

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Pylclari 1 000 MBq/ml injekčný roztok
Pylclari 1 500 MBq/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pylclari 1 000 MBq/ml injekčný roztok

Každý mililiter roztoku obsahuje ku dňu a času kalibrácie 1 000 MBq piflufolastátu (¹⁸F).
Celková aktivita jednej liekovky sa v dni a čase kalibrácie pohybuje od 500 MBq do 10 000 MBq.

Pylclari 1 500 MBq/ml injekčný roztok

Každý mililiter roztoku obsahuje ku dňu a času kalibrácie 1 500 MBq piflufolastátu (¹⁸F).
Celková aktivita jednej liekovky sa v dni a čase kalibrácie pohybuje od 750 MBq do 15 000 MBq.

Fluór (¹⁸F) sa rozpadá na stabilný kyslík (¹⁸O) s polčasom rozpadu 110 minút vyžarovaním pozitronovej radiácie s maximálnou energiou 634 keV, po ktorej nasleduje radiácia anihilačných fotónov s energiou 511 keV.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje maximálne 3,5 mg sodíka a 90 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.
Číry, bezfarebný roztok s pH v rozmedzí od 4,5 do 7,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie.

Pylclari je indikovaný na detekciu lézií pozitívnych na prostatický špecifický membránový antigén (prostate-specific membrane antigen, PSMA) pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET) u dospelých s rakovinou prostaty (prostate cancer, PCa) v nasledujúcich klinických podmienkach:

- Primárne určenie štádia (staging) u pacientov s vysoko rizikovým PCa pred úvodnou kuratívnu liečbou,
- Na lokalizáciu recidívy PCa u pacientov s podozrením na recidívu na základe zvýšenia sérových hladín prostatického špecifického antigénu (prostate-specific antigen, PSA) po primárnej liečbe s liečebným zámerom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený na použitie len v špecializovaných zdravotníckych zariadeniach nukleárnej medicíny a môže s ním manipulovať iba kvalifikovaný personál.

Dávkovanie

Priemerná odporúčaná aktivita (^{18}F) piflufolastátu je 4 MBq/kg telesnej hmotnosti a môže sa pohybovať od 3 do 5 MBq/kg telesnej hmotnosti v závislosti od zariadenia PET a použitého režimu získavania. Minimálna aktivita nemá klesnúť pod 190 MBq a maximálna aktivita nemá presiahnuť 360 MBq.

Porucha funkcie obličiek / Porucha funkcie pečene

Piflufolastát (^{18}F) sa skúmal iba u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek. Je potrebné starostlivo zvážiť podávanú aktivitu, pretože u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je možná zvýšená radiačná záťaž.

Piflufolastát (^{18}F) sa neštudoval u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie piflufolastátu (^{18}F) u pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Podáva sa ako jednorazová intravenózna injekcia.

Pylclari sa dodáva vo viacdávkovej liekovke. Minimálny objem je 0,5 ml roztoku na liekovku. Objem podávaného roztoku sa môže pohybovať od 0,2 ml do 10 ml.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pokyny pred podaním, pozri časť 6.6.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 12.

Získavanie snímok

Odporúča sa umiestniť pacienta na chrbát s rukami nad hlavou. Nízkodávkové CT vyšetrenie bez podania kontrastnej látky sa vykonáva od vrcholu lebky po polovicu stehien na korekciu atenuácie a anatomickú koreláciu. Snímanie pomocou PET sa vykonáva od polovice stehien po vrchol lebky, so začiatkom 90 až 120 minút od injekčného podania rádiofarmaka. Musí zahŕňať dolné končatiny, ak je v tejto oblasti známe ochorenie alebo existuje podozrenie na ochorenie. Doba vytvorenia snímok je 12 až 40 minút v závislosti od typu PET kamier, počtu pozícií lôžka (typicky 6 až 8) a času snímania na pozíciu lôžka (obvykle 2 minúty až 5 minút). Ak snímanie vedie k neurčitým zisteniam a za predpokladu, že zostáva dostatočná aktivita pre adekvátnu štatistiku počítania, možno vykonať aj neskoré snímanie, čím sa zníži aktivita na pozadí.

