

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pylclari 1000 MBq/ml oldatos injekció

Pylclari 1500 MBq/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Pylclari 1000 MBq/ml oldatos injekció

Az oldat 1000 MBq [¹⁸F]piflufolasztátot tartalmaz milliliterenként, a kalibráció napján és időpontjában.

A teljes aktivitás 500 MBq és 10 000 MBq között van injekciós üvegenként, a kalibráció napján és időpontjában.

Pylclari 1500 MBq/ml oldatos injekció

Az oldat 1500 MBq [¹⁸F]piflufolasztátot tartalmaz milliliterenként, a kalibráció napján és időpontjában.

A teljes aktivitás 750 MBq és 15 000 MBq között van injekciós üvegenként, a kalibráció napján és időpontjában.

A fluor-18 110 perces felezési idővel stabil oxigénné (¹⁸O) bomlik, miközben 634 keV maximális energiájú pozitronsugárzást bocsát ki, amelyet 511 keV-os fotonikus annihilációs sugárzás követ.

Ismert hatású segédanyagok

Az oldat legfeljebb 3,5 mg nátriumot, valamint legfeljebb 90 mg etanolt tartalmaz milliliterenként. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen oldat; pH-értéke: 4,5-7,5.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

A Pylclari prosztatákban (PCa) szenvedő felnőtt betegeknél, a prosztataspecifikus membránantigénre (PSMA) pozitív elváltozások pozitronemissziós tomográfiával (PET) történő kimutatására javallott, az alábbi klinikai körülmények között:

- A magas kockázatú PCa-ban szenvedő betegek elsődleges stádiumbesorolása a kezdeti kuratív terápia előtt.
- A PCa kiújulásának lokalizálása azoknál a betegeknél, akiknél az elsődleges kuratív terápiát követően a prosztataspecifikus antigén (PSA) szérumszintjének emelkedése miatt a kiújulás gyanúja merül fel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ez a gyógyszer csak nukleáris medicinára szakosodott létesítményekben alkalmazható, és csak az arra felhatalmazott személyzet kezelheti.

Adagolás

A [¹⁸F]piflufolasztát ajánlott aktivitásának középértéke 4 MBq/testtömegkilogramm, de az érték a PET-berendezéstől és a felvét elkészítés módjától függően 3 és 5 MBq/testtömegkilogramm között változhat. A minimális aktivitás nem lehet kevesebb, mint 190 MBq, a maximális aktivitás pedig nem haladhatja meg a 360 MBq értéket.

Vesekárosodás / Májkárosodás

A [¹⁸F]piflufolasztátot csak enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél vizsgálták. Az alkalmazott aktivitás gondos mérlegelése szükséges, mivel a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél fokozott sugárterhelés lehetséges.

A [¹⁸F]piflufolasztátot nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A [¹⁸F]piflufolasztátnak gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A gyógyszert egyetlen intravénás injekció beadásával alkalmazzák.

A Pylclari többadagos injekciós üvegben kerül forgalomba. A minimális térfogat 0,5 ml oldat injekciós üvegenként.

Az alkalmazott oldat térfogata 0,2 ml és 10 ml között lehet.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Az alkalmazás előtti utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

Képalkotás

A beteget ajánlott hanyatt fekvő pozícióban elhelyezni, úgy, hogy a karjai a feje fölött helyezkedjenek el. Kontrasztanyag nélküli, alacsony dóziszú CT-vizsgálatot végeznek a koponyacsúcstól a combközépig, attenuáció-korrekción és anatómiai korreláció céljából. A PET-képalkotást a combközéptől a koponyacsúcsig végzik, 90–120 perccel a jelölőanyag beadása után, de ismert vagy feltételezett betegség esetén az alsó végtagokra is ki kell terjednie. A képalkotás időtartama 12–40 perc, a PET-kamerák típusától, az ágypozíciók számától (jellemzően 6–8) és az ágypozíciónkénti képalkotási időtől (jellemzően 2 perc és 5 perc között) függően. Ha a képalkotás nem egyértelmű leleteket eredményez, és feltéve, hogy elegendő aktivitás maradt a megfelelő számlálási statisztikához, kései felvételek is készíthetők, csökkentve ezzel a háttéraktivitást.

A beteg előkészítésére vonatkozó információkat lásd a 4.4 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakciók lehetősége

Túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakciók esetén a gyógyszer alkalmazását azonnal le kell állítani, és szükség esetén intravénás kezelést kell alkalmazni. Az azonnali sürgősségi beavatkozás lehetővé tétele érdekében a szükséges gyógyszereknek és felszereléseknek (például endotrachealis tubusnak és ballonnak) azonnal rendelkezésre kell állniuk.

Az előny/kockázat arány egyéni igazolása

A várható előnynek minden egyes beteg esetében olyan mértékűnek kell lennie, ami indokolja a sugárterhelést. Az alkalmazott aktivitásnak minden esetben annak az észszerű lehető legalacsonyabb dózisnak kell lennie, amellyel megszerezhető a szükséges diagnosztikai információk.

