

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Pylclari 1.000 MBq/ml stungulyf, lausn

Pylclari 1.500 MBq/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Pylclari 1.000 MBq/ml stungulyf, lausn

Hver ml af lausn inniheldur 1.000 MBq af piflufolastat (^{18}F) á degi og tíma kvörðunar.

Heildargeislavirkni í hverju hettuglasi er á bilinu 500 MBq til 10.000 MBq á degi og tíma kvörðunar.

Pylclari 1.500 MBq/ml stungulyf, lausn

Hver ml af lausn inniheldur 1.500 MBq af piflufolastat (^{18}F) á degi og tíma kvörðunar.

Heildargeislavirkni í hverju hettuglasi er á bilinu 750 MBq til 15.000 MBq á degi og tíma kvörðunar.

Flúor (^{18}F) brotnar niður og myndar stöðugt súrefni (^{18}O) með 110 mínútna helmingunartíma með því að gefa frá sér jáeindageislun sem nemur 634 keV hámarksorku og þar á eftir ljóseindageislun vegna agnaeyðingar sem nemur 511 keV.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur að hámarki 3,5 mg af natríum og 90 mg af etanóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus lausn með pH á bilinu 4,5 til 7,5.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lyfið er eingöngu ætlað til sjúkdómsgreiningar.

Pylclari er ætlað til greiningar á PSMA-jákvæðum meinsemdum (PSMA = blöðruhálskirtilssértækur himnumótefnavaki (prostate-specific membrane antigen)) með jáeindaskönnun (positron emission tomography (PET)) hjá fullorðnum einstaklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein við eftirfarandi klínískar aðstæður:

- Frumgreining á sjúkdómsstigi hjá sjúklingum með hááhættu krabbamein í blöðruhálskirtli, áður en fyrsta meðferð með læknanði tilgang er hafin,
- Til að staðsetja endurkomu krabbameins í blöðruhálskirtli hjá sjúklingum með grun um endurkomu á grundvelli hækkandi gilda sértæks mótefnavaka blöðruhálskirtils (PSA) í sermi að lokinni fyrstu meðferð með læknanði tilgang.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Þetta lyf er eingöngu til notkunar hjá viðurkenndum geislalækningastofnunum og einungis starfsfólk með tilskildar heimildir skal meðhöndla það.

Skammtar

Meðaltal ráðlagðrar virkni af (^{18}F) píflufolastat er 4 MBq/kg líkamsþyngdar og getur verið á bilinu 3 til 5 MBq/kg líkamsþyngdar, allt eftir PET-búnaði og myndatökustillingu sem notuð er. Lágmarksvirkni ætti ekki að fara niður fyrir 190 MBq og hámarksvirkni ætti ekki að fara yfir 360 MBq.

Skert nýrnastarfsemi/skert lifrarstarfsemi

Píflufolastat (^{18}F) hefur aðeins verið rannsakað hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Nauðsynlegt er að íhuga vandlega þá geislavirkni sem á að gefa, vegna þess að aukin útsetning fyrir geislun er möguleg hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Píflufolastat (^{18}F) hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Notkun á píflufolastat (^{18}F) hjá börnum og unglíngum á ekki við.

Lyfjagjöf

Lyfið er gefið með stakri inndælingu í bláæð.

Pylclari fæst í fjölskammta hettuglasi. Lágmarksrúmmál er 0,5 ml af lausn í hverju hettuglasi. Rúmmál lausnarinnar sem á að gefa getur verið á bilinu 0,2 ml til 10 ml.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins áður en það er gefið.

Leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir gjöf er að finna í kafla 12.

Myndataka

Ráðlagt er að sjúklingurinn liggja á bakinu með handleggi fyrir ofan höfuð. Lágskammta tölvusneiðmyndir (CT) eru teknar án skuggaefnis frá hvirfli höfuðkúpu niður á mitt læri til leiðréttingar á deyfðu merki (attenuation correction) og líffærafræðilegri fylgni (anatomic correlation). PET-myndatakan er framkvæmd frá miðju læri upp í hvirfil höfuðkúpu og hefst 90 til 120 mínútum eftir inndælingu sporefnis. Hún skal ná til neðri útlíma sé vitað um eða grunur leikur á sjúkdómi. Myndatökutími er 12 til 40 mínútur allt eftir tegund PET-myndavéla, fjölda stellinga á bekknum (venjulega 6 til 8) og tókutíma á hverja stellingu (venjulega 2 til 5 mínútur). Ef myndatakan leiðir til óljósrar niðurstöður, og að því gefnu að nægjanleg virkni sé enn til staðar til að ná fram fullnægjandi talningargögnum (counting statistics), er einnig hægt að framkvæma síðbúna myndatöku og draga þannig úr bakgrunnsvirkni.

Upplýsingar um undirbúning sjúklings er að finna í kafla 4.4.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Möguleiki á ofnæmi eða bráðaofnæmisviðbrögðum

Ef ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbrögð koma fram verður að hætta gjöf lyfsins tafarlaust og hefja meðferð í bláæð, ef þörf krefur. Svo unnt sé að grípa til tafarlausra aðgerða í neyðartilvikum verða nauðsynleg lyf og búnaður, svo sem barkaslanga og öndunarvél, að vera tiltæk án tafar.

