

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pylclari 1 000 MBq/mL injeksjonsvæske, oppløsning

Pylclari 1 500 MBq/mL injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pylclari 1 000 MBq/mL injeksjonsvæske, oppløsning

Hver mL oppløsning inneholder 1 000 MBq piflufolastat (^{18}F) ved dato og tidspunkt for kalibrering.

Den totale aktiviteten per hetteglass varierer fra 500 MBq til 10 000 MBq ved dato og tidspunkt for kalibrering.

Pylclari 1 500 MBq/mL injeksjonsvæske, oppløsning

Hver mL oppløsning inneholder 1 500 MBq piflufolastat (^{18}F) ved dato og tidspunkt for kalibrering.

Den totale aktiviteten per hetteglass varierer fra 750 MBq til 15 000 MBq ved dato og tidspunkt for kalibrering.

Fluor (^{18}F) nedbrytes til stabilt oksygen (^{18}O) med en halveringstid på 110 minutter ved å sende ut en positronisk stråling med maksimal energi på 634 keV, etterfulgt av fotoniske tilintetgjøringsstråler på 511 keV.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder maksimalt 3,5 mg natrium og 90 mg etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning med pH fra 4,5 til 7,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Pylclari er indisert for påvisning av positive lesjoner i prostataspesifikt membranantigen (PSMA) med positronemisjonstomografi (PET) hos voksne med prostatakreft (PCa) i følgende kliniske sammenheng:

- Primærstadier av pasienter med høyrisiko PCa før initial kurativ behandling,
- Lokalisere tilbakefall av PCa hos pasienter med mistanke om tilbakefall basert på økende serumnivåer av prostataspesifikt antigen (PSA) etter primærbehandling med kurativ hensikt

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemiddelet skal kun brukes i dedikerte nukleærmedisinske fasiliteter og skal kun håndteres av autorisert personell.

Dosering

Gjennomsnittlig anbefalt aktivitet av (^{18}F) piflufolastat er 4 MBq/kg kroppsvekt og kan variere fra 3 til 5 MBq/kg kroppsvekt avhengig av PET-utstyret og akkvisisjonsmetoden som brukes. Minste aktivitet må ikke være under 190 MBq, og største aktivitet må ikke overstige 360 MBq.

Nedsatt nyrefunksjon/Nedsatt leverfunksjon

Piflufolastat (^{18}F) er bare studert hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Det er nødvendig å vurdere nøye aktiviteten som skal administreres, siden økt stråleeksponering er mulig hos pasienter med svært nedsatt nyrefunksjon.

Piflufolastat (^{18}F) er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke piflufolastat (^{18}F) i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Det gis som en enkelt intravenøs injeksjon.

Pylclari leveres i et flerdose-hetteglass. Minimum volum er 0,5 ml oppløsning per hetteglass. Volumet av oppløsningen som skal administreres kan variere fra 0,2 ml til 10 ml.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemiddelet

Se pkt 6.6 for instruksjon før administrering

Se pkt. 12 for instruksjoner om fortykning av dette legemiddelet før administrering.

Bildeopptak

Det anbefales å plassere pasienten liggende på ryggen med armene over hodet. En ikke-kontrastforsterket CT-skanning med lav dose utføres fra toppen av vertex til midten av låret for attenuasjonskorreksjon og anatomisk korrelasjon. PET-opptaket utføres fra midten av låret gjennom toppen av hodeskallen, og starter 90 til 120 minutter etter fullførtinjeksjon av tracer. Nedre ekstremiteter må inkluderes hvis det er kjent eller mistenkt sykdom. Varighet av bildeopptaket er 12 til 40 minutter avhengig av typen PET-kameraer, antall sengeposisjoner (typisk 6 til 8) og bildeopptakstid per sengeposisjon (typisk 2 minutter til 5 minutter). Dersom opptaket fører til uklare resultater, forutsatt at det fortsatt er tilstrekkelig aktivitet til å kunne telle opp tallene på egnet måte, kan også opptak på et senere tidspunkt utføres, noe som reduserer bakgrunnsaktiviteten.

Se pkt. 4.4 for klargjøring av pasienten.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potensial for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner

Hvis det oppstår overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, må administreringen av legemiddelet avsluttes umiddelbart og intravenøs behandling startes om nødvendig. Nødvendige legemidler og utstyr, som for eksempel endotrakealtuber og ventilator, må være umiddelbart tilgjengelig for øyeblikkelig handling i nødssituasjoner.

