

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pylclari 1000 MBq/ml solução injetável
Pylclari 1500 MBq/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pylclari 1000 MBq/ml solução injetável

Cada ml de solução contém 1000 MBq de piflufolastat (^{18}F) à data e hora da calibração.

A atividade total por frasco para injetáveis varia entre 500 MBq e 10 000 MBq à data e hora da calibração.

Pylclari 1500 MBq/ml solução injetável

Cada ml de solução contém 1500 MBq de piflufolastat (^{18}F) à data e hora da calibração.

A atividade total por frasco para injetáveis varia entre 750 MBq e 15 000 MBq à data e hora da calibração.

O flúor (^{18}F) decai para oxigénio estável (^{18}O) com uma semivida de 110 minutos emitindo uma radiação positrónica de energia máxima de 634 keV, seguida de radiações de aniquilação fotónica de 511 keV.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de solução contém um máximo de 3,5 mg de sódio e 90 mg de etanol.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução transparente, incolor e com um pH entre 4,5 e 7,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Pylclari é indicado para a deteção de lesões positivas para o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) com tomografia por emissão de positrões (PET) em adultos com cancro da próstata (PCa), nos seguintes contextos clínicos:

- Estádio primário de doentes com PCa de alto risco antes da terapêutica curativa inicial,

- Para localizar recidivas de PCa em doentes com suspeita de recidiva com base no aumento dos níveis séricos do antígeno específico da próstata (PSA, *prostate-specific antigen*) após tratamento primário com intenção curativa.

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento destina-se apenas a ser utilizado em instalações destinadas a medicina nuclear e só deve ser manuseado por pessoal autorizado.

Posologia

A atividade média recomendada de (¹⁸F) piflufolastat é de 4 MBq/kg de peso corporal e pode variar entre 3 e 5 MBq/kg de peso corporal, dependendo do equipamento PET e do modo de aquisição utilizados. A atividade mínima não deverá ser inferior a 190 MBq e a atividade máxima não deverá exceder 360 MBq.

Compromisso renal e hepático

O piflufolastat (¹⁸F) só foi estudado em doentes com compromisso renal ligeiro. A atividade a ser administrada deve ser cuidadosamente ponderada devido à possibilidade de uma maior exposição à radiação em doentes com insuficiência renal grave.

O piflufolastat (¹⁸F) não foi estudado em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de piflufolastat (¹⁸F) na população pediátrica.

Modo de administração

Este medicamento destina-se a ser administrado numa única injeção intravenosa.

Pylclari apresenta-se em frasco para injetáveis multidose. O volume mínimo é de 0,5 ml de solução por frasco.

O volume de solução a ser administrado pode variar de 0,2 ml a 10 ml.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Para instruções antes da administração, ver secção 6.6

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Aquisição de imagem

Recomenda-se que o doente seja posicionado em decúbito dorsal com os braços acima da cabeça. Uma tomografia computadorizada de baixa dose sem contraste é realizada a partir do vértice do crânio até ao meio da coxa para correção da atenuação e correlação anatómica. A aquisição da PET inicia-se no meio da coxa e continua até ao vértice do crânio, começando entre 90 e 120 minutos após a injeção do marcador. Em caso de doença conhecida ou suspeita, terá de abranger as extremidades inferiores. A aquisição de imagem tem uma duração entre 12 a 40 minutos, dependendo do tipo de câmaras PET, do número de posições de cama (geralmente 6 a 8) e do tempo de aquisição por posição de cama (geralmente 2 a 5 minutos). Se a aquisição conduzir a resultados indeterminados, e desde que se mantenha uma atividade suficiente para estatísticas de contagem adequadas, podem também ser realizadas aquisições tardias, reduzindo assim a atividade de fundo.

Para preparação do doente, ver secção 4.4.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Potencial de reações anafiláticas e de hipersensibilidade

Se ocorrerem reações anafiláticas ou de hipersensibilidade, a administração do medicamento tem de ser imediatamente descontinuada e deve ser iniciado um tratamento intravenoso, se necessário. Para permitir uma ação imediata em caso de emergência, os medicamentos necessários e o equipamento, tal como tubo endotraqueal e ventilador, têm de estar imediatamente disponíveis.

Justificação individual da relação benefício/risco

Para cada doente, a exposição às radiações tem de ser justificada pelo provável benefício. A atividade administrada deve ser em todos os casos tão baixa quanto razoavelmente possível para se conseguir obter a informação diagnóstica necessária.

