

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm piemēro papildu uzraudzību. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti ir aicināti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pylclari 1 000 MBq/ml šķīdums injekcijām  
Pylclari 1 500 MBq/ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pylclari 1 000 MBq/ml šķīdums injekcijām

Katrs ml šķīduma satur 1 000 MBq piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) (*piflufolostat ( $^{18}\text{F}$ )*) kalibrēšanas dienā un laikā.  
Kopējā aktivitāte vienā flakonā ir no 500 MBq līdz 10 000 MBq kalibrēšanas datumā un laikā.

Pylclari 1 500 MBq/ml šķīdums injekcijām

Katrs ml šķīduma satur 1 500 MBq piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) (*piflufolostat ( $^{18}\text{F}$ )*) kalibrēšanas dienā un laikā.  
Kopējā aktivitāte vienā flakonā ir no 750 MBq līdz 15 000 MBq kalibrēšanas datumā un laikā.

Fluors ( $^{18}\text{F}$ ) sadalās līdz stabilam skābeklim ( $^{18}\text{O}$ ) ar pussabrukšanas periodu 110 minūtes, emitējot pozitronisko starojumu ar maksimālo enerģiju 634 keV, kam seko 511 keV fotonu anihilācijas starojums .

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma satur ne vairāk kā 3,5 mg nātrija un 90 mg etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums ar pH no 4,5 līdz 7,5.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Šīs zāles lieto tikai diagnostikas vajadzībām.

Pylclari ir indicēts prostatas specifiskā membrānas antigēna (PSMA) pozitīvu bojājumu noteikšanai pozitronu emisijas tomogrāfijā (PET) pieaugušajiem ar prostatas vēzi (PCa) šādos klīniskos apstākļos:

- primārā stadijas noteikšana pacientiem ar augsta riska PCa pirms sākotnējās ārstnieciskās terapijas,
- lai lokalizētu PCa recidīvu pacientiem, kuriem ir aizdomas par recidīvu, pamatojoties uz prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeņa paaugstināšanos serumā pēc primārās ārstēšanas ar ārstniecisku nolūku.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai tikai noteiktās nukleārās medicīnas iestādēs, un ar tām drīkst strādāt tikai pilnvarots personāls.

### Devas

(<sup>18</sup>F) piflufolastāta vidējā ieteicamā aktivitāte ir 4 MBq/kg ķermeņa masas un var svārstīties no 3 līdz 5 MBq/kg ķermeņa masas atkarībā no izmantotās PET iekārtas un iegūšanas režīma. Minimālā aktivitāte nedrīkst būt mazāka par 190 MBq, un maksimālā aktivitāte nedrīkst pārsniegt 360 MBq.

### *Nieru darbības traucējumi / aknu darbības traucējumi*

Piflufolastāts (<sup>18</sup>F) ir pētīts tikai pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Ir rūpīgi jāapsver ievadāmā aktivitāte, jo pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir iespējama pastiprināta radiācijas iedarbība.

Piflufolastāts (<sup>18</sup>F) nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

### *Pediātriskā populācija*

Piflufolastāts (<sup>18</sup>F) nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā.

### Lietošanas veids

To ievada vienas intravenozas injekcijas veidā.

Pylclari ir daudzdevu flakonā. Minimālais tilpums ir 0,5 ml šķīduma vienā flakonā.

Ievadāmā šķīduma tilpums var būt no 0,2 ml līdz 10 ml.

### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai ievadīšanas*

Ieteikumus pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 12. apakšpunktā.

### Attēlu iegūšana

Ieteicams pacientu novietot guļus stāvoklī ar rokām virs galvas. Lai koriģētu pavājināšanos un panāktu anatomisko korelāciju, veic zemas devas datortomogrāfiju bez kontrasta pastiprinājuma no galvaskausa virsotnes līdz augšstilba vidum. PET iegūšanu veic no augšstilba vidus caur galvaskausa virsotni, sākot no 90 līdz 120 minūtēm pēc marķiera injekcijas. Ja ir zināma slimība vai ir aizdomas par to, tajā jāiekļauj apakšējās ekstremitātes. Attēlu iegūšanas ilgums ir no 12 līdz 40 minūtēm atkarībā no PET kameru veida, gultas pozīciju skaita (parasti 6 līdz 8) un iegūšanas laika katrai gultas pozīcijai (parasti 2 minūtes līdz 5 minūtes). Ja iegūšanas rezultātā tiek iegūti nenoteikti rezultāti un ja saglabājas pietiekama aktivitāte, lai iegūtu atbilstošu skaitīšanas statistiku, var veikt arī vēlīnu iegūšanu, tādējādi samazinot fona aktivitāti.

Par pacienta sagatavošanu skatīt 4.4. apakšpunktu.

## 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

### Paaugstinātas jutības vai anafilaktisku reakciju iespējamība

Ja rodas paaugstinātas jutības vai anafilaktiskas reakcijas, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un vajadzības gadījumā jāuzsāk intravenoza ārstēšana. Lai ārkārtas situācijās būtu iespējams nekavējoties

rīkoties, nekavējoties jābūt pieejamām nepieciešamajām zālēm un aprīkojumam, piemēram, endotraheālai caurulītei un ventilatoram.