Einstaklingsbundið mat á ávinningi/áhættu

Fyrir hvern sjúkling verður útsetningin fyrir geisluninni að vera réttlæt看leg í ljósi líklegs ávinnings. Geislavirknin sem er gefin skal í öllum tilvikum vera minnsta mögulega virkinn sem dugar til að ná fram nauðsynlegum greiningarupplýsingum.

Skert nýrnastarfsemi

Nauðsynlegt er að meta vandlega ávinning á móti áhættu hjá þessum sjúklingum vegna þess að aukin útsetning fyrir geislun er möguleg.

Börn

Upplýsingar um notkun hjá börnum er að finna í kafla 4.2.

Undirbúningur sjúklings

Sjúklingurinn skal drekka vel áður en rannsókn hefst og hann hvattur til að hafa þvaglát fyrir rannsóknina til að draga úr þvagblöðruvirkni og eins oft og hægt er á fyrstu klukkustundunum eftir rannsóknina til að draga úr útsetningu fyrir geislun.

Gefa má þvagræsilyf sem talið er að verki innan upptökutímans til að bæta túlkun á piflufolastat (^{18}F) PET/CT þar sem það minnkar útfellingar af virkni í þvagpípum og þvagblöðru.

Eftir myndatökuna

Takmarka skal nálægð við ungbörn og barnshafandi konur fyrstu 12 klst. eftir inndælingu.

Túlkun mynda sem fengnar eru með piflufolastat (^{18}F)

Ráðlögð aðferð við túlkun PET-mynda með piflufolastat (^{18}F) PET/CT er sjónræn túlkun.

Meinsemdir ættu að teljast grunsamlegar ef upptaka er meiri en lífeðlisfræðileg upptaka í viðkomandi vef eða meiri en í aðliggjandi bakgrunn ef ekki er búist við neinni lífeðlisfræðilegri upptöku.

Piflufolastat (^{18}F) safnast fyrir í eðlilegum vef þar sem þéttni PSMA er mikil, þ.m.t. tárakirtlum, munnvatnskirtlum, lifur, milta og nýrum. Eðlileg líffæri sýna verulegan breytileika á upptöku piflufolastats (^{18}F). Þó eru áhrif æxlisbyrði á eðlilega upptöku lítil og ólíkleg til að vera klínískt marktæk. Tjáningu PSMA er aðallega að finna í krabbameini í blöðruhálskirtli en hún getur einnig komið fram í öðrum æxlum (t.d. nýrnafrumukrabbameini, lifrarkrabbameini, brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini og öðrum krabbameinum) eða góðkynja sjúkdómum (t.d. blóðæðaæxli, hnoðum, vegna þess að þær geta líkst eitlum, góðkynja beinasjúkdómum svo sem Pagets-sjúkdómi eða sarklífi/hnúðageri í lungum).

Aðeins þeir sem hlotið hafa þjálfun í túlkun PET-sneiðmynda með piflufolastat (^{18}F) skulu túlka myndirnar.

Mælt er með klínískri fylgni, sem getur falið í sér vefjameinafræðilegt mat á staðnum þar sem grunur leikur á krabbameini í blöðruhálskirtli. Neikvæð mynd útilokar ekki krabbamein í blöðruhálskirtli og jákvæð mynd staðfestir ekki krabbamein í blöðruhálskirtli.

Piflufolastat (^{18}F) var ekki rannsakað með tilliti til greiningar á fjarlægum meinvörpum í fyrstu stigin.

PSA-gildi í sermi virðast hafa áhrif á greiningarhæfni piflufolastats (^{18}F) til að myndgreina sjúklinga með lífefnafræðilegar vísbendingar um endurkomu krabbameins í blöðruhálskirtli (sjá kafla 5.1). Áhættuþættir svo sem Gleason-skor virðast hafa áhrif á greiningarhæfni piflufolastats (^{18}F) til að myndgreina grindarhalseitla með meinvörpum á undan fyrstu endanlegu meðferð.

Með piflufolastat (^{18}F) PET/CT er hægt að missa af litlum eitlameinvörpum eða hvers kyns meinsemdum undir flatarupplausn (spatial resolution) PET (= 5 mm).

Hingað til styðja engar niðurstöður við síðari meðferð sjúklinga á grundvelli PSMA-PET í fyrstu stigin. Því ætti ekki að breyta meðferð eingöngu á grundvelli piflufolastat (^{18}F) PET/CT niðurstaðna.

Sérstakar viðvaranir

Lyfið inniheldur allt að 3,5 mg af natríum í hverjum ml, sem jafngildir 0,2% af þeim 2 g hámarksdagsskammti natríums sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin (WHO) ráðleggur fyrir fullorðna.

Lyfið inniheldur allt að 900 mg af alkóhóli (etanóli) í hverri gjöf, sem jafngildir 90 mg/ml. Magnið í 10 ml af lyfinu jafngildir minna en 23 ml af bjór eða 11 ml af víni. Hið litla magn áfengis í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Andrógenbælandi meðferð og önnur meðferð sem beinist að andrógenferlum, svo sem með karlhormónaviðtakablokkum, getur leitt til breytinga á upptöku piflufolastats (^{18}F) í krabbamein í blöðruhálskirtli. Áhrif þessara meðferða á greiningarhæfni piflufolastats (^{18}F) PET liggja ekki fyrir.

Langvarandi meðferð með þvagræsilyfjum virðist ekki valda neinum truflunum á piflufolastati (^{18}F) að því er varðar túlkun á myndum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Piflufolastat (^{18}F) er ekki ætlað til notkunar hjá konum.