Individuell nytte/risikovurdering

For hver pasient må eksponering for stråling vurderes i forhold til forventet nytte for pasienten. Aktiviteten som administreres, skal i hvert tilfelle være så lav som det med rimelighet er mulig å oppnå for å få den nødvendige diagnostiske informasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Nøye vurdering av forholdet mellom nytte og risiko hos disse pasientene er nødvendig, da en økt eksponering for stråling er mulig.

Pediatrik populasjon

Se pkt. 4.2 for informasjon om bruk hos pediatrik populasjon.

Klargjøring av pasienten

Pasienten må være godt hydrert før undersøkelsen starter og skal oppfordres til å late vannet før undersøkelsen starter, for å redusere blæreaktiviteten og så ofte som mulig i løpet av de første timene etter undersøkelsen, for å redusere strålingseksponeringen.

Et diuretikum som forventes å virke i løpet av opptaksperioden, kan gis for å forbedre tolkningen av piflufolastat (^{18}F) PET/CT siden det fører til mindre aktivitetsavsetninger hos urinledere og i urinblæren.

Etter prosedyren

Nærkontakt med spedbarn og gravide kvinner bør begrenses de første 12 timene etter injeksjonen.

Tolkning av piflufolastat (^{18}F)-bilder

Den anbefalte metoden for tolkning av PET-bilder med piflufolastat (^{18}F) PET/CT er visuell tolkning.

Lesjoner skal anses som mistenkelige dersom opptaket er større enn fysiologisk opptak i dette vevet eller større enn tilgrensende bakgrunn dersom fysiologisk opptak ikke forventes.

Piflufolastat (^{18}F) akkumuleres i normalt vev, hvor tettheten av PSMA er høy, inkludert tårekjertlene, spyttkjertlene, leveren, milten og nyrene. Normale organer viser signifikant variasjon i opptak av piflufolastat (^{18}F); det er imidlertid lite sannsynlig eller usannsynlig at tumorbelastningen påvirker normalt opptak. Uttrykket av PSMA finnes hovedsakelig i prostatakreft, men kan også observeres i andre svulster (f.eks. nyrecellekarsinom, hepatokarsinom, brystkreft, lungekreft og andre maligne tilstander) eller ikke-maligne tilstander (f.eks. hemangiom, ganglier, siden de kan etterligne lymfeknuter, godartet benskade som Pagets sykdom eller lungesarkoidose/granulomatose).

Bilder skal bare tolkes av lesere som er trent i tolkning av PET-bilder med piflufolastat (^{18}F).

Klinisk korrelasjon, som kan omfatte histopatologisk evaluering av det mistenkte prostatakreststedet, anbefales. Et negativt bilde utelukker ikke nærvær av prostatakrest og et positivt bilde bekrefter ikke nærvær av prostatakrest.

Piflufolastat (^{18}F) har ikke blitt undersøkt for påvisning av fjernmetastaser i primært stadium.

Effekten av piflufolastat (^{18}F) ved billeddiagnostikk av pasienter med biokjemiske tegn på tilbakefall av prostatakrest ser ut til å være påvirket av serum PSA-nivåer (se avsnitt 5,1). Effekten av piflufolastats (^{18}F) ved billeddiagnostikk av metastatiske bekkenlymfeknuter før initial definitiv behandling ser ut til å være påvirket av risikofaktorer som Gleason score.

Små lymfeknutemetastaser, eller en hvilken som helst lesjon under romlig oppløsning av PET (= 5 mm) kan bli oversett av piflufolastat (^{18}F) PET/CT.

Per i dag foreligger det ingen data som støtter videre behandling av pasienter basert på PSMA-PET i primærfasen. Behandling skal derfor ikke endres basert utelukkende på funn ved piflufolastat (^{18}F) PET/CT.

Spesielle advarsler

Dette legemiddelet inneholder opptil 3,5 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

Dette legemidlet inneholder opptil 900 mg alkohol (etanol) i hver dose. Dette tilsvarer 90 mg per ml. Mengden per 10 ml av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 23 ml øl eller 11 ml vin.

Mengden alkohol i dette legemiddelet er lav vil ikke ha noen merkbare effekter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Androgen deprivasjonsterapi (ADT) og andre terapier som er rettet mot androgen pathway, slik som androgenreseptorantagonister, kan resultere i endringer i opptak av piflufolastat (^{18}F) ved prostatakrest. Betydningen av disse behandlingene for effekten av piflufolastat (^{18}F) PET er ikke fastslått.

Kronisk behandling med diuretika ser ikke ut til å ha noen interferens med piflufolastat (^{18}F) for tolkning av bilder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Piflufolastat (^{18}F) er ikke beregnet til bruk hos kvinner.

