

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pylclari 1 000 MBq/mL soluzione iniettabile

Pylclari 1 500 MBq/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pylclari 1 000 MBq/mL soluzione iniettabile

Ogni mL di soluzione contiene 1 000 MBq di piflufolastat (¹⁸F) alla data e all'ora della calibrazione. L'attività totale per flaconcino varia da 500 MBq a 10 000 MBq alla data e all'ora della calibrazione.

Pylclari 1 500 MBq/mL soluzione iniettabile

Ogni mL di soluzione contiene 1 500 MBq di piflufolastat (¹⁸F) alla data e all'ora della calibrazione. L'attività totale per flaconcino varia da 750 MBq a 15 000 MBq alla data e all'ora della calibrazione. Il fluoro (¹⁸F) decade a ossigeno stabile (¹⁸O) con un'emivita di 110 minuti con emissione di una radiazione positronica avente un'energia massima di 634 keV, seguita da una radiazione di annichilazione fotonica di 511 keV.

Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene un massimo di 3,5 mg di sodio e 90 mg di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore, con pH compreso tra 4,5 e 7,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Pylclari è indicato per il rilevamento di lesioni positive all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) con tomografia a emissione di positroni (PET) in adulti con cancro della prostata (PCa), nelle seguenti condizioni cliniche:

- stadiazione primaria di pazienti con PCa ad alto rischio prima della terapia curativa iniziale,
- individuazione di una recidiva di PCa in pazienti con sospetto di recidiva in base all'aumento dei livelli sierici di antigene prostatico specifico (PSA) dopo trattamento primario con intento curativo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere utilizzato solo in strutture designate per la medicina nucleare e deve essere maneggiato solo da personale autorizzato.

Posologia

L'attività media raccomandata di (¹⁸F) piflufolastat è di 4 MBq/kg di peso corporeo e può variare da 3 a 5 MBq/kg di peso corporeo a seconda dell'apparecchiatura PET e della modalità di acquisizione utilizzati. L'attività minima non deve essere inferiore a 190 MBq, l'attività massima non deve superare 360 MBq.

Compromissione renale / Compromissione epatica

Piflufolastat (¹⁸F) è stato studiato solo in pazienti con compromissione renale lieve. Poiché nei pazienti con compromissione renale severa è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni, è necessario valutare attentamente l'attività da somministrare.

Piflufolastat (¹⁸F) non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

Piflufolastat (¹⁸F) non è utilizzato in modo significativo nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Viene somministrato con una singola iniezione endovenosa.

Pylclari si presenta come flaconcino multidose. Ciascun flaconcino contiene un volume minimo di soluzione di 0,5 mL.

Il volume della soluzione da somministrare può variare da 0,2 a 10 mL.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Per istruzioni prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 12.

Acquisizione delle immagini

Si raccomanda di sistemare il paziente in posizione supina, con le braccia sollevate sopra la testa. Viene eseguita una scansione TC a basso dosaggio senza mezzo di contrasto, dalla base del cranio fino alla parte centrale della coscia, per la correzione dell'attenuazione e la correlazione anatomica. L'acquisizione PET viene condotta dalla parte centrale della coscia fino alla base del cranio, a partire da 90 a 120 minuti dopo l'iniezione del tracciante. In caso di patologia nota o sospetta, deve comprendere le estremità inferiori. La durata di acquisizione delle immagini varia da 12 a 40 minuti a seconda del tipo di telecamera PET, del numero di posizioni del lettino (di solito da 6 a 8) e del tempo di acquisizione per ciascuna posizione del lettino (di solito da 2 a 5 minuti). Se l'acquisizione produce risultati incerti, e a condizione che residui un'attività sufficiente per un'adeguata statistica di conteggio, sarà possibile eseguire anche acquisizioni tardive, con conseguente riduzione dell'attività di fondo.

Per la preparazione del paziente, vedere il paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Potenziale ipersensibilità o reazioni anafilattiche

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, la somministrazione del medicinale deve essere immediatamente interrotta e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento endovenoso. Per consentire un intervento tempestivo in caso di emergenza, devono essere prontamente disponibili i medicinali necessari e le attrezzature, come il tubo endotracheale e il ventilatore.

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata in rapporto al probabile beneficio. L'attività somministrata deve essere, in ogni caso, quella ragionevolmente più bassa possibile in grado di ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Compromissione renale

Poiché è possibile una maggiore esposizione alle radiazioni, è necessario valutare attentamente il rapporto beneficio-rischio in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

Per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere il paragrafo 4.2.