Compromisso renal

É necessária uma consideração cuidadosa da relação benefício/risco nestes doentes, pois é possível uma exposição acrescida às radiações.

População pediátrica

Para informações sobre a utilização na população pediátrica, ver secção 4.2.

Preparação do doente

O doente deve estar bem hidratado e ser encorajado a esvaziar a bexiga antes do início do exame a fim de reduzir a atividade da bexiga, fazendo-o também o mais frequentemente possível ao longo das primeiras horas após o exame, a fim de reduzir a exposição à radiação.

Pode ser administrado um diurético com previsão de atuação na janela de tempo de absorção para melhorar a interpretação da PET/TAC com piflufolastat (^{18}F), uma vez que resulta em menos deposições de atividade nos ureteres e na bexiga.

Após o procedimento

O contacto próximo com lactentes e grávidas deve ser restringido nas primeiras 12 horas após a injeção.

Interpretação de imagens de piflufolastat (^{18}F)

O método recomendado para interpretação de imagens PET de PET/TAC com piflufolastat (^{18}F) é a interpretação visual.

As lesões devem ser consideradas suspeitas se a absorção for superior à absorção fisiológica no tecido em causa ou superior à linha de base adjacente, caso não se espere uma absorção fisiológica.

O piflufolastat (^{18}F) acumula-se no tecido normal, onde a densidade do PSMA é elevada, incluindo nas glândulas lacrimais, glândulas salivares, fígado, baço e rins. Os órgãos normais demonstram uma variabilidade significativa na absorção do piflufolastat (^{18}F); no entanto, o impacto da carga tumoral na absorção normal é mínimo e é pouco provável que seja clinicamente significativo. A expressão do PSMA pode ser encontrada predominantemente no cancro de próstata, mas também pode ser observada noutras neoplasias (por exemplo, carcinoma das células renais, carcinoma hepatocelular, cancro da mama, cancro do pulmão e outras neoplasias) ou doenças não malignas (por exemplo,

hemangioma, gânglios, uma vez que podem imitar gânglios linfáticos, doença óssea benigna como doença de Paget ou sarcoidose/granulomatose pulmonar).

As imagens devem ser interpretadas apenas por leitores com experiência na interpretação de imagens PET com piflufolastat (^{18}F).

Recomenda-se a correlação clínica, que pode incluir um exame histopatológico do local de cancro da próstata suspeito. Uma imagem negativa não exclui a presença de cancro de próstata e uma imagem positiva não confirma a presença de cancro de próstata.

Piflufolastat (^{18}F) não foi estudado para a deteção de metástases distantes no estágio primário.

O desempenho do piflufolastat (^{18}F) na imagiologia de doentes com evidência bioquímica de recidiva de cancro da próstata parece ser afetado pelos níveis séricos de PSA (ver secção 5.1). O desempenho de piflufolastat (^{18}F) na imagiologia de gânglios linfáticos pélvicos metastáticos antes da terapêutica definitiva inicial parece ser afetado por fatores de risco, tais como a classificação de Gleason.

Pequenas metástases de gânglios linfáticos, ou qualquer lesão sob resolução espacial de PET (= 5 mm), podem não ser detetadas por PET/TAC com piflufolastat (^{18}F).

Até à data, não existem dados de resultados que apoiem o tratamento subsequente de doentes com base em PSMA-PET no estágio primário. Por conseguinte, o tratamento não deve ser alterado com base apenas nos resultados da PET/TAC com piflufolastat (^{18}F).

Advertências específicas

Este medicamento contém até 3,5 mg de sódio por ml equivalente a 0,2 % da dose máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém até 900 mg de álcool (etanol) em cada administração, o que é equivalente a 90 mg por ml. A quantidade deste medicamento em 10 ml é equivalente a menos de 23 ml de cerveja ou 11 ml de vinho.

A pequena quantidade de álcool contida neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A terapia de privação de androgénio (TPA) e outras terapias direcionadas à via androgénica, como antagonistas do recetor de androgénio, podem causar alterações na absorção de piflufolastat (^{18}F) no cancro da próstata. O efeito destas terapêuticas no desempenho da PET com piflufolastat (^{18}F) não foi estabelecido.