Príprava pacienta, pozri časť 4.4.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Možnosť hypersenzitívnej alebo anafylaktickej reakcie

Ak sa objavia hypersenzitívne alebo anafylaktické reakcie, musí byť podávanie lieku okamžite prerušené a v prípade potreby sa má začať intravenózna liečba. Aby bolo možné v akútnych prípadoch

okamžite konať, musia byť okamžite k dispozícii nevyhnutné lieky a vybavenie, ako je endotracheálna trubica a dýchací prístroj.

Individuálne zdôvodnenie prínosu/rizika

U každého pacienta musí byť radiačná expozícia odôvodniteľná pravdepodobným prínosom. Podávaná aktivita má byť v každom prípade taká nízka, ako je rozumne dosiahnuteľné, aby bolo možné získať požadovanú diagnostickú informáciu.

Porucha funkcie obličiek

U týchto pacientov sa vyžaduje starostlivé zváženie pomeru prínosu a rizika, pretože je možná zvýšená radiačná záťaž.

Pediatrická populácia

Informácie o používaní v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Príprava pacienta

Pacient má byť pred začatím vyšetrenia dobre hydratovaný a priamo pred vyšetrením požiadaný, aby sa vymočil, aby sa znížila aktivita v močovom mechúre, a rovnako tak požiadaný o čo najčastejšie močenie počas prvých hodín po vyšetrení, aby sa obmedzila expozícia radiácii.

Na zlepšenie interpretácie výsledkov PET/CT piflufolastátu (^{18}F) možno po jeho podaní aplikovať diuretikum, od ktorého sa očakáva, že povedie k redukcii aktivity v močových a močovom mechúre.

Po vyšetrení

Počas prvých 12 hodín po injekcii je potrebné obmedziť blízky kontakt s dojčatami a tehotnými ženami.

Interpretácia snímok na základe piflufolastátu (^{18}F).

Odporúčanou metódou na interpretáciu snímok PET pomocou PET/CT piflufolastátu (^{18}F) je vizuálna interpretácia.

Lézie sa považujú za podozrivé, ak je absorpcia vyššia ako fyziologická akumulácia v tomto tkanive alebo vyššia ako okolité pozadie, ak sa neočakáva žiadna fyziologická akumulácia.

Piflufolastát (^{18}F) je akumulovaný v normálnom tkanive s vysokou denzitou PSMA, vrátane slzných žliaz, slinných žliaz, pečene, sleziny a obličiek. Normálne orgány vykazujú významnú variabilitu v príjme piflufolastátu (^{18}F); vplyv nádorovej masy na normálnu akumuláciu je minimálny a je nepravdepodobné, že by bol klinicky významný. Expresiu PSMA je možné nájsť predovšetkým pri rakovine prostaty, ale možno ju pozorovať aj na iných novotvaroch (napr. karcinóm obličky, hepatocelulárny karcinóm, karcinóm prsníka, karcinóm pľúc a iné malígne nádory) alebo nezhubných ochoreniach (napr. hemangióm, gangliá, pretože môžu napodobňovať lymfatické uzliny, nezhubné ochorenie kostí, ako je Pagetova choroba alebo pľúcna sarkoidóza/granulomatóza).

Snímky majú interpretovať iba osoby so skúsenosťami v interpretácii PET snímok pri použití piflufolastátu (^{18}F).

Piflufolastát (^{18}F) nebol študovaný na detekciu vzdialených metastáz v primárnom stadiu.

Odporúča sa klinická korelácia, ktorá môže zahŕňať histopatologické vyšetrenie podozrivej oblasti z karcinómu prostaty. Negatívny nález nevylučuje prítomnosť karcinómu prostaty a pozitívny nález nepotvrďuje prítomnosť karcinómu prostaty.