Brjóstgjöf

Piflufolastat (^{18}F) er ekki ætlað til notkunar hjá konum.

Frjósemi

Engar rannsóknir á frjósemi hafa farið fram.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pylclari hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Upplýsingar um öryggi lyfsins byggjast á gögnum um gjöf þess hjá 797 sjúklingum úr þremur klínískum rannsóknum og á aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu. Í klínísku rannsóknunum fékk hver sjúklingur eina gjöf og var miðgildi gefinnar geislavirkni 330 MBq. Tilkynt hefur verið um aukaverkanir meðan á klínískri þróun stóð og eru þær taldar upp hér fyrir neðan samkvæmt MedDRA-líffæraflokkum.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram með píflufolastat (^{18}F)

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Vökvaskortur	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Vistarfirring	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Yfirlið	Ekki þekkt*
	Bragðskynstruflun	Algengar
	Höfuðverkur	
	Sundl	Sjaldgæfar
	Aukið skynnæmi	
Mígreni		
Augu	Sjónsviðsgalli	Sjaldgæfar
Eyru og völungarhús	Svimi	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði	Ekki þekkt*
	Uppköst	
Húð og undirhúð	Húðþurrkur	Sjaldgæfar
	Útbrot	
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Sjaldgæfar
	Vöðvaslappleiki	
	Verkur í útlím	
Nýru og þvægfæri	Þvæglátstregða	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Sjaldgæfar
	Óþægindi fyrir brjósti	Sjaldgæfar
	Útbrot á íkomustað	
	Að líða óeðlilega	
	Verkur á stungustað	

*Aukaverkanir úr tilkyningum eftir markaðssetningu þar sem tíðni er ekki þekkt.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Alls var tilkynt um 108 aukaverkanir sem komu fram í meðferð (TEAEs) hjá 69 (8,6%) sjúklingum og voru algengustu aukaverkanir höfuðverkur (1,4%), bragðskynstruflun (1,0%) og þreyta (0,5%). Tilkynt var um þrjár alvarlegar lyftengdar aukaverkanir (ofnæmi, höfuðverk og náladofa), sem komu allar fram hjá einum sjúklingi og var aðeins ofnæmi metið sem lyftengt hjá þeim sjúklingi, sem hafði marktæka sögu um ofnæmisviðbrögð. Allar þrjár alvarlegu lyfjatengdu aukaverkanirnar gengu til baka.

Útsetning fyrir jónandi geislun er tengd við virkjun krabbameins og mögulega myndun erfðagalla.

Þar sem virkur geislaskammtur er 4,2 mSv þegar ráðlögð hámarksgeislavirkni, sem er 360 MBq, er gefin sjúklungi sem er 70 kg að þyngd eru taldar litlar líkur á að þessar aukaverkanir komi fram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Hámarks magn piflufolastat (^{18}F) inndælingar sem unnt er að gefa mönnum á öruggan hátt hefur ekki verið ákvarðað.

Við ofskömmun á geislavirkni skal minnka frásogaðan skammt til sjúklings þegar unnt er með því að auka brotthvarf geislavirku samsætunnar úr líkamanum með þvingaðri þvagræsingunni og tíðri tæmingu þvagblöðru. Gagnlegt getur verið að áætla virka skammtinn sem var notaður.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geislavirk lyf til sjúkdómsgreininga, önnur geislavirk lyf til sjúkdómsgreininga til að finna æxli, ATC-kóði: V09IX16.

Verkunarháttur

Blöðruhálskirtilsértækur himnumótefnavaki (prostate-specific membrane antigen (PSMA)) er glýkóprótein sem er aðallega tjáð í eðlilegri blöðruhálskirtilsþekju hjá mönnum í litlu magni, en getur verið oftjád í illkynja vefjum, einkum af krabbameinsfrumum í blöðruhálskirtli, þ.m.t. sjúkdóm með meinvörpum. Flúor (^{18}F) er geislavirk samsæta sem gefur frá sér β^+ , sem gerir jáeindaskönnun mögulega. Piflufolastat (^{18}F) er sértækur annarrar kynslóðar, flúor-18-merktur, lítilla sameinda PSMA-hemill. Á grundvelli styrks merkjana gefa PET-myndir sem teknar eru með piflufolastat (^{18}F) til kynna tilvist vefja sem tjá PSMA.

Lyfhrif

Við þann efnafræðilega styrk sem notaður er við sjúkdómsgreiningar virðist lyfið ekki hafa nein lyfhrif.

Verkun

Öryggi og verkun piflufolastats (^{18}F) var metið í þremur framsýnum, opnum, fjölsetra klínískum rannsóknum á körlum með krabbamein í blöðruhálskirtli: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684), og PYTHON (EudraCT númer: 2020-000121-37).

Í þýði A í OSPREY-rannsókninni tóku þátt 268 karlmenn með hááhættukrabbamein í blöðruhálskirtli, sem hafði verið staðfest með vefjasýni, sem voru taldir koma til greina í róttækt blöðruhálskirtilsnám og brotnám grindarholseitla. Hver sjúklungi fór í eina piflufolastat (^{18}F) PET/CT-skönnun frá miðju læri til hvirfils höfuðkúpu. Þrír miðlægir, óháðir athugendur sem voru blindaðir á allar klínískar upplýsingar túlkuðu hverja PET-sneiðmynd með tilliti til óeðlilegrar upptöku í grindarholseitlum á nokkrum undirsvæðum, þ. á. m. í mjaðmarsameitlum (common iliac lymph nodes). Hinir samsettu aðalendapunktur voru sértækni og næmi piflufolastat (^{18}F) PET/CT gagnvart vefjaskemmdum í grindarholseitlum. Aukaendapunkturarnir voru jákvætt forspárgildi (PPV) og neikvætt forspárgildi

(NPV) piflufolastat (¹⁸F) PET/CT til að spá fyrir um hvort krabbamein væri til staðar í blöðruhálskirtli og eitlum í þýði A.