Amming

Piflufolastat (^{18}F) er ikke beregnet til bruk hos kvinner.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pylclari har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnene til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen er basert på data fra administrering til 797 pasienter fra tre kliniske studier og spontan rapportering. I de kliniske studiene fikk hver pasient en enkel administrering med en median administrert aktivitet på 330 MBq.

Bivirkninger har blitt rapportert under klinisk utvikling og er oppført nedenfor etter organklassesystem med MedDRA.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger observert med piflufolastat (¹⁸F)

MedDRA organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Dehydrering	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Desorientering	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Synkope	Ikke kjent*
	Dysgeusi	Vanlig
	Hodepine	
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Hyperestesi	
	Migrene	
Øyesykdommer	Synsfeltforstyrrelse	Mindre vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Ikke kjent*
	Oppkast	
Hud- og underhudssykdommer	Tørr hud	Mindre vanlige
	Utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Mindre vanlige
	Muskelsvakhet	
	Smerter i ekstremitetene	
Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Utslett på applikasjonsstedet	
	Unormal følelse	
	Smerter på injeksjonsstedet	

*Bivirkninger fra spontanrapportering med ukjent frekvens.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Totalt 108 behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAE) ble rapportert hos 69 (8,6 %) pasienter, med hodepine (1,4 %), dysgeusi (1,0 %) og fatigue (0,5 %) som de hyppigste. Tre alvorlige legemiddelrelaterte bivirkninger (overfølsomhet, hodepine og parestesi) ble rapportert, alle opplevd av én pasient og kun overfølsomhet ble vurdert som legemiddelrelatert hos denne pasienten som hadde en signifikant historie med allergiske reaksjoner. Alle tre alvorlige legemiddelrelaterte bivirkningene ble løst.

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med kreftinduksjon og et potensial for utvikling av arvelige defekter.

Da den effektive dosen er 4,2 mSv når maksimal anbefalt aktivitet på 360 MBq administreres til en 70 kg-vektet pasient, er det liten sannsynlighet for at disse bivirkningene skal oppstå.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning via [det nasjonale meldesystemet som er oppført i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Maksimal mengde piflufolastat (^{18}F)-injeksjon som trygt kan administreres til mennesker er ikke fastslått.

Ved en eventuell strålingsoverdose, må den absorberte dosen til pasienten reduseres, hvis mulig, ved å øke eliminasjonen av radionukliden fra kroppen ved forsert diurese og hyppig blæretømming. Det kan være nyttig å estimere den effektive dosen som har blitt gitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Radiofarmaka til diagnostisk bruk, andre diagnostiske radiofarmaka til tumordeteksjon, ATC-kode: V09IX16.

Virkningsmekanisme

Prostata-spesifikt membranantigen (PSMA), er et transmembranglykoprotein som primært uttrykkes i normalt humant prostataepitel i lave nivåer, men som i høy grad kan overtrykkes av malignt vev, spesielt av prostatakrefceller, inkludert metastatisk sykdom. Fluor (^{18}F) er et β^+ -emitterende radionuklid som muliggjør positronemisjonsstomografi. Piflufolastat (^{18}F) er en selektiv andregenerasjons fluor-18-merket lavmolekylær PSMA-hemmer. Basert på intensiteten av signalene indikerer PET-bilder oppnådd ved anvendelse av piflufolastat (^{18}F) tilstedeværelse av PSMA-uttrykkende vev.

Farmakodynamiske effekter

Ved de kjemiske konsentrasjonene som brukes til diagnostiske undersøkelser, ser det ikke ut til at dette legemiddelet har noen farmakodynamisk aktivitet.

Klinisk effekt

Sikkerhet og effekt av piflufolastat (^{18}F) har blitt evaluert i tre prospektive, åpne, multisenter kliniske studier hos menn med prostatakraft: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) og PYTHON (EudraCT-nummer 2020-000121-37).

OSPREY kohort A inkluderte en kohort på 268 menn med høyrisiko biopsi-påvist prostatakraft som har blitt vurdert som kandidater for radikal prostatektomi og disseksjon av bekkenlymfeknuter. Hver pasient fikk en enkelt piflufolastat (^{18}F) PET/CT fra midt av lår til vertex. Tre uavhengige tolkerer blindet for all klinisk informasjon tolket hver PET-skanning for tilstedeværelse av unormalt opptak i bekkenlymfeknuter i flere underregioner, inkludert de vanlige hoftelymfeknutene. Koprime endepunkter var spesifisitet og sensitivitet for piflufolastat (^{18}F) PET/CT mot histopatologi i bekkenlymfeknutene. Sekundære endepunkter var positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) for piflufolastat (^{18}F) PET/CT for å forutsi henholdsvis tilstedeværelse eller fravær av prostatakraft i prostatakjertelen og lymfeknuter i kohort A.