Zdá sa, že výkon piflufolastátu (^{18}F) pri získaní snímok pacientov s biochemickým dôkazom recidívy karcinómu prostaty je ovplyvnený hladinami PSA v sére (pozri časť 5.1). Výkon piflufolastátu (^{18}F) pri zobrazení metastatických panvových lymfatických uzlín pred počiatočnou definitívnou terapiou sa zdá byť ovplyvnená rizikovými faktormi, ako je Gleasonovo skóre.

Malé metastázy v lymfatických uzlinách alebo akákoľvek lézia pod priestorovým rozlíšením PET (= 5 mm) môžu uniknúť zobrazeniu pomocou PET/CT s piflufolastátom (^{18}F).

Pri iniciálnom hodnotení štádia zatiaľ neexistujú žiadne údaje o výsledku podporujúce riadenie postupov u pacientov na základe výsledku PET s PSMA. Preto sa liečba nemá meniť len na základe nálezov PET/CT s piflufolastátom (^{18}F).

Špeciálne upozornenia

Tento liek obsahuje do 3,5 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,2 % maximálnej dennej dávky pre dospelého odporúčanej WHO, ktorá je 2 g sodíka.

Tento liek obsahuje do 900 mg alkoholu (etanolu) v každej podávanej injekcii, čo zodpovedá 90 mg na ml. Množstvo v 10 ml tohto lieku zodpovedá menej ako 23 ml piva alebo 11 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať žiadne pozorovateľné účinky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Androgénna deprivačná terapia (ADT) a ďalšie terapie zamerané na androgénnu dráhu, ako sú antagonisti androgénnych receptorov, môžu viesť k zmenám v prijíme piflufolastátu (^{18}F) pri rakovine prostaty. Účinok týchto terapií na výkon PET piflufolastátu (^{18}F) nebol stanovený.

Nezdá sa, že by chronická liečba diuretikami interferovala s piflufolastátom (^{18}F) pri interpretácii snímok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Piflufolastát (^{18}F) nie je určený na použitie u žien.

Dojčenie

Piflufolastát (^{18}F) nie je určený na použitie u žien.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pyliclari nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil je založený na údajoch z jeho podania 797 pacientom z troch klinických štúdií a spontánnych hlásení. V klinických štúdiách každý pacient dostal jednu injekciu s mediánom podanej aktivity 330 MBq.

Nežiaduce účinky boli hlásené počas klinického vývoja a sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov klasifikácie MedDRA.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencia nežiaducich účinkov je definovaná nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Menej časté ($\square 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\square 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie pozorované pri piplufolastáte (^{18}F)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Dehydratácia	Menej časté
Psychické poruchy	Dezorientácia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Synkopa	Neznáme*
	Dysgeúzia	Časté
	Bolesť hlavy	
	Závrat	Menej časté
	Hyperestézia	
Migréna		
Poruchy oka	Porucha zorného poľa	Menej časté
Poruchy ucha a labyrintu	Závrat	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť	Neznáme*
	Zvracanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Suchá koža	Menej časté
	Vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Menej časté
	Svalová slabosť	
	Bolesť v končatine	
Poruchy obličiek a močových ciest	Dyzúria	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Menej časté
	Nepohodlie v hrudníku	Menej časté
	Vyrážka v mieste podania injekcie	
	Neobvyklé pocity	
	Bolesť v mieste podania injekcie	

*Nežiaduce reakcie odvodené zo spontánnych hlásení s neznámou frekvenciou.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Celkom 108 nežiaducich účinkov vzniknutých pri liečbe (TEAE) bolo hlásených u 69 (8,6 %) pacientov, pričom najčastejšie boli bolesti hlavy (1,4 %), dysgeúzia (1,0 %) a únava (0,5 %). Boli hlásené tri závažné nežiaduce príhody súvisiace s liekom (precitlivenosť, bolesť hlavy a parestézia), všetky u jedného pacienta, pričom u tohto pacienta, ktorý mal významnú anamnézu alergických

reakcií, bola iba precitlivosť hodnotená ako súvisiaca s liekom. Všetky tri závažné nežiaduce príhody súvisiace s liekom ustúpili bez následkov .

Expozícia ionizujúcemu žiareniu je spojená s indukciou rakoviny a potenciálom rozvoja dedičných chýb.

