici prije i poslije snimanja PSMA, 64 % (131/207) bolesnika imalo je promjenu u namjeravanom postupanju nakon PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F]. Od bolesnika čiji su klinički planovi promijenjeni, 79 % (103/131) bilo je zbog pozitivnih nalaza PSMA PET/CT oslikavanja, a 21 % (28/131) bilo je zbog negativnih snimki. Najučestalije su promjene bile od lokalne „terapije spasa“ do sistemske terapije (58 bolesnika), od promatranja do počinjanja bilo kakve terapije (49 bolesnika), od nekurativne sistemske terapije do lokalne „terapije spasa“ (43 bolesnika) i od planiranog liječenja do promatranja (bez liječenja) (9 bolesnika).

Ispitivanje PYTHON bilo je randomizirano, otvoreno, unakrsno ispitivanje s dvjema terapijama. U ispitivanje je bilo uključeno 217 muških bolesnika s prvim biokemijskim recidivom raka prostate koji su podvrgnuti definitivnoj terapiji (radikalna prostatektomija (engl. *radical prostatectomy*, RP) ± proširena disekcija limfnih čvorova (engl. *extended lymph node dissection*, eLND) u 73,2 % bolesnika,

EBRT ili brahiterapija u 26,8 % bolesnika). Primarna mjera ishoda bila je stopa otkrivanja (engl. *detection rate*, DR) definirana kao broj bolesnika koje su neovisni očitavatelji definirali kao pozitivne na razini bolesnika među ukupnim brojem procijenjenih bolesnika (za PET/CT oslikavanje piflufolastatom^[18F] i PET/CT oslikavanje fluorokolinom^[18F]). Unaprijed je definirana značajna razlika u stopi otkrivanja od 12 % u korist piflufolastata^[18F] naspram fluorokolina^[18F]. Sekundarne mjere ishoda bile su osjetljivost (omjer između broja bolesnika koje su neovisni očitavatelji definirali kao pozitivne za danu regiju i ukupnog broja bolesnika koje je panel istine procijenio kao pozitivne za danu regiju), podudarnost (omjer između broja regija koje su definirane kao pozitivne i prema PET/CT oslikavanju piflufolastatom^[18F] i prema PET/CT oslikavanju fluorokolinom^[18F] + broja regija koje su definirane kao negativne i prema PET/CT oslikavanju s piflufolastatom^[18F] i prema PET/CT oslikavanju fluorokolinom^[18F] i ukupnog broja procijenjenih regija) i utjecaj na postupanje s bolesnicima.

Na dvjesto i jednom bolesniku provedeni su po jedno PET/CT oslikavanje piflufolastatom^[18F] i jedno PET/CT oslikavanje fluorokolinom^[18F] od sredine bedra do vrha lubanje nasumičnim redoslijedom. Tri neovisna središnja očitavatelja zaslijepljena za kliničke informacije procijenila su svako PET/CT oslikavanje piflufolastatom^[18F] i svako PET/CT oslikavanje fluorokolinom^[18F] glede prisutnosti i lokacije pozitivnih lezija. Lokacija svake lezije kategorizirana je u pet (5) regija (prostata / ležište prostate, zdjelični limfni čvorovi, drugi limfni čvorovi, kost, meko tkivo). Stručnjaci za očitavanje zaslijepljeni za informacije otkrili su recidiv u 119 (60,4 %) bolesnika s PET/CT oslikavanjem piflufolastatom^[18F], odnosno 82 (41,0 %) bolesnika s PET/CT oslikavanjem fluorokolinom^[18F]. Pojednosti o ukupnom tumačenju neovisnog očitavatelja prema razini PSA-a navedene su u tablici 5.

Tablica 5: Stopa otkrivanja PET/CT oslikavanja po bolesniku prema razini PSA-a u ispitivanju PYTHON (N = 201)

Razina PSA-a (ng/ml) pri prvoj injekciji	piflufolastat ^[18F]	fluorokolin ^[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 %)

Osjetljivost po bolesniku procijenjena je za 37 bolesnika sa standardom istine i prikazana je u tablici 6. Osjetljivost po bolesniku za piflufolastat^[18F] bila je znatno veća nego za fluorokolin^[18F] (p < 0,0001).

Tablica 6: Osjetljivost po bolesniku (n = 37)

PET/CT	piflufolastat ^[18F]	fluorokolin ^[18F]
Osjetljivost (95 % CI)	58,3 % (95 % CI 51,5; 64,9)	40,6 % (95 % CI 34,1; 47,5)

Prema središnjim očitavateljima zaslijepljenim za informacije, stopa podudarnosti između PET/CT oslikavanja piflufolastatom^[18F] i PET/CT oslikavanja fluorokolinom^[18F] po regiji bila je iznimno visoka za sve regije interesa, to jest za ležište prostate: 87,3 % (81,9; 91,3), zdjelične limfne čvorove: 73,9 % (67,3; 79,5), izvanzdjelične limfne čvorove: 86,5 % (81,0; 90,6), kosti: 86,9 % (81,5; 91,0), i druge organe: 92,0 % (87,3; 95,1).

