

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pylclari 1 000 MBq/mL soluzzjoni għall-injezzjoni  
Pylclari 1 500 MBq/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Pylclari 1 000 MBq/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull mL ta' soluzzjoni fih 1 000 MBq ta' piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) fid-data u l-hin tal-kalibrazzjoni.

L-attività totali għal kull kunjett tvarja minn 500 MBq sa 10 000 MBq fid-data u l-hin tal-kalibrazzjoni.

Pylclari 1 500 MBq/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull mL ta' soluzzjoni fih 1 500 MBq ta' piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) fid-data u l-hin tal-kalibrazzjoni.

L-attività totali għal kull kunjett tvarja minn 750 MBq sa 15 000 MBq fid-data u l-hin tal-kalibrazzjoni.

Fluorine ( $^{18}\text{F}$ ) jiddizintegra għal ossiġenu stabbli ( $^{18}\text{O}$ ) b'*half-life* ta' 110 minuti billi jemetti radjazzjoni pozitronika ta' enerġija massima ta' 634 keV, segwita minn radjazzjonijiet ta' qerda fotonika ta' 511 keV.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni fih massimu ta' 3.5 mg ta' sodium u 90 mg ta' etanol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara, mingħajr kulur b'pH li jvarja minn 4.5 sa 7.5.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu dijanjostiku biss.

Pylclari huwa indikat għall-identifikazzjoni ta' leżjonijiet pozittivi għall-antigen tal-membrana speċifiku għall-prostata (PSMA, prostate-specific membrane antigen) b'tomografija b'emissjoni ta' pozitroni (PET, positron emission tomography) f'adulti b'kanċer tal-prostata (PCa, prostate cancer) fl-ambjenti kliniċi li ġejjin:

- Stadji primarji ta' pazjenti b'PCa b'riskju għoli qabel terapija kurattiva primarja,

- Sabiex tiġi lokalizzata r-rikorrenza ta' PCa f'pazjenti b'rikorrenza suspettata bbażat fuq zieda fil-livelli tal-antigen speċifiku għall-prostata (PSA, prostate-specific antigen) fis-seru wara trattament primarju bl-intenzjoni li jiġu kkurati.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Dan il-prodott medikinali huwa għall-użu f'faċilitajiet tal-medicina nukleari deżinjati biss u għandu jiġi mmaniġġjat biss minn persunal awtorizzat.

### Požoloġija

L-attività medja rakkomandata ta' (<sup>18</sup>F) piflufolastat hija ta' 4 MBq/kg ta' piż tal-ġisem u tista' tvarja minn 3 sa 5 MBq/kg ta' piż tal-ġisem skont it-tagħmir tal-PET u l-mod ta' akkwist użat. L-attività minima ma għandhiex tkun inqas minn 190 MBq u l-attività massima ma għandhiex tkun aktar minn 360 MBq.

### *Indeboliment tal-kliewi / Indeboliment tal-fwied*

Piflufolastat (<sup>18</sup>F) ġie studjat biss f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi. Kunsiderazzjoni b'attenzjoni tal-attività li trid tinghata hija meħtieġa billi hemm il-possibbiltà ta' zieda fl-esponiment għar-radjazzjoni f'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi.

Piflufolastat (<sup>18</sup>F) ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' piflufolastat (<sup>18</sup>F) fil-popolazzjoni pedjatrika.

### Metodu ta' kif għandu jinghata

Dan jinghata permezz ta' injezzjoni waħda ġol-vini.

Pylclari jiġi ppreżentat f'kunjett b'dożi multipli. Il-volum minimu huwa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni f'kull kunjett.

Il-volum tas-soluzzjoni li jrid jinghata jista' jvarja minn 0.2 mL sa 10 mL.

### *Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott medikinali jew qabel tagħti l-prodott medikinali*

Għall-istruzzjonijiet għal qabel l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott medikinali qabel jinghata, ara sezzjoni 12.

### Akkwist ta' immaġni

Huwa rakkomandat li tippożizzjona l-pazjenti mimdud b'idejh fuq rasu. CT scan b'doża baxxa mhux imtejba b'agent ta' kuntrast titwettaq mill-vertiċi tal-kranju sa nofs il-koxxa għall-korrezzjoni tal-attenwazzjoni u l-korrelazzjoni anatomika. L-akkwist ta' PET jitwettaq minn nofs il-koxxa sal-vertiċi tal-kranju, u jibda 90 sa 120 minuta wara l-injezzjoni tal-agent tar-rintraċċar. Dan għandu jinkludi l-estremitàjiet t'isfel jekk ikun hemm marda magħrufa jew suspettata. L-akkwist tal-immaġni jdum minn 12 sa 40 minuta skont it-tip ta' kameras tal-PET, in-numru ta' pożizzjonijiet fuq is-sodda (tipikament 6 sa 8) u l-ħin tal-akkwist għal kull pożizzjoni fuq is-sodda (tipikament 2 minuti sa 5 minuti). Jekk l-akkwist iwassal għal sejbiet indeterminati, u sakemm tibqa' attività suffiċjenti għal statistika tal-għadd adegwata, jistgħu jitwettqu wkoll akkwisti tardivi, u b'hekk titnaqqas l-attività fl-isfond.

Għat-thejjija tal-pazjent, ara sezzjoni 4.4.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Il-potenzjal għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jew anafilattiċi

Jekk isehhu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jew anafilattiċi, l-għoti tal-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf minnufih u jinbeda trattament ġol-vini, jekk dan ikun meħtieġ. Sabiex tkun tista' tittiehed azzjoni minnufih f'emergenzi, il-prodotti mediċinali u t-tagħmir meħtieġa bħal tubu endotrakeali u ventilatur għandhom ikunu disponibbli immedjatament.

#### Ġustifikazzjoni tal-benefiċċju/riskju individwali

Għal kull pazjent, l-esponiment għar-radjazzjoni għandu jkun iġġustifikat mill-benefiċċji potenzjali. L-attività mogħtija għandha, f'kull każ, tkun baxxa kemm raġonevolment possibbli biex jinkiseb it-tagħrif dijanjostiku meħtieġ.