Totalt 252 pasienter (94%) gjennomgikk prostatektomi og disseksjon av bekkenlymfeknuter, og hadde tilstrekkelige histopatologiske data for evaluering av bekkenlymfeknutene. Kirurgiske prøver ble separert i tre regioner: venstre halvdel av bekkenet, høyre halvdel av bekkenet og andre. For hver pasient ble piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-resultater og histopatologiske resultater oppnådd fra dissekerte bekkenlymfeknuter sammenlignet ved kirurgisk område. PET/CT-resultater på steder som ikke ble dissekert, ble ekskludert fra analysen. For de 252 evaluerbare pasientene var gjennomsnittsalderen 64 år (område 46 til 84 år). Median serum PSA var 9,3 ng/ml. Total Gleason-score var 7 for 19%, 8 for 46% og 9 for 34% av pasientene, mens resten av pasientene hadde Gleason-score på 6 eller 10.

De forhåndsdefinerte terskelverdiene for de koprime endepunktene var 40% for sensitivitet og 80% for spesifisitet. Sensitiviteten nådde ikke statistisk signifikans for minst 2 av de 3 uavhengige bildegranskerne, og studien ble derfor ansett som mislykket.

Tabell 2 viser effekten av piflufolastat (¹⁸F) PET/CT ved hjelp av leser ved anvendelse av bekkenlymfeknutehistopatologi som sannhetsstandard, på pasientnivå med regiontilpasning (en sann positiv region definerer en sann positiv pasient). Omtrent 24% av de evaluerbare pasientene hadde bekkenlymfeknutemetastaser basert på histopatologi (95% konfidensintervall: 19%, 29%).

Tabell 2: Effektevaluering av piflufolastat (¹⁸F) PET/CT for påvisning av pelviske lymfeknutemetastaser i OSPREY-kohort A (n=252) ved hjelp av analyse på pasientnivå og regionstilpasset analyse.

	Leser 1	Leser 2	Leser 3
Sann positiv	23	17	23
Falsk positiv	7	4	9
Falsk negativ	36	43	37
Sann negativ	186	188	183
Følsomhet, % (95 % KI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Spesifisitet, % (95 % KI)	96 (94;99)	98 (95;99)	95 (92;98)
PPV, % (95 % KI)	77 (62;92)	81 (59;93)	72 (56;87)
NPV, % (95 % KI)	84 (79;89)	81 (76;86)	83 (78;88)

Forkortelser: KI = konfidensintervall, PPV = positiv prediktiv verdi, NPV = negativ prediktiv verdi

For primært stadium (OSPREY-kohort A), ble det oppnådd høy grad av lesersamsvar for bekkenlymfeknutemetastaser (92,5%) med Fleiss kappastatistikk på 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85).

I eksplorative analyser var det numeriske trender mot mer sanne positive resultater blant pasienter med total Gleason-score på 8 eller høyere og blant pasienter med tumorstadier av T2c eller høyere i forhold til de pasientene med lavere Gleason-score eller tumorstadier.

En sammenligning av den diagnostiske effekten til piflufolastat (¹⁸F) PET/CT med konvensjonell bildediagnostikk (CI) hos pasienter med høyrisikoprostatakraft fra Osprey Cohort A ble utført som en post hoc-studie. Piflufolastat (¹⁸F) PET/CT viste en tre ganger høyere PPV enn konvensjonell avbildning (median 86,7% vs. 28,3%) til tross for tilsvarende sensitivitet (median 40,3% for piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og 42,6% for konvensjonell avbildning). Gjennomsnittlig spesifisitet for piflufolastat (¹⁸F) PET/CT var henholdsvis 97,9% og 65,1% for CI og gjennomsnittlig NPV 83,2% vs. 78,8%.