O tratamento crónico com diuréticos não parece ter qualquer interferência com o piflufolastat (^{18}F) no que toca à interpretação de imagens.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O piflufolastat (^{18}F) não se destina à utilização em mulheres.

Amamentação

O piflufolastat (^{18}F) não se destina à utilização em mulheres.

Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pylclari sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global é baseado em dados da sua administração a 797 doentes de três ensaios clínicos e em notificações espontâneas. Nos ensaios clínicos, cada doente recebeu uma administração única com uma atividade média administrada de 330 MBq.

Foram relatadas reações adversas durante o desenvolvimento clínico, as quais se encontram listadas abaixo por classe de sistema de órgãos MedDRA.

Apresentação tabelada das reações adversas

As frequências das reações adversas são definidas da seguinte forma: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas observadas com piflufolastat (¹⁸F)

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desidratação	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Desorientação	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Síncope	Desconhecida*
	Disgeusia	Frequentes
	Cefaleia	
	Tonturas	Pouco frequentes
	Hiperestesia	
	Enxaqueca	
Afeções oculares	Defeito no campo visual	Pouco frequentes
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Desconhecida*
	Vómitos	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pele seca	Pouco frequentes
	Erupção cutânea	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Pouco frequentes
	Fraqueza muscular	
	Dor nas extremidades	
Doenças renais e urinárias	Disúria	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Pouco frequentes
	Desconforto torácico	Pouco frequentes
	Erupção cutânea no local da aplicação	
	Sensação anormal	
	Dor no local da injeção	

* Reações adversas derivadas de notificações espontâneas com frequência desconhecida.

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificados um total de 108 acontecimentos adversos emergentes do tratamento (TEAE) em 69 (8,6 %) doentes, sendo os mais frequentes cefaleias (1,4%), disgeusia (1,0%) e fadiga (0,5%). Foram notificados três acontecimentos adversos graves relacionados com o fármaco (hipersensibilidade, cefaleias e parestesia), todos experimentados por um doente e apenas a hipersensibilidade foi avaliada como relacionada com o fármaco neste doente, que apresentava uma história significativa de reações alérgicas. Os três acontecimentos adversos graves relacionados com o fármaco foram resolvidos.

A exposição a radiações ionizantes está associada à indução do cancro e a um potencial de desenvolvimento de defeitos hereditários.

Considerando que a dose eficaz é de 4,2 mSv quando se administra a atividade máxima recomendada de 360 MBq num doente com 70 kg de peso, é expectável uma baixa probabilidade de ocorrências destas reações adversas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de reações adversas suspeitas após a autorização do medicamento é importante, Permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer reações adversas suspeitas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A quantidade máxima de piflufolastat (^{18}F) injetável que pode ser administrada em segurança a seres humanos não foi determinada.

Em caso de administração de uma sobredosagem de radiação, a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida, sempre que possível, aumentando a eliminação do radionuclídeo pelo organismo através de diurese forçada e esvaziamento frequente da bexiga. Poderá ser útil determinar a dose concreta que foi administrada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Radiofármacos de diagnóstico, outros radiofármacos de diagnóstico para deteção de tumores, código ATC: V09IX16.

Mecanismo de ação

O antigénio de membrana específico da próstata (PSMA) é uma glicoproteína transmembranar primariamente expressa no epitélio da próstata humana normal em níveis baixos, mas pode ser sobre-expressada por tecidos malignos, em particular, por células de cancro da próstata, incluindo doença metastática. O flúor (^{18}F) é um radionuclídeo emissor de β^+ que permite a tomografia por emissão de positrões. O piflufolastat (^{18}F) é um inibidor seletivo de PSMA de pequenas moléculas marcadas com flúor-18 de segunda geração. Com base na intensidade dos sinais, as imagens PET obtidas com o piflufolastat (^{18}F) indicam a presença de tecidos que expressam PSMA.

Efeitos farmacodinâmicos

Nas concentrações químicas utilizadas nos exames de diagnóstico, este medicamento não parece ter qualquer atividade farmacodinâmica.

Eficácia clínica

A segurança e eficácia do piflufolastat (¹⁸F) foram avaliadas em três estudos clínicos prospectivos, abertos e multicêntricos em homens com cancro da próstata: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) e PYTHON (número EudraCT 2020-000121-37).