Vesekárosodás

Ilyen betegeknél az előny/kockázat arány gondos mérlegelése szükséges, mivel esetükben fokozott sugárterhelés lehetséges.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél való alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

A beteg előkészítése

A betegnek a vizsgálat megkezdése előtt jól hidratálnak kell lennie, és – a húgyhólyag aktivitásának csökkentése érdekében – a vizsgálat előtt vizeletürítést kell végeznie, a vizsgálatot követő első órákban pedig a lehető leggyakrabban ürítenie kell a vizeletét, hogy csökkentse a sugárzásnak való kitettségét.

A [¹⁸F]piflufolasztát segítségével kapott PET/CT-felvételek értelmezésének javítása érdekében olyan vízajtó alkalmazható, amely várhatóan a hatóanyag-felvétel idején belül fejt ki hatását, mivel ez kevesebb aktivitás lerakódását eredményezi a húgyvezetékben és a húgyhólyagban.

Az eljárás elvégzése után

Az injekció beadását követő 12 órában tilos a csecsemőkkel és terhes nőkkel való szoros érintkezés.

A [¹⁸F]piflufolasztáttal készült képek értelmezése

A [¹⁸F]piflufolasztáttal végzett PET/CT-vizsgálatok során alkotott PET-képek értékelésének ajánlott módszere a vizuális értelmezés.

Az elváltozásokat gyanúsak kell tekinteni, ha a halmozás nagyobb az adott szövet fiziológiai halmozásánál, vagy – amennyiben nem várható fiziológiai halmozás – nagyobb a szomszédos háttéraktivitásnál.

A [¹⁸F]piflufolasztát felhalmozódik azokban a normál szövetekben, ahol a PSMA sűrűsége magas, beleértve a könnyimirigyeket, a nyálmirigyeket, a májat, a lépét és a veséket. A normál szervek jelentős eltérést mutatnak a [¹⁸F]piflufolasztát halmozásában; ugyanakkor a tumorterhelés hatása minimális a normál halmozásra, és nem valószínű, hogy klinikailag jelentős legyen. A PSMA expressziója főképp prosztaták esetében fordul elő, de más daganatok (pl. vesesejtes karcinóma, hepatocarcinoma, emlőrák, tüdőrák és más rosszindulatú daganatok) vagy nem rosszindulatú elváltozások (pl. haemangioma, ganglionok, amelyek a nyirokcsomókhoz hasonlóan viselkedhetnek, jóindulatú csontbetegség, például Paget-kór, vagy tüdő-szarkoidózis/-granulomatózis) esetében is megfigyelhető.

A képeket csak a [¹⁸F]piflufolasztáttal végzett PET felvételeinek értelmezésére vonatkozóan képesítéssel rendelkező szakemberek értelmezhetik.

Klinikai korreláció elvégzése javasolt, amely magában foglalhatja a gyanított prosztatatarák területének kórszövettani kiértékelését. A negatív kép nem zárja ki a prosztatatarákat, míg a pozitív kép sem erősíti meg annak jelenlétét.

A [¹⁸F]piflufolasztátot nem vizsgálták a távoli áttétek észlelésére vonatkozóan az elsődleges stádiumbesorolásnál.

A jelek szerint az olyan betegeknél végzett képalkotás esetében, akiknél biokémiai bizonyítékai vannak a prosztatatarák kiújulásának, a [¹⁸F]piflufolasztát teljesítményét befolyásolja a szérums PSA-szintje (lásd az 5.1 pontot). Úgy tűnik, hogy a kezdeti definitív terápia előtt végzett, az áttétes kismencedei nyirokcsomókat célzó képalkotás esetében a [¹⁸F]piflufolasztát teljesítményét befolyásolják az olyan kockázati tényezők, mint a Gleason-pontszám.

Előfordulhat, hogy a PET térbeli felbontása (= 5 mm) mellett a kis nyirokcsomó-áttétek vagy bármilyen más elváltozások nem észlelhetők [¹⁸F]piflufolasztáttal végzett PET/CT-vizsgálat esetén.

Mindezidáig nem állnak rendelkezésre eredményadatok, amelyek alátámasztanák a további betegmenedzsment módját az elsődleges stádiumbesorolás során végzett PSMA-PET alapján. Ezért a kezelés nem módosítható csupán a [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT-vizsgálat leletei alapján.

Különleges figyelmeztetések

Ez a gyógyszer legfeljebb 3,5 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként, ami megfelel a WHO által felnőttek esetében ajánlott 2 grammos maximális napi nátriumbevitel 0,2%-ának.

Ez a gyógyszer legfeljebb 900 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz adagonként, ami egyenértékű 90 mg/ml alkohollal. A készítmény 10 ml-es adagjában található alkoholmennyiség kevesebb mint 23 ml sörnek vagy 11 ml bornak felel meg.

A gyógyszerben található kis mennyiségű alkohol semmilyen észlelhető hatást nem okoz.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az androgénprivációs terápia (ADT) és az androgénútvonalat célzó egyéb terápiák, például az androgénreceptor-antagonisták, prosztatatarák esetében a [¹⁸F]piflufolasztát halmozásának megváltozását eredményezhetik. Nem határozták meg, hogy ezek a terápiák milyen hatást gyakorolnak a [¹⁸F]piflufolasztáttal végzett PET-vizsgálatok teljesítményére.