CONDOR inkluderte 208 pasienter med biokjemiske bevis på mistanke om tilbakefall av prostatakraft etter initial behandling (radikal prostatektomi hos 85% av pasientene). Median serum PSA var 0,82 ng/ml. Alle inkluderte pasienter hadde negativ eller tvetydig evaluering av prostatakraft ved konvensjonell billediagnostikk (for de fleste pasienter, CT eller MRI) innen 60 dager før de fikk piflufolastat (¹⁸F). Alle pasientene fikk en enkel PET/CT fra midtre del av låret til toppunktet på hodeskallen med valgfri avbildning av nedre ekstremiteter. Tre uavhengige sentrale lesere, blindet for all klinisk informasjon, evaluerte hver PET/CT-skanning for tilstedeværelse og lokalisering av positive lesjoner. Lokalisering av hver lesjon ble kategorisert i 5 regioner (prostata/prostataeng, bekkenlymfeknuter, andre lymfeknuter, mykt vev, ben). Det primære endepunktet varden korrekte lokaliseringraten (CLR) på pasientnivå, definert som prosentandelen av pasienter hvor det var en-til-

en-korrespondanse mellom lokalisering av minst en lesjon identifisert ved bildediagnostikk med piflufolastat (^{18}F) PET/CT og den sammensatte sannhetsstandard. Hvis den nedre grensen for 95% KI var $> 0,2$ (CLR på 20%) for minst 2 av de 3 uavhengige bildegranskerne, ble den primære endepunktsanalysen ansett som vellykket. Det sekundære endepunktet var innvirkningen på pasientbehandling (IMP), definert som prosentandelen av pasienter med en endring i tilsiktede planer for behandling av prostatakreft på grunn av piflufolastat (^{18}F) PET/CT, målt ved sammenligning av spørreskjemaer om planlagt behandling fylt ut før og etter bilderesultater med- piflufolastat (^{18}F) PET/CT.

Avhengig av leseren hadde totalt 123 til 137 pasienter (59% til 66%) minst én lesjon som ble identifisert som piflufolastat (^{18}F) PET-positiv (tabell 3). Den region som oftest ble observert å ha et PET-positivt funn var bekkenlymfeknuter (40% til 42% av alle PET-positive regioner) og den minst vanlige regionen var mykt vev (6% til 7%).

Avhengig av leseren hadde 99 til 104 pasienter med et piflufolastat (^{18}F) PET-positivt område stedstilpasset sammensatt referansestandardinformasjon som besto av histopatologi, billeddiagnostikk (CT, MRI, ultralyd, fluciklovin (^{18}F) PET, kolin PET eller benskanning) oppnådd innen 60 dager etter PET/CT-skanning eller respons av serum PSA-nivå på målrettet radioterapi. Tabell 3 viser effektresultater på pasientnivå for piflufolastat (^{18}F) PET/CT målt med leser, inkludert posisjonstilpasset positiv prediktiv verdi, også kjent som Correct Localization Rate (CLR). En pasient ble ansett som virkelig positiv hvis de hadde minst ett sammenfallende sted positivt på både piflufolastat (^{18}F) PET/CT og den sammensatte referansestandard.

Tabell 3. Piflufolastats effekt på pasientnivå (^{18}F) PET/CT i CONDOR (n=208)

	Leser 1	Leser 2	Leser 3
PET-negativ	71	84	85
PET-positiv	137	124	123
Sann positiv	89	87	84
Falsk positiv	15	13	15
Ikke-vurderbar (PET-positiv uten referansestandard)	33	24	24
CLR % (95% KI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Forkortelser: CLR = stedsavhengig positiv prediktiv verdi, CI = konfidensintervall

Tabell 4 viser piflufolastat (^{18}F) PET/CT-resultater på pasientnivå fra hoveddelen av avlesningen stratifisert etter PSA-nivå i serum. Prosent PET-positivitet har blitt beregnet som andelen av pasienter med en positiv PET/CT blant alle skannede pasienter. Sannsynligheten for at en pasient har minst én piflufolastat (^{18}F) PET-positiv lesjon økte generelt med høyere PSA-nivå i serum.

Tabell 4: Piflufolastat (^{18}F) PET-resultater på pasientnivå og prosentandel PET-positivitet* stratifisert etter PSA-nivå i serum i CONDOR-studien ved bruk av majoritetsresultat blant tre lesere (n=199)**

PSA (ng/ml)	PET-positive pasienter				PET-negative pasienter	Prosent PET-positivitet (95 % KI) *
	Totalt	TP	FP	Ikke-vurderbar (uten referansestandard)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥ 0,5 og <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥ 1 og <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥ 2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Totalt	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Prosent PET-positivitet = PET-positive pasienter/totalt antall skannede pasienter. PET-positive pasienter inkluderer sanne positive og falske positive pasienter så vel som de som ikke hadde referansestandardinformasjon.

** Seks pasienter ble ekskludert fra denne tabellen på grunn av mangel på PSA-basisnivå, og tre pasienter ble ekskludert fra denne tabellen på grunn av mangel på majoritetsresultat blant tre lesere.