Alls undirgengust 252 sjúklingar (94%) blöðruhálskirtilsnám og brotnám grindarholseitla og um þá lágu fyrir nægar vefjameinafræðilegar upplýsingar til að meta grindarholseitlana. Aðgerðarsýni voru aðgreind í þrjú svæði: vinstri helming mjaðmagrindar, hægri helming mjaðmagrindar og annað. Fyrir hvern sjúkling voru niðurstöður piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-rannsókna og vefjameinafræðilegar niðurstöður sem fengust úr brottnumdum grindarholseitlum bornar saman eftir aðgerðarsvæðum. Niðurstöður PET/CT-rannsókna á stöðum þar sem brotnám fór ekki fram voru útilokaðar úr greiningu. Hjá þeim 252 sjúklingum sem unnt var að meta var meðalaldurinn 64 ár (á bilinu 46 til 84 ár). Miðgildi PSA í sermi var 9,3 ng/ml. Gleason-heildarskor var 7 hjá 19%, 8 hjá 46% og 9 hjá 34% sjúklinganna, en Gleason-skor annarra sjúklinga var 6 eða 10.

Fyrirfram skilgreind viðmiðunarmörk fyrir samsettu aðalendapunktana voru 40% fyrir næmi og 80% fyrir sértækni. Næmi náði ekki tölfræðilegri marktækni hjá a.m.k. 2 af 3 óháðum athugendum myndanna og því var rannsóknin talin misheppnuð.

Tafla 2 sýnir greiningarhæfni PET/CT-rannsóknar með piflufolastati (¹⁸F) eftir athugendum með því að nota vefjameinafræðilegar upplýsingar um grindarholseitla sem sannleiksviðmið, á sjúklingsstiginu með svæðasamsvörun (eitt rétt jákvætt svæði skilgreinir rétt jákvæðan sjúkling). U.þ.b. 24% þeirra sjúklinga sem unnt var að meta höfðu meinvörp í grindarholseitlum á grundvelli vefjameinafræðilegra upplýsingar (95% öryggisbil: 19%, 29%).

Tafla 2. Mat á greiningarhæfni piflufolastat (¹⁸F) PET/CT til að greina meinvörp í grindarholseitlum í A-þýði (n=252) OSPREY-rannsóknar, með greiningu á sjúklingsstigi með svæðasamsvörun.

	Athugandi 1	Athugandi 2	Athugandi 3
Rétt jákvæður	23	17	23
Falskt jákvæður	7	4	9
Falskt neikvæður	36	43	37
Rétt neikvæður	186	188	183
Næmi, % (95% CI)	39 (27; 51)	28 (17; 40)	38 (26; 51)
Sértæki, % (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)

Skammstafanir: CI = öryggisbil, PPV = jákvætt forspárgildi, NPV = neikvætt forspárgildi

Í fyrstu stiginu (OSPREY, þýði A) náðist mikið samræmi milli niðurstaðna athugenda um meinvörp í grindarholseitlum (92,5%) með Fleiss' kappa stuðlinum 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85).

Í könnunargreiningum var töluleg leitni í átt að réttari jákvæðum niðurstöðum hjá sjúklingum með Gleason-skor sem var 8 eða hærra og hjá sjúklingum með T2c eða hærra æxlisstig, miðað við sjúklinga með lægra Gleason-skor eða æxlisstig.

Samanburður á greiningarhæfni piflufolastats (¹⁸F) PET/CT við hefðbundna myndgreiningu (CI) við upphafsgildi hjá sjúklingum með hááhættukrabbamein í blöðruhálskirtli úr þýði A í Osprey-rannsókninni var gerður eftirá (post hoc). Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT reyndist hafa þrefalt hærra jákvætt forspárgildi en hefðbundin myndgreining (miðgildi 86,7% samanborið við 28,3%, talið í sömu röð) þrátt fyrir svipað næmi (miðgildi 40,3% fyrir piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og 42,6% fyrir hefðbundna myndgreiningu). Meðalsértækni piflufolastats (¹⁸F) PET/CT var 97,9% samanborið við 65,1% fyrir hefðbundna myndgreiningu og meðaltal neikvæðs forspárgildis var 83,2% samanborið við 78,8%, talið í sömu röð.