Preparazione del paziente

Prima di avviare l'esame, il paziente deve essere ben idratato e invitato a svuotare la vescica prima dell'esame, per ridurre l'attività vescicale, e il più frequentemente possibile nelle prime ore successive all'esame, per ridurre il carico di radiazioni.

Al fine di migliorare l'interpretazione della PET/CT con piflufolastat (^{18}F), è possibile somministrare un diuretico che agisca entro il periodo di captazione, in modo da ridurre i depositi di attività in ureteri e vescica.

Dopo la procedura

Nelle prime 12 ore successive all'iniezione deve essere limitato il contatto ravvicinato con neonati e donne in gravidanza.

Interpretazione delle immagini ottenute con piflufolastat (^{18}F)

Il metodo raccomandato per l'interpretazione delle immagini PET ottenute con PET/CT piflufolastat (^{18}F) è l'interpretazione visiva.

Le lesioni sono da ritenersi sospette in caso di livelli di captazione superiori a quelli fisiologici per lo specifico tessuto, ovvero, se non si prevede una captazione fisiologica, superiori all'attività di fondo dei tessuti adiacenti.

Piflufolastat (^{18}F) si accumula nei tessuti normali a maggiore densità di PSMA, tra cui ghiandole lacrimali e salivari, fegato, milza e reni. Gli organi normali mostrano una significativa variabilità nella captazione di piflufolastat (^{18}F); tuttavia, l'impatto del carico tumorale sulla captazione normale è minimo ed è improbabile che sia clinicamente significativo. Benché l'espressione del PSMA sia di prevalente riscontro nel cancro della prostata, può essere osservata anche in altre neoplasie (per esempio, carcinoma a cellule renali, epatocarcinoma, cancro della mammella, cancro del polmone e altri tumori maligni) o in condizioni non maligne (per esempio, emangioma, gangli, poiché possono apparire come linfonodi, malattie ossee come la malattia di Paget, o nella sarcoidosi/granulomatosi del polmone).

Le immagini devono essere interpretate solo da personale in grado di interpretare immagini PET con piflufolastat (^{18}F).

Si raccomanda di effettuare una correlazione clinica, che può includere la valutazione istopatologica del sito sospetto di cancro della prostata. Un'immagine negativa non esclude la presenza di cancro della prostata così come un'immagine positiva non ne conferma la presenza.

Piflufolastat (^{18}F) non è stato studiato per il rilevamento di metastasi a distanza nella stadiazione primaria.

Le prestazioni di piflufolastat (^{18}F) nell'*imaging* di pazienti con evidenza biochimica di recidiva di cancro della prostata sembrano essere influenzate dai livelli sierici di PSA (vedere paragrafo 5.1). Le prestazioni di piflufolastat (^{18}F) nell'*imaging* dei linfonodi pelvici metastatici prima della terapia iniziale definitiva sembrano essere correlate a fattori di rischio come il punteggio di Gleason.

È possibile che la PET/CT con piflufolastat (^{18}F) non rilevi piccole metastasi linfonodali o qualsiasi altra lesione di dimensioni inferiori ai limiti di risoluzione spaziale della PET (= 5 mm)..

A tutt'oggi non esistono dati di *outcome* basati su PSMA-PET in fase di stadiazione primaria in grado di supportare la successiva gestione dei pazienti. Pertanto, il trattamento non deve essere modificato solo sulla base dei riscontri provenienti dall'esame PET/CT con piflufolastat (^{18}F).

Avvertenze specifiche

Questo medicinale contiene fino a 3,5 mg/mL di sodio, equivalenti allo 0,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene fino a 900 mg di alcol (etanolo) per ciascuna somministrazione, equivalenti a 90 mg per mL. La quantità di questo medicinale contenuta in 10 mL equivale a meno di 23 mL di birra o 11 mL di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La terapia di deprivazione androgenica (ADT) e le altre terapie mirate al *pathway* degli androgeni, come gli antagonisti dei recettori degli androgeni, possono indurre alterazioni della captazione di piflufolastat (^{18}F) nel cancro della prostata. L'effetto di queste terapie sulle prestazioni della PET con piflufolastat (^{18}F) non è stato stabilito.

Il trattamento cronico con diuretici non sembra interferire con l'interpretazione delle immagini prodotte con piflufolastat (^{18}F).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Piflufolastat (^{18}F) non è destinato all'uso nelle donne.

Allattamento

Piflufolastat (^{18}F) non è destinato all'uso nelle donne.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pylclari non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo si basa sui dati di somministrazione in 797 pazienti provenienti da tre studi clinici e su segnalazioni spontanee. Negli studi clinici ciascun paziente ha ricevuto una singola somministrazione, con un'attività media somministrata di 330 MBq.