Výskyt týchto nežiaducich účinkov sa očakáva len s malou pravdepodobnosťou, pretože efektívna dávka je 4,2 mSv pri maximálnej odporúčanej aktivite 360 MBq u pacienta s hmotnosťou 70 kg.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Maximálne množstvo piflufolastátu (^{18}F), ktoré možno bezpečne podať pacientovi nebolo stanovené.

V prípade predávkovania radiáciou sa má pacientovi absorbovaná dávka znížiť, ak je to možné, zvýšením vylučovania rádionuklidu z tela častým močením. Pomôcť môže odhad aplikovanej efektívnej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diagnostické rádiofarmaká, ostatné diagnostické rádiofarmaká na detekciu nádorov, ATC kód: V09IX16.

Mechanizmus účinku

Prostatický špecifický membránový antigén (PSMA) je transmembránový glykoproteín primárne exprimovaný v normálnom ľudskom epiteli prostaty vo veľmi nízkych hladinách, ale môže byť výrazne nadmerne exprimovaný malígnymi tkanivami, najmä bunkami rakoviny prostaty, vrátane metastatického ochorenia. Fluór (^{18}F) je rádionuklid vyžarujúci β^+ , ktorý umožňuje vykonať pozitronovú emisnú tomografiu. Piflufolastát (^{18}F) je vysoko selektívny nízkomolekulárny inhibítor PSMA druhej generácie značený fluórom-18. Na základe intenzity signálov snímok PET získaných pomocou piflufolastátu (^{18}F) indikujú prítomnosť tkanív exprimujúcich PSMA.

Farmakodynamické účinky

V chemických koncentráciách používaných na diagnostické vyšetrenia sa nezdá, že by tento liek mal akúkoľvek farmakodynamickú aktivitu.

Klinická účinnosť

Bezpečnosť a účinnosť piflufolastátu (^{18}F) bola hodnotená v troch prospektívnych, otvorených, multicentrických klinických štúdiách u mužov s rakovinou prostaty: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) a PYTHON (číslo EudraCT 2020-000121-37).

OSPREY, kohorta A zahŕňala kohortu 268 mužov s vysoko rizikovým, biopticky potvrdeným karcinómom prostaty, ktorí boli považovaní za kandidátov na radikálnu prostatektómiu a disekciu panvových lymfatických uzlín. Každý pacient absolvoval jedno vyšetrenie PET/CT s piflufolastátom (^{18}F) od polovice stehien po vrchol lebky. Traja nezávislí hodnotitelia interpretujúce výsledky bez znalosti žiadnych klinických informácií, interpretovali každú snímku PET z hľadiska prítomnosti

abnormálnej akumulácie v panvových lymfatických uzlinách vo viacerých podoblastiach, vrátane spoločných iliakálnych lymfatických uzlín. Spoločnými primárnymi ukazovateľmi boli špecifickosť a senzitivnosť piľflufolastátu (¹⁸F) pri PET/CT voči histopatológii v panvových lymfatických uzlinách. Sekundárnymi ukazovateľmi boli pozitívna prediktívna hodnota (PPV) a negatívna prediktívna hodnota (NPV) piľflufolastátu (¹⁸F) pri PET/CT na predikciu prítomnosti alebo neprítomnosti rakoviny v prostate a v lymfatických uzlinách v kohorte A.

Celkom 252 pacientov (94 %) podstúpilo prostatektómiu a disekciu panvových lymfatických uzlín a malo dostatok histopatologických dát na hodnotenie panvových lymfatických uzlín. Chirurgické vzorky boli rozdelené do troch oblastí: ľavá polovica panvy, pravá polovica panvy a ďalšie. U každého pacienta boli porovnané výsledky PET/CT piľflufolastátu (¹⁸F) a histopatologické výsledky disekovaných panvových lymfatických uzlín podľa chirurgickej oblasti. Výsledky z PET/CT v miestach, ktoré neboli disekované, boli z analýzy vylúčené. Pre 252 hodnotiteľných pacientov bol priemerný vek 64 rokov (rozsah 46 až 84 rokov). Stredná hodnota PSA v sére bola 9,3 ng/ml. Celkové skóre Gleason bolo 7 pre 19 %, 8 pre 46 % a 9 pre 34 % pacientov, pričom zvyšok pacientov mal Gleasonovo skóre 6 alebo 10.