A jelek szerint a vízajtókkal végzett krónikus kezelés nem befolyásolja a [¹⁸F]piflufolasztáttal végzett vizsgálatok során alkotott képek értelmezését.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A [¹⁸F]piflufolasztát nem alkalmazható nőknél.

Szoptatás

A [¹⁸F]piflufolasztát nem alkalmazható nőknél.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pylclari nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az általános biztonságossági profil a három klinikai vizsgálatban részt vevő 797 betegnél történő alkalmazásból és spontán jelentésekből származó adatokon alapul. A klinikai vizsgálatokban minden betegnél egyszer alkalmazták a gyógyszert, az alkalmazott aktivitás mediánja 330 MBq volt. A klinikai fejlesztés során mellékhatásokról számoltak be, amelyek az alábbiakban, a MedDRA szervrendszeri kategóriái szerint kerülnek felsorolásra.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint szerepelnek.

1. táblázat: A [¹⁸F]piflufolasztát megfigyelt mellékhatásai

Szervrendszeri kategória (MedDRA)	Mellékhatások	Gyakoriság
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Dehidratáció	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek	Dezorientáció	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ájulás	Nem ismert*
	Dysgeusia	Gyakori
	Fejfájás	
	Szédülés	Nem gyakori
	Hyperaesthesia	
	Migrén	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Látótérdefektus	Nem gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Vertigo	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Nem ismert*
	Hányás	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Száraz bőr	Nem gyakori
	Kiütés	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Nem gyakori
	Izomgyengeség	
	Végtagfájdalom	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Dysuria	Nem gyakori

Szervrendszeri kategória (MedDRA)	Mellékhatások	Gyakoriság
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Nem gyakori
	Mellkasi diszkomfortérzet	Nem gyakori
	Kiütés az alkalmazás helyén	
	Rendellenes érzet	
	Az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom	

*Spontán jelentésekből származó mellékhatások, amelyek gyakorisága nem ismert.

Válogatott mellékhatások leírása

Összesen 108, kezeléssel kapcsolatos mellékhatást jelentettek 69 (8,6%) betegnél, amelyek közül a fejfájás (1,4%), a dysgeusia (1,0%) és a fáradtság (0,5%) volt a leggyakoribb. Három súlyos, gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatásról (túlérzékenység, fejfájás és paraesthesia) számoltak be, amelyek mindegyike ugyanannál a betegnél jelentkezett, és csak a túlérzékenységet értékelték gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatásnak ennél a betegnél, akinek a kórtörténetében számos allergiás reakció szerepelt. Mindhárom súlyos, gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatás megszűnt.

Az ionizáló sugárzásnak való kitettség összefüggésbe hozható a rák kialakulásával és az örökletes rendellenességek kialakulásának lehetőségével.

Mivel az effektív dózis 4,2 mSv, amikor a maximálisan ajánlott 360 MBq aktivitást alkalmazzák egy 70 kg-os betegnél, ezek a mellékhatások várhatóan kis valószínűséggel fordulnak elő.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A [¹⁸F]piflufolasztát-injekció embereknél biztonságosan alkalmazható maximális mennyiségét nem határozták meg.

A sugárdózis túlادagolása esetén a beteg szervezete által elnyelt dózist lehetőség szerint csökkenteni kell a radionuklid szervezetből való kiürülésének fokozásával, forszírozott diurézis és gyakori hólyagürítés révén. Hasznos lehet az alkalmazott effektív dózis megbecslése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diagnosztikai radioaktív gyógyszerek, daganatok kimutatására alkalmazott egyéb diagnosztikai radioaktív gyógyszerek, ATC-kód: V09IX16.

Hatásmechanizmus

A prosztataspecifikus membránantigén (PSMA) egy transzmembrán glikoprotein, amely elsősorban a normál emberi prosztata epitheliumában expresszálódik alacsony szinten, de a rosszindulatú szövetek, különösen a prosztatarákos sejtek, beleértve az áttéteket is, ennek a fehérjének a túlexpresszióját okozhatják. A fluor-18 egy β⁺-sugárzást kibocsátó radionuklid, ami lehetővé teszi a pozitronemissziós tomográfiát. A [¹⁸F]piflufolasztát egy szelektív, második generációs, fluor-18-cal jelzett, kismolekulás PSMA-gátló. A jelek intenzitása alapján a [¹⁸F]piflufolasztát felhasználásával készült PET-felvételek jelzik a PSMA-t expresszáló szövetek jelenlétét.

Farmakodinámiás hatások

A diagnosztikai vizsgálatokhoz használt kémiai koncentrációkban ez a gyógyszer nem fejt ki kimutatható farmakodinámiás aktivitást.

Klinikai hatásosság

A [¹⁸F]piflufolasztát biztonságosságát és hatásosságát három prospektív, nyílt, multicentrikus klinikai vizsgálatban értékelték prosztatákban szenvedő férfiaknál: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) és PYTHON (EudraCT-szám: 2020-000121-37).