Í CONDOR-rannsókninni tóku þátt 208 sjúklingar með lífefnafræðilegar vísbendingar um grunað endurkomið krabbamein í blöðruhálskirtli eftir fyrstu meðferð (róttækt blöðruhálskirtilsnám hjá 85% sjúklinganna). Miðgildi PSA í sermi var 0,82 ng/ml. Allir sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni voru með neikvæða eða tvíræða niðurstöðu úr hefðbundinni myndgreiningu krabbameins í blöðruhálskirtli

(úr CT- eða MRI-myndgreiningu hjá flestum sjúklinganna) innan 60 daga áður en þeir fengu piflufolastat (¹⁸F). Allir sjúklingar fóru í eina PET/CT-skönnun frá miðju læri til hvirfils höfuðkúpu með valkvæðri myndun neðri útlíma. Þrír óháðir, miðlægir athugendur sem voru blindaðir á allar klínískar upplýsingar mátu hverja PET/CT-sneiðmynd með tilliti til tilvistar og staðsetningar jákvæðra meinsemda. Staðsetning hverrar meinsemdar var flokkuð í eitt af 5 svæðum (blöðruhálskirtill/blöðruhálsbeður, grindarholseitlar, aðrir eitlar, mjúkvæfur, bein). Aðalendapunkturinn var hlutfall réttar staðsetningar (Correct Localization rate (CLR)) á sjúklingsstigi, sem var skilgreint sem hundradshlutfall sjúklinga þar sem gagnkvæm samsvörun var milli staðsetningar a.m.k. einnar meinsemdar sem greind var með piflufolastat (¹⁸F) PET/CT myndgreiningu og samsetts sannleiksviðmiðs. Ef neðri mörk 95% CI voru >0,2 (20% CLR) hjá a.m.k. 2 af 3 hinna óháðu athuganda myndanna taldist aðalendapunkturagreiningin hafa heppnast. Aukaendapunkturinn var áhrifin á meðferð sjúklinga, sem voru skilgreind sem hundradshlutfall sjúklinga þar sem fyrirhugaðri meðferð við blöðruhálskirtilskrabbameini var breytt vegna piflufolastats (¹⁸F) PET/CT, samkvæmt samanburði á spurningalistum um fyrirhugaða meðferð sem fylltir voru út fyrir og eftir að niðurstöður piflufolastat (¹⁸F) PET/CT myndgreiningar lágu fyrir.

Eftir athuganda höfðu samtals 123 til 137 sjúklingar (59% til 66%) a.m.k. eina meinsemd sem var talin piflufolastat (¹⁸F) PET-jákvæð (tafla 3). Svæðið þar sem oftast var greint frá PET-jákvæðri niðurstöðu var grindarholseitlar (40% til 42% allra PET-jákvæðra svæða) og svæðið með minnstu tíðnina var mjúkvæfur (6% til 7%).

Að því er varðaði 99 til 104 sjúklinga með piflufolastat (¹⁸F) PET-jákvætt svæði lágu fyrir, allt eftir athuganda, staðsetningarsamsvarandi upplýsingar úr samsettum viðmiðunarstaðli sem samanstóð af vefjameinafræðilegum upplýsingum, sneiðmyndum (CT, MRI, ómskoðun, fluciclovine (¹⁸F) PET, kólín-PET eða beinskönnun) sem fengust innan 60 daga frá PET/CT-skönnuninni eða svörun PSA-gildis í sermi við marksækinni geislameðferð. Tafla 3 sýnir niðurstöður á sjúklingsstigi um greiningarhæfni piflufolastats (¹⁸F) PET/CT-rannsókna eftir athuganda, þ.m.t. jákvætt staðsetningarsamsvarandi forspárgildi, einnig þekkt sem hlutfall réttar staðsetningar (Correct Localization Rate (CLR)). Sjúklingur var talinn rétt jákvæður ef hann hafði a.m.k. einn samsvarandi stað jákvæðan samkvæmt bæði piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-rannsókn og samsetta viðmiðunarstaðlinum.

Tafla 3. Greiningarhæfni piflufolastats (¹⁸F) PET/CT á sjúklingsstigi í CONDOR (n=208)

	Athugandi 1	Athugandi 2	Athugandi 3
PET-neikvæður	71	84	85
PET-jákvæður	137	124	123
Rétt jákvæður	89	87	84
Falskt jákvæður	15	13	15
Ekki unnt að meta (PET-jákvæður án viðmiðunarstaðals)	33	24	24
CLR % (95% CI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Skammstafanir: CLR = staðsetningarsamsvarandi jákvætt spágildi, CI = öryggisbil

Tafla 4 sýnir piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-niðurstöður á sjúklingsstigi samkvæmt meirihluta athuganda lagskiptar eftir PSA-gildi í sermi. Hundradshlutfall PET-jákvæðni var reiknað sem hlutfall sjúklinga með jákvæða PET/CT-niðurstöðu af öllum sjúklingum sem skannaðir voru. Líkurnar á að sjúklingur hefði a.m.k. eina piflufolastat (¹⁸F) PET-jákvæða meinsemd jukust almennt eftir því sem PSA-gildi í sermi voru hærri.

Tafla 4: Piflufolastat (¹⁸F) PET-niðurstöður á sjúklingsstigi og hundraðshlutfall PET-jákvæðni* lagskiptar eftir PSA-gildum í sermi, í CONDOR-rannsókninni á grundvelli meirihlutaniðurstöðu þriggja athugenda (n=199)**

PSA (ng/ml)	PET-jákvæðir sjúklingar				PET-neikvæðir sjúklingar	Hundraðshlutfall PET-jákvæðra (95% CI)*
	Samtals	RJ	FJ	Ekki unnt að meta (án viðmiðunarstaðals)		
<0,5	24	11	4	9	45	35 (24; 46)
≥0,5 og <1	18	12	3	3	18	50 (34; 66)
≥1 og <2	21	15	3	3	10	68 (51; 84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83; 98)
Samtals	120	88	13	19	79	60 (54; 67)

* Hundraðshlutfall PET-jákvæðni = PET-jákvæðir sjúklingar/heildarfjöldi skannaðra sjúklinga. Á meðal PET-jákvæðra sjúklinga eru rétt jákvæðir og falskt jákvæðir sjúklingar og þeir sjúklingar þar sem upplýsingum úr viðmiðunarstaðli naút ekki við.