#### Indeboliment tal-kliewi

Kunsiderazzjoni b'attenzjoni tal-proporzjon ta' benefiċċju u riskju f'dawn il-pazjenti hija meħtieġa billi hemm il-possibbiltà ta' zieda fl-esponiment għar-radjazzjoni.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Għal tagħrif dwar l-użu fil-popolazzjoni pedjatrika, ara sezzjoni 4.2.

#### Preparazzjoni tal-pazjent

Il-pazjent għandu jkun idratat sew qabel ma tibda l-eżaminazzjoni u għandu jiġi mhegġeġ ibattal il-bużżeġa tal-awrina qabel l-eżaminazzjoni sabiex titnaqqas l-attività tal-bużżeġa tal-awrina u kemm jista' jkun ta' spiss waqt l-ewwel sigħat wara l-eżaminazzjoni sabiex jitnaqqas l-esponiment għar-radjazzjoni.

Jista' jingħata dijuretiku li jkun mistenni li jaġixxi waqt il-perjodu ta' hin tal-assorbiment biex itejjeb l-interpretazzjoni tal-PET/CT b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) billi dan jirriżulta f'inqas depożiti tal-attività fl-uretri u fil-bużżeġa tal-awrina.

#### Wara l-proċedura

Kuntatt mill-qrib ma' tfal żgħar u nisa tqal għandu jkun limitat waqt l-ewwel 12-il siegħa wara l-injezzjoni.

#### Interpretazzjoni tal-immagni b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ )

Il-metodu rakkomandat għall-interpretazzjoni tal-immagni tal-PET bil-PET/CT b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) huwa l-interpretazzjoni viżwali.

Il-leżjonijiet għandhom jitqiesu bħala suspettużi jekk l-assorbiment ikun akbar mill-assorbiment fiżjoloġiku f'dak it-tessut jew akbar mill-isfond kontigwu jekk ma jkun mistenni l-ebda assorbiment fiżjoloġiku.

Piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) jakkumula fit-tessut normali fejn id-densità tal-PSMA hija għolja inkluż fil-glandoli tad-dmugħ, il-glandoli tal-bżieq, il-fwied, il-milsa u l-kliewi. L-organi normali juru varjabbiltà sinifikanti fl-assorbiment ta' piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ); madankollu, l-impatt tal-piż tat-tumur fuq l-assorbiment

normali huwa minimu u improbabbli li jkun klinikament sinifikanti. L-espressjoni tal-PSMA tista' tinstab b'mod predominanti fil-kanċer tal-prostata, iżda tista' wkoll tkun osservata f'neoplażmi oħra (eż. karċinoma taċ-ċelloli tal-kliewi, epatokarċinoma, kanċer tas-sider, kanċer tal-pulmun u tumuri malinni oħra) jew kundizzjonijiet mhux malinni (eż. emangjoma, ganglija, peress li jistgħu jimitaw il-glandoli limfatiċi, mard beninn tal-għadam bħall-marda ta' Paget, sarkojdoži/granulomatoži pulmonari).

L-immagni għandhom jiġu interpretati biss minn qarrejja mharrġin fl-interpretazzjoni tal-immagni tal-PET b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ).

Korrelazzjoni klinika, li tista' tinkludi evalwazzjoni istopatoloġika tas-sit tal-kanċer tal-prostata suspettat, hija rakkomandata. Immagni negattiva ma teskludix il-preżenza ta' kanċer tal-prostata u immagni pożittiva ma tikkonfermax il-preżenza ta' kanċer tal-prostata.

Piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) ma ġiex studjat għas-sejba ta' metastażijiet distanti fl-istadju primarju.

Il-prestazzjoni ta' piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) għall-akkwist ta' immagni ta' pazjenti b'evidenza bijokimika ta' rikorrenza ta' kanċer tal-prostata tidher li hija affettwata mil-livelli ta' PSA fis-seru (ara sezzjoni 5.1). Il-prestazzjoni ta' piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) għall-akkwist ta' immagni tal-glandoli limfatiċi pelviċi metastatiċi qabel it-terapija definittiva tal-bidu tidher li hija affettwata minn fatturi ta' riskju bħall-punteġġ ta' Gleason.

Metastażijiet zġhar tal-glandoli limfatiċi, jew kwalunkwe leżjoni taht riżoluzzjoni spazjali tal-PET (= 5 mm) jistgħu ma jiġux skoperti b'PET/CT b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ).

Sal-lum ma teżisti l-ebda *data* ta' eżitu li tappoġġja l-ġestjoni sussegwenti tal-pazjenti abbażi tal-PSMA-PET fl-istadju primarju. Għalhekk, it-trattament ma għandux jinbidel abbażi tas-sejbiet tal-PET/CT b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) biss.

### Twissijiet speċifiċi

Dan il-prodott mediċinali fih sa 3.5 mg sodium f'kull mL, ekwivalenti għal 0.2% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Din il-mediċina fiha sa 900 mg ta' alkoħol (ethanol) f'kull għoti li hija ekwivalenti għal 90 mg f'kull mL. L-ammont f'10 mL ta' din il-mediċina huwa ekwivalenti għal inqas minn 23 mL birra jew 11 mL inbid.

L-ammont zġhir ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali mhux se jkollu xi effetti notevoli.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Terapija ta' deprivazzjoni ta' androġenu (ADT, androgen deprivation therapy) u terapiji oħra mmirati lejn il-moġhdija tal-androġenu, bħal antagonisti tar-riċetturi tal-androġenu, tista' tirriżulta f'bidliet fl-assorbiment ta' piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) fil-kanċer tal-prostata. L-effett ta' dawn it-terapiji fuq it-twettiq ta' PET b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) ma ġiex stabbilit.

Trattament kroniku b'dijuretiċi ma jidher li jinterferixxi ma' piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) għall-interpretazzjoni tal-immagni.