Le reazioni avverse sono state segnalate durante lo sviluppo clinico e sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse osservate con piflufolastat (¹⁸F)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disidratazione	Non comune
Disturbi psichiatrici	Disorientamento	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Sincope	Non nota*
	Disgeusia	Comune
	Cefalea	
	Capogiro	Non comune
	Iperestesia	
	Emicrania	
Patologie dell'occhio	Difetto del campo visivo	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non nota*
	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Cute secca	Non comune
	Eruzione cutanea	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune
	Debolezza muscolare	
	Dolore a un arto	
Patologie renali e urinarie	Disuria	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Eruzione cutanea in sede di applicazione	
	Sensazione di anormalità	
	Dolore in sede di iniezione	

*Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee con una frequenza non nota.

Descrizione di reazioni avverse specifiche

Complessivamente, in 69 pazienti (8,6%) sono stati segnalati 108 eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE), i più frequenti dei quali sono stati cefalea (1,4%), disgeusia (1,0%) e stanchezza (0,5%). Sono stati segnalati tre eventi avversi gravi correlati al farmaco (ipersensibilità, cefalea e

parestesia), tutti in un unico paziente. In tale paziente, che aveva un'anamnesi significativa di reazioni allergiche, solo l'ipersensibilità è stata considerata correlata al farmaco. Tutti e tre gli eventi avversi gravi correlati al farmaco si sono risolti.

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione del cancro e ad un potenziale sviluppo di difetti ereditari.

Poiché la dose efficace è di 4,2 mSv, quando la dose massima raccomandata di 360 MBq è somministrata a un paziente di 70 kg, si prevede che queste reazioni avverse si verifichino con una bassa probabilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La quantità massima di piflufolastat (^{18}F) iniettabile che può essere somministrata in sicurezza agli esseri umani non è stata determinata.

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, ove possibile, aumentando l'escrezione del radionuclide attraverso la diuresi forzata e con minzioni frequenti. Potrebbe essere utile stimare la dose effettiva applicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci diagnostici, altri radiofarmaci diagnostici per il rilevamento di tumori, codice ATC: V09IX16.

Meccanismo d'azione

L'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) è una glicoproteina transmembrana espressa principalmente nell'epitelio della prostata umana normale a bassi livelli; può tuttavia risultare sovraespressa in tessuti maligni, in particolare nelle cellule del cancro della prostata, anche in caso di malattia metastatica. Il fluoro (^{18}F) è un radionuclide che emette positroni (β^+), consentendo la tomografia a emissione di positroni. Piflufolastat (^{18}F) è un inibitore selettivo del PSMA a piccola molecola, marcato con fluoro-18, di seconda generazione. In base all'intensità dei segnali, le immagini PET ottenute utilizzando piflufolastat (^{18}F) indicano la presenza di tessuti che esprimono PSMA.

Effetti farmacodinamici

Alle concentrazioni chimiche utilizzate per gli esami diagnostici, questo medicinale non sembra avere alcuna attività farmacodinamica.

Efficacia clinica

La sicurezza e l'efficacia di piflufolastat (^{18}F) sono state valutate in tre studi clinici prospettici, in aperto e multicentrici condotti su soggetti maschi con cancro della prostata: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) e PYTHON (codice EudraCT 2020-000121-37).

La coorte A dello studio OSPREY ha arruolato 268 uomini con cancro della prostata ad alto rischio confermato da biopsia, considerati candidati per la prostatectomia radicale e per la dissezione dei linfonodi pelvici. Ciascun paziente è stato sottoposto a un singolo esame PET/TC con piflufolastat (¹⁸F) da metà coscia fino all'apice cranico. Ciascuna scansione PET/TC è stata interpretata da tre lettori centrali indipendenti, in cieco rispetto a tutti i dati clinici, valutando la presenza di assorbimento anomalo a livello dei linfonodi pelvici di più sotto-regioni, inclusi i linfonodi iliaci comuni. Gli *endpoint* co-primari sono stati la specificità e la sensibilità dell'esame PET/CT con piflufolastat (¹⁸F) in rapporto all'istopatologia dei linfonodi pelvici. Gli *endpoint* secondari erano il valore predittivo positivo (VPP) e il valore predittivo negativo (VPN) dell'esame PET/CT con piflufolastat (¹⁸F) rispetto alla presenza o all'assenza di cancro della prostata, rispettivamente nella ghiandola prostatica e nei linfonodi all'interno della Coorte A.