Glede lokalizacije recidiva, središnji očitavatelji postigli su slaganje od 84,2 % uz Fleiss kappa statistiku od 0,58 (95 % CI: 0,47; 0,70), za sve slike biopsije u kohorti B ispitivanja OSPREY. U ispitivanju CONDOR, središnji su očitavatelji pokazali slaganje od 76 % u tumačenju pozitivnih ili negativnih snimki dobivenih PET/CT oslikavanjem piflufolastatom^[18F] uz Fleiss kappa statistiku od 0,65 (95 % CI: 0,58; 0,73), dok je podudarnost između svakog središnjeg očitavatelja i lokalnog

očitatelja bila od 83 % do 84 %. U ispitivanju PYTHON, postotak slaganja među očitavateljima bio je 67,8 %, a pripadajuća Fleiss kappa bila je 0,55 (95 % CI: 0,47; 0,63).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Pylclari u svim podskupinama pedijatrijske populacije za dijagnozu raka prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Razine u krvi opadaju na bifazni način. Poluvijek distribucije je $0,17 \pm 0,04$ sata, a poluvijek eliminacije $3,47 \pm 0,49$ sati.

Unos u organe

Fiziološko nakupljanje piflufolastata [^{18}F] opaženo je u bubrezima (16,5 % primijenjene aktivnosti), jetri (9,3 %) i plućima (2,9 %) unutar 60 minuta od intravenske primjene. Većina preostale 70 % aktivnosti u 60 minuta primijećena je u ostatku tijela.

Eliminacija

Jedina radioaktivna komponenta otkrivena u uzorcima plazme tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (engl. *high-performance liquid chromatography*, HPLC) sve do 173 minute nakon ubrizgavanja bio je nepromijenjen piflufolastat [^{18}F].

Eliminacija se odvija izlučivanjem urinom. U prvih osam (8) sati nakon injekcije, oko 50 % primijenjene radioaktivnosti izlučuje se urinom.

Poluvijek

Biološki je poluvijek piflufolastata [^{18}F] $3,47 \pm 0,49$ sati, a efektivni poluvijek iznosi približno 70 minuta.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije okarakterizirana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prošireno ispitivanje toksičnosti jedne doze provedeno je na štakorima primjenom lijeka bez radionuklidne komponente. Nisu zabilježene nuspojave ni u jednoj životinji i nije bilo smrtnih slučajeva pri najvišoj ispitivanoj dozi od 0,5 mg/kg. Ta je doza više od 875 puta viša od maksimalne kliničke doze od 40 μg /bolesniku (ili 0,5714 μg /kg za referentnu tjelesnu težinu od 70 kg); na temelju površine tijela ta je doza približno 142 puta viša, što upućuje na adekvatnu sigurnosnu granicu.

Nisu provedena druga ispitivanja.

Ovaj lijek nije namijenjen redovnoj ili kontinuiranoj primjeni. U kemijskim koncentracijama i aktivnostima koje se upotrebljavaju za dijagnostičke preglede čini se da nisu potrebna dodatna ispitivanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Etanol

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) otopina za injekciju

Natrijev askorbat

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 12.

6.3 Rok valjanosti

Deset (10) ur od kalibracije.

Datum i vrijeme isteka navedeni su na naljepnicama.

Nakon prvog izvlačenja, lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon razrjeđivanja čuvati do najviše četiri sata, ne prelazeći rok valjanosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj olovnoj zaštiti.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog izvlačenja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Čuvanje radiofarmaceutika treba biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojnabočica tipa I od 15 ml, zatvorena klorobutilnim čepom i aluminijskim zatvaračem.

Veličina pakiranja: jedna višedozna bočica sadrži od 0,5 ml do 10 ml otopine, što odgovara:

- od 500 do 10 000 MBq u vrijeme kalibracije lijeka Pylclari 1000 MBq/ml
- od 750 do 15 000 MBq u vrijeme kalibracije lijeka Pylclari 1500 MBq/ml

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Općenito upozorenje

Radiofarmaceutike trebaju primati, upotrebljavati i primjenjivati samo ovlaštene osobe u odgovarajućim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, primjena, prijenos i zbrinjavanje podliježu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnog službenog tijela.