Az OSPREY vizsgálat „A” kohorszába 268, biopsziával igazolt magas kockázatú prosztatákban szenvedő férfit vontak be, akiket jelöltnek tekintettek radikális prostatektómiára és kismedenceinyirokcsomó-eltávolításra. Minden beteg egyszeri [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT-vizsgálaton esett át combközéptől a koponyacsúcsig. Három független, a klinikai információkat nem ismerő központi szakember értelmezte az egyes PET-felvételeket a kismedencei nyirokcsomókban megfigyelhető rendellenes halmozás tekintetében több al régióban, beleértve a közös csípőnyirokcsomókat is. Az elsődleges végpontok a [¹⁸F]piflufolasztáttal végzett PET/CT specifitása, valamint érzékenysége voltak a kórszövettannal szemben, a kismedencei nyirokcsomóknál. A másodlagos végpontok a [¹⁸F]piflufolasztáttal végzett PET/CT pozitív prediktív értéke (PPE) és negatív prediktív értéke (NPE) voltak a prosztaták meglétének vagy hiányának előrejelzésében a prosztatánál és a nyirokcsomóknál, az „A” kohorszban.

Összesen 252 betegnél (94%) végeztek prostatectomiát és kismedenceinyirokcsomó-eltávolítást, és a betegek ekkora arányánál állt rendelkezésre elegendő kórszövettani adat a kismedencei nyirokcsomók kiértékeléséhez. A műtéti mintákat három régióra osztották: bal medencefél, jobb medencefél és egyéb. Minden egyes beteg esetében a [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT-vizsgálat eredményeit és az eltávolított kismedencei nyirokcsomókból nyert kórszövettani eredményeket műtéti régió szerint hasonlították össze. Az elemzésből kizárták az olyan helyek esetében kapott PET/CT-eredményeket, amelyeknél nem került sor eltávolításra. A 252 kiértékelhető beteg átlagéletkora 64 év volt (46 és 84 év között). A szérum PSA-értékének mediánja 9,3 ng/ml volt. A betegek 19%-ánál a teljes Gleason-pontszám 7, 46%-ánál 8, 34%-ánál pedig 9 volt, míg a többi betegnél a Gleason-pontszám 6 vagy 10 volt.

Az elsődleges végpontokhoz előre meghatározott határérték 40% volt az érzékenység és 80% volt a specifitás tekintetében. Az érzékenység a 3 független kiértékelőből legalább 2-nél nem érte el a statisztikai szignifikanciát, ezért sikertelen vizsgálatnak minősült.

A 2. táblázat a [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT-vizsgálat teljesítményét mutatja szakemberenként, a kismedencei nyirokcsomó kórszövettani eredményét tekintve mérvadónak, a beteg szintjén, régió-megfeleltetéssel (egy valódi pozitív régió határozza meg a valódi pozitív beteget). A kiértékelhető betegek körülbelül 24%-ának volt kismedencei nyirokcsomóáttéte a kórszövettan alapján (95%-os konfidenciaintervallum: 19%; 29%).

2. táblázat: A [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT-vizsgálat teljesítményének értékelése a kismedencei nyirokcsomóáttét kimutatásában az OSPREY vizsgálat „A” kohorszában (n=252), betegszintű és régiómegfeleltetéses elemzés alkalmazásával.

	1. szakember	2. szakember	3. szakember
Valódi pozitív	23	17	23
Hamis pozitív	7	4	9
Hamis negatív	36	43	37
Valódi negatív	186	188	183
Érzékenység, % (95%-os CI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Specifitás, % (95%-os CI)	96 (94;99)	98 (95;99)	95 (92;98)
PPE, % (95%-os CI)	77 (62;92)	81 (59;93)	72 (56;87)
NPE, % (95%-os CI)	84 (79;89)	81 (76;86)	83 (78;88)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum, PPE = pozitív prediktív érték, NPE = negatív prediktív érték

Az elsődleges stádiumbesorolásnál (OSPREY, „A” kohorsz) a szakemberek körében nagy arányú egyezés (92,5%) volt megfigyelhető a kismedencei nyirokcsomók esetében, 0,78-as Fleiss-féle kappa együtthatóval (95%-os CI: 0,71; 0,85).

A feltáró elemzések során a számszerű trendek azt mutatták, hogy a 8-as vagy magasabb Gleason-pontszámmal rendelkező betegek és a T2c vagy magasabb tumorstádiumú betegek körében több valódi pozitív eredmény született, mint az alacsonyabb Gleason-pontszámmal vagy tumorstádiummal rendelkező betegek esetében.

Az Osprey vizsgálat „A” kohorszába tartozó, a prosztaták magas kockázatának kitett betegek körében post-hoc vizsgálatként elvégezték a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT és a kiindulási hagyományos képalkotás (HK) diagnosztikai teljesítményének összehasonlítását. A [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT esetében háromszor nagyobb PPE volt megfigyelhető, mint a hagyományos képalkotásnál (86,7%-os kontra 28,3%-os medián) a hasonló érzékenység ellenére (a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT esetében 40,2%-os, a hagyományos képalkotás esetében pedig 42,6%-os medián). A specifitás középértéke a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT esetében 97,9%, a HK esetében pedig 65,1% volt, míg az NPE 83,2% volt a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT-nél, és 78,8% a HK esetében.