A coorte A OSPREY recrutou um grupo de 268 homens com cancro da próstata de alto risco comprovado por biópsia, que foram considerados candidatos a prostatectomia radical e dissecação do nódulo linfático pélvico. Cada doente foi submetido a uma única PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) do meio da coxa até ao vértice do crânio. Três leitores centrais independentes, sem conhecimento da informação clínica, interpretaram cada exame de PET para deteção da presença de absorção anormal nos gânglios linfáticos pélvicos em várias sub-regiões, incluindo os gânglios linfáticos ilíacos comuns. Os parâmetros co-primários foram a especificidade e sensibilidade da PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) em relação à histopatologia nos gânglios linfáticos pélvicos. Os parâmetros secundários foram o Valor Preditivo Positivo (VPP) e o Valor Preditivo Negativo (VPN) da PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) para prever a presença ou ausência, respetivamente, de cancro da próstata na glândula prostática e nos gânglios linfáticos na Coorte A.

Um total de 252 doentes (94%) foram submetidos a prostatectomia e dissecação de gânglios linfáticos pélvicos e apresentavam dados histopatológicos suficientes para a avaliação dos gânglios linfáticos pélvicos. Os espécimes cirúrgicos foram separados em três regiões: hemipélvis esquerda, hemipélvis direita e outros. Para cada doente, os resultados da PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) e os resultados histopatológicos obtidos a partir de gânglios linfáticos pélvicos dissecados foram comparados por região cirúrgica. Os resultados da PET/TAC em locais que não foram dissecados foram excluídos da análise. Para os 252 doentes avaliados, a idade média foi de 64 anos (variando entre os 46 e os 84 anos). O nível médio de PSA sérico foi de 9,3 ng/ml. A classificação total de Gleason foi de 7 para 19%, de 8 para 46% e de 9 para 34% dos doentes, tendo os restantes doentes obtido classificações entre 6 e 10 na escala de Gleason.

Os limiares pré-definidos para os parâmetros co-primários foram de 40% para a sensibilidade e 80% para a especificidade. A sensibilidade não atingiu a significância estatística para pelo menos 2 dos 3 analistas de imagem independentes, pelo que foi considerado um estudo falhado.

A Tabela 2 mostra o desempenho da PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) pelo leitor usando histopatologia de gânglios linfáticos pélvicos como padrão-ouro, ao nível do doente com correspondência de região (uma região positiva verdadeira define um paciente positivo verdadeiro). Aproximadamente 24% dos doentes avaliados apresentavam metástases dos gânglios linfáticos pélvicos com base na histopatologia (intervalo de confiança (IC) de 95%: 19%, 29%).

Tabela 2: Avaliação do desempenho da PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) para a deteção de metástases dos gânglios linfáticos pélvicos na coorte OSPREY A (n=252) utilizando a análise ao nível de doente e correspondente à região.

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

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo

Para o estadiamento primário (Coorte OSPREY A), foi alcançado um elevado nível de concordância dos leitores para as metástases nos gânglios linfáticos pélvicos (92,5%) com uma estatística kappa de Fleiss de 0,78 (IC95%: 0,71; 0,85).

Nas análises exploratórias, registaram-se tendências numéricas no sentido de mais resultados verdadeiros positivos entre os doentes com uma classificação total igual ou superior a 8 na escala de Gleason e entre os doentes com estágio tumoral T2c ou superior, em relação aos doentes com uma classificação inferior na escala de Gleason ou do estágio tumoral.

Foi realizada uma comparação do desempenho de diagnóstico de PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) com imagiologia convencional de base (CI) em doentes com cancro da próstata de alto risco da Coorte Osprey A como um estudo post-hoc. A PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) demonstrou um VPP três vezes mais elevado do que a imagiologia convencional (mediana de 86,7% vs. 28,3%, respetivamente) apesar de uma sensibilidade semelhante (mediana de 40,3% para a PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) e 42,6% para a imagiologia convencional). A especificidade média da PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) foi de 97,9% e 65,1% para o IC e o VPN médio foi de 83,2% vs. 78,8%, respetivamente.