Preddefinované prahové hodnoty pre koprímárne koncové ukazovatele boli 40 % pre senzitivnosť a 80 % pre špecifickosť. Senzitivnosť nedosiahla štatistickú významnosť min. u 2 z 3 nezávislých hodnotiteľov snímania, preto sa považovala za neúspešnú štúdiu.

Tabuľka 2 ukazuje výkon PET/CT piľflufolastátu (¹⁸F) podľa interpretujúcej osoby pri porovnaní histopatológie panvových lymfatických uzlín ako štandardu pravdivosti, na úrovni pacienta so zhodou oblastí (jedna skutočne pozitívna oblasť definuje skutočne pozitívneho pacienta). Približne 24 % hodnotených pacientov malo na základe histopatológie metastázy v panvových lymfatických uzlinách (9 % interval spoľahlivosti: 19 %, 29 %).

Tabuľka 2: Hodnotenie výkonu PET/CT piľflufolastátu (¹⁸F) na detekciu metastáz v panvových lymfatických uzlinách v OSPREY kohorte A (n=252) pomocou analýzy na úrovni pacienta a podľa regiónu.

	Interpretujúca osoba 1	Interpretujúca osoba 2	Interpretujúca osoba 3
Skutočne pozitívne	23	17	23
Falošne pozitívne	7	4	9
Falošne negatívne	36	43	37
Skutočne negatívne	186	188	183
Senzitivnosť, % (95 % CI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Špecifickosť, % (95 % CI)	96 (94;99)	98 (95;99)	95 (92;98)
PPV, % (95 % CI)	77 (62;92)	81 (59;93)	72 (56;87)
NPV, % (95 % CI)	84 (79;89)	81 (76;86)	83 (78;88)

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, PPV = pozitívna prediktívna hodnota, NPV = negatívna prediktívna hodnota

V prípade primárneho určenie štádia (OSPREY kohorta A) bola dosiahnutá zhoda interpretujúcich osôb na vysokej úrovni pre metastázy v panvových lymfatických uzlinách (92,5 %) s Fleissovou kapa štatistikou 0,78 (95 % CI: 0,71; 0,85).

V exploratívnych analýzach boli numerické trendy smerom k pravdivejším pozitívnym výsledkom medzi pacientmi s celkovým Gleasonovým skóre 8 alebo vyšším a medzi pacientmi so štádiom nádoru T2c alebo vyšším v porovnaní s pacientmi s nižším Gleasonovým skóre alebo štádiom nádoru.

Porovnanie diagnostického výkonu piľflufolastátu (¹⁸F) PET/CT s východiskovým konvenčným snímaním (CI) u pacientov s vysokým rizikom rakoviny prostaty z Ospreyovej kohorty A sa uskutočnilo ako post-hoc štúdia. Piľflufolastát (¹⁸F) PET/CT preukázal 3-krát vyššiu PPV ako konvenčné snímanie (medián 86,7 % oproti 28,3 %, v uvedenom poradí) napriek podobnej senzitivnosti (medián 40,3 % pre piľflufolastát (¹⁸F) PET/CT a 42,6 % pre konvenčné snímanie). Priemerná špecifickosť piľflufolastátu (¹⁸F) PET/CT bola 97,9 % a 65,1 % pre CI a priemerná NPV 83,2 % oproti 78,8 %.