### Individuālā ieguvuma/riska pamatojums

Katra pacienta pakļaušanai starojuma iedarbībai jābūt pamatotai ar iespējamo ieguvumu. Katrā gadījumā ievadītajai aktivitātei jābūt tik zelai, cik vien tas ir saprātīgi iespējams, lai iegūtu vajadzīgo diagnostikas informāciju.

### Nieru darbības traucējumi

Šiem pacientiem ir rūpīgi jāizvērtē ieguvuma un riska attiecība, jo ir iespējama palielināta starojuma iedarbība.

### Pediatriskā populācija

Informāciju par lietošanu pediatrikajā populācijā skatīt 4.2. apakšpunktā.

### Pacienta sagatavošana

Pacientam pirms izmeklējuma sākuma jābūt labi hidratētam, un viņš jāaicina iztukšot urīnpūsli pirms izmeklējuma, lai samazinātu urīnpūšļa aktivitāti, kā arī pēc iespējas biežāk pirmajās stundās pēc izmeklējuma, lai samazinātu starojuma iedarbību.

Var ievadīt diurētisku līdzekli ar paredzamu iedarbību uzņemšanas periodā, lai uzlabotu piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) PET/CT interpretāciju, jo tas samazina aktivitātes deponēšanos urīnvados un urīnpūslī.

### Pēc procedūras

Pirmās 12 stundas pēc injekcijas jāierobežo cieša saskare ar zīdaiņiem un grūtniecēm.

### Piflufolostata ( $^{18}\text{F}$ ) attēlu interpretācija

Ieteicamā PET attēlu interpretācijas metode, izmantojot piflufolastātu ( $^{18}\text{F}$ ) PET/CT, ir vizuālā interpretācija.

Bojājumi jāuzskata par aizdomīgiem, ja uzņemšana ir lielāka nekā fizioloģiskā uzņemšana šajos audos vai lielāka nekā blakus esošais fons, ja fizioloģiskā uzņemšana nav paredzama.

Piflufolastāts ( $^{18}\text{F}$ ) uzkrājas normālos audos, kur PSMA blīvums ir augsts, tostarp asaru dziedzeros, siekalu dziedzeros, aknās, liesā un nierēs. Normālos orgānos piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) uzņemšana ievērojami variē, tomēr audzēja sloga ietekme uz normālu uzņemšanu ir minimāla un maz ticams, ka tā būs klīniski nozīmīga. PSMA ekspresiju galvenokārt var konstatēt prostatas vēža gadījumā, bet to var novērot arī citiem audzējiem (piemēram, nieru šūnu karcinoma, hepatokarcinoma, krūts vēzis, plaušu vēzis un citi ļaundabīgi audzēji) vai neļaudabīgos stāvokļos (piemēram, hemangioma, gangliji, jo tie var atdarināt limfmezglus, labdabīga kaulu slimība, piemēram, Pedžeta slimība, vai plaušu sarkoidoze/granulomatoze).

Attēli jāinterpretē tikai vērtētājiem, kuri ir apmācīti piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) PET attēlu interpretēšanā.

Ieteicams veikt klīnisko korelāciju, kas var ietvert iespējamās prostatas vēža vietas histopatoloģisko novērtējumu. Negatīvs attēls neizslēdz prostatas vēža klātbūtni, bet pozitīvs attēls neapstiprina prostatas vēža klātbūtni.

Piflufolastāts ( $^{18}\text{F}$ ) nebija pētīts attālu metastāžu noteikšanai primārajā stadijā.

Piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) veiktspēju pacientu ar bioķīmiskiem prostatas vēža recidīva pierādījumiem attēlveidošanā, varētu ietekmēt PSA līmenis serumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) efektivitāti metastātisku iegurņa limfmezglu attēlveidošanai pirms sākotnējās galīgās terapijas varētu ietekmēt tādi riska faktori kā Glīsona indekss.

Mazas limfmezglu metastāzes, kuru PET telpiskā izšķirtspēja ir zemāka (= 5 mm), ar piflufolastātu ( $^{18}\text{F}$ ) PET/CT var nepamanīt.

Līdz šim nav datu par iznākumu, kas pamatotu pacientu turpmāku ārstēšanu, pamatojoties uz PSMA-PET primārajā stadijā. Tādēļ ārstēšanu nedrīkst mainīt, pamatojoties tikai uz piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) PET/CT rezultātiem.

#### Īpaši brīdinājumi

Šīs zāles satur līdz 3,5 mg nātrija katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 0,2% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajam.

Šīs zāles satur līdz 900 mg alkohola (etilspirta) katrā lietošanas reizē, kas ir līdzvērtīgi 90 mg/ml. Šo zāļu daudzums 10 ml ir līdzvērtīgs mazāk kā 23 ml alus vai 11 ml vīna.

Nelielais alkohola daudzums šajās zālēs neizraisa ievērojamu ietekmi.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Androgēnu deprivācijas terapija (ADT) un citas terapijas, kas vērstas uz androgēnu ceļu, piemēram, androgēnu receptoru antagonisti, var izraisīt piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) uzņemšanas izmaiņas prostatas vēža gadījumā. Šo terapiju ietekme uz piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) PET veiktspēju nav noskaidrota.