Un totale di 252 pazienti (94%) è stato sottoposto a prostatectomia e dissezione linfonodale pelvica e presentava sufficienti dati istopatologici per la valutazione dei linfonodi pelvici. I campioni chirurgici sono stati prelevati in tre regioni: emipelvi sinistra, emipelvi destra e altra regione. Per ciascun paziente, i risultati dell'esame PET/TC con piflufolastat (¹⁸F) e dell'esame istopatologico condotto sui linfonodi pelvici dissezionati sono stati confrontati per regione chirurgica. I risultati dell'esame PET/TC relativi alle aree non dissezionate sono stati esclusi dall'analisi. L'età media rilevata nei 252 pazienti inclusi nell'analisi era di 64 anni (da 46 a 84 anni). Il valore mediano di PSA sierico era 9,3 ng/mL. Il punteggio totale di Gleason è stato di 7 nel 19% dei pazienti, di 8 nel 46% e di 9 nel 34%; la restante parte dei pazienti presentava un punteggio di Gleason pari a 6 o a 10.

Le soglie predefinite per gli *endpoint* co-primari erano del 40% per la sensibilità e dell'80% per la specificità. La sensibilità non ha raggiunto la significatività statistica per almeno 2 dei 3 revisori di *imaging* indipendenti, pertanto vi è stato fallimento dello studio .

La Tabella 2 mostra i risultati dell'esame PET/CT piflufolastat (¹⁸F) ripartiti per lettore, utilizzando l'istopatologia del linfonodo pelvico come "standard di verità" (*Standard of Truth* - SoT) e mediante analisi a livello del paziente e abbinata per regione (una regione vera positiva definisce un paziente vero positivo). Circa il 24% dei pazienti analizzabili presentava metastasi linfonodali pelviche sulla base dell'esame istopatologico (intervallo di confidenza del 95%: 19%; 29%).

Tabella 2. Valutazione dei risultati dell'esame PET/CT con piflufolastat (¹⁸F) per il rilevamento della metastasi dei linfonodi pelvici nella coorte A dello studio OSPREY (n=252) mediante analisi a livello del paziente e abbinata per regione.

	Lettore 1	Lettore 2	Lettore 3
Vero positivo	23	17	23
Falso positivo	7	4	9
Falso negativo	36	43	37
Vero negativo	186	188	183
Sensibilità, % (IC 95%)	39 (27; 51)	28 (17; 40)	38 (26; 51)
Specificità, % (IC 95%)	96 (94; 99)	98 (95; 99)	95 (92; 98)
VPP, % (IC 95%)	77 (62; 92)	81 (59; 93)	72 (56; 87)
VPN, % (IC 95%)	84 (79; 89)	81 (76; 86)	83 (78; 88)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza, VPP = valore predittivo positivo, VPN = valore predittivo negativo

Per la stadiazione primaria (Coorte A dello studio OSPREY), è stato raggiunto un alto livello di accordo tra i lettori per le metastasi dei linfonodi pelvici (92,5%) con una misura statistica kappa di Fleiss di 0,78 (IC 95%: 0,71; 0,85).

Le analisi esplorative hanno evidenziato una tendenza a un maggior numero di risultati veri positivi tra i pazienti con un punteggio totale di Gleason pari o superiore a 8 e tra i pazienti con un tumore allo stadio T2c o superiore rispetto ai pazienti con punteggio di Gleason o uno stadio tumorale inferiore.

È stata eseguita un'analisi post-hoc mediante confronto sulle prestazioni diagnostiche della PET/TC con piflufolastat (^{18}F) rispetto alla metodica di immagine convenzionale (CI) in pazienti con cancro della prostata ad alto rischio della coorte A dello studio Osprey.

L'esame PET/CT con piflufolastat (^{18}F) ha dimostrato un VPP 3 volte superiore rispetto all'*imaging* convenzionale (mediana 86,7% vs. 28,3%) nonostante una sensibilità simile (mediana 40,3% per PET/CT con piflufolastat (^{18}F) e 42,6% per l'*imaging* convenzionale). La specificità media è stata del 97,9% per PET/CT con piflufolastat (^{18}F) e del 65,1% per l'*imaging* convenzionale (CI), mentre il VPN medio è stato di 83,2% rispetto a 78,8%.