O ensaio CONDOR foi realizado em 208 doentes com evidência bioquímica de suspeita de cancro da próstata com recidiva após tratamento inicial (prostatectomia radical em 85% dos doentes). O nível médio de PSA sérico foi de 0,82 ng/ml. Todos os doentes envolvidos apresentaram resultados negativos ou equívocos na avaliação por imagem convencional do cancro da próstata (para a maioria dos doentes, TAC ou RM) nos 60 dias anteriores à administração de piflufolastat (¹⁸F). Todos os doentes foram submetidos a uma única PET/TAC do meio da coxa ao vértice do crânio com imagiologia opcional das extremidades inferiores. Três leitores centrais independentes, sem conhecimento da informação clínica, avaliaram cada exame PET/TAC para deteção da presença e localização de lesões positivas. A localização de cada lesão foi categorizada em 5 regiões (próstata/leito prostático, gânglios linfáticos pélvicos, outros gânglios linfáticos, tecidos moles, osso). O parâmetro primário foi a taxa de localização correta (CLR) ao nível do doente, definida como a percentagem de doentes para os quais houve uma correspondência de um para um entre a localização de pelo menos uma lesão identificada na imagiologia da PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) e o padrão de verdade composto. Se o limite inferior do IC 95% for >0,2 (CLR de 20%) para pelo menos 2 dos 3 analistas de imagem independentes, então a análise do parâmetro primário é considerada um sucesso. O parâmetro secundário foi o impacto no tratamento de doentes (TD) definido como a percentagem de doentes com uma alteração nos planos de tratamento do cancro da próstata pretendidos devido à PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) conforme medidos por comparação dos questionários de tratamentos pretendidos preenchidos antes e após os resultados de imagiologia da PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F).

Dependendo do leitor, um total de 123 a 137 doentes (59% a 66%) apresentava pelo menos uma lesão identificada como positiva para PET com piflufolastat (¹⁸F) (Tabela 3). As regiões mais frequentemente observadas com um resultado positivo para PET foram os gânglios linfáticos pélvicos (40% a 42% de todas as regiões positivas para PET) e a região menos comum foram os tecidos moles (6% a 7%).

Dependendo do leitor, entre 99 e 104 doentes com uma região positiva para PET com piflufolastat (¹⁸F) apresentavam informação de padrão de referência composto por localização correspondente, que consistia em histopatologia, imagiologia (TAC, RM, ecografia, PET com fluciclovina (¹⁸F) , PET com colina ou cintigrafia óssea) obtida no prazo de 60 dias após o exame PET/TAC, ou resposta do nível sérico de PSA à radioterapia específica. A Tabela 4 mostra os resultados de desempenho da PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) por leitor, incluindo o valor preditivo positivo com localização correspondente, também conhecido como Taxa de Localização Correta (CLR, Correct Localization Rate). Um doente foi considerado verdadeiro positivo se apresentasse pelo menos um resultado positivo tanto na PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) como no padrão de referência composto.

Tabela 3: Desempenho da PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) ao nível do doente no ensaio CONDOR (n=208)

	Leitor 1	Leitor 2	Leitor 3
Negativo para PET	71	84	85
Positivo para PET	137	124	123
Verdadeiro positivo	89	87	84
Falso positivo	15	13	15
Sem valor (positivo para PET sem padrão de referência)	33	24	24
CLR % (IC 95%)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Abreviaturas: CLR = valor preditivo positivo com localização correspondente, IC = intervalo de confiança

A Tabela 4 mostra os resultados de PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F) ao nível do doente, a partir da maioria lida, estratificados por nível sérico de PSA. A percentagem de positivos para PET foi calculada como a proporção de doentes positivos para PET/TAC de todos os doentes analisados. A probabilidade de um doente ter pelo menos uma lesão positiva para PET com piflufolastat (¹⁸F) aumentou geralmente com níveis séricos de PSA mais elevados.

Tabela 4: Resultados de PET com piflufolastat (¹⁸F) a nível do doente e percentagem de positivos* para PET estratificados por nível sérico de PSA no ensaio CONDOR utilizando o resultado da maioria entre três leitores (n=199)**

PSA (ng/ml)	Doentes positivos para PET				Doentes negativos para PET	Percentagem de positivos para PET (IC 95%)*
	Total	VP	FP	Sem valor (Sem padrão de referência)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 e <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 e <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Total	120	88	13	19	79	60 (54;67)

*Percentagem de positivos para PET = doentes positivos para PET/total de doentes analisados. Os doentes positivos para PET incluem doentes com verdadeiro positivo e falso positivo, bem como os doentes que não possuíam informação padrão de referência.

**Seis doentes foram excluídos desta tabela devido à ausência do nível de partida de PSA, e três doentes foram excluídos desta tabela devido à falta de um resultado da maioria entre três leitores.