Radiofarmaceutike treba pripremiti na način koji zadovoljava i zahtjeve zaštite od zračenja i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Potrebno je poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj se lijek primjenjuje putem intravenskog savitljivog katetera. Primjena mora biti isključivo intravenska da bi se izbjeglo ozračivanje zbog lokalne ekstravazacije te pojava artefakata na slikama. Nakon primjene bolusa slijedi ispiranje s 5-10 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju da bi se osigurala potpuna isporuka doze.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Ako se u bilo kojem trenutku tijekom pripreme ovog lijeka ugrozi cjelovitost bočice, bočica se ne smije upotrebljavati.

Postupke primjene treba provoditi na način da se rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja osoba koje njime rukuju svede na najmanju moguću mjeru. Obvezna je odgovarajuća zaštita.

Primjena radiofarmaceutika predstavlja rizike za druge osobe zbog vanjskog zračenja ili kontaminacije izlivanjem urina, povraćanjem itd. Stoga se moraju poduzeti mjere opreza za zaštitu od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CURIUM PET FRANCE
3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne
63360 Saint-Beauzire – Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMetriJA

Podaci navedeni u nastavku potječu iz naručenih kliničkih ispitivanja.

Pretpostavke:

Fluor [¹⁸F] se raspada u stabilan kisik [¹⁸O] uz poluvijek od 110 minuta emitiranjem pozitronskog zračenja maksimalne energije od 634 keV, nakon čega slijede fotonska anihilacijska zračenja od 511 keV.

Piflufolastat [¹⁸F] pokazuje bieksponecijalno ponašanje u krvi, pri čemu je poluvijek distribucije $0,17 \pm 0,044$ sata, a poluvijek eliminacije $3,47 \pm 0,49$ sati. Distribuirana se u bubrege (16,5% primijenjene aktivnosti), jetru (9,3%) i pluća (2,9%), unutar 60 minuta od intravenske primjene.

Metodologija:

Vremenski integrirana aktivnost u izvornom tkivu dobivena je iz longitudinalnih slikovnih podataka. Konture ili volumeni od interesa obično su se oslikali oko različitih organa koji sadrže aktivnost i koji su identificirani na svakoj slici u svakoj vremenskoj točki. S-vrijednost dobivena je Monte Carlo simulacijom. Izračun apsorbiranih doza izvršen je na softveru OLINDA/EXM (2005). Dobivena efektivna doza izračunata je prema ICRP 60.

ORGAN	APSORBIRANA DOZA ZRAČENJA PO JEDINICI PRIMIJEJENE AKTIVNOSTI (mGY/MBq)
Nadbubrežne žlijezde	0,0131
Površina kostiju	0,0099
Mozak	0,0021
Dojka	0,0058
Stijenka žučnog mjehura	0,0141
Probavni sustav	
Stijenka želuca	0,0092
Stijena tankog crijeva	0,0089
Stijenka gornjeg debelog crijeva	0,0091
Stijenka donjeg debelog crijeva	0,0073
Stijenka srca	0,0171
Bubrezi	0,123
Jetra	0,037
Pluća	0,0102
Mišići	0,0069
Gušterača	0,0124
Crvena koštana srž	0,0071
Koža	0,0052
Slezena	0,0271
Testis	0,0059
Timus	0,007
Štitnjača	0,0062
Stijenka mokraćnog mjehura	0,0072
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,0116

Efektivna doza koja proizlazi iz primjene maksimalne preporučene aktivnosti od 360 MBq za odraslu osobu težine 70 kg jest oko 4,2 mSv.

Za primijenjenu aktivnost od 360 MBq uobičajene doze zračenja u kritičnim organima (bubrezi, jetra i slezena) iznose 44,3 mGy, 13,3 mGy i 9,8 mGy.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Način pripreme

Ovaj je lijek spreman za upotrebu, a može se razrijediti otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije.

Izvlačenja odgovarajućeg volumena trebaju se provoditi u aseptičnim uvjetima. Bočica se ne smije otvoriti. Nakon dezinfekcije čepa, otopinu treba izvući kroz čep pomoću jednodozne štrcaljke opremljene odgovarajućim zaštitom od zračenja i sterilnom iglom za jednokratnu upotrebu ili pomoću ovlaštenog automatiziranog i kvalificiranog sustava primjene.

Ako je cjelovitost ove bočice ugrožena, lijek se ne smije upotrijebiti.

Ovaj lijek smije se upotrebljavati samo kad je volumen lijeka za injekciju veći od 0,2 ml. Ako je volumen lijeka za injekciju između 0,2 i 1 ml, smiju se upotrebljavati samo štrcaljke odgovarajuće veličine (1 ml).

Kontrola kvalitete

Pakiranje se mora provjeriti prije upotrebe, a aktivnost otopine mora se mjeriti pomoću kalibratora doze.

Otopinu treba vizualno pregledati prije upotrebe. Smije se upotrebljavati samo bistra otopina, bez vidljivih čestica.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>