Nello studio CONDOR sono stati arruolati 208 pazienti con evidenza biochimica di sospetta recidiva di cancro della prostata dopo trattamento iniziale (prostatectomia radicale nell'85% dei pazienti). Il valore mediano del PSA sierico era di 0,82 ng/mL. Tutti i pazienti arruolati presentavano una valutazione negativa o equivoca per cancro della prostata sulla base di esami di *imaging* convenzionali (per la maggior parte dei pazienti, TC o RM) nei 60 giorni precedenti alla somministrazione di piflufolastat (^{18}F). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a singolo esame PET/CT da metà coscia all'apice cranico con *imaging* opzionale delle estremità inferiori. Tre lettori centrali indipendenti, in cieco rispetto a tutti i dati clinici, hanno valutato ciascuna scansione PET/CT riguardo alla presenza e alla localizzazione di lesioni positive. La posizione di ciascuna lesione è stata classificata in 5 regioni (prostata/letto prostatico, linfonodi pelvici, altri linfonodi, tessuti molli, ossa). L'*endpoint* primario era il tasso di localizzazione corretta (*Correct Localisation Rate - CLR*) a livello di paziente, definito come la percentuale dei pazienti nei quali è stata riscontrata una corrispondenza uno a uno tra la localizzazione di almeno una lesione identificata tramite *imaging* PET/CT con piflufolastat (^{18}F) e lo standard di verità composito" (*composite truth standard*). Se il limite inferiore dell'IC al 95% era $>0,2$ (CLR del 20%) per almeno 2 dei 3 revisori indipendenti, l'analisi dell'*endpoint* primario è stata considerata come a buon fine. L'*endpoint* secondario era l'impatto sulla gestione del paziente (IMP), definito come la percentuale di pazienti con un cambiamento nei piani previsti per il trattamento del cancro della prostata a seguito dell'*imaging* PET/CT con piflufolastat (^{18}F), misurato attraverso il confronto dei questionari sulla gestione prevista compilati prima e dopo i risultati dell'esame di *imaging* PET/CT con piflufolastat (^{18}F).

A seconda del lettore, da 123 a 137 pazienti totali (59%-66%) presentavano almeno una lesione identificata come piflufolastat (^{18}F) PET-positiva (Tabella 3). La regione in cui più spesso sono state osservate lesioni PET-positive è stata quella dei linfonodi pelvici (dal 40% al 42% di tutte le regioni PET-positive), mentre la regione con minore riscontro di lesioni positive è stata quella dei tessuti molli (dal 6% al 7%).

A seconda del lettore, da 99 a 104 pazienti con una regione piflufolastat (^{18}F) PET-positiva avevano dati compositi standard di riferimento correlati alla localizzazione, basati su esami di istopatologia ed *imaging* (TC, RM, ecografia, PET con fluciclovina (^{18}F), PET con colina o scintigrafia ossea) ottenuti entro 60 giorni dalla scansione PET/TC, ovvero dalla risposta del livello sierico di PSA alla radioterapia mirata. La Tabella 3 mostra i risultati a livello di paziente dell'esame PET/TC con piflufolastat (^{18}F) ripartiti per lettore e comprensivi di valore predittivo positivo correlato alla localizzazione, noto anche come tasso di localizzazione corretta (CLR). Un paziente è stato considerato vero positivo se presentava almeno una localizzazione correlata positiva sia all'esame PET/TC con piflufolastat (^{18}F) che allo standard di riferimento composito.

Tabella 3. Risultati a livello di paziente dell'esame PET/TC con piflufolastat (¹⁸F) nello studio CONDOR (n=208)

	Letttore 1	Letttore 2	Letttore 3
PET-negativo	71	84	85
PET-Positivo	137	124	123
Vero positivo	89	87	84
Falso positivo	15	13	15
Non valutabile (PET-positivo senza standard di riferimento)	33	24	24
CLR % (IC 95%)	86 (79, 92)	87 (80, 94)	85 (78, 92)

Abbreviazioni: CLR = Tasso di localizzazione corretta, IC = intervallo di confidenza

La Tabella 4 mostra i risultati a livello di paziente dell'esame PET/TC con piflufolastat (¹⁸F) dei valori maggioritari di lettura stratificati per livello sierico di PSA. La percentuale di positività alla PET è stata calcolata come la proporzione dei pazienti con l'esame PET/TC positivo rispetto a tutti i pazienti sottoposti a scansione. La probabilità che un paziente presenti almeno una lesione piflufolastat (¹⁸F) PET-positiva generalmente aumentava all'aumentare del livello sierico di PSA.

Tabella 4. Risultati dell'esame PET con piflufolastat (¹⁸F) a livello di paziente e percentuale di positività alla PET* stratificata per livello sierico di PSA nello studio CONDOR utilizzando i risultati maggioritari espressi dai tre lettori (n=199)**

PSA (ng/mL)	Pazienti PET positivi				Pazienti PET negativi	Percentuale di positività alla PET (IC 95%) *
	Totale	VP	FP	Non valutabile (senza standard di riferimento)		
<0,5	24	11	4	9	45	35 (24; 46)
≥0,5 e <1	18	12	3	3	18	50 (34; 66)
≥1 e <2	21	15	3	3	10	68 (51; 84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83; 98)
Totale	120	88	13	19	79	60 (54; 67)

* Percentuale di positività alla PET = pazienti PET positivi/totale pazienti sottoposti a scansione. I pazienti positivi alla PET includono pazienti veri positivi e pazienti falsi positivi così come quelli che non avevano informazioni standard di riferimento.