CONDOR zahŕňala 208 pacientov s biochemickým dôkazom podozrenia na recidivujúci karcinóm prostaty po počiatočnej liečbe (radikálna prostatektómia u 85 % pacientov). Stredná hodnota PSA v sére bola 0,82 ng/ml. Všetci zahrnutí pacienti mali negatívne alebo nejednoznačné nálezy konvenčných zobrazovacích metód na lokalizáciu lézií rakoviny prostaty (u väčšiny pacientov CT alebo MRI) počas 60 dní pred podaním piplufolastátu (¹⁸F). Všetci pacienti podstúpili jedno vyšetrenie PET/CT od polovice stehien po vrchol lebky s voliteľným zhotovením snímok dolných končatín. Traja nezávislí hodnotitelia, ktorí nepoznali klinické informácie, hodnotili každé vyšetrenie PET/CT z hľadiska prítomnosti a lokalizácii pozitívnych lézií. Lokalizácia každej lézie bola kategorizovaná do 5 oblastí (prostata/lôžko prostaty, panvové lymfatické uzliny, ostatné lymfatické uzliny, mäkké tkanivá, skelet). Primárnym ukazovateľom bola miera správnej lokalizácie (correct localisation rate, CLR) na úrovni pacienta, definovaná ako percento pacientov, u ktorých existovala zhoda jedna ku jednej medzi lokalizáciou aspoň jednej lézie identifikovanej v rámci snímok PET/CT piplufolastátu (¹⁸F) a kompozitným štandardom pravdy. Ak bola spodná hranica 95 % CI > 0,2 (CLR 20 %) pre min. 2 z 3 nezávislých hodnotiteľov snímania, potom sa analýza primárneho koncového ukazovateľa považovala za úspešnú. Sekundárnym ukazovateľom bol vplyv na manažment pacienta definovaný ako percento pacientov so zmenou plánu liečby rakoviny prostaty motivovanou výsledkom PET/CT s piplufolastátom (¹⁸F), čo bolo merané porovnaním dotazníkov zamýšľaného riadenia liečby vyplnených pred a po získaní výsledkov snímok PET/CT s piplufolastátom (¹⁸F).

V závislosti od interpretujúcej osoby malo celkovo 123 až 137 pacientov (59 % až 66 %) aspoň jednu léziu, ktorá bola identifikovaná ako PET-pozitívna s piplufolastátom (¹⁸F) (tabuľka 3). Najčastejšie pozorovanou oblasťou s nálezom pozitívnym pre PET boli panvové lymfatické uzliny (40 % až 42 % všetkých oblastí pozitívnych pre PET) a najmenej častou oblasťou boli mäkké tkanivá (6 % až 7 %).

V závislosti od interpretujúcej osoby malo 99 až 104 pacientov s oblasťou pozitívnu na PET s piplufolastátom (¹⁸F) léziu zodpovedajúcu kompozitnému referenčnému štandardu pravdy zloženého z histopatológie, snímok (CT, MRI, ultrazvuku, PET s fluciklovinom (¹⁸F) PET, PET s cholínom alebo gamagrafie skeletu) získaných do 60 dní od vyšetrenia PET/CT, prípadne odpovede sérovej hladiny PSA na ciele radioterapiu. Tabuľka 3 ukazuje výsledky výkonu PET/CT s piplufolastátom (¹⁸F) na úrovni pacienta podľa interpretujúcej osoby, vrátane pozitívnej prediktívnej hodnoty zodpovedajúcej lokalizácii, známej tiež ako správny lokalizačný pomer (CLR). Pacient bol považovaný za skutočne pozitívneho, ak mal aspoň jednu zhodnú oblasť pozitívnu na piplufolastát (¹⁸F) v rámci PET/CT, a rovnako tak v rámci kompozitného štandardu pravdy.

Tabuľka 3. Výkon PET/CT piplufolastátu (¹⁸F) na úrovni pacienta v CONDOR (n=208)

	Interpretujúca osoba 1	Interpretujúca osoba 2	Interpretujúca osoba 3
PET-negatívne	71	84	85
PET-pozitívne	137	124	123
Skutočne pozitívne	89	87	84
Falošne pozitívne	15	13	15
Nehodnotiteľné (PET-pozitívne bez referenčného štandardu)	33	24	24
CLR % (95 % CI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Skratky: CLR = pozitívna prediktívna hodnota zhodná s lokalizáciou, CI = interval spoľahlivosti

Tabuľka 4 ukazuje výsledky PET/CT s piplufolastátom (¹⁸F) na úrovni pacienta z väčšiny čítaní stratifikovaných podľa hladiny PSA v sére. Percento PET pozitivity bolo vypočítané ako podiel pacientov s pozitívnym PET/CT zo všetkých vyšetrených pacientov. Pravdepodobnosť, že pacient bude mať aspoň jednu PET-pozitívnu léziu s piplufolastátom (¹⁸F) sa všeobecne zvyšuje s vyššou sérovou hladinou PSA.