** Sex sjúklingar voru útilokaðir úr þessari töflu vegna skorts á PSA-upphafsgildi og þrír sjúklingar voru útilokaðir úr þessari töflu vegna skorts á meirihlutaniðurstöðu þriggja athugenda. Skammstafanir: RJ = rétt jákvæður, FJ = falskt jákvæður, CI = öryggisbil

Hjá 207 sjúklingum þar sem lækningar fylltu út spurningalista um læknismeðferð fyrir og eftir PSMA-myndgreiningu var gerð breyting hjá 64% (131/207) sjúklinga á fyrirhugaðri meðferð eftir piflufolastat (¹⁸F) PET/CT. Af þeim tilvikum þar sem klínískum áætlunum sjúklinga var breytt voru 79% (103/131) vegna jákvæðrar PSMA PET/CT-niðurstöðu og 21% (28/131) vegna neikvæðrar niðurstöðu skönnunar. Algengustu breytingarnar voru úr staðbundinni björgunarmeðferð (salvage local therapy) yfir í altæka meðferð (58 sjúklingar), úr eftirliti yfir í að hefja einhverja meðferð (49 sjúklingar), úr altækri meðferð sem ekki var til lækningar yfir í staðbundna björgunarmeðferð (43 sjúklingar) og úr fyrirhugaðri meðferð yfir í eftirlit (enga meðferð) (9 sjúklingar).

PYTHON var slembuð, opin, tveggja meðferða víxlrannsókn. Í henni tóku þátt 217 karlkyns sjúklingar með fyrstu endurkomu krabbameins í blöðruhálskirtli á grundvelli lífefnafræðilegra upplýsinga sem gengust undir endanlega meðferð (róttækt blöðruhálskirtilsnám ± víðtækt brottsnám eitla hjá 73,2% sjúklinga, ytri geislameðferð eða nærgeislun hjá 26,8% sjúklinga). Aðalendapunkturinn var greiningartíðni, sem var skilgreind sem fjöldi sjúklinga sem óháðu athugendurnir skilgreindu sem jákvæða á sjúklingsstigi af þeim heildarfjölda sjúklinga sem metnir voru (fyrir piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og flúorkólín (¹⁸F) PET/CT). Marktækur munur sem nam 12% á greiningartíðni piflufolastati (¹⁸F) í vil samanborið við flúorkólín (¹⁸F) var fyrirfram skilgreindur. Aukaendapunkturarnir voru næmi (hlutfall milli fjölda sjúklinga sem óháðu athugendurnir skilgreindu sem jákvæða fyrir tiltekið svæði og heildarfjölda sjúklinga sem sannleiksnefnd (truth panel) mat jákvæða fyrir tiltekið svæði), samræmi (hlutfall milli fjölda svæða sem skilgreind voru sem jákvæð með bæði piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og flúorkólín (¹⁸F) PET/CT + fjöldi svæða sem skilgreind voru sem neikvæð með bæði piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og flúorkólín (¹⁸F) PET/CT og heildarfjölda metinna svæði) og áhrifin á meðferð sjúklinga.

Tvö hundruð og einn sjúklingur fór í eina piflufolastat (¹⁸F) PET-/CT- og eina flúorkólín (¹⁸F) PET-/CT-rannsókn frá miðju læri til hvirfils höfuðkúpu í slembaðri röð. Þrír óháðir, miðlægir athugendur sem voru blindaðir á allar klínískar upplýsingar mátu hverja piflufolastat (¹⁸F) og hverja flúorkólín (¹⁸F) PET/CT-sneiðmynd með tilliti til tilvistar og staðsetningar jákvæðra meinsemda. Staðsetning hverrar meinsemdar var flokkuð í eitt af 5 svæðum (blöðruhálskirtill/blöðruhálsbeður, grindarhalseitlar, aðrir eitlar, bein, mjúkvæfur). Hinir blinduðu athendur greindu endurkomu hjá 119 (60,4%) sjúklinga með piflufolastat (¹⁸F) og 82 (41,0%) sjúklinga með flúorkólín (¹⁸F) PET/CT. Upplýsingar um heildartúlkun óháðra athugenda eftir PSA-gildum er að finna í töflu 5.

Tafla 5: Greiningartíðni PET/CT á hvern sjúkling eftir PSA-gildum í PYTHON-rannsókn (N=201)

PSA-gildi (ng/ml) við fyrstu inndælingu	piflufolastat (¹⁸ F)	flúorkólín (¹⁸ F)
PSA < 0,2 (n=6)	2 (33,3%)	1 (16,7%)
PSA [0,2 - 0,5] (N=68)	24 (35,3%)	21 (30,9%)
PSA [0,51 - 1] (N=31)	17 (54,8%)	10 (32,3%)
PSA [1,01 - 2] (N=19)	13 (68,4%)	6 (31,6%)
PSA >2 (N=57)	50 (87,7%)	39 (68,4%)

Næmi á hvern sjúkling var metið fyrir 37 sjúklinga með sannleiksviðmiði og er greint frá því í töflu 6. Næmi á hvern sjúkling með (¹⁸F)-piflufolastat var marktækt hærra en með (¹⁸F)-flúorkólín ($p < 0,0001$).