A CONDOR vizsgálatba 208 olyan beteget vontak be, akiknél a kezdeti kezelés után biokémiai bizonyíték volt a prosztaták gyanítható kiújulására (a betegek 85%-ánál végeztek radikális prostatectomiát). A szérum PSA-értékének mediánja 0,82 ng/ml volt. A [¹⁸F]piflufolasztát alkalmazását megelőző 60 napban a prosztaták minden bevont betegnél negatív vagy bizonytalan értékelést kapott a hagyományos képalkotási eljárások alapján (a legtöbb beteg esetében CT vagy MRI). Minden beteg egyszeri PET/CT-vizsgálaton esett át combközéptől a koponyacsúcsig, opcionális képalkotással az alsó végtagokról. Három független, a klinikai adatokat nem ismerő központi szakember értékelt az egyes PET/CT-felvételeket a pozitív elváltozások jelenlétének és elhelyezkedésének szempontjából. Az egyes elváltozások elhelyezkedését 5 régióba sorolták (prosztataprostatagy, kismedencei nyirokcsomók, egyéb nyirokcsomók, lágyszövet, csont). Az elsődleges végpont a betegszintű helyes lokalizációs arány (correct localisation rate; CLR) volt, ami meghatározás szerint a betegek azon aránya, akiknél egy az egyhez megfelelés volt a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT-képalkotás során azonosított legalább egy elváltozás lokalizálása és az összetett mérvadó eredmény között. Ha a 95%-os CI alsó határa >0,2 volt (20%-os CLR) a 3-ból legalább két független képalkotási kiértékelőnél, akkor az elsődleges végpont elemzése sikeresnek minősült. A másodlagos végpont a betegmenedzsmentre gyakorolt hatás (IMP) volt, ami meghatározás szerint a betegek azon aránya, akiknél a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT miatt megváltoztatták a prosztaták kezelési tervét, és amit a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT-képalkotás eredményei előtt és után kitöltött tervezett kezelési kérdőívek összevetésével mérnek.

Szakembertől függően összesen 123–137 betegnél (59–66%) volt legalább egy olyan elváltozás, amelyet [¹⁸F]piflufolasztatos PET-pozítívként azonosítottak (3. táblázat). A PET-pozitív leletet leggyakrabban a kismedencei nyirokcsomókban észlelték (az összes PET-pozitív régió 40–42%-a), a legkevésbé gyakori régió pedig a lágyszövet volt (6–7%).

Szakembertől függően a [¹⁸F]piflufolasztatos PET-pozitív régióval rendelkező betegek közül 99–104 esetben azonosítottak helynek megfelelően összetett standard referenciainformációt, amely kórszövettanból, a PET/CT-vizsgálatot követő 60 napon belül végzett képalkotásból (CT, MRI, ultrahang, [¹⁸F]fluciklovin-PET, kolin-PET vagy csontvizsgálat) vagy a szérums PSA-szintjének célzott sugárkezelésre adott válaszából állt. A 3. táblázat a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT-vizsgálat betegszintű teljesítményeredményeit mutatja szakemberenként, beleértve a helynek megfelelően pozitív prediktív értéket, más néven a helyes lokalizációs arányt (CLR). Egy betegnél az értéket akkor tekintették valódi pozitívnak, ha legalább egy megfelelően hely pozitív volt mind a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT-vizsgálatban, mind az összetett standard referencia tekintetében.

3. táblázat. A [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT-vizsgálat betegszintű teljesítménye a CONDOR vizsgálatban (n=208)

	1. szakember	2. szakember	3. szakember
PET-negatív	71	84	85
PET-pozitív	137	124	123
Valódi pozitív	89	87	84
Hamis pozitív	15	13	15
Nem értékelhető (PET-pozitív standard referencia nélkül)	33	24	24
CLR % (95%-os CI)	86 (79;92)	87 (80;94)	85 (78;92)

Rövidítések: CLR = helynek megfelelően pozitív prediktív érték, CI = konfidenciaintervallum

A 4. táblázat a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT-vizsgálat betegszintű eredményeit mutatja a többségi eredmények alapján, a szérums PSA-szintje szerinti lebontásban. A százalékos PET-pozitivitást úgy határozták meg, hogy az a pozitív PET/CT-eredményt elérő betegek aránya az összes vizsgált beteghez viszonyítva. Annak valószínűsége, hogy egy betegnél legalább egy [¹⁸F]piflufolasztatos PET-pozitív léziót találtak, általában nőtt a szérums PSA-szintjének emelkedésével.

4. táblázat: A [¹⁸F]piflufolasztatos PET-vizsgálat betegszintű eredményei és százalékos PET-pozitivitás* a szérums PSA-szintje szerinti lebontásban a CONDOR-vizsgálatban, a három szakember közötti többségi eredmény felhasználásával (n=199)**

PSA (ng/ml)	PET-pozitív betegek				PET-negatív betegek	PET-pozitivitás százalékos aránya (95%-os CI)*
	Összesen	VP	HP	Nem értékelhető (standard referencia nélkül)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 és <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 és <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Összesen	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* A PET-pozitivitás százalékos aránya = PET-pozitív betegek / összes vizsgált beteg. A PET-pozitív betegek közé tartoznak a valódi pozitív és a hamis pozitív betegek, valamint azok is, akik nem rendelkeztek standard referenciainformációval.