Tabuľka 4: Výsledky PET s piflufolastátom (¹⁸F) na úrovni pacienta a percento PET pozitivy* stratifikované podľa hladiny PSA v sére v štúdiu CONDOR s použitím väčšiny výsledkov medzi tromi interpretujúcimi osobami (n=199)**

PSA (ng/ml)	PET-pozitívni pacienti				PET-negatívni pacienti	Percento PET pozitivy (95 % CI) *
	Celkom	TP	FP	Nehodnotiteľné (Bez referenčného štandardu)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 a <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 a <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Celkom	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Percento PET pozitivy = PET-pozitívni pacienti/celkový počet vyšetrených pacientov. PET-pozitívni pacienti zahŕňajú skutočne pozitívnych a falošne pozitívnych pacientov a tiež tých, ktorí nemali referenčné štandardné informácie.

** Šesť pacientov bolo z tejto tabuľky vylúčených kvôli nedostatočnej východiskovej hladine PSA a traja pacienti boli vylúčení z tejto tabuľky kvôli nedostatku väčšinového výsledku medzi tromi interpretujúcimi osobami.

Skratky: TP = skutočne pozitívne, FP = falošne pozitívne, CI = interval spoľahlivosti

Z 207 pacientov s dotazníkmi terapeutického manažmentu vyplnenými ošetrojúcimi lekármi pred a po snímkach PSMA došlo u 64 % (131/207) pacientov k zmene zamýšľanej liečby po PET/CT piflufolastátu (¹⁸F). Spomedzi pacientov so zmenenými klinickými plánmi bolo 79 % (103/131) spôsobených pozitívnymi nálezmi PET/CT PSMA a 21 % (28/131) bolo spôsobených negatívnym skenovaním. Najčastejšie došlo k zmene zo záchranej lokálnej terapie na systémovú terapiu (58 pacientov), z pozorovania na začatie terapie (49 pacientov), z nekuratívnej systémovej terapie na záchrannú lokálnu terapiu (43 pacientov) a z plánovanej liečby na pozorovanie (žiadna liečba) (9 pacientov).

PYTHON bola randomizovaná, otvorená, krížová štúdia s dvomi terapeutickými postupmi. Do štúdie bolo zaradených 217 pacientov mužského pohlavia s prvou biochemickou recidívou karcinómu prostaty, ktorí podstúpili definitívnu terapiu (radikálna prostatektómia (RP) ± rozšírená disekcia lymfatických uzlín (eLND) u 73,2 % pacientov, EBRT alebo brachyterapiu u 26,8 % pacientov). Primárnym ukazovateľom bola miera detekcie (detection rate, DR) definovaná ako počet pacientov definovaných ako pozitívnych na úrovni pacienta nezávislými interpretujúcimi osobami z celkového počtu hodnotených pacientov (pre PET/CT piflufolastátu (¹⁸F) a PET/CT fluórcholínu (¹⁸F)). Preddefinovaný bol významný rozdiel 12 % miery detekcie v prospech piflufolastátu (¹⁸F) oproti fluórcholínu (¹⁸F). Sekundárnymi ukazovateľmi boli senzitivnosť (pomer medzi počtom pacientov definovaných ako pozitívnych pre danú oblasť nezávislými interpretujúcimi osobami a celkovým počtom pacientov hodnotených ako pozitívnych pre danú oblasť panelom pravdy), zhoda (pomer medzi počtom oblastí definovaných ako pozitívnych v prípade PET/CT piflufolastátu (¹⁸F) PET/CT a PET/CT fluórcholínu (¹⁸F) + počet oblastí definovaných ako negatívnych pomocou PET/CT piflufolastátu (¹⁸F) a PET/CT fluórcholínu (¹⁸F) a celkový počet hodnotených regiónov) a vplyv na riadenie pacientov.