## **4.6 Fertilità, tqala u tredidigh**

### Tqala

Piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) mhux maħsub biex jintuża fin-nisa.

## Treddiġh

Piflufolastat (<sup>18</sup>F) mhux maħsub biex jintuża fin-nisa.

## Fertilità

Ma twettqu l-ebda studji dwar il-fertilità.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Pylclari m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil globali tas-sigurtà huwa bbażat fuq *data* mill-għoti tiegħu lil 797 pazjent minn tliet studji kliniċi u mir-rappurtar spontanju. Fl-istudji kliniċi, kull pazjent irċieva għoti wiehed b'attività mogħtija medjana ta' 330 Mbq.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi waqt l-iżvilupp kliniku u dawn huma mnizzlin hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA.

#### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma ddefiniti kif ġej: Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), Mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), Rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), Rari ħafna ( $< 1/10000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati b'dawk l-iktar serji jiġu l-ewwel.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi osservati b'piflufolastat (<sup>18</sup>F)**

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>	<b>Frekwenza</b>
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva	Mhux komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Deidratazzjoni	Mhux komuni
Disturbi psikjatriċi	Diżorjentazzjoni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sinkope	Mhux magħruf*
	Togħma ħażina	Komuni
	Ugħiġ ta' ras	
	Sturdament	Mhux komuni
	Iperestesija	
	Emigranja	
Disturbi fl-għajnejn	Difett fil-kamp viżiv	Mhux komuni
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mejt	Mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja	Mhux magħruf*
	Rimettar	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ġilda xotta	Mhux komuni
	Raxx	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Mhux komuni
	Dgħufija fil-muskoli	
	Ugħiġ fl-estremitàjiet	

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Disurja	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Raxx fis-sit tal-applikazzjoni	
	Thossok mhux normali	
	Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni	

\*Reazzjonijiet avversi derivati mir-rappurtar spontanju bi frekwenza mhux magħrufa.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Għadd totali ta' 108 avveniment avvers emergenti mit-trattament (TEAEs, *treatment emergent adverse events*) kienu rrapportati f'69 (8.6%) pazjent, b'ugħigh ta' ras (1.4%), tibdil fit-togħma (1.0%), u għeja (0.5%) ikunu dawk irrapportati l-aktar frekwentament. Tliet avvenimenti avversi serji relatati mal-medicina (sensittività eċċessiva, ugħigh ta' ras u parestesija) kienu rrapportati, kollha esperjenzati minn pazjent wieħed u s-sensittività eċċessiva biss kienet evalwata bħala relatata mal-medicina f'dan il-pazjent li kellu storja sinifikanti ta' reazzjonijiet allergiċi. It-tliet avvenimenti avversi kollha serji relatati mal-medicina kienu solvuti.

L-esponiment għal radjazzjoni jonizzanti huwa marbut mal-bidu ta' kancer u l-potenzjal għal żvilupp ta' difetti ereditarji.

Billi d-doża effettiva hija ta' 4.2 mSv meta tingħata l-attività massima rakkomandata ta' 360 MBq f'pazjent li jiżen 70 kg, dawn ir-reazzjonijiet avversi huma mistennija li jseħħu bi probabbiltà baxxa.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

L-ammont massimu tal-injezzjoni ta' piflufolostat (<sup>18</sup>F) li jista' jingħata b'mod sigur lill-bnedmin ma ġiex determinat.

Fil-każ ta' għoti ta' doża eċċessiva ta' radjazzjoni, id-doża assorbita mill-pazjent għandha tiġi mnaqqsa fejn ikun possibbli billi tiżdied l-eliminazzjoni tar-radjonuklidu mill-ġisem permezz ta' dijuresi sfurzata u żvojtjar frekwenti tal-bużżieqa tal-awrina. Jista' jkun utli li ssir stima tad-doża effettiva li tkun ġiet applikata.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Radjufarmaċewtiċi dijanjostiċi, radjufarmaċewtiċi dijanjostiċi oħra għad-detezzjoni ta' tumuri, Kodiċi ATC: V09IX16.

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Antiġen tal-Membrana Speċifiku għall-Prostata (PSMA, Prostate-Specific Membrane Antigen) huwa glikoproteina transmembranika espressa primarjament fl-epitelju tal-prostata normali tal-bniedem f'livelli baxxi, iżda jista' jkun espress iżżejjed wisq minn tessuti malinni, b'mod partikolari miċ-ċelloli

tal-kanċer tal-prostata, inkluż mard metastatiku. Fluorine ( $^{18}\text{F}$ ) huwa radjonuklide li jemetti  $\beta^+$  li jippermetti t-tomografija b'emissjoni ta' pożitroni. Piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) huwa inibitur selettiv tal-PSMA b'molekoli żgħar ittikkettat bil-fluorine-18 ta' t-ieni generazzjoni. Abbażi tal-intensità tas-sinjali, l-immaġni tal-PET miksuba bl-użu ta' piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) jindikaw il-preżenza ta' tessuti li jesprimu l-PSMA.

### Effetti farmakodinamiċi

Fil-konċentrazzjonijiet kimiċi użati għal eżaminazzjonijiet dijanjostiċi, dan il-prodott mediċinali ma jidherx li għandu kwalunkwe attività farmakodinamika.

### Effikaċja klinika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) kienu evalwati fi tliet studji kliniċi multiċentriċi, *open-label* u prospettivi f'irġiel bil-kanċer tal-prostata: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684), u PYTHON (numru tal-EudraCT 2020-000121-37).