Hroniska ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem visdrīzāk neietekmē piflufolastāta ( $^{18}\text{F}$ ) attēlu interpretāciju.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Piflufolastāts ( $^{18}\text{F}$ ) nav paredzēts lietošanai sievietēm.

##### Barošana ar krūti

Piflufolastāts ( $^{18}\text{F}$ ) nav paredzēts lietošanai sievietēm.

##### Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par auglību.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pylclari neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Kopējais drošuma profils ir balstīts uz datiem, kas iegūti no tā lietošanas 797 pacientiem no trijiem klīniskajiem pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem. Klīniskajos pētījumos katrs pacients saņēma vienreizēju ievadīšanu ar vidējo ievadīto aktivitāti 330 MBq.

Klīniskās izstrādes laikā ir ziņots par blakusparādībām, un tās ir uzskaitītas zemāk atbilstoši MedDRA ķermeņa sistēmas orgānu klasēm.

##### Tabulā norādīto blakusparādību saraksts

Blakusparādību biežums ir noteikts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

##### 1. tabula. Ar piflufolostātu(<sup>18</sup>F) novērotas blakusparādības

MedDRA ķermeņa sistēmas orgānu klase	Blakusparādības	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Dehidratācija	Retāk
Psihiskie traucējumi	Dezorientācija	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Ģibonis	Nav zināms*
	Disgeizija	Bieži
	Galvassāpes	
	Reibonis	Retāk
	Hiperestēzija	
Migrēna		
Acu bojājumi	Redzes lauka defekts	Retāk
Ausu un labirinta bojājumi	Reibonis	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Nav zināms*
	Vemšana	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Sausa āda	Retāk
	Izsitumi	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Retāk
	Muskuļu vājums	
	Sāpes ekstremitātē	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Dizūrija	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Retāk
	Diskomforts krūtīs	Retāk
	Izsitumi lietošanas vietā	
	Patoloģiska sajūta	
Sāpes injekcijas vietā		

\*Blakusparādības, kas izriet no spontāniem ziņojumiem ar biežumu "nav zināms".

##### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kopumā tika ziņots par 108 nevēlamiem notikumiem, kas radušies ārstēšanas laikā (*treatment emergent adverse events*, TEAE) 69 (8,6%) pacientiem, no kuriem visbiežāk sastopamie bija galvassāpes (1,4%), disgeizija (1,0%) un nogurums (0,5%). Tika ziņots par trijiem būtiskiem ar zālēm saistītām nevēlamiem notikumiem (paaugstināta jutība, galvassāpes un parestēzija), kurus visus novēroja viens pacients, un tikai paaugstināta jutība tika novērtēta kā ar zālēm saistīts notikums šim

pacientam, kuram anamnēzē bija nozīmīgas alerģiskas reakcijas. Visi trīs būtiskie ar zālēm saistītie nevēlamie notikumi tika novērsti.

Jonizējošā starojuma iedarbība ir saistīta ar vēža indukciju un iedzimtu defektu attīstības iespējamību..

Tā kā efektīvā deva ir 4,2 mSv, ievadot maksimālo ieteicamo daudzumu 360 MBq pacientam, kura ķermeņa masa ir 70 kg, ir sagaidāms, ka šīs nevēlamās blakusparādības radīsies ar mazu varbūtību.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Maksimālais piflufolastāta (<sup>18</sup>F) injekcijas daudzums, ko var droši ievadīt cilvēkiem, nav noteikts.

Radiācijas pārdozēšanas gadījumā pacientam absorbētā deva ir jāsamazina, ja iespējams, palielinot radionuklīda izvadīšanu no organisma ar piespiedu diurēzi un biežu urīnpūšļa iztukšošanu. Varētu būt noderīgi novērtēt piemēroto efektīvo devu.

## **5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Diagnostiskie radiofarmaceutiskie līdzekļi, citi diagnostiskie radiofarmaceutiskie līdzekļi audzēja noteikšanai, ATKĶ kods: V09IX16.

#### Darbības mehānisms

Prostata specifiskais membrānas antigēns (PSMA) ir transmembrānas glikoproteīns, kas galvenokārt ir ekspressēts normālā cilvēka prostata epitēlijā ļoti zemā līmenī, bet to var pastiprināti ekspressēt ļaundabīgi audi, īpaši prostata vēža šūnas, tostarp metastātiskas slimības gadījumā. Fluors (<sup>18</sup>F) ir β+ izstarojošs radionuklīds, kas ļauj veikt pozitronu emisijas tomogrāfiju. Piflufolastāts (<sup>18</sup>F) ir ļoti selektīvs otrās paaudzes ar fluoru-18 iezīmēts mazmolekulārs PSMA inhibitors. Pamatojoties uz signālu intensitāti, PET attēli, kas iegūti, izmantojot piflufolastātu (<sup>18</sup>F), norāda uz PSMA ekspresijas klātbūtni audos.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Diagnostikas izmeklējumos izmantotajās ķīmiskajās koncentrācijās šīm zālēm nav nekādas farmakodinamiskas aktivitātes.