** Sei pazienti sono stati esclusi da questa tabella a causa della mancanza del livello di PSA al basale, tre pazienti sono stati esclusi da questa tabella per assenza di risultati maggioritari tra i tre lettori.

Abbreviazioni: VP = vero positivo, FP = falso positivo, IC = intervallo di confidenza

Dei 207 pazienti per i quali sono stati compilati i questionari per la gestione medica dal proprio medico, prima e dopo l'*imaging* PSMA, il 64% (131/207) ha avuto un cambiamento nella gestione prevista dopo l'esame PET/CT con piflufolastat (¹⁸F). Nei pazienti con piani clinici modificati, nel 79% (103/131) dei casi ciò era dovuto alla rilevazione di lesioni positive all'esame PET/CT PSMA, nel 21% (28/131) dei casi ciò era dovuto a scansioni negative. I cambiamenti più frequenti sono stati: dalla terapia topica di salvataggio alla terapia sistemica (58 pazienti), dall'osservazione all'inizio di una terapia (49 pazienti), dalla terapia sistemica non curativa alla terapia topica di salvataggio (43 pazienti) e dal trattamento pianificato all'osservazione (nessun trattamento) (9 pazienti).

Lo studio PYTHON è stato uno studio randomizzato, in aperto, cross-over a due trattamenti. Nello studio sono stati arruolati 217 pazienti di sesso maschile con prima recidiva biochimica di cancro della prostata, sottoposti a terapia definitiva [prostatectomia radicale (PR) ± dissezione linfonodale estesa (eLND) nel 73,2% dei casi, radioterapia a fasci esterni (EBRT) o brachiterapia nel 26,8%]. L'*endpoint* primario era il tasso di rilevazione (DR), definito come numero di pazienti giudicati positivi a livello di paziente dai lettori indipendenti rispetto al numero totale di pazienti valutati (per PET/CT con

piflufolastat (^{18}F) e per PET/CT con fluorocolina (^{18}F). È stata predefinita una differenza significativa del tasso di rilevamento (DR) del 12% a favore di piflufolastat (^{18}F) rispetto a fluorocolina (^{18}F). Gli *endpoint* secondari erano la sensibilità (rapporto tra il numero di pazienti definiti positivi per una data regione dai lettori indipendenti e il numero totale di pazienti valutati positivi per una data regione da un campione reale), la concordanza [rapporto tra il numero di regioni definite positive sia con PET/CT con piflufolastat (^{18}F) che con PET/CT con fluorocolina (^{18}F) + il numero di regioni definite negative sia con PET/CT con piflufolastat (^{18}F) che con PET/CT con fluorocolina (^{18}F) e il numero totale di regioni valutate] e l'impatto sulla gestione del paziente.

Duecentouno pazienti sono stati sottoposti ad un esame PET/TC con piflufolastat (^{18}F) e ad un esame PET/TC con fluorocolina (^{18}F) da metà coscia all'apice del cranio in ordine casuale. Per verificare la presenza e la localizzazione di lesioni positive, tre lettori centrali indipendenti, in cieco rispetto a tutte le informazioni cliniche, hanno valutato ogni PET/CT con piflufolastat (^{18}F) e ogni PET/CT con fluorocolina (^{18}F). La localizzazione di ciascuna lesione è stata classificata in 5 regioni (prostata/letto prostatico, linfonodi pelvici, altri linfonodi, ossa, tessuti molli). La recidiva è stata rilevata, in cieco, dai lettori esperti in 119 (60,4%) e 82 (41,0%) pazienti sottoposti, rispettivamente, a PET/TC con piflufolastat (^{18}F) e a PET/TC con fluorocolina (^{18}F). I dettagli dell'interpretazione complessiva del lettore indipendente riguardo al livello di PSA sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 5. Tasso di rilevazione PET/TC per paziente in relazione al livello di PSA nello studio PYTHON (N=201)

Livello di PSA (ng/mL) alla prima iniezione	piflufolastat (^{18}F)	fluorocolina (^{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%)

La sensibilità per paziente è stata valutata in 37 pazienti con uno standard di verità ed è riportata nella Tabella 6. La sensibilità per paziente di (^{18}F)-piflufolastat è stata significativamente più alta di quella di (^{18}F)-fluorocolina ($p < 0,0001$).