Tafla 6: Næmi á hvern sjúkling (n=37)

PET/CT	piflufolastat (¹⁸ F)	flúorkólín (¹⁸ F)
Næmi (95% CI)	58,3% (95% CI 51,5; 64,9)	40,6% (95% CI 34,1; 47,5)

Samræmishlutfallið milli (¹⁸F)-piflufolastat PET/CT og (¹⁸F)-flúorkólín PET/CT samkvæmt miðlægum, blinduðum athugendum fyrir hvert svæði var einkar hátt fyrir öll svæði sem til skoðunar voru, þ.e.: blöðruhálsbeður: 87,3% (81,9; 91,3), grindarholseitlar: 73,9% (67,3; 79,5), eitlar utan grindarhols: 86,5% (81,0; 90,6), bein: 86,9% (81,5; 91,0) og önnur líffæri: 92,0% (87,3; 95,1).

Hvað varðar staðsetningu endurkomu náðu miðlægu athugendurnir 84,2% samræmi, með Fleiss' kappa stuðlinum 0,58 (95% CI: 0,47; 0,70) fyrir allar vefjasýnismyndir í OSPREY-þýði B. Í CONDOR-rannsókninni náðu miðlægu athugendurnir 76% samræmi í túlkun jákvæðra eða neikvæðra piflufolastat (¹⁸F) PET/CT mynda, með Fleiss' kappa stuðlinum 0,65 (95% CI: 0,58; 0,73) en samræmi milli hvers miðlægs athuganda og staðbundna athugandans var á bilinu 83% til 84%. Í PYTHON-rannsókninni var samræmishlutfallið milli athuganda 67,8% og Fleiss' kappa stuðullinn var 0,55 (95% CI: 0,47; 0,63).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Pylclari hjá öllum undirhópum barna við sjúkdómsgreiningu krabbameins í blöðruhálskirtli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Blóðgildi lækka í tveimur fösum. Helmingunartími dreifingar er $0,17 \pm 0,04$ klst. og helmingunartími brothvarfs er $3,47 \pm 0,49$ klst.

Upptaka í líffæri

Lífeðlisfræðileg uppsöfnun piflufolastats (¹⁸F) kemur fram í nýrum (16,5% af gefinni geislavirkni), lifur (9,3%) og lungum (2,9%), innan 60 mínútna frá gjöf í bláæð. Mest af hinum eftirstandandi 70% af geislavirkninni eftir 60 mínútur er annarstaðar á líkamsbakgrunnssvæðinu.

Brotthvarf

Eini geislavirki þátturinn sem greindist í plasmásýnum með vökvaskilju (HPLC) allt að 173 mínútum eftir inndælingu var óbreytt piflufolastat (¹⁸F).

Brotthvarf er með þvagútskilnaði. Á fyrstu 8 klst. eftir inndælingu skiljast u.þ.b. 50% af gefinni geislavirkni út með þvagi.

Helmingunartími

Líffræðilegur og virkur helmingunartími piflufolastats (¹⁸F) er $3,47 \pm 0,49$ klst. og u.þ.b. 70 mínútur, í sömu röð.

Skert nýrna-/lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf sjúklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa ekki verið metin.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Framlengd rannsókn á eiturrhifum eftir staka skammta var gerð á rottum með ógeislavirka lyfinu. Engar aukaverkanir komu fram hjá neinu dýranna og engin dauðsföll urðu við hæsta prófaða skammtinn, sem var 0,5 mg/kg. Þessi skammtur er meira en 875-falt hærri en klínískur hámarksskammtur, sem er 40 µg/sjúkling (eða 0,5714 µg/kg ef viðmiðunarlíkamsþyngdin er 70 kg); á grundvelli líkamsyfirborðs er þessi skammtur u.þ.b. 142-falt hærri, sem gefur til kynna fullnægjandi öryggismörk.

Engar aðrar rannsóknir voru gerðar.

Lyfið er ekki ætlað til reglulegrar eða stöðugrar gjafar. Við þann efnafræðilega styrk og þá notkun sem um ræðir við sjúkdómsgreiningar virðist ekki vera þörf á frekari rannsóknum.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Etanól
Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn
Natríumaskorbat

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 12.

6.3 Geymsluþol

10 klst. frá kvörðunar.
Fyrningardagsetning og -tími eru tilgreind á miðunum.

Eftir að lyfið er fyrst dregið upp eru engin sérstök fyrirmæli um geymsluaðstæður þess.

Eftir þynningu má geyma það í allt að 4 klst. án þess að fara yfir fyrningartímann.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegri blýhlíf.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 um geymsluaðstæður lyfsins eftir að það er fyrst dregið upp.

Geymsla geislavirkra lyfja skal vera í samræmi við reglugerðir hvers lands um geislavirk efni.

6.5 Gerð íláts og innihald

15 ml hettuglas úr gleri af gerð I, sem er lokað með klóróbútýl-gúmmítappa og álinnsigli.

Pakningastærð: Eitt fjölskammta hettuglas inniheldur 0,5 ml til 10 ml af lausn, sem samsvarar:

- 500 til 10.000 MBq á tíma kvörðunar af Pylclari 1.000 MBq/ml
- 750 til 15.000 MBq á tíma kvörðunar af Pylclari 1.500 MBq/ml

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almenn viðvörðun

Geislavirk lyf skulu aðeins móttækin, notuð og gefin af einstaklingum með tilskilin leyfi við viðeigandi klínískar aðstæður. Móttaka, geymsla, notkun, flutningur og förgun falla undir reglugerðir og/eða viðeigandi leyfi frá til þess bærnum yfirvöldum.