Forkortelser: TP = sann positiv, FP = falsk positiv, CI = konfidensintervall

For de 207 pasientene med medisinske spørreskjemaer utfylt av behandlende lege ved pre-og post-PSMA bildetaking, hadde 64% (131/207) av pasientene en endring i tilsiktet behandling etter piflufolastat (¹⁸F) PET/CT. Av pasientene med endrede kliniske planer skyldtes 79% (103/131) positive PSMA PET/CT-funn, og 21% (28/131) skyldtes negative skanninger. De hyppigste endringene var fra akutt lokalbehandling til systemisk behandling (58 pasienter), fra observasjon til oppstart av enhver behandling (49 pasienter), fra systemisk ikke-kurativ behandling til akutt lokalbehandling (43 pasienter), og fra planlagt behandling til observasjon (ingen behandling) (9 pasienter).

PYTHON var en randomisert, åpen overkrysningsstudie med to behandlinger. Den inkluderte 217 mannlige pasienter med første biokjemiske tilbakefall av prostatakreft, som gjennomgikk definitiv terapi (radikal prostatektomi (RP) ± utvidet lymfeknudedisseksjon (eLND) i 73,2% av pasientene, EBRT eller brakyterapi i 26,8% av pasientene). Det primære endepunktet var deteksjonsrate (DR) definert som antall pasienter definert som positive på pasientnivå av uavhengige lesere blant det totale antallet pasienter vurdert (for piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og fluorokolin (¹⁸F) PET/CT). En signifikant forskjell på 12% deteksjonsrate i favør av piflufolastat (¹⁸F) i forhold til fluorokolin (¹⁸F) ble forhåndsdefinert. Sekundære endepunkter var sensitivitet (forholdet mellom antall pasienter definert som positive for en gitt region av uavhengige lesere og totalt antall pasienter vurdert som positive for en gitt region av sannhetspanelet), konkordans (forholdet mellom antall regioner definert som positive av både piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og fluorokolin (¹⁸F) PET/CT + antall regioner definert som negative av både piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og fluorokolin (¹⁸F) PET og antall vurderte regioner) og påvirkning på pasientbehandling.

Tohundreogførti pasienter fikk utført én piflufolastat (¹⁸F) PET/CT og én fluorokolin (¹⁸F) PET/CT fra midten av låret til vertex i randomisert rekkefølge. Tre uavhengige tolkere, blindet for all klinisk informasjon, evaluerte hver piflufolastat (¹⁸F) og hver fluorokolin (¹⁸F) PET/CT for tilstedeværelse og lokalisering av positive lesjoner. Lokalisering av hver lesjon ble kategorisert i 5 regioner (prostata/prostata seng, bekkenlymfeknuter, andre lymfeknuter, ben, mykt vev). Tilbakefall ble påvist av blindede tolkere hos henholdsvis 119 (60,4%) og 82 (41,0%) av pasientene med piflufolastat (¹⁸F) og fluorokolin (¹⁸F) PET/CT. Detaljer om den samlede uavhengige leserens tolkning etter PSA-nivå er gitt i tabell 5.

Tabell 5: Påvisningsfrekvens av PET/CT ved PSA-nivå per pasient i PYTHON-studien (N=201)

PSA-nivå (ng/ml) ved første injeksjon	piflufolastat (¹⁸ F)	fluorokolin (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%)

Sensitiviteten per pasient ble vurdert for 37 pasienter med en sannhetsstandard og er rapportert i tabell 6. Per-pasient sensitivitet for (¹⁸F)-piflufolastat var signifikant høyere enn for (¹⁸F)-fluorokolin (p<0,0001).

Tabell 6: Sensitivitet per pasient (n=37)

PET/CT	piflufolastat (¹⁸ F)	fluorokolin (¹⁸ F)
Følsomhet (95% KI)	58,3% (95% KI 51,5; 64,9)	40,6% (95% KI 34,1; 47,5)

Samsvarsgraden mellom (¹⁸F)-piflufolastat PET/CT and (¹⁸F)-fluorokolin PET/CT ifølge blindede tolkere, per region, var høy for alle regioner av interesse, nemlig prostatasengen: 87,3% (81,9; 91,3), pelviske lymfeknuter: 73,9% (67,3; 79,5), ekstrapelviske lymfeknuter: 86,5% (81,0; 90,6), bein: 86,9% (81,5; 91,0), og andre organer: 92,0% (87,3; 95,1).