Tabella 6. Sensibilità per paziente (n=37)

PET/CT	piflufolastat (^{18}F)	fluorocolina (^{18}F)
Sensibilità (IC 95%)	58,3% (IC 95%: 51,5; 64,9)	40,6% (IC 95%: 34,1; 47,5)

Secondo la valutazione in cieco dei lettori centrali, il tasso di concordanza tra l'esame PET/CT con piflufolastat (^{18}F) e l'esame PET/CT con fluorocolina (^{18}F) per regione è stato notevolmente elevato in tutte le regioni di interesse, in particolare, per letto prostatico: 87,3% (81,9; 91,3), linfonodi pelvici: 73,9% (67,3; 79,5), linfonodi extrapelvici: 86,5% (81,0; 90,6), ossa: 86,9% (81,5; 91,0) e altri organi: 92,0% (87,3; 95,1).

Riguardo alla localizzazione della recidiva, i lettori centrali hanno raggiunto un accordo dell'84,2% con una misura statistica kappa di Fleiss di 0,58 (IC 95%: 0,47; 0,70) per tutte le immagini biottiche della coorte B dello studio OSPREY. Nello studio CONDOR, i lettori centrali hanno mostrato un accordo del 76% nell'interpretazione delle scansioni PET/CT positive o negative per piflufolastat (^{18}F) con una misura statistica kappa di Fleiss di 0,65 (IC 95%: 0,58; 0,73), mentre la concordanza tra ciascun lettore centrale ed il lettore locale variava dall'83% all'84%. Nello studio PYTHON, la percentuale di accordo tra lettori è stata del 67,8%, e il corrispondente kappa di Fleiss era dello 0,55 (IC 95%: 0,47; 0,63).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pylclari in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la diagnosi di cancro della prostata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

I livelli ematici diminuiscono con un andamento bifasico. L'emivita di distribuzione è di $0,17 \pm 0,04$ ore, mentre l'emivita di eliminazione è di $3,47 \pm 0,49$ ore.

Captazione d'organo

L'accumulo fisiologico di piflufolastat (^{18}F) si osserva nei reni (16,5% dell'attività somministrata), nel fegato (9,3%) e nel polmone (2,9%) entro 60 minuti dalla somministrazione endovenosa. La maggior parte del restante 70% di attività a 60 minuti riguarda il resto della regione corporea di fondo.

Eliminazione

L'unico componente radioattivo rilevato nei campioni di plasma mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) a 173 minuti dopo l'iniezione è stato piflufolastat (^{18}F) non modificato. L'eliminazione avviene mediante escrezione urinaria. Nelle prime 8 ore dopo l'iniezione, circa il 50% della radioattività somministrata viene escreta nelle urine.

Emivita

L'emivita biologica e quella effettiva di piflufolastat (^{18}F) sono, rispettivamente, $3,47 \pm 0,49$ ore e circa 70 minuti.

Insufficienza renale/epatica

La farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale o epatica non è stata caratterizzata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Un ampio studio di tossicità a dose singola con il medicinale non radioattivo è stato condotto nei ratti. In nessuno degli animali sono state osservate reazioni avverse e non si sono verificati decessi alla dose più alta testata di 0,5 mg/kg. Tale dose è 875 volte più alta della dose clinica massima di 40 µg/paziente (oppure 0,5714 µg/kg per un peso corporeo di riferimento di 70 kg); sulla base della superficie corporea, questa dose è circa 142 volte superiore, il che suggerisce un margine di sicurezza adeguato.

Non sono stati condotti altri studi.

Questo medicinale non è destinato alla somministrazione regolare o continua. Alle concentrazioni chimiche e alle attività utilizzate per gli esami diagnostici, non sembrano necessari ulteriori studi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo

Sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile

Sodio ascorbato

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 12.

6.3 Periodo di validità

10 ore dalla fine della ora de calibrazione.

La data e l'ora di scadenza sono indicate sulle etichette.

Dopo il primo prelievo, questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Dopo la diluizione, conservare per massimo 4 ore senza superare l'ora di scadenza.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore di piombo originale.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo il primo prelievo, vedere il paragrafo 6.3.

La conservazione dei radiofarmaci deve essere conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I da 15 mL, chiuso con tappo di clorobutile e guarnizione di alluminio.

Confezione: un flaconcino multidose contenente da 0,5 mL a 10 mL di soluzione, corrispondente a:

- da 500 a 10 000 MBq all'ora di calibrazione di Pylclari 1 000 MBq/mL
- da 750 a 15 000 MBq all'ora di calibrazione di Pylclari 1 500 MBq/mL

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza generale

I radiofarmaci devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture cliniche designate. Ricezione, conservazione, utilizzo, trasferimento e smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni delle autorità competenti.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da rispettare sia le norme di radioprotezione sia i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate precauzioni per garantire l'asepsi.