Geislavirkt lyf skal undirbúa með hætti sem stenst bæði kröfur um geislunaröryggi og lyfjafræðilega gæðastaðla. Viðhafa skal viðeigandi smitgát.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lyfið er gefið með sveigjanlegum hollegg í bláæð. Gjóf lyfsins skal vera eingöngu í bláæð til að koma í veg fyrir ágeislun (irradiation) vegna staðbundinnar utanæðablæðingar, sem og myndtruflanir. Gjóf staka skammtsins skal fylgja eftir með skolun með 5-10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir gjöf er að finna í kafla 12.

Ef heilleika hettuglassins er stofnað í hættu við undirbúning lyfsins skal ekki nota það.

Lyfjagjöf skal haga þannig að mengunarhætta lyfsins og geislunarhætta fyrir þá sem meðhöndla það sé lágörkuð. Nota skal fullnægjandi geislavarnir.

Lyfjagjöf geislavirkra lyfja skapar hættu fyrir aðra einstaklinga af ytri geislun eða mengun vegna þvags, uppkasta o.s.frv. Því þarf að viðhafa varúðarráðstafanir til verndar gegn geislun í samræmi við reglur í hverju landi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CURIUM PET FRANCE

3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne
63 360 Saint-Beuzire – Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. GEISLUNARMÆLINGAR

Eftirtalin gögn eru úr styrktum klínískum rannsóknum.

Forsendur:

Flúor (^{18}F) brotnar niður og myndar stöðugt súrefni (^{18}O) með 110 mínútna helmingunartíma með því að gefa frá sér jáeindageislun sem nemur 634 keV hámarksorku og þar á eftir ljóseindageislun vegna agnaeyðingar sem nemur 511 keV.

Píflufolastat (^{18}F) sýnir tvíveldishegðun (bi-exponential behaviour) í blóði og er helmingunartími dreifingar $0,17 \pm 0,044$ klst. og helmingunartími brotthvarfs $3,47 \pm 0,49$ klst. Það dreifist í nýru (16,5% af gefinni geislavirkni), lifur (9,3%) og lungu (2,9%) innan 60 mínútna frá gjöf í bláæð.

Aðferð:

Tímasambætt geislavirkni (time-integrated activity) í upprunavef fékkst úr langsníðs myndgögnum. Útlínur eða athugunarmagn safnaðist yfirleitt kringum mismunandi starfslíffæri sem borin voru kennsl á hverri mynd á hverjum tímapunkti. S-gildið var fengið með Monte Carlo-hermun. Útreikningur á uppteknum skömmtum var framkvæmdur með OLINDA/EXM hugbúnaði (2005). Virki skammturinn sem fékkst var reiknaður út samkvæmt ICRP 60.

LÍFFÆRI	UPPTEKINN SKAMMTUR Á HVERJA VIRKNIENINGU SEM GEFIN VAR (mGy/MBq)
Nýrnahettur	0,0131
Beinyfirborð	0,0099
Heili	0,0021
Brjóst	0,0058
Gallblöðruveggur	0,0141
Meltingarvegur	
Magaveggur	0,0092
Smágirnisveggur	0,0089
Veggur efri hluta digurgirnis	0,0091
Veggur neðri hluta digurgirnis	0,0073
Hjartaveggur	0,0171
Nýru	0,123
Lifur	0,037
Lungu	0,0102
Vöðvar	0,0069
Bris	0,0124
Blóðmergur	0,0071
Húð	0,0052
Milta	0,0271
Eistu	0,0059
Hóstarkirtill	0,007
Skjaldkirtill	0,0062
Þvagblöðruveggur	0,0072
Virkur skammtur (mSv/MBq)	0,0116

Virkur skammtur sem verður til við gjöf á ráðlagðri hámarksvirkni, sem er 360 MBq, fyrir fullorðinn einstakling sem vegur 70 kg nemur um 4,2 mSv.

Fyrir gefna virkni sem nemur 360 MBq eru dæmigerðir geislaskammtar til mikilvægra líffæra (nýranna, lifrar og milta) 44,3 mGy, 13,3 mGy og 9,8 mGy, í sömu röð.

12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

Undirbúningur

Þetta lyf, sem er tilbúið til notkunar, má þynna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn.

Draga skal upp viðeigandi rúmmál að viðhafðri smitgát. Ekki má opna hettuglasið. Eftir að tappinn hefur verið sóttþreinsaður skal draga upp lausnina gegnum tappann í einnota sprautu sem er búin viðeigandi varnarhlíf og einnota sæfðri nál eða með viðurkenndum sjálfvirkum inndælingarbúnaði.

Ef heilleika hettuglassins er stofnað í hættu má ekki nota lyfið.

Lyfið skal aðeins nota þegar inndælingarrúmmálið er meira en 0,2 ml. Sé inndælingarrúmmálið milli 0,2 og 1 ml skal aðeins nota sprautur af viðeigandi stærð (1 ml).

Gæðæftirlit

Athuga skal umbúðirnar fyrir notkun og mæla skal virkni lausnarinnar með virknimæli.

Skóða skal lausnina sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota tæra lausn sem er laus við sýnilegar agnir.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.