Med hensyn til lokalisering av tilbakefall, oppnådde de tolkerne en overensstemmelse på 84,2% med en Fleiss' kappa-statistikk på 0,58 (95% CI: 0,47; 0,70) for alle biopsibilder i OSPREY kohort B. I CONDOR viste de sentrale lesere 76% overensstemmelse ved tolkning av positive eller negative piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-skanninger med en Fleiss' kappa-statistikk på 0,65 (95% CI: 0,58; 0,73), mens overensstemmelsen mellom hver sentral leser og den lokale leser varierte fra 83% til 84%. I PYTHON var overensstemmelsen mellom leserne 67,8%, og den tilsvarende Fleiss' kappa var 0,55 (95% CI: 0,47; 0,63).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pylclari i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved diagnostisering av prostatakrefte (se pkt 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Blodnivåene synker på en bifasisk måte. Distribusjonshalveringstiden er $0,17 \pm 0,04$ timer og eliminasjonshalveringstiden er $3,47 \pm 0,49$ timer.

Organopptak

Fysiologisk akkumulering av piflufolastat (¹⁸F) er observert i nyrene (16,5% av administrert aktivitet), leveren (9,3%) og lungene (2,9%), innen 60 minutter etter intravenøs administrasjon. Mesteparten av de gjenværende 70% av aktiviteten ved 60 minutter er med resten av kroppen.

Eliminasjon

Den eneste radioaktive komponent som ble påvist i plasmaprøver ved høytytelses-væskrokromatografi (HPLC) opptil 173 minutter etter injeksjon, var uforandret piflufolastat (¹⁸F). Eliminering skjer ved utskillelse i urin. I løpet av de første 8 timene etter injeksjonen utskilles omtrent 50 % av administrert radioaktivitet i urinen.

Halveringstid

Den biologiske og effektive halveringstiden for piflufolastat (¹⁸F) er henholdsvis $3,47 \pm 0,49$ timer og ca. 70 minutter.

Nedsatt nyre/leverfunksjon

Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke beskrevet

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En utvidet enkelt-dose toksisitetsstudie ble utført på rotter med det ikke-radioaktive legemidlet. Ingen bivirkninger ble observert hos noen av dyrene, og ingen dødsfall forekom ved den høyeste testdosen på 0,5 mg/kg. Denne dosen er over 875 ganger høyere enn den maksimale kliniske dosen på 40 mikrog/pasient (eller 0,5714 mikrog/kg for en kroppsvektreferanse på 70 kg); på grunnlag av

kroppsoverflateareal er denne dosen omtrent 142 ganger høyere, noe som tyder på tilstrekkelig sikkerhetsmargin.

Ingen andre studier er utført.

Dette legemidlet er ikke beregnet for regelmessig eller kontinuerlig administrasjon. Ved de kjemiske konsentrasjonene og aktivitetene som brukes til diagnostiske undersøkelser, ser det ikke ut til at det er nødvendig med ytterligere undersøkelser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Etanol
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning
Natriumaskorbat

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemiddelet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 12

6.3 Holdbarhet

10 timer frakalibrering .
Utløpsdato og -tidspunkt er angitt på etikettene.

Etter første uttak krever dette legemiddelet ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter fortykning, kan den oppbevares i opptil 4 timer uten å overskride holdbarhetstiden.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i den originale blyskjermingen.

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Se pkt. 6.3 for oppbevaringsbetingelser etter første uttak av legemiddelet.

Oppbevaring av radiofarmaka skal være i overensstemmelse med nasjonale forskrifter om radioaktive stoffer.

6.5 Beholderens art og innhold

15 ml hetteglass av type I, lukket med en propp av klorbutyl og en aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse: ett multidose hetteglass inneholder 0,5 ml til 10 ml oppløsning, tilsvarende:

- 500 til 10 000 MBq ved kalibreringstidspunktet for Pylclari 1 000 MBq/mL
- 750 til 15 000 MBq ved kalibreringstidspunktet for Pylclari 1 500 MBq/mL

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generell advarsel

Radiofarmaka skal bare mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i en egnet klinisk setting. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og destruksjon er underlagt forskrifter og/eller egnede lisenser fra kompetent offisiell organer.

Radiofarmaka skal klargjøres på en måte som ivaretar både strålingssikkerhet og farmasøytiske kvalitetskrav. Det må tas relevante aseptiske forholdsregler.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemiddelet

Dette produktet administreres via et fleksibelt intravenøst kateter. Administreringen må være strengt intravenøs for å unngå bestråling som et resultat av lokal ekstravasasjon, samt bildedannende artefakter.