** Ebből a táblázatból hat beteget kizártak a kiindulási PSA-szint hiánya miatt, és három beteget kizártak a (három szakember közötti) többségi eredmény hiánya miatt.

Rövidítések: VP = valódi pozitív, HP = hamis pozitív, CI = konfidenciaintervallum

Annak a 207 betegnek az esetében, akikre vonatkozóan a PSMA-képalkotás előtt és után a kezelőorvosok kitöltötték az orvosi kezelési kérdőívet, 64%-nál (131/207) megváltoztatták a tervezett menedzselést a [¹⁸F]piflufolasztatos PET/CT után. Azok közül a betegek közül, akiknél megváltoztatták a klinikai tervet, erre a módosításra 79%-nál (103/131) a pozitív PSMA-PET/CT-leletek, 21%-nál (28/131) pedig a negatív vizsgálati eredmények miatt került sor. A tervezett kezelés a

leggyakrabban helyi mentőterápiáról szisztémás kezelésre (58 beteg), megfigyelésről valamilyen kezelés megkezdésére (49 beteg), nem kuratív szisztémás kezelésről helyi mentőterápiára (43 beteg) és tervezett kezelésről megfigyelésre (kezelés nélkül) (9 beteg) változott.

A PYTHON egy randomizált, nyílt, két kezeléssel keresztettségű elrendezésű vizsgálat volt. A vizsgálatba 217 férfi beteget vontak be a prosztatatarák első biokémiai kiújulásával, akik definitív terápián estek át (radikális prostatectomia (RP) ± kiterjedt nyirokcsomó-eltávolítás (eLND) a betegek 73,2%-ánál, EBRT vagy brachyterápia 26,8%-nál). Az elsődleges végpont a kimutatási arány (detection rate; DR) volt, ami meghatározás szerint az összes értékelt beteg közül azoknak a betegeknek a száma, akiket a független szakemberek betegszeniten pozitívnak határoztak meg (a [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT és a [¹⁸F]fluorokolin PET/CT esetében). Előzetesen jelentős, 12%-os eltérést határoztak meg a kimutatási arányban a [¹⁸F]piflufolasztát javára a [¹⁸F]fluorokolinnal szemben. A másodlagos végpontok az érzékenység (a független szakemberek által egy adott régió tekintetében pozitívnak meghatározott betegek száma és a mérvado panel által egy adott régió tekintetében pozitívnak értékelt betegek teljes száma közötti arány), a konkordancia (a [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT és a [¹⁸F]fluorokolin PET/CT által egyaránt pozitívként meghatározott régiók száma + a [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT és a [¹⁸F]fluorokolin PET/CT által egyaránt negatívként meghatározott régiók száma és az értékelt régiók teljes száma közötti arány) és a betegmenedzsmentre kifejtett hatás.

Kétszázegy betegen egy [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT-vizsgálatot és egy [¹⁸F]fluorokolin PET/CT-vizsgálatot végeztek a combközép és a koponyacsúcs között, véletlenszerű sorrendben. Három független, a klinikai adatokat nem ismerő központi szakember értékelt az egyes [¹⁸F]piflufolasztátos és [¹⁸F]fluorokolin PET/CT-felvételeket a pozitív elváltozások jelenlétének és elhelyezkedésének szempontjából. Az egyes elváltozások elhelyezkedését 5 régióba sorolták (prosztata/prosztataágy, kismedencei nyirokcsomók, egyéb nyirokcsomók, csont, lágyszövet). A klinikai adatokat nem ismerő szakemberek a [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT-vizsgálatokkal 119 (60,4%) esetben, a [¹⁸F]fluorokolin PET/CT-vizsgálatokkal pedig 82 (41,0%) esetben azonosították kiújulást. A független szakemberek PSA-szint szerinti általános értelmezésének részleteit az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: A PET/CT-vizsgálat betegenkénti kimutatási aránya PSA-szint szerint a PYTHON vizsgálatban (N=201)

PSA-szint (ng/ml) az első injekció beadásakor	[¹⁸ F]piflufolasztát	[¹⁸ F]fluorokolin
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%)

A 6. táblázatban szerepel a betegenkénti érzékenység, amit 37 olyan betegnél értékelték, akiknél mérvado eredmény született. A betegenkénti érzékenység jelentősen nagyobb volt a [¹⁸F]piflufolasztát esetében, mint a [¹⁸F]fluorokolinnál (p<0,0001).