#### Klīniskā efektivitāte

Piflufolastāta (<sup>18</sup>F) drošums un efektivitāte tika novērtēta trīs perspektīvos, atklātos, daudzcentru klīniskajos pētījumos vīriešiem ar prostata vēzi: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) un PYTHON (EudraCT numurs 2020-000121-37).

OSPREY A kohortā tika iekļauti 268 vīrieši ar biopsijā pierādītu augsta riska prostata vēzi, kuri tika uzskatīti par kandidātiem radikālai prostatektomijai un iegurņa limfmezglu disekcijai. Katram pacientam tika veikta viena piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT no augšstilba vidus līdz galvaskausa virsotnei. Trīs centrālie neatkarīgie vērtētāji, kuri bija maskēti attiecībā uz visu klīnisko informāciju, interpretēja katru PET skenējumu, lai noteiktu patoloģisku uzņemšanu iegurņa limfmezglos vairākos apakšreģionos, tostarp kopējos gūžas limfmezglos. Kombinētie primārie mērķa kritēriji bija

piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT specifiskums un jutīgums pret iegurņa limfmezglu histopatoloģiju. Sekundārie mērķa kritēriji bija piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT pozitīvā prognozējošā vērtība (PPV) un negatīvā prognozējošā vērtība (NPV), lai prognozētu prostatas vēža klātbūtni vai neesamību prostatas dziedzerī un limfmezglos A grupā.

Kopumā 252 pacientiem (94%) tika veikta prostatektomija un iegurņa limfmezglu disekcija, un viņiem bija pietiekami histopatoloģiskie dati iegurņa limfmezglu novērtēšanai. Ķirurģiskie paraugi tika iedalīti trijos reģionos: kreisajā hemipelvis, labajā hemipelvis un citos. Katram pacientam piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT rezultāti un histopatoloģijas rezultāti, kas iegūti no izdalītajiem iegurņa limfmezgļiem, tika salīdzināti pēc ķirurģiskā reģiona. PET/CT rezultāti vietās, kas netika izdalītas, tika izslēgti no analīzes. 252 novērtējamo pacientu vidējais vecums bija 64 gadi (diapazons no 46 līdz 84 gadiem). Vidējais PSA līmenis serumā bija 9,3 ng/ml. Kopējais Glīsona vērtējums 19% pacientu bija 7, 46% - 8 un 34% - 9 punkti, bet pārējiem pacientiem Glīsona vērtējums bija 6 vai 10 punkti.

Iepriekš noteiktie sliekšņi primārajiem mērķa kritērijiem bija 40% jutīgumam un 80% specifiskumam. Jutīgums nesasniedza statistisko nozīmīgumu vismaz 2 no 3 neatkarīgiem attēlveidošanas vērtētājiem, tāpēc tas tika uzskatīts par neveiksmīgu pētījumu.

2. tabulā ir parādīta piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT veikspēja atbilstoši vērtētājam, izmantojot iegurņa limfmezglu histopatoloģiju kā patiesības standartu, pacienta līmenī ar reģionu atbilstību (viens patiesi pozitīvs reģions nosaka patiesi pozitīvu pacientu). Aptuveni 24% novērtējamo pacientu bija iegurņa limfmezglu metastāzes, pamatojoties uz histopatoloģisko izmeklēšanu (95% ticamības intervāls: 19%, 29%).

**2. tabula. Piflufolastāta (<sup>18</sup>F) veikspējas novērtējums PET/CT iegurņa limfmezglu metastāžu noteikšanai OSPREY A kohortā (n=252), izmantojot pacientu līmeņa un atbilstošā reģiona analīzi.**

	Vērtētājs 1	Vērtētājs 2	Vērtētājs 3
<b>Patiesi pozitīvs</b>	23	17	23
<b>Viltus pozitīvs</b>	7	4	9
<b>Viltus negatīvs</b>	36	43	37
<b>Patiesi negatīvs</b>	186	188	183
<b>Jutīgums, % (95% TI)</b>	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
<b>Specifiskums, % (95% TI)</b>	96 (94;99)	98 (95;99)	95 (92;98)
<b>PPV, % (95% TI)</b>	77 (62;92)	81 (59;93)	72 (56;87)
<b>NPV, % (95% TI)</b>	84 (79;89)	81 (76;86)	83 (78;88)

Saisinājumi: TI = ticamības intervāls, PPV = pozitīvā prognozējošā vērtība, NPV = negatīvā prognozējošā vērtība

Attiecībā uz primāro noteikšanu (OSPREY A kohorta) tika sasniegta augsta vērtētāju vienošanās par iegurņa limfmezglu metastāzēm (92,5%) ar Fleisa kapa statistiku 0,78 (95% TI: 0,71; 0,85).

Izpētes analīzēs bija vērojamas skaitliskas tendences uz patiesākiem pozitīviem rezultātiem pacientiem ar kopējo Glīsona punktu skaitu 8 vai augstāku un pacientiem ar audzēja stadiju T2c vai augstāku, salīdzinot ar pacientiem ar zemāku Glīsona punktu skaitu vai audzēja stadiju.

Piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT diagnostiskās veikspējas salīdzinājums ar sākotnējo konvencionālo attēlveidošanu (*conventional imaging*, CI) pacientiem ar augsta riska prostatas vēzi no Osprey A kohortas tika veikts kā *post-hoc* pētījums. Piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT uzrādīja 3 reizes augstāku PPV nekā konvencionālajā attēlveidošanā (attiecīgi - mediāna 86,7% salīdzinājumā ar 28,3%), neskatoties uz līdzīgu jutību (mediāna 40,3% piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT un 42,6% konvencionālajā attēlveidošanā). Piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT vidējā specifika bija attiecīgi 97,9% un 65,1% CI un vidējais NPV 83,2% salīdzinājumā ar 78,8%.

CONDOR pētījumā tika iekļauti 208 pacienti ar bioķīmiskiem pierādījumiem par recidivējošu prostatas vēzi pēc sākotnējās ārstēšanas (radikāla prostatektomija 85% pacientu). Vidējais PSA līmenis serumā bija 0,82 ng/ml. Visiem iesaistītajiem pacientiem 60 dienu laikā pirms piflufolastāta

(<sup>18</sup>F) saņemšanas bija negatīvs vai neskaidrs konvencionālais prostatas vēža attēlveidošanas novērtējums (lielākajai daļai pacientu CT vai MRI). Visiem pacientiem tika veikta neobligāta viena PET/CT no augšstilba vidus līdz galvaskausa virsotnei ar apakšējo ekstremitāšu izvēles attēlveidošanu. Trīs neatkarīgi centrālie vērtētāji, kuriem bija maskēta pieeja visai klīniskajai informācijai, novērtēja katru PET/CT skenējumu, lai noteiktu pozitīvo bojājumu esamību un to atrašanās vietu. Katra bojājuma atrašanās vieta tika iedalīta 5 reģionos (prostatas / prostatas pamatne, iegurņa limfmezgli, citi limfmezgli, mīkstie audi, kauli). Primārais mērķa kritērijs bija pareizas lokalizācijas rādītājs (*correct localisation rate, CLR*) pacientu līmenī, ko definēja kā to pacientu procentuālo daļu, kuriem bija viena pret vienu atbilstība starp vismaz vienu ar piflufolastātu (<sup>18</sup>F) PET/CT attēlveidošanu identificētā bojājuma lokalizāciju un salikto patiesības standartu. Ja 95% TI apakšējā robeža bija >0,2 (CLR 20%) vismaz 2 no 3 neatkarīgiem attēlveidošanas pārbaudītājiem, tad primārā mērķa kritērija analīze ir uzskatāma par veiksmīgu. Sekundārais mērķa kritērijs bija ietekme uz pacienta ārstēšanu (*impact on patient management, IMP*), ko definēja kā to pacientu procentuālo daļu, kuriem piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT dēļ mainījās plānotie prostatas vēža ārstēšanas plāni, ko nosaka, salīdzinot plānotās ārstēšanas anketas, kas aizpildītas pirms un pēc piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT attēlveidošanas rezultātiem.

Atkarībā no vērtētāja, kopumā no 123 līdz 137 pacientiem (59% līdz 66%) vismaz viens bojājums tika identificēts kā piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET pozitīvs (3. tabula). Reģions, kurā visbiežāk tika novēroti PET pozitīvi atradumi, bija iegurņa limfmezgli (40-42% no visiem PET pozitīvajiem reģioniem), bet vismazāk izplatītais reģions bija mīkstie audi (6-7%).

Atkarībā no vērtētāja, no 99 līdz 104 pacientiem ar piflufolastātu (<sup>18</sup>F) PET pozitīvu reģionu bija ar atrašanās vietu saskaņota salikta atsauces standarta informācija, kas sastāvēja no histopatoloģijas, attēlveidošanas (CT, MR, ultraskaņas, fluciklovīna (<sup>18</sup>F) PET, holīna PET vai kaulu skenēšanas), kas iegūta 60 dienu laikā pēc PET/CT skenēšanas, vai PSA līmeņa serumā atbildes reakcijas uz mērķa radioterapiju. 3. tabulā parādīti pacienta līmeņa piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT lasītāja veikspējas rezultāti, tostarp atrašanās vietai atbilstoša pozitīvā paredzamā vērtība, kas pazīstama arī kā pareizā lokalizācijas pakāpe (*Correct Localization Rate, CLR*). Pacients tika uzskatīts par patiesi pozitīvu, ja viņam bija pozitīva vismaz viena atbilstoša vieta gan piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT, gan saliktajā atsauces standartā.

### 3. tabula. Piflufolastāta (<sup>18</sup>F) veikspēja pacienta līmenī PET/CT CONDOR (n=208)

	Vērtētājs 1	Vērtētājs 2	Vērtētājs 3
<b>PET negatīvs</b>	71	84	85
<b>PET pozitīvs</b>	137	124	123
<b>Patiesi pozitīvs</b>	89	87	84
<b>Viltus pozitīvs</b>	15	13	15
<b>Novērtējams (PET pozitīvs bez atsauces standarta)</b>	33	24	24
<b>CLR % (95% TI)</b>	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Saīsinājumi: CLR (*location-matched positive predictive value*) = atrašanās vietai atbilstoša pozitīva paredzamā vērtība, TI = ticamības intervāls

4. tabulā parādīti pacienta līmeņa piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT rezultāti no vairuma nolasījumu, kas stratificēti atbilstoši PSA līmenim serumā. Procentuāli PET pozitīvais rezultāts tika aprēķināts kā to pacientu īpatsvars, kuriem bija pozitīva PET/CT no visiem skenētajiem pacientiem. Iespējamība, ka pacientam būs vismaz viens piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET pozitīvs bojājums, parasti palielinājās līdz ar augstāku PSA līmeni serumā.