Il-koorti A ta' OSPREY kellu koorti ta' 268 raġel irregiŋtrati b'kanċer tal-prostata ta' riskju għoli ppruvat b'bijopsija li kienu kkunsidrati kandidati għal prostatektomija radikali u dissezzjoni tal-glandoli limfatiċi pelviċi. Kull pazjent irċieva PET/CT b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) waħda minn nofs il-koxox sal-vertiċi tal-kranju. Tliet qarreja indipendenti ċentrali *blinded* għat-tagħrif kollu kliniku interpretaw kull PET scan għall-preżenza ta' assorbiment mhux normali fil-glandoli limfatiċi pelviċi f'subreġjuni multipli, inklużi l-glandoli limfatiċi ilijaċi komuni. Il-punti aħħarin koprimarji kienu l-ispeċifiċità u s-sensittività tal-PET/CT b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) kontra l-istopatoloġija fil-glandoli limfatiċi pelviċi. Il-punti aħħarin sekondarji kienu Valur ta' Previżjoni Pożittiv (PPV, Positive Predictive Value) u Valur ta' Previżjoni Negattiv (NPV, Negative Predictive Value) tal-PET/CT b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) biex tiġi mbassra l-preżenza jew l-assenza, rispettivament, ta' kanċer tal-prostata fil-glandola tal-prostata u l-glandoli limfatiċi fil-Koorti A.

Għadd totali ta' 252 pazjent (94%) kellhom prostatektomija u dissezzjoni tal-glandoli limfatiċi pelviċi u kellhom biżżejjed *data* istopatoloġika għal evalwazzjoni tal-glandoli limfatiċi pelviċi. Il-kampjuni kirurġiċi kienu separati fi tliet reġjuni: emipelvi tax-xellug, emipelvi tal-lemin, u ieħor. Għal kull pazjent, ir-riżultati tal-PET/CT b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) u r-riżultati tal-istopatoloġija miksuba mill-glandoli limfatiċi pelviċi maqtugħin kienu mqabbla skont ir-reġjun kirurġiku. Ir-riżultati tal-PET/CT fis-siti li ma kinux dissettati kienu esklużi mill-analiżi. Għall-252 pazjent li setgħu jiġu evalwati, l-età medja kienet ta' 64 sena (medda ta' 46 sa 84 sena). Il-PSA medjan fis-seru kien ta' 9.3 ng/mL. Il-punteġġ ta' Gleason totali kien ta' 7 għal 19%, 8 għal 46%, u 9 għal 34% tal-pazjenti, bil-bqija tal-pazjenti li kellhom punteġġi ta' Gleason ta' 6 jew 10.

Il-limiti ddefiniti minn qabel għall-punti aħħarin koprimarji kienu 40% għas-sensittività u 80% għall-ispeċifiċità. Is-sensittività ma laħqitx sinifikanza statistika għal mill-inqas 2 mit-3 rieżaminaturi indipendenti tal-immaġnijiet, u għalhekk l-istudju tqies fallut.

Tabella 2 turi t-twertiq tal-PET/CT b'piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) minn qarrej bl-użu tal-istopatoloġija tal-glandoli limfatiċi pelviċi bħala standard tal-verità, fil-livell tal-pazjent bi tqabbil tar-reġjuni (reġjun pożittiv veru wiehed jiddefinixxi pazjent pożittiv veru). Madwar 24% tal-pazjenti li setgħu jiġu evalwati kellhom metastazi tal-glandoli limfatiċi pelviċi fuq il-baži tal-istopatoloġija (intervall ta' kunfidenza ta' 95%: 19%, 29%).



**Tabella 2: Evalwazzjoni tat-twettiq tal-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) għall-identifikazzjoni ta' metastazi fil-glandoli limfatiċi tal-pelvi fil-koorti A ta' OSPREY (n=252) bl-użu ta' analiżi fil-livell tal-Pazjent u bir-Regjun Imqabbel.**

	<b>Qarrej 1</b>	<b>Qarrej 2</b>	<b>Qarrej 3</b>
<b>Pożittivi veru</b>	23	17	23
<b>Pożittivi Foloż</b>	7	4	9
<b>Negattivi Foloż</b>	36	43	37
<b>Negattivi Veru</b>	186	188	183
<b>Sensittività, % (CI ta' 95%)</b>	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
<b>Speċifiċità, % (CI ta' 95%)</b>	96 (94;99)	98 (95;99)	95 (92;98)
<b>PPV, % (CI ta' 95%)</b>	77 (62;92)	81 (59;93)	72 (56;87)
<b>NPV, % (CI ta' 95%)</b>	84 (79;89)	81 (76;86)	83 (78;88)

Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*), PPV = valur ta' previzzjoni pożittiv (*positive predictive value*), NPV = valur ta' previzzjoni negattiv (*negative predictive value*)

Għall-istadji primarji (Koort A ta' OSPREY), intlaħaq ftehim ta' livell għoli bejn il-qarrejja għall-metastazijiet fil-glandoli limfatiċi pelviċi (92.5%) bi statistika kappa ta' Fleiss ta' 0.78 (CI ta' 95%: 0.71; 0.85).

F'analizi esploratorja, kien hemm tendenzi numeriċi lejn iktar riżultati pożittivi veru fost pazjenti b'punteġġ ta' Gleason totali ta' 8 jew oghla u fost pazjenti bi stadju tat-tumur ta' T2c jew relattiv oghla minn dawk il-pazjenti b'punteġġ ta' Gleason jew stadju tat-tumur iktar baxx.

Sar tqabbil tal-prestazzjoni dijanjostika tal-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) b'teħid ta' immagni konvenzjonali (IK) fil-linja bazi f'pazjenti b'kanċer fil-prostata ta' riskju għoli mill-Koort A ta' Osprey bhala studju post-hoc. Il-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) uriet PPV 3 darbiet oghla mit-teħid ta' immagni konvenzjonali (medjan ta' 86.7% imqabbel ma' 28.3%, rispettivament) minkejja s-sensittività simili (medjan ta' 40.3% għall-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) PET/CT u ta' 42.6% għat-teħid ta' immagni konvenzjonali). L-ispeċifiċità medja tal-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) kienet ta' 97.9% u għall-IK kienet 65.1%, u l-NPV medju kien ta' 83.2% mqabbel ma' 78.8% rispettivament.