6. táblázat: Betegenkénti érzékenység (n=37)

PET/CT	[¹⁸ F]piflufolasztát	[¹⁸ F]fluorokolin
Érzékenység (95%-os CI)	58,3% (95%-os CI: 51,5; 64,9)	40,6% (95%-os CI: 34,1; 47,5)

Az adatokat nem ismerő központi szakemberek megállapítása szerint a [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT és a [¹⁸F]fluorokolin PET/CT közötti konkordanciaarány régióként különösen magas volt minden vizsgált régióban, konkrétan a prosztataágyánál: 87,3% (81,9; 91,3), a kismedencei nyirokcsomóknál: 73,9% (67,3; 79,5), az extrapelvicus nyirokcsomóknál: 86,5% (81,0; 90,6), a csontoknál: 86,9% (81,5; 91,0) és az egyéb szerveknél: 92,0% (87,3; 95,1).

A kiújulás lokalizálását illetően a központi szakemberek körében 84,2%-os egyezés volt megfigyelhető, 0,58-as Fleiss-féle kappa együtthatóval (95%-os CI: 0,47; 0,70), az OSPREY vizsgálat „B” kohorszának valamennyi biopsziás képére vonatkoztatva. A CONDOR vizsgálatban a központi szakemberek körében 76%-os egyezés mutatkozott a pozitív és negatív [¹⁸F]piflufolasztátos PET/CT-vizsgálatok értelmezésének tekintetében, 0,65-ös Fleiss-féle kappa együtthatóval (95%-os CI: 0,58; 0,73), míg az egyes központi szakemberek és helyi szakemberek közötti egyezés 83% és 84% között volt. A PYTHON vizsgálatban a szakemberek közötti egyezési arány 67,8% volt, 0,55-ös Fleiss-féle kappa együtthatóval (95%-os CI: 0,47; 0,63).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Pylclari vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a prosztaták diagnosztizálásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

A vérszintek kétfázisú csökkenést mutatnak. Az eloszlási felezési idő $0,17 \pm 0,04$ óra, az eliminációs felezési idő pedig $3,47 \pm 0,49$ óra.

Szervi halmozás

A [¹⁸F]piflufolasztát fiziológiás akkumulációja a vesében (az alkalmazott aktivitás 16,5%-a), a májban (9,3%) és a tüdőben (2,9%) figyelhető meg az intravénás alkalmazást követő 60 percen belül. A 60 perces aktivitás fennmaradó 70%-ának nagy része a test többi háttérterületét érinti.

Elimináció

A nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC) vizsgált plazmamintákban a beadást követő 173 percig az egyetlen radioaktív komponens, amelyet kimutattak, a változatlan [¹⁸F]piflufolasztát volt.

Az elimináció a vizelettel történik. Az injekció beadása utáni első 8 órában az alkalmazott radioaktivitás körülbelül 50%-a ürül ki a vizelettel.

Felezési idő

A [¹⁸F]piflufolasztát biológiai felezési ideje $3,47 \pm 0,49$ óra, effektív felezési ideje pedig körülbelül 70 perc.

Vesekárosodás/májkárosodás

A farmakokinetikát vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem jellemezték.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kiterjesztett egyszoros toxicitási vizsgálatot végeztek nem radioaktív gyógyszerrel patkányoknál. Egyetlen állatnál sem figyeltek meg mellékhatásokat, és az állatok egyike sem múlt ki a 0,5 mg/ttkg-os legnagyobb vizsgált dózis alkalmazásával. Ez a dózis 875-ször nagyobb a 40 µg/beteg (vagy 0,5714 µg/ttkg egy 70 kg-os referencia-testtömeg esetében) mennyiségű legnagyobb klinikai dózishoz képest; testfelszín alapon ez a dózis körülbelül 142-szer nagyobb, ami megfelelő biztonsági ráhagyást jelent.

Egyéb vizsgálatokat nem végeztek.

Ez a gyógyszer nem rendszeres vagy folyamatos alkalmazásra készült. A diagnosztikai vizsgálatokhoz használt kémiai koncentrációkkal és aktivitásokkal kapcsolatban nem tűnik szükségesnek további vizsgálatok végzése.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Etanol
Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekció
Nátrium-aszkorbát

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 12. pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

10 óra a kalibrálástól számítva.
A lejárat dátum és idő a címkéken van feltüntetve.

Az első adag kivétele után ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Hígítás után legfeljebb 4 óráig tárolható a lejárat dátumának túllépése nélkül.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti ólomárnyékolásban tárolandó.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer első dózisének kivétele utáni tárolásra vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A radioaktív gyógyszereket a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti előírásoknak megfelelően kell tárolni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Klórbutil dugóval és alumíniumkupakkal lezárt, 15 ml-es, I. típusú injekciós üveg.

Kiszerelés: egy többdózisos injekciós üveg 0,5 ml–10 ml oldatot tartalmaz, ami az alábbi radioaktivitási értékeknek felel meg:

- 500–10 000 MBq a kalibráció időpontjában a Pylclari 1000 MBq/ml oldatos injekció esetében
- 750–15 000 MBq a kalibráció időpontjában a Pylclari 1500 MBq/ml oldatos injekció esetében

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános figyelmeztetés

A radioaktív gyógyszereket csak erre felhatalmazott személyek vehetik át, használhatják fel és alkalmazhatják, erre kijelölt klinikai környezetben. Átvételüket, tárolásukat, felhasználásukat, szállításukat és ártalmatlanításukat az illetékes hivatalos hatóság előírásai szerint és/vagy a megfelelő engedélyek birtokában kell végrehajtani.