**4. tabula. Piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET rezultāti un PET pozitivitātes procents\* pacientu līmenī, kas stratificēti atbilstoši PSA līmenim serumā CONDOR pētījumā, izmantojot trīs vērtētāju vairākuma rezultātu (n=199)\*\***

PSA (ng/ml)	PET pozitīvie pacienti				PET negatīvie pacienti	PET pozitivitātes procents (95% TI)*
	Kopā	TP	FP	Nenovērtējams (bez atsaucē standarta)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 un <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 un <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
<b>Kopā</b>	120	88	13	19	79	60 (54;67)

\* PET pozitivitātes procents = PET pozitīvie pacienti/kopējais skenēto pacientu skaits. PET pozitīvie pacienti ietver patiesi pozitīvus un viltus pozitīvus pacientus, kā arī tos, kuriem nebija informācijas par atsaucē standartu.

\*\* Seši pacienti tika izslēgti no šīs tabulas, jo trūka sākotnējā PSA līmeņa, un trīs pacienti tika izslēgti no šīs tabulas, jo nebija vairākuma rezultātu starp trijiem vērtētājiem.

Sāsinājumi: TP (*true positive*) = patiesi pozitīvs, FP (*false positive*) = viltus pozitīvs, TI = ticamības intervāls

No 207 pacientiem, kuriem ārstējošie ārsti pirms un pēc PSMA attēlveidošanas aizpildīja medicīniskās ārstēšanas anketas, 64% (131/207) pacientu pēc piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT tika mainīta paredzētā ārstēšana. No pacientiem, kuriem tika mainīts klīniskais plāns, 79% (103/131) pacientu klīnisko plānu mainīja pozitīvi PSMA PET/CT rezultāti, bet 21% (28/131) pacientu klīnisko plānu mainīja negatīvi skenēšanas rezultāti. Visbiežākās izmaiņas bija no glābjošas lokālas terapijas uz sistēmisku terapiju (58 pacientiem), no novērošanas uz jebkuras terapijas uzsākšanu (49 pacientiem), no neārstējošas sistēmiskas terapijas uz glābjošu lokālu terapiju (43 pacientiem) un no plānotās ārstēšanas uz novērošanu (bez ārstēšanas) (9 pacientiem).

PYTHON bija randomizēts, atklāts, divu terapiju krusteniskais pētījums. Tajā tika iekļauti 217 vīrieši ar prostatas vēža pirmo bioķīmisko recidīvu, kuriem tika veikta definitīvā terapija (radikālā prostatektomija (RP) ± paplašināta limfmezglu disekcija (eLND, *extended lymph node dissection*) 73,2% pacientu, EBRT vai brahiterapija 26,8% pacientu). Primārais mērķa kritērijs bija atklāšanas rādītājs (DR, *detection rate*), ko definēja kā to pacientu skaitu, kurus neatkarīgie vērtētāji no kopējā novērtēto pacientu skaita (piflufolastātam (<sup>18</sup>F) PET/CT un fluorholīnam (<sup>18</sup>F) PET/CT) pacientu līmenī definēja kā pozitīvus. Iepriekš tika noteikta būtiska 12% atklāšanas rādītāja atšķirība par labu piflufolastātam (<sup>18</sup>F) salīdzinājumā ar fluorholīnu (<sup>18</sup>F). Sekundārie mērķa kritēriji bija jutīgums (attiecība starp to pacientu skaitu, kurus neatkarīgie vērtētāji atzina par pozitīviem attiecībā uz konkrēto reģionu, un to pacientu kopējo skaitu, kurus patiesības panelis atzina par pozitīviem attiecībā uz konkrēto reģionu), atbilstība (attiecība starp to reģionu skaitu, kurus gan piflufolastāts (<sup>18</sup>F) PET/CT, gan fluorholīns (<sup>18</sup>F) PET/CT noteica kā pozitīvus, un to reģionu skaitu, kurus gan piflufolastāts (<sup>18</sup>F) PET/CT, gan fluorholīns (<sup>18</sup>F) PET/CT noteica kā negatīvus, un kopējo novērtēto reģionu skaitu) un ietekme uz pacientu pārvaldību.

Divi simti vienam pacientam veica vienu piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT un vienu fluorholīna (<sup>18</sup>F) PET/CT no augšstilba vidus līdz galvaskausa virsotnei nejaušā secībā. Trīs neatkarīgi centrālie vērtētāji, kuriem bija maskēta pieeja visai klīniskajai informācijai, novērtēja katru piflufolastāta (<sup>18</sup>F) un katru fluorholīna (<sup>18</sup>F) PET/CT, lai noteiktu pozitīva bojājuma esamību un lokalizāciju. Katra bojājuma atrašanās vieta tika iedalīta 5 reģionos (prostata/prostatas pamatne, iegurnā limfmezgli, citi limfmezgli, kauli, mīkstie audi). Atkārtošanos atklāja maskētie vērtēšanas eksperti, attiecīgi 119 (60,4%) un 82 (41,0%) pacientiem ar piflufolastāta (<sup>18</sup>F) un fluorholīna (<sup>18</sup>F) PET/CT. Sīkāka informācija par vispārējo neatkarīgo vērtētāju interpretāciju pēc PSA līmeņa ir sniegta 5. Tabulā.