Abreviaturas: VP = verdadeiro positivo, FP = falso positivo, IC = intervalo de confiança

Para os 207 doentes com questionários de gestão médica preenchidos por médicos no tratamento de imagiologia pré e pós-PSMA, 64% (131/207) dos doentes tiveram uma alteração no tratamento previsto após PET/TAC com piflufolastat (¹⁸F). Dos doentes com planos clínicos alterados, 79% (103/131) foram devidos a resultados positivos na PET/TAC PSMA, e 21% (28/131) foram devidos a exames negativos. As alterações mais frequentes foram desde a terapêutica local de recurso até à terapêutica sistémica (58 doentes), desde a observação até ao início de qualquer terapêutica (49 doentes), desde a terapêutica sistémica não curativa até à terapêutica local de recurso (43 doentes) e do tratamento planeado até à observação (sem tratamento) (9 doentes).

PYTHON foi um ensaio cruzado de dois tratamentos, aleatório e aberto. Envolveu 217 doentes do sexo masculino com primeira recidiva bioquímica de cancro da próstata, que foram submetidos a terapêutica definitiva (prostatectomia radical (PR) ± dissecação alargada dos gânglios linfáticos (eLND) em 73,2% dos doentes, EBRT ou braquiterapia em 26,8% dos doentes). O parâmetro primário foi a taxa de deteção (TD) definida como o número de doentes positivos ao nível do doente pelos

leitores independentes, de entre o número total de doentes avaliados (para PET/TAC com piflufolastat (^{18}F) e PET/TAC com fluorocolina (^{18}F)). Foi pré-definida uma diferença significativa de 12% na taxa de deteção a favor do piflufolastat (^{18}F) em relação à fluorocolina (^{18}F). Os parâmetros secundários foram sensibilidade (razão entre o número de doentes definidos como positivos para uma determinada região pelos leitores independentes e o número total de doentes avaliados como positivos para uma determinada região pelo painel verdadeiro), concordância (razão entre o número de regiões definidas como positivas tanto por PET/TAC com piflufolastat (^{18}F) como por PET/TAC com Fluorocolina (^{18}F) + o número de regiões definidas como negativas tanto por PET/TAC com piflufolastat (^{18}F) e PET/TAC com Fluorocolina (^{18}F) e o número total de regiões avaliadas) e impacto na gestão dos doentes.

Duzentos e um doentes realizaram uma PET/TAC com piflufolastat (^{18}F) e uma PET/TAC com fluorocolina (^{18}F) do meio da coxa ao vértice do crânio, numa ordem aleatória. Três leitores centrais independentes, sem conhecimento da informação clínica, avaliaram cada PET/TAC com piflufolastat (^{18}F) e com fluorocolina (^{18}F) quanto à presença e localização de lesões positivas. A localização de cada lesão foi categorizada em 5 regiões (próstata/leito prostático, gânglios linfáticos pélvicos, outros gânglios linfáticos, osso, tecidos moles). A recidiva foi detetada pelos peritos em leitura cega em 119 (60,4%) e 82 (41,0%) dos doentes por PET/TAC com piflufolastat (^{18}F) e com fluorocolina (^{18}F), respetivamente. A Tabela 5 apresenta em pormenor a interpretação geral do leitor independente por nível PSA.

Tabela 5: Taxa de deteção por doente com PET/TAC por nível de PSA no ensaio PYTHON (N=201)

Nível de PSA (ng/ml) na primeira injeção	piflufolastat (^{18}F)	fluorocolina (^{18}F)
PSA < 0,2 (n=6)	2 (33,3%)	1 (16,7%)
PSA [0,2 - 0,5] (N=68)	24 (35,3%)	21 (30,9%)
PSA [0,51 - 1] (N=31)	17 (54,8%)	10 (32,3%)
PSA [1,01 - 2] (N=19)	13 (68,4%)	6 (31,6%)
PSA >2 (N=57)	50 (87,7%)	39 (68,4%)

A sensibilidade por doente foi avaliada em 37 doentes com um padrão de verdadeiro e está descrita na Tabela 6. A sensibilidade por doente ao (^{18}F)-piflufolastat foi significativamente superior à (^{18}F)-fluorocolina ($p < 0,0001$).