A radioaktív gyógyszereket olyan módon kell elkészíteni, ami a sugárbiztonsági és a gyógyszerészeti minőségi követelményeknek egyaránt megfelel. Megfelelő aseptikus óvintézkedéseket kell tenni.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Ennek a készítménynek az alkalmazása rugalmas intravénás katéteren keresztül történik. Az alkalmazásnak szigorúan intravénásan kell történnie, hogy elkerülhető legyen a helyi extravasatióból eredő besugárzás, valamint a képzőanyagok keletkezése.

A bolusban történő alkalmazást 5–10 ml 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid oldatos injekció befecskendezése követi, a dózis teljes bejuttatásának biztosítása érdekében.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

Ha a gyógyszer előkészítése során bármikor megsérül az injekciós üveg, azt nem szabad felhasználni.

Az alkalmazási eljárásokat úgy kell elvégezni, hogy a lehető legkisebb legyen a gyógyszer szennyeződésének és a kezelőket érő sugárzásnak a kockázata. A megfelelő árnyékolás kötelező.

A radioaktív gyógyszerek alkalmazása a külső sugárzás vagy a vizelet, hányadék stb. fröccsenése általi szennyeződés kockázatának tesz ki más személyeket. Ezért a nemzeti előírásoknak megfelelő sugárvédelmi óvintézkedéseket kell tenni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

CURIUM PET FRANCE

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

Az alábbiakban felsorolt adatok a támogatással végzett klinikai vizsgálatokból származnak.

Feltételezések:

A fluor-18 110 perces felezési idővel stabil oxigénné (¹⁸O) bomlik, miközben 634 keV maximális energiájú pozitronsugárzást bocsát ki, amelyet 511 keV-os fotonikus annihilációs sugárzás követ.

A [¹⁸F]piflufolasztát a vérben biexponenciális viselkedést mutat, $0,17 \pm 0,044$ óra eloszlási felezési idővel és $3,47 \pm 0,49$ óra eliminációs felezési idővel jellemezhető. A vesében (az alkalmazott aktivitás 16,5%-a), a májban (9,3%) és a tüdőben (2,9%) oszlik el az intravénás alkalmazást követő 60 percben.

Módszertan:

A forrásszövetben az időintegrált aktivitást longitudinális képalkotó adatokból nyerték. Az egyes képeken minden egyes időpontban azonosított, különböző aktivitást tartalmazó szervek köré jellemzően kontúrokat vagy megfigyelni kívánt területeket rajzoltak. Az S-értéket Monte Carlo-szimulációval kapták meg. Az elnyelt dózisok számítását az OLINDA/EXM szoftverrel (2005) végezték. Az így kapott effektív dózist az ICRP 60 szerint számították ki.

SZERV	ELNYELT DÓZIS EGYSÉGNYI ALKALMAZOTT AKTIVITÁSONKÉNT (mGy/MBq)
Mellékvesék	0,0131
Csontfelületek	0,0099
Agy	0,0021
Emlők	0,0058
Epehólyag fala	0,0141
Emésztőrendszer	
Gyomorfal	0,0092
Vékonybél fala	0,0089
A vastagbél felső szakaszának fala	0,0091
A vastagbél alsó szakaszának fala	0,0073
Szívfal	0,0171
Vesék	0,123
Máj	0,037
Tüdő	0,0102
Izmok	0,0069
Hasnyálmirigy	0,0124
Vörös csontvelő	0,0071
Bőr	0,0052
Lép	0,0271
Herék	0,0059
Csecsemőmirigy	0,007
Pajzsmirigy	0,0062
Húgyhólyag fala	0,0072
Effektív dózis (mSv/MBq)	0,0116

Egy 70 kg-os felnőtt esetében a 360 MBq maximálisan ajánlott aktivitás alkalmazásából származó effektív dózis körülbelül 4,2 mSv.

360 MBq alkalmazott aktivitás esetén a kritikus szerveket érő jellemző sugárdózisok: vese: 44,3 mGy, máj: 13,3 mGy; lép: 9,8 mGy.

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Az elkészítés módja

Ez a használatra kész gyógyszer 0,9%-os (9 mg/ml-es) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígítható.

A megfelelő térfogat kivételét aseptikus körülmények között kell végezni. Az injekciós üveget nem szabad kinyitni. A dugó fertőtlenítése után az oldatot a dugón keresztül kell kivenni egy megfelelő védőburkolattal és eldobható steril tűvel ellátott egyadagos fecskendővel vagy engedélyezett automatizált és minősített alkalmazórendszerrel.

Ha az injekciós üveg megsérül, a gyógyszer nem használható fel.

Ez a gyógyszer csak akkor alkalmazható, ha az injekciós térfogat nagyobb, mint 0,2 ml. Ha az injekció térfogata 0,2 és 1 ml között van, csak megfelelő méretű (1 ml) fecskendőket szabad használni.

Minőségellenőrzés

Alkalmazás előtt ellenőrizni kell a csomagolást, és aktivitásmérővel meg kell mérni az oldat aktivitását.

Az oldatot alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell. Csak tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.