CONDOR kellu rreġistrati 208 pazjenti b'evidenza bijokimika ta' kanċer tal-prostata rikorrenti suspettat wara trattament inizjali (prostektomija radikali f'85% tal-pazjenti). Il-PSA medjan fis-seru kien ta' 0.82 ng/mL. Il-pazjenti kollha rreġistrati kellhom evalwazzjoni ta' immagni konvenzjonali negattiva jew ekwivoka għall-kanċer tal-prostata (għall-maġġoranza tal-pazjenti, CT jew MRI) fi żmien 60 jum qabel ma rċevew piflufolastat (<sup>18</sup>F). Il-pazjenti kollha rċevew PET/CT waħda minn nofs il-koxox sal-vertiċi tal-kranju b'immagni fakultattivi tal-estremitàjiet t'isfel. Thiet qarreja ċentrali indipendenti, *blinded* għat-tagħrif kollu kliniku, evalwaw kull PET/CT scan għall-preżenza u l-pożizzjoni ta' leżjonijiet pożittivi. Il-pożizzjoni ta' kull leżjoni kienet ikkategorizzata f'5 reġjuni (prostata/sodda tal-prostata, glandoli limfatiċi pelviċi, glandoli limfatiċi oħra, tessut artab, għadam). Il-punt aħhari primarju kien ir-rata ta' lokalizzazzjoni korretta (CLR, correct localisation rate) fil-livell tal-pazjent, iddefinita bhala l-perċentwal ta' pazjenti li għalihom kien hemm korrispondenza diretta bejn il-lokalizzazzjoni ta' mill-inqas leżjoni waħda identifikata fuq l-immagni tal-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) u l-istandard kompost tal-verità. Jekk il-limitu minimu tas-CI ta' 95% kien > 0.2 (CLR ta' 20%) għal mill-inqas 2 mit-3 riżaminaturi indipendenti tal-immagnijiet, l-analiżi tal-punt aħhari primarju tqieset ta' suċċess. Il-punt aħhari sekondarju kien l-impatt fuq il-ġestjoni tal-pazjent (IMP, impact on patient management) definit bhala l-perċentwal ta' pazjenti b'bidla fil-pjanijiet maħsuba tat-trattament għall-kanċer tal-prostata minhabba l-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) kif imkejje permezz ta' tqabbil tal-kwestjonarji dwar il-ġestjoni maħsuba mimlija qabel u wara r-riżultati tal-immagni tal-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F).

Skont il-qarrej, għadd totali ta' 123 sa 137 pazjent (59% sa 66%) kellhom tal-inqas leżjoni waħda li kienet identifikata bhala pożittiva f'PET b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) (Tabella 3). Ir-regjun osservat l-aktar komunement li jkollu sejba pożittiva f'PET kien il-glandoli limfatiċi pelviċi (40% sa 42% tar-regjuni kollha pożittivi f'PET) u r-regjun l-inqas komuni kien it-tessut artab (6% sa 7%).

Skont il-qarrej, 99 sa 104 pazjenti b'regjun pozzittiv f'PET b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) kellhom taghrif standard ta' referenza komposta bil-poizzjoni mqabbla li kienet tikkonsisti minn istopatologija, immaġni (CT, MRI, ultrasound, PET bi fluciclovine (<sup>18</sup>F), PET b'choline, jew scan tal-għadam) miksuba fi żmien 60 ġurnata tal-PET/CT scan, jew rispons tal-livell ta' PSA fis-seru għal radjoterapija mmirata. Tabella 3 turi r-riżultati tat-twettiq fil-livell tal-pazjent ta' PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) skont il-qarrej, inkluż il-valur ta' previzjoni pozzittiv bil-poizzjoni mqabbla, magħruf ukoll bhala r-Rata ta' Lokalizzazzjoni Korretta (CLR). Pazjent kien ikkunsidrat li huwa pozzittiv veru jekk kellu tal-inqas pozzizzjoni waħda mqabbla pozzittiva kemm fuq PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) kif ukoll fuq l-istandard ta' referenza kompost.

**Tabella 3. Twettiq fil-Livell tal-Pazjent ta' PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) f'CONDOR (n=208)**

	Qarrej 1	Qarrej 2	Qarrej 3
<b>Negattivi f'PET</b>	71	84	85
<b>Pozittivi f'PET</b>	137	124	123
<b>Pozittivi veru</b>	89	87	84
<b>Pozittivi foloz</b>	15	13	15
<b>Mhux evalwabbli (Pozittivi f'PET Mingħajr Standard ta' Referenza)</b>	33	24	24
<b>CLR % (CI ta' 95%)</b>	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Taqsiriet: CLR = il-valur ta' previzjoni pozzittiv bil-poizzjoni mqabbla, CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*)

Tabella 4 turi r-riżultati tal-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) fil-livell tal-pazjent mill-maġġoranza li nqraw stratifikati skont il-livell ta' PSA fis-seru. Il-perċentwal ta' pozzittività fil-PET kien ikkalkulat bhala l-proporzjon ta' pazjenti b'PET/CT pozzittiv mill-pazjenti kollha skennjati. Il-probabbiltà li pazjent ikollu tal-inqas leżjoni waħda pozzittiva f'PET b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) ġeneralment żdiedet b'livell ta' PSA fis-seru ogħla.

**Tabella 4: Riżultati tal-PET b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) fil-livell tal-pazjent u perċentwal ta' pozzittività fil-PET\* stratifikati skont il-livell ta' PSA fis-seru fl-istudju CONDOR bl-użu tar-riżultat tal-maġġoranza fost tliet qarrejja (n=199)\*\***

PSA (ng/mL)	Pazjenti pozzittivi f'PET				Pazjenti negattivi f'PET	Perċentwal ta' pozzittività fil-PET (CI ta' 95%)
	Total	TP	FP	Mhux Evalwabbli (Mingħajr standard ta' referenza)		
< 0.5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥ 0.5 u < 1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥ 1 u < 2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥ 2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
<b>Total</b>	120	88	13	19	79	60 (54;67)

\* Perċentwal ta' pozzittività fil-PET = pazjenti pozzittivi f'PET/pazjenti totali skennjati. Il-pazjenti pozzittivi f'PET kienu jinkludu pazjenti pozzittivi veru u pozzittivi foloz kif ukoll dawk li ma kellhomx taghrif standard ta' referenza.