Dvestojeden pacientov absolvovalo jedno PET/CT vyšetrenie s piflufolastátom (¹⁸F) a jedno PET/CT vyšetrenie s fluórcholínom (¹⁸F) od polovice stehien po vrchol lebky v randomizovanom poradí. Traja nezávislí hodnotitelia, ktorí nepoznali klinické informácie, hodnotili každý nález PET/CT s piflufolastátom (¹⁸F) a každý nález PET/CT s fluórcholínom (¹⁸F) z hľadiska prítomnosti a lokalizácie pozitívnych lézií. Lokalizácia každej lézie bola kategorizovaná do 5 oblastí (prostata/lôžko prostaty, panvové lymfatické uzliny, ostatné lymfatické uzliny, kosť, mäkké tkanivo). Recidíva bola detegovaná interpretujúcimi odborníkmi bez znalosti údajov u 119 (60,4 %) a 82 (41,0 %) pacientov pre PET/CT s

piflufolastátom (^{18}F) a pre PET/CT s fluórcholínom (^{18}F) v tomto poradí. Podrobnosti o celkovej interpretácii nezávislých interpretujúcich osôb podľa úrovne PSA sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Miera detekcie PET/CT na pacienta podľa hladiny PSA v štúdiu PYTHON (N=201)

Hladina PSA (ng/ml) pri prvej injekcii	piflufolastát (^{18}F)	fluórcholín (^{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%)

Citlivosť na pacienta bola hodnotená u 37 pacientov prostredníctvom štandardu pravdy a je uvedená v tabuľke 6. Citlivosť u (^{18}F)-piflufolastátu na pacienta bola významne vyššia ako citlivosť u (^{18}F)-fluórcholínu ($p < 0,0001$).

Tabuľka 6: Citlivosť na pacienta (n=37)

PET/CT	piflufolastát (^{18}F)	fluórcholín (^{18}F)
Citlivosť (95 % CI)	58,3 % (95 % CI 51,5; 64,9)	40,6 % (95 % CI 51,5; 64,9)

Miera zhody medzi PET/CT s piflufolastátom (^{18}F) a PET/CT s fluórcholínom podľa zaslepených centrálnych hodnotiteľov bola na regionálnej úrovni pozoruhodne vysoká pre všetky oblasti záujmu, konkrétne lôžko prostaty: 87,3 % (81,9; 91,3), panvové lymfatické uzliny: 73,9 % (67,3; 79,5), extrapelvické lymfatické uzliny: 86,5 % (81,0; 90,6), kosti: 86,9 % (81,5; 91,0) a ďalšie orgány: 92,0 % (87,3; 95,1).

Pokiaľ ide o lokalizáciu recidívy, nezávislí hodnotitelia dosiahli zhodu 84,2 % s Fleissovou hodnotou kapka 0,58 (95 % CI: 0,47; 0,70) pre všetky biopsicky potvrdené snímky v OSPREY v kohorte B. V CONDOR vykazovali nezávislí hodnotitelia 76 % zhodu pri interpretácii pozitívnych alebo negatívnych snímok PET/CT s piflufolastátom (^{18}F) s Fleissovou hodnotou kapka 0,65 (95 % CI: 0,58; 0,73), pričom zhoda medzi každým centrálnym nezávislým hodnotiteľom a lokálnym hodnotiteľom sa pohybovala od 83 % do 84 %. PYTHON bolo percento zhody medzi hodnotiteľmi 67,8 %, čo zodpovedá Fleissovej hodnote kapka 0,55 (95 % CI: 0,47; 0,63).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Pylclari vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v diagnostike karcinómu prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Hladiny v krvi klesajú dvojfázovým spôsobom. Polčas distribúcie je $0,17 \pm 0,04$ hodiny a eliminačný polčas je $3,47 \pm 0,49$ hodiny.

Príjem u orgánov

Fyziologická akumulácia piflufolastátu (^{18}F