Tabela 6: Sensibilidade por doente (n=37)

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

A taxa de concordância entre PET/TAC com piflufolastat (^{18}F) e PET/TAC com fluorocolina (^{18}F) de acordo com leitores cegos centrais, por região foi consideravelmente elevada para todas as regiões de interesse, nomeadamente o leito da próstata: 87,3 % (81,9; 91,3), gânglios linfáticos pélvicos: 73,9 % (67,3; 79,5), gânglios linfáticos extrapélvicos: 86,5 % (81,0; 90,6), ossos: 86,9% (81,5; 91,0) e outros órgãos: 92,0% (87,3; 95,1).

Com relação à localização da recorrência, os leitores centrais alcançaram um acordo de 84,2% com uma estatística kappa de Fleiss de 0,58 (IC 95%: 0,47; 0,70) para todas as imagens de biópsia na coorte OSPREY B. No ensaio CONDOR, os leitores centrais exibiram 76% de concordância na interpretação de exames PET/TAC com piflufolastat (^{18}F) positivos ou negativos com uma estatística kappa de Fleiss de 0,65 (IC 95%: 0,58; 0,73), enquanto a concordância entre cada leitor central e o leitor local variou de 83% a 84%. No ensaio PYTHON, a percentagem de concordância entre leitores foi de 67,8%, e a correspondente kappa de Fleiss foi de 0,55 (IC 95%: 0,47; 0,63).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Pylclari em todos os sub-grupos da população pediátrica no diagnóstico de cancro da próstata (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Os níveis sanguíneos diminuem de forma bifásica. A semivida de distribuição é de $0,17 \pm 0,04$ horas e a semivida de eliminação é de $3,47 \pm 0,49$ horas.

Absorção pelos órgãos

A acumulação fisiológica do piflufolastat (^{18}F) é observada nos rins (16,5% da atividade administrada), fígado (9,3%) e pulmão (2,9%), durante 60 minutos após a administração intravenosa. A maior parte dos restantes 70% da atividade aos 60 minutos está associada ao resto da região de fundo do corpo.

Eliminação

O único componente radioativo detetado em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) até 173 minutos após a injeção foi piflufolastat inalterado (^{18}F). A eliminação é feita por excreção urinária. Nas primeiras 8 horas após a injeção, aproximadamente 50% da radioatividade administrada é excretada pela urina.

Semivida

A semivida biológica e efetiva do piflufolastat (^{18}F) é de $3,47 \pm 0,49$ horas e aproximadamente de 70 minutos, respetivamente.

Compromisso renal/hepático

A farmacocinética em doentes com compromisso renal ou hepático não foi caracterizada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi realizado um estudo alargado de toxicidade de dose única em ratos com fármaco não radioativo. Não foram observadas reações adversas em nenhum dos animais, e não ocorreram mortes com a dose testada mais elevada de 0,5 mg/kg. Esta dose é 875 vezes superior à dose clínica máxima de 40 µg/doente (ou 0,5714 µg/kg para um peso corporal de referência de 70 kg); com base na área de superfície corporal, esta dose é aproximadamente 142 vezes superior, sugerindo uma margem de segurança adequada.

Não foram realizados quaisquer outros estudos.

Este medicamento não se destina a administração regular ou contínua. Quanto às concentrações químicas e atividades utilizadas para exames de diagnóstico, não parecem ser necessários estudos adicionais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Etanol

Solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %)

Ascorbato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 12.

6.3 Prazo de validade

10 horas a contar da hora da calibração.

A data e a hora de validade estão indicadas nos rótulos.

Após a primeira retirada, este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Após diluição, conservar até 4 horas sem exceder o tempo de validade.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de chumbo original.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação após a primeira retirada do medicamento, ver secção 6.3.

A conservação de radiofármacos deve ser feita em conformidade com os regulamentos nacionais em matéria de materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis em vidro Tipo I de 15 ml, fechado com uma tampa de clorobutilo e selado com uma cápsula de alumínio.

Tamanho da embalagem: um frasco para injetáveis multidose contém entre 0,5 ml e 10 ml de solução, correspondendo a:

- 500 a 10 000 MBq no momento da calibração de Pylclari 1000 MBq/ml
- 750 a 15 000 MBq no momento da calibração de Pylclari 1500 MBq/ml

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Advertências gerais

Os radiofármacos devem ser recebidos, utilizados e administrados apenas por pessoal autorizado nos cenários clínicos designados. A sua receção, conservação, utilização, transferência e eliminação estão sujeitos a regulamentos e/ou autorizações adequadas da organização oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados pelo utilizador de uma forma que satisfaça tanto a segurança da radiação como as exigências de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas adequadas.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento é administrado através de um cateter flexível intravenoso. A administração tem de ser estritamente intravenosa para evitar irradiação como resultado de extravasamento local, bem como artefactos nas imagens.