\*\* Sitt pazjenti kienu esklużi minn din it-tabella minħabba n-nuqqas tal-livell ta' PSA fil-linja bażi, u tliet pazjenti kienu esklużi minn din it-tabella minħabba n-nuqqas ta' riżultat ta' maġġoranza fost it-tliet qarrejja.

Taqsiriet: TP = pozzittiv veru (*true positive*), FP = pozzittiv falz (*false positive*), CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*)

Għall-207 pazjenti bi kwestjonarji dwar il-ġestjoni medika mimlija mit-tobba li kienu qed jiehdu hsieb it-trattament qabel u wara l-immaġni tal-PSMA, 64% (131/207) tal-pazjenti kellhom bidla fil-ġestjoni maħsuba wara l-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F). Mill-pazjenti bi pjanijiet kliniċi mibdula, 79% (103/131)

kienu minhabba sejbiet pożittivi ta' PSMA fil-PET/CT, u 21% (28/131) kienu minhabba scans negattivi. L-aktar bidliet frekwenti kienu minn terapija lokali ta' salvataġġ għal terapija sistemika (58 pazjent), minn osservazzjoni għall-bidu ta' kwalunkwe terapija (49 pazjent), minn terapija sistemika mhux kurattiva għal terapija lokali ta' salvataġġ (43 pazjent), u minn trattament ippjanat għal osservazzjoni (l-ebda trattament) (9 pazjenti).

PYTHON kien studju *cross-over* b'żewġ trattamenti, *randomised* u *open-label*. Dan kellu 217-il pazjent raġel reġistrati bl-ewwel rikorrenza bijokimika ta' kancer tal-prostata, li kellhom terapija definittiva (prostatektomija radikali (RP, *radical prostatectomy*) ± dissezzjoni tal-glandoli limfatiċi estiża (eLND, *extended lymph node dissection* (eLND) fi 73.2% mill-pazjenti, EBRT jew brakiterapija f'26.8% tal-pazjenti). Il-punt aħhari primarju kien ir-rata ta' detezzjoni (DR, detection rate) definita bħala l-għadd ta' pazjenti ddefiniti bħala pożittivi fil-livell tal-pazjent mill-qarrejja indipendenti minn fost l-għadd totali ta' pazjenti evalwati (għall-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) u għall-PET/CT b'fluorocholine (<sup>18</sup>F)). Differenza sinifikanti ta' 12% fir-rata ta' detezzjoni favur piflufolastat (<sup>18</sup>F) meta mqabbel ma' Fluorocholine (<sup>18</sup>F) giet iddefinita minn qabel. Il-punti aħharin sekondarji kienu s-sensittività (il-proporzjon bejn l-għadd ta' pazjenti ddefiniti bħala pożittivi għal reġjun partikolari mill-qarrejja indipendenti u l-għadd totali ta' pazjenti vvalutati bħala pożittivi għal reġjun partikolari mill-panel tal-verità), il-konkordanza (il-proporzjon bejn l-għadd ta' reġjuni ddefiniti bħala pożittivi kemm mill-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) kif ukoll mill-PET/CT bi fluorocholine (<sup>18</sup>F) + l-għadd ta' reġjuni ddefiniti bħala negattivi kemm mill-PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) kif ukoll mill-PET/CT bi fluorocholine (<sup>18</sup>F) u l-għadd totali ta' reġjuni evalwati) u l-impatt fuq il-ġestjoni tal-pazjenti.

Mitejn pazjent u wieħed wettqu PET/CT waħda b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) u PET/CT waħda bi fluorocholine (<sup>18</sup>F) minn nofs il-koxxa sal-vertiċi tal-kranju f'ordni randomised. Tliet qarrejja ċentrali indipendenti, blinded għat-tagħrif kliniku kollu, evalwaw kull PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) u kull waħda bi fluorocholine (<sup>18</sup>F) għall-preżenza u l-pożizzjoni ta' leżjonijiet pożittivi. Il-pożizzjoni ta' kull leżjoni kienet ikkategorizzata f'5 reġjuni (prostata/sodda tal-prostata, glandoli limfatiċi pelviċi, glandoli limfatiċi oħra, għadam, tessut artab). Ir-rikorrenza nstabet mill-qarrejja esperti blinded f'119 (60.4%) u 82 (41.0%) tal-pazjenti b'PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) u fluorocholine (<sup>18</sup>F), rispettivament. Id-dettalji tal-interpretazzjoni globali mill-qarrejja indipendenti skont il-livell tal-PSA huma mogħtija f'Tabella 5.

**Tabella 5: Rata ta' detezzjoni skont il-pazjent tal-PET/CT skont il-livell ta' PSA fl-istudju PYTHON (N=201)**

Livell ta' PSA (ng/mL) mal-ewwel injezzjoni	piflufolastat ( <sup>18</sup> F)	fluorocholine ( <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%)

Is-sensittività skont il-pazjent giet evalwata għal 37 pazjent bi standard ta' verità u hija rrapportata f'Tabella 6. Is-sensittività skont il-pazjent ta' piflufolastat (<sup>18</sup>F) kienet ogħla b'mod sinifikanti minn dik ta' fluorocholine (<sup>18</sup>F) (p<0.0001).

**Tabella 6: Sensittività skont il-pazjent (n=37)**

PET/CT	piflufolastat ( <sup>18</sup> F)	fluorocholine ( <sup>18</sup> F)
Sensittività (CI ta' 95%)	58.3% (CI ta' 95% 51.5;64.9)	40.6% (CI ta' 95% 34.1;47.5)

Ir-rata ta' konkordanza bejn PET/CT b'piflufolastat (<sup>18</sup>F) u PET/CT bi fluorocholine (<sup>18</sup>F) skont il-qarrejja blinded ċentrali, skont ir-reġjun, kienet notevolment għolja għar-reġjuni kollha ta' interess, jiġifieri s-sodda tal-prostata: 87.3% (81.9; 91.3), il-glandoli limfatiċi pelviċi: 73.9% (67.3; 79.5), il-glandoli limfatiċi ekstrapelviċi: 86.5% (81.0; 90.6), l-għadam: 86.9% (81.5; 91.0), u organi oħra: 92.0% (87.3; 95.1).