**5. tabula. PET/CT atklāšanas rādītājs vienam pacientam atkarībā no PSA līmeņa PYTHON pētījumā (N=201)**

PSA (ng/ml) līmenis pirmās injekcijas laikā	piflufolastāts ( <sup>18</sup> F)	fluorholīns ( <sup>18</sup> 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%)

Jutīgums pacientu līmenī tika novērtēta 37 pacientiem ar patiesības standartu, un tā ir ietverta 6. Tabulā. Katra pacienta jutība pret (<sup>18</sup>F)-piflufolostātu bija ievērojami augstāka nekā pret (<sup>18</sup>F)-fluorholīnu (p<0,0001).

**6. tabula. Jutīgums pacientu līmenī (n=37)**

PET/CT	piflufolastāts ( <sup>18</sup> F)	fluoroholīns ( <sup>18</sup> F)
Jutīgums (95% TI)	58,3% (95% TI 51,5;64,9)	40,6% (95% TI 34,1;47,5)

Atbilstības līmenis starp (<sup>18</sup>F)-piflufolastāta PET/CT un (<sup>18</sup>F)-fluorholīna PET/CT saskaņā ar centrālo maskēto vērtētāju datiem katrā reģionā bija ievērojami augsts visos interesējošajos reģionos, proti, prostatas pamatne: 87,3% (81,9; 91,3), iegurņa limfmezgli: 73,9% (67,3; 79,5), limfmezgli ārpus iegurņa: 86,5% (81,0; 90,6), kauli: 86,9% (81,5; 91,0), un citi orgāni: 92,0% (87,3; 95,1).

Attiecībā uz recidīva lokalizāciju centrālie vērtētāji panāca 84,2% vienbalsību ar Fleisa kapa statistiku 0,58 (95% TI: 0,47; 0,70) attiecībā uz visiem biopsijas attēliem OSPREY B Kohort. CONDOR pētījumā centrālajiem vērtētājiem bija 76% vienbalsība pozitīvu vai negatīvu piflufolastāta (<sup>18</sup>F) PET/CT skenējumu interpretācijā ar Fleisa kapa statistiku 0,65 (95% TI: 0,58; 0,73), bet atbilstība starp katru centrālo un vietējo vērtētāju svārstījās no 83% līdz 84%. Pētījumā PYTHON lasītāju vienbalsība bija 67,8%, un atbilstošā Fleisa kapa bija 0,55 (95% TI: 0,47; 0,63).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pylclari pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās prostatas vēža diagnostikā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Izkliede

Līmenis asinīs samazinās divfāzu veidā. Izkliedes pusperiods ir 0,17 ± 0,04 stundas, bet eliminācijas pusperiods - 3,47 ± 0,49 stundas.

Uzņemšana orgānos

60 minūšu laikā pēc intravenozas ievadīšanas piflufolastāts (<sup>18</sup>F) fizioloģiski uzkrājas nierēs (16,5% no ievadītās aktivitātes), aknās (9,3%) un plaušās (2,9%). Lielākā daļa no atlikušajiem 70% aktivitātes 60 minūšu laikā ir saistīta ar pārējo ķermeņa fona reģionu.



Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Par uzglabāšanas nosacījumiem pēc zāļu pirmās atvilkšanas skatīt 6.3. apakšpunktu.

Radiofarmaceutisko līdzekļu uzglabāšanai jāatbilst valsts noteikumiem par radioaktīvajiem materiāliem.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

15 ml I klases stikla flakons, kas noslēgts ar hlorbutila aizbāzni un alumīnija blīvējumu.

Iepakojuma lielums: vienā daudzdevu flakonā ir 0,5 mL līdz 10 mL šķīduma, kas atbilst:

- 500 līdz 10 000 MBq Pylclari 1 000 MBq/ml kalibrēšanas laikā
- 750 līdz 15 000 MBq Pylclari 1 500 MBq/mL kalibrēšanas laikā

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

### Vispārējs brīdinājums

Radiofarmaceutiskie līdzekļi ir jāsaņem, jālieto un jāievada tikai pilnvarotām personām atbilstošos klīniskajos apstākļos. To saņemšanu, uzglabāšanu, izmantošanu, pārvietošanu regulē normatīvie akti un/vai atbilstošas licences, ko izsniegusi kompetentā iestāde.

Radiofarmaceutiskie līdzekļi jāgatavo tā, lai tie atbilstu gan radiācijas drošības, gan farmaceutiskās kvalitātes prasībām. Jāievēro atbilstoši aseptiski piesardzības pasākumi.

### Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai ievadīšanas

Šīs zāles ievada caur intravenozu elastīgu katetru. Lai izvairītos no lokālās ekstravazācijas radītā apstarpējuma, kā arī no attēlu artefaktiem, ievadīšanai jābūt stingri intravenozai.

Bolus ievadīšanai sekos 5-10 ml izskalojums ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu pilnīgu devas piegādi.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 12. apakšpunktā.

Ja jebkurā šo zāļu pagatavošanas brīdī tiek apdraudēta flakona integritāte, to nedrīkst lietot.

Ievadīšanas procedūras jāveic tā, lai līdz minimumam samazinātu zāļu piesārņojuma un operatoru apstarpējuma risku. Pienācīga ekranēšana ir obligāta.

Radiofarmaceutisko līdzekļu lietošana saistīta ar risku citām personām, ko rada radiācijas izstarošana vai piesārņojums no urīna, atvemtajām masām utt. Tāpēc jāveic piesardzības pasākumi aizsardzībai pret radiāciju saskaņā ar valsts normatīvajiem aktiem.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

CURIUM PET FRANCE

3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne

63 360 Saint-Beauzire - Francija

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

## 11. DOZIMETRIJA

Turpmāk uzskaitītie dati iegūti sponsorētos klīniskos pētījumos.

### Pieņēmumi

Fluors ( $^{18}\text{F}$ ) sadalās līdz stabilajam skābeklim ( $^{18}\text{O}$ ) ar pussabrukšanu 110 minūtes, emitējot pozitronisko starojumu ar maksimālo enerģiju 634 keV, kam seko 511 keV fotonu anihilācijas starojums.

Piflufolastāts ( $^{18}\text{F}$ ) asinīs uzrāda bi-eksponenciālu uzvedību ar  $0,17 \pm 0,044$  stundas ilgu izplatīšanās pusperiodu un  $3,47 \pm 0,49$  stundas ilgu eliminācijas pusperiodu. 60 minūšu laikā pēc intravenozas ievadīšanas tas izplatās nierēs (16,5% no ievadītās aktivitātes), aknās (9,3%) un plaušās (2,9%).

### Metodoloģija

Laika integrētā aktivitāte pamataudos tika iegūta no gareniskās attēlveidošanas datiem. Kontūras vai interesējošie apjomi (*volumes of interest*, VOI) parasti zīmēti ap dažādu aktivitāti saturošiem orgāniem, kas identificēti katrā attēlā katrā laika punktā. S vērtība iegūta, izmantojot Monte Karlo simulāciju.

Absorbētās devas aprēķināja ar OLINDA/EXM programmatūru (2005). Iegūto efektīvo devu aprēķināja saskaņā ar ICRP 60.

ORGĀNS	ABSORBĒTĀ DEVA UZ IEVADĪTO DAUDZUMU (mGy/MBq)
Virsnieru dziedzeri	0,0131
Kaulu virsmas	0,0099
Smadzenes	0,0021
Krūtis	0,0058
Žultspūšļa siena	0,0141
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa siena	0,0092
Tievās zarnas siena	0,0089
Augšējā resnās zarnas siena	0,0091
Apakšējā resnās zarnas siena	0,0073
Sirds siena	0,0171
Nieres	0,123
Aknas	0,037
Plaušas	0,0102
Muskuļi	0,0069
Aizkuņģa dziedzeris	0,0124
Sarkanās kaulu smadzenes	0,0071
Āda	0,0052
Liesa	0,0271
Sēklinieki	0,0059
Aizkrūts dziedzeris	0,007
Vairogdziedzeris	0,0062
Urīnpūšļa siena	0,0072
<b>Efektīvā deva (mSv/MBq)</b>	<b>0,0116</b>

Efektīvā deva pēc maksimālās ieteicamās aktivitātes 360 MBq ievades pieaugušam cilvēkam, kurš sver 70 kg, ir aptuveni 4,2 mSv.

Ievadot 360 MBq aktivitāti, tipiskās starojuma devas kritiskajiem orgāniem (nierēm, aknām un liesai) ir attiecīgi 44,3 mGy, 13,3 mGy un 9,8 mGy.

## 12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

### Sagatavošanas metode

Šīs lietošanai gatavās zāles var atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Atbilstoša tilpuma izvilkšanu veic aseptiskos apstākļos. Flakonu nedrīkst atvērt. Pēc aizbāžņa dezinfekcijas šķīdumu caur aizbāžni izvelk ar vienai devai paredzētu šļirci, kas aprīkota ar piemērotu aizsargekrānu un vienreizlietojamu sterilu adatu, vai izmantojot atļautu automatizētu un kvalificētu lietošanas sistēmu.

Ja flakons ir bojāts, zāles nedrīkst lietot.

Šīs zāles drīkst lietot tikai tad, ja injekcijas tilpums ir lielāks par 0,2 ml. Ja injekcijas tilpums ir no 0,2 līdz 1 ml, jāizmanto tikai atbilstoša izmēra (1 ml) šļirces.

### Kvalitātes kontrole

Pirms lietošanas jāpārbauda iepakojums un šķīduma aktivitāte jāmēra ar aktivimetru.

Pirms lietošanas šķīdums ir vizuāli jāpārbauda. Jāizmanto tikai dzidrs šķīdums bez redzamām daļiņām.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>