A administração de bólus será seguida por uma descarga de 5 a 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para assegurar a administração completa da dose.

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Se em qualquer altura da preparação deste medicamento a integridade do frasco para injetáveis estiver comprometida, este não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser realizados de forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e de irradiação dos operadores. É obrigatória a utilização de proteção adequada.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas devido a radiação externa ou à contaminação por derrame de urina, vómitos, etc. Por conseguinte, têm de ser tomadas precauções relativas à proteção contra as radiações nos termos das regulamentações nacionais.

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11. DOSIMETRIA

Os dados listados abaixo são de ensaios clínicos patrocinados.

Pressupostos:

O flúor (^{18}F) decai para oxigénio estável (^{18}O) com uma semivida de 110 minutos emitindo uma radiação positrónica de energia máxima de 634 keV, seguida de radiações de aniquilação fotónica de 511 keV.

O piflufolastat (^{18}F) exibe um comportamento bi-exponencial no sangue, com uma semivida de distribuição de $0,17 \pm 0,044$ horas e uma semivida de eliminação de $3,47 \pm 0,49$ horas. Distribuiu-se pelos rins (16,5% da atividade administrada), pelo fígado (9,3%) e pelos pulmões (2,9%), nos 60 minutos após a administração intravenosa.

Metodologia:

A atividade integrada no tempo no tecido de origem foi obtida a partir de dados de imagiologia longitudinal. Os contornos ou volumes de interesse (VOI) foram tipicamente desenhados em torno de diferentes órgãos contendo atividade, que foram identificados em cada imagem em cada ponto no tempo. O valor S foi obtido por simulação de Monte Carlo. O cálculo das doses absorvidas foi realizado no software OLINDA/EXM (2005). A dose eficaz resultante foi calculada de acordo com a CIPR 60.

ÓRGÃO	DOSE ABSORVIDA POR ATIVIDADE UNITÁRIA ADMINISTRADA (mGy/MBq)
Glândulas suprarrenais	0,0131
Superfícies ósseas	0,0099
Cérebro	0,0021
Mama	0,0058
Parede da vesícula biliar	0,0141
Trato gastrointestinal	
Parede do estômago	0,0092
Parede do intestino delgado	0,0089
Parede do intestino grosso ascendente	0,0091
Parede do intestino grosso descendente	0,0073
Parede do coração	0,0171
Rins	0,123
Fígado	0,037
Pulmões	0,0102
Músculos	0,0069
Pâncreas	0,0124
Medula óssea vermelha	0,0071
Pele	0,0052
Baço	0,0271
Testículos	0,0059
Timo	0,007
Tiroide	0,0062
Parede da bexiga	0,0072
Dose eficaz (mSv/MBq)	0,0116

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade máxima recomendada de 360 MBq a um adulto com 70 kg de peso é de cerca de 4,2 mSv.

Para uma atividade administrada de 360 MBq, as doses de radiação típicas para os órgãos críticos (rins, fígado e baço) são de 44,3 mGy, 13,3 mGy e 9,8 mGy, respetivamente.

12. INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Método de preparação

Este medicamento pronto a utilizar pode ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

As retiradas do volume apropriado devem ser efetuadas em condições assépticas. O frasco para injetáveis não pode ser aberto. Após desinfeção da tampa, a solução deve ser retirada através da tampa utilizando uma seringa de utilização única equipada com blindagem de proteção adequada e uma agulha estéril descartável ou utilizando um sistema de aplicação automatizado e qualificado autorizado.

Se a integridade deste frasco para injetáveis for comprometida, o medicamento não deve ser utilizado.

Este medicamento só deve ser utilizado quando o volume de injeção for superior a 0,2 ml. Se o volume de injeção for entre 0,2 e 1 ml, só devem ser utilizadas seringas de tamanho apropriado (1 ml).

Controlo de qualidade

A embalagem tem de ser verificada antes da utilização e a atividade da solução tem de ser medida com um ativímetro.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções incolores, sem partículas visíveis.

Está disponível informação detalhada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>