Rigward il-lokalizzazzjoni tar-rikorrenza, il-qarrejja ċentrali laħqu qbil ta' 84.2% bi statistika kappa ta' Fleiss ta' 0.58 (CI ta' 95%: 0.47; 0.70) għall-immagna tal-bijopsija kollha fil-Koort B ta' OSPREY. F'CONDOR, il-qarrejja ċentrali laħqu qbil ta' 76% fl-interpretazzjoni ta' scans tal-PET/CT pozittivi jew negattivi (<sup>18</sup>F) bi statistika kappa ta' Fleiss ta' 0.65 (CI ta' 95%: 0.58; 0.73), filwaqt li l-konkordanza bejn kull qarrej ċentrali u l-qarrej lokali varjat minn 83% sa 84%. F'PYTHON, il-perċentwal ta' qbil bejn il-qarrejja kien ta' 67.8%, u l-kappa ta' Fleiss korrispondenti kienet ta' 0.55 (CI ta' 95%: 0.47; 0.63).

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Pylclari f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijanjozi tal-kanċer tal-prostata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Distribuzzjoni

Il-livelli tad-demem jitbaxxew f' mod bifaziku. Il-*half-life* tad-distribuzzjoni hija  $0.17 \pm 0.04$  siegħa u l-*half-life* tal-eliminazzjoni hija  $3.47 \pm 0.49$  sigħat.

### Assorbiment mill-organi

Akkumulazzjoni fiżjoloġika ta' piflufolostat (<sup>18</sup>F) kienet osservata fil-kliewi (16.5% tal-attività mogħtija), fil-fwied (9.3%), u fil-pulmun (2.9%), fi żmien 60 minuta tal-għoti ġol-vini. Il-bieċa l-kbira tas-70% li jifdal tal-attività wara 60 minuta hija mal-bqija tar-regjun ta' sfond tal-ġisem.

### Eliminazzjoni

L-uniku komponent radjuattiv misjub fil-kampjuni tal-plażma bi kromatografija likwida ta' prestazzjoni għolja (HPLC, high-performance liquid chromatography) sa 173 minuta wara l-injezzjoni kien piflufolostat (<sup>18</sup>F) mhux mibdul.

L-eliminazzjoni hija permezz tat-tneħħija fl-awrina. Fl-ewwel 8 sigħat wara l-injezzjoni, madwar 50% tar-radjuattività mogħtija titneħħa fl-awrina.

### Half-life

Il-half-life bijoloġika u effettiva ta' piflufolostat (<sup>18</sup>F) hija  $3.47 \pm 0.49$  sigħat u madwar 70 minuta, rispettivament.

### Indeboliment tal-kliewi/tal-fwied

Il-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied ma ġietx karatterizzata.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Sar studju estiż dwar it-tossicità b' doża waħda fil-firien bil-prodott farmaċewtiku mhux radjuattiv. L-ebda reazzjoni avversa ma ġiet osservata fl-ebda wieħed mill-annimali, u l-ebda mewt ma seħħet fl-ogħla doża ttestjata ta' 0.5 mg/kg. Din id-doża hija aktar minn 875 darba ogħla mid-doża klinika massima ta' 40 µg/pazjent (jew 0.5714 µg/kg għal piż tal-ġisem ta' referenza ta' 70 kg); fuq il-baži tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, din id-doża hija madwar 142 darba ogħla, li tissuġġerixxi margni ta' sigurtà adegwat.

Ma twettaq l-ebda studju ieħor.

Dan il-prodott mediċinali mhuwiex maħsub biex jingħata b' mod regolari jew kontinwu. Fil-konċentrazzjonijiet kimiċi u l-attivitajiet użati għall-eżamijiet dijanjostiċi, ma jidherx li huma meħtieġa studji addizzjonali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Ethanol  
Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni  
Sodium ascorbate

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f' sezzjoni 12.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

10-il siegħa mill-kalibrazzjoni.  
Id-data u l-hin ta' skadenza huma indikati fuq it-tikketti.

Wara l-ewwel għid, dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Wara d-dilwizzjoni, aħżen għal sa 4 sigħat mingħajr ma taqbez il-hin tal-iskadenza.

### **6.4 Tagħrif speċjali dwar kif għandu jinħażen**

Aħżen fl-ilqugħ taċ-ċomb oriġinali.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel għid tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

Il-ħżin ta' radjofarmaċewtiċi għandu jsir skont ir-regolamenti nazzjonali dwar materjali radjuattivi.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

Kunnett tal-ħgieg tat-Tip I ta' 15 mL, magħluq b'tapp tal-chlorobutyl u sigill tal-aluminju.

Daqs tal-pakkett: kunnett wieħed b'dozi multipli fih 0.5 mL sa 10 mL ta' soluzzjoni, li jikkorrispondu għal:

- 500 sa 10 000 MBq fil-ħin tal-kalibrazzjoni ta' Pylclari 1 000 MBq/mL
- 750 sa 15 000 MBq fil-ħin tal-kalibrazzjoni ta' Pylclari 1 500 MBq/mL

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

#### Twissija ġenerali

Ir-radjofarmaċewtiċi għandhom jiġu riċevuti, użati u mogħtija biss minn persuni awtorizzati f'ambjenti kliniċi dezinjati. Ir-riċeviment, il-ħżin, l-użu, it-trasferiment u r-rimi tagħhom huwa soġġett għar-regolamenti u/jew il-liċenzji xierqa tal-organizzazzjoni uffiċjali kompetenti.