Bolusadministrasjonen vil bli etterfulgt av skylling med 5-10 ml natriumklorid 9 mg/mL (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning, for å sikre at hele dosen blir gitt.

Se pkt. 12 for instruksjoner om fortyning av dette legemiddelet før administrering.

Dersom hetteglassets integritet på noe tidspunkt av klargjøringen av dette legemiddelet blir satt i fare, skal legemiddelet ikke brukes.

Administrasjonsprosedyrer skal utføres på en måte som minimerer risikoen for kontaminering av legemiddelet og bestråling av operatørene. Adekvat skjerming er obligatorisk.

Administrering av radiofarmaka skaper risiko for andre personer for ekstern stråling eller kontaminering av søl av urin, oppkast etc. Det må derfor treffes forholdsregler for strålevern i samsvar med nasjonale regler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

11. DOSIMETRI

Dataene nedenfor er fra sponsede kliniske studier.

Forutsetninger:

Fluor (^{18}F) nedbrytes til stabilt oksygen (^{18}O) med en halveringstid på 110 minutter ved å sende ut en positronisk stråling med maksimal energi på 634 keV, etterfulgt av fotoniske tilintetgjøringsstråler på 511 keV.

Piflufolastat (^{18}F) viser bi-eksponensiell atferd i blod, med en distribusjonshalveringstid på $0,17 \pm 0,044$ timer og en eliminasjonshalveringstid på $3,47 \pm 0,49$ timer. Det distribueres til nyrene (16,5% av administrert aktivitet), leveren (9,3%) og lungene (2,9%), innen 60 minutter etter intravenøs administrering.

Metodikk:

Den tidsintegreerte aktiviteten i kildevev ble innhentet fra longitudinelle avbildningsdata. Konturer eller volumer av interesse (VOI) ble typisk trukket rundt forskjellige aktivitetsinnholdende organer som ble identifisert på hvert bilde ved hvert tidspunkt. S-verdien ble oppnådd ved Monte Carlo-simulering. Beregningen av absorberte doser ble utført med OLINDA/EXM programvare (2005). Den resulterende effektive dose ble beregnet i henhold til ICRP 60.

ORGAN/VEV	ABSORBERT DOSE PER ENHET ADMINISTRERT AKTIVITET (mGy/MBq)
Binyrer	0,0131
Benoverflater	0,0099
Hjerne	0,0021
Bryst	0,0058
Galleblærevegg	0,0141
Mage-tarmkanal	
Magevegg	0,0092
Tynntarmsvegg	0,0089
Øvre tykktarmsvegg	0,0091
Nedre tykktarmsvegg	0,0073
Hjertevegg	0,0171
Nyrer	0,123
Lever	0,037
Lunger	0,0102
Muskler	0,0069
Pankreas	0,0124
Rød benmarg	0,0071
Hud	0,0052
Milt	0,0271
Testikler	0,0059
Thymus	0,007
Thyroidea	0,0062
Urinblærevegg	0,0072
Effektiv dose (mSv/MBq)	0,0116

Den effektive dosen ved administrering av maksimal anbefalt aktivitet på 360 MBq for en voksen som veier 70 kg er omtrent 4,2 mSv.

Ved en administrert aktivitet på 360 MBq er de typiske strålingsdosene til de kritiske organene (nyrer, lever og milt) henholdsvis 44,3 mGy, 13,3 mGy og 9,8 mGy.

12. INSTRUKSJONER FOR KLARGJØRING AV RADIOFARMAKA

Klargjøringsmåte

Dette bruksklare legemiddelet kan fortynnes med natriumklorid 9 mg/mL (0,9%) injeksjonsvæske.

Opptak av passende volum må utføres under aseptiske forhold. Hetteglasset må ikke åpnes. Etter desinfisering av proppen skal oppløsningen trekkes opp via proppen med en endosesprøyte utstyrt med egnet beskyttelsesskjerm og en steril engangsnål eller med et godkjent automatisk og kvalifisert applikasjonssystem.

Hvis dette hetteglasset på noen måte er skadet, skal legemiddelet ikke brukes.

Dette legemiddelet skal kun brukes når injeksjonsvolumet er større enn 0,2 ml. Dersom injeksjonsvolumet er mellom 0,2 og 1 ml, skal kun sprøyter av egnet størrelse (1 ml) brukes.

Kvalitetskontroll

Emballasjen skal kontrolleres før bruk, og oppløsningens aktivitet skal måles med et aktivimeter.

Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Kun klar oppløsning, fri for synlige partikler skal brukes.

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>