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo prodotto viene somministrato per mezzo di un catetere endovenoso flessibile. Onde evitare irradiazioni accidentali a seguito di stravasi locali e artefatti di *imaging*, la somministrazione deve avvenire rigorosamente per via endovenosa.

Per garantire l'erogazione completa della dose, alla somministrazione in bolo deve seguire un flusso di 5-10 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 12.

Se in qualsiasi momento durante la preparazione di questo medicinale l'integrità del flaconcino risultasse compromessa, il medicinale non deve essere utilizzato.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatorio adottare una schermatura adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci espone altre persone a rischi derivanti da radiazione esterna o contaminazione a causa di schizzi di urine, vomito, ecc. Occorre pertanto adottare misure di protezione contro le radiazioni conformi alle normative nazionali.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CURIUM PET FRANCE
3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne
63 360 Saint-Beauzire - Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

I dati elencati di seguito provengono da studi clinici sponsorizzati.

Presupposti:

Il fluoro (^{18}F) decade a ossigeno stabile (^{18}O) con un'emivita di 110 minuti con emissione di una radiazione positronica avente un'energia massima di 634 keV, seguita da una radiazione di annichilazione fotonica pari a 511 keV.

Piflufolastat (^{18}F) mostra nel sangue un comportamento bi-esponenziale, con un'emivita di distribuzione di $0,17 \pm 0,044$ ore e un'emivita di eliminazione di $3,47 \pm 0,49$ ore. Si distribuisce ai reni (16,5% dell'attività somministrata), al fegato (9,3%) e ai polmoni (2,9%) entro 60 minuti dalla somministrazione endovenosa.

Metodologia:

L'attività integrata nel tempo nel tessuto sorgente è stata ottenuta da dati di *imaging* longitudinale. I contorni o i volumi di interesse (VOI) sono stati tipicamente tracciati attorno ai diversi organi con attività individuati su ciascuna immagine per ogni punto temporale. Il valore S è stato ottenuto tramite simulazione Monte Carlo. Il calcolo delle dosi assorbite è stato eseguito su software OLINDA/EXM

(2005). La dose efficace risultante è stata calcolata in base a ICRP (Commissione internazionale di protezione radiologica) 60.

ORGANO	DOSE ASSORBITA PER UNITÀ DI ATTIVITÀ SOMMINISTRATA (mGy/MBq)
Ghiandole Surrenali	0,0131
Superfici ossee	0,0099
Cervello	0,0021
Torace	0,0058
Parete della colecisti	0,0141
Tratto gastrointestinale	
Parete dello stomaco	0,0092
Parete dell'intestino tenue	0,0089
Parete superiore dell'intestino crasso	0,0091
Parete porzione inferiore intestino crasso	0,0073
Parete cardiaca	0,0171
Reni	0,123
Fegato	0,037
Polmoni	0,0102
Muscoli	0,0069
Pancreas	0,0124
Midollo rosso	0,0071
Cute	0,0052
Milza	0,0271
Testicoli	0,0059
Timo	0,007
Tiroide	0,0062
Parete della vescica urinaria	0,0072
Dose effettiva (mSv/MBq)	0,0116

La dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività massima raccomandata di 360 MBq in un adulto di 70 kg è di circa 4,2 mSv.

Per un'attività somministrata di 360 MBq, le dosi di radiazione tipiche per gli organi critici (reni, fegato e milza) sono rispettivamente di 44,3 MBy, 13,3 MBy e 9,8 MBy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Modo di preparazione

Questo medicinale pronto all'uso può essere diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Prelevare il contenuto del flaconcino in condizioni di asepsi. Il flaconcino non deve essere aperto. Dopo aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo utilizzando una siringa monodose dotata di un'adeguata schermatura protettiva e di un ago sterile monouso oppure utilizzando un sistema di somministrazione automatizzato e certificato.

In caso di compromissione dell'integrità del flaconcino, il medicinale non deve essere utilizzato.

Questo medicinale deve essere usato solo quando il volume di iniezione è superiore a 0,2 mL. Se il volume di iniezione è compreso tra 0,2 e 1 mL, utilizzare solo siringhe di capacità adeguata (1 mL).

Controllo di qualità

La confezione deve essere controllata prima dell'uso e l'attività della soluzione deve essere misurata con un attivimetro.

Esaminare visivamente la soluzione prima dell'uso. Utilizzare solo se la soluzione appare limpida e priva di particelle visibili.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>