Ir-radjufarmaceutiċi għandhom jiġu mhejjija f' mod li jissodisfa kemm ir-rekwiziti dwar is-sigurtà tar-radjazzjoni kif ukoll dawk dwar il-kwalità tal-farmaċewtiċi. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet asettiċi xierqa.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Dan il-prodott jingħata permezz ta' kateter flessibbli ġol-vini. L-għoti għandu jkun strettament ġol-vini sabiex tiġi evitata l-irradjazzjoni bħala riżultat ta' ekstravażazzjoni lokali, kif ukoll artefatti tal-immagni. L-għoti ta' bolus għandu jkun segwit minn tlaħliha ta' 5-10 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), sabiex jiġi żgurat li tingħata d-doża sħiħa.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 12.

Jekk fi kwalunkwe hin waqt it-tnejn ta' dan il-prodott mediċinali l-integrità tal-kunnett tiġi compromessa, dan m'għandux jintuza.

Il-proċeduri tal-għoti għandhom jitwettqu f' mod li jnaqqas ir-riskju ta' kontaminazzjoni tal-prodott mediċinali u l-irradjazzjoni tal-operaturi. Protezzjoni adegwata hija obligatorja.

L-għoti ta' radjufarmaceutiċi johloq riskji għal persuni oħra minn radjazzjoni esterna jew kontaminazzjoni mit-tixrid ta' awrina, rimettar eċċ. Għalhekk għandhom jittiehdu prekawzjonijiet protezzjoni kontra r-radjazzjoni skont ir-regolamenti nazzjonali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

## **11. DOŻIMETRIJA**

Id-data mnizzla hawn taht hija minn studji kliniċi sponsorizzati.

Suppożizzjonijiet:

Fluorine ( $^{18}\text{F}$ ) jiddizintegra għal ossiġenu stabbli ( $^{18}\text{O}$ ) b'*half-life* ta' 110 minuti billi jemetti radjazzjoni pozitronika ta' enerġija massima ta' 634 keV, segwita minn radjazzjonijiet ta' qerda fotonika ta' 511 keV.

Piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) jesibixxi mgħiba bi-esponenzjali fid-demm, b'*half-life* tad-distribuzzjoni ta'  $0.17 \pm 0.044$  sigħat u *half-life* tal-eliminazzjoni ta'  $3.47 \pm 0.49$  sigħat. Dan jiġi distribwit għall-kliewi (16.5% tal-attività mogħtija), il-fwied (9.3%), u l-pulmun (2.9%), fi żmien 60 minuta tal-għoti ġol-vini.

Metodoloġija:

L-attività bil-hin integrat fit-tessut tas-sors inkisbet mid-*data* tal-immagni longitudinali. Il-kontorni jew il-volumi ta' interess (VOIs, *volumes of interest*) kienu tipikament impingija madwar organi differenti li fihom l-attività li kienu identifikati fuq kull immagni f'kull punt ta' hin. Il-valur S inkiseb bis-simulazzjoni Monte Carlo. Il-kalkolu tad-doži assorbiti twettaq fuq is-software OLINDA/EXM (2005). Id-doża effettiva li rriżultat kienet ikkalkulata skont I-ICRP 60.

ORGANU	DOŽA ASSORBITA GHAL KULL UNITÀ TA' ATTIVITÀ MOGHTIJA
Adrenali	0.0131
Uċuħ tal-għadam	0.0099
Moħħ	0.0021
Sider	0.0058
Rita tal-borża tal-marrara	0.0141
Passaġġ gastrointestinali	
Rita tal-istonku	0.0092
Rita tal-musrana ż-żgħira	0.0089
Rita tal-parti ta' fuq tal-musrana l-kbira	0.0091
Rita tal-parti t'isfel tal-musrana l-kbira	0.0073
Rita ta' madwar il-qalb	0.0171
Kliewi	0.123
Fwied	0.037
Pulmun	0.0102
Muskoli	0.0069
Frixa	0.0124
Mudullun aħmar	0.0071
Ġilda	0.0052
Milsa	0.0271
Testi	0.0059
Timu	0.007
Tirojde	0.0062
Rita tal-bużżieqa tal-awrina	0.0072
<b>Doża effettiva (mSv/MBq)</b>	<b>0.0116</b>

Id-doża effettiva li tirriżulta mill-għoti ta' attività rakkomandata massima ta' 360 Mbq għal adult li jiżen 70 kg hija ta' madwar 4.2 mSv.

Għal attività mogħtija ta' 360 MBq, id-doži ta' radjazzjoni tipiċi lill-organi kritiċi (kliewi, fwied u milsa) huma 44.3 mGy, 13.3 mGy u 9.8 mGy rispettivament.

## 12. ISTRUZZJONIJIET GĦALL-PREPARAZZJONI TA' PRODOTTI RADJUFARMAĊEWTIĊI

Metodu ta' preparazzjoni

Dan huwa prodott mediċinali lest biex jintuża li jista' jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).

Il-ġbid tal-volum xieraq għandu jittwettaq taħt kundizzjonijiet aseptiċi. Il-kunjett m'għandux jinfetaħ. Wara li tiddiżinfetta t-tapp, is-soluzzjoni għandha tingħibed permezz tiegħu bl-użu ta' siringa ta' doża unika ffittjata b'tarka protettiva xierqa u labra sterili li tintrema wara l-użu jew bl-użu ta' sistema ta' applikazzjoni awtomatizzata u kwalifikata awtorizzata.

Jekk l-integrità tal-kunjett tiġi kompromessa, il-prodott mediċinali m'għandux jintuża.

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża biss meta l-volum tal-injezzjoni ikun ikbar minn 0.2 mL. Jekk il-volum tal-injezzjoni huwa bejn 0.2 u 1 mL, għandhom jintużaw biss siringi ta' daqs xieraq (1 mL).

#### Kontroll tal-kwalità

L-imballaġġ għandu jiġi kkontrollat qabel l-użu u l-attività tas-soluzzjoni għandha titkejjel bl-użu ta' activimeter.

Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment qabel l-użu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara, ħielsa minn frammenti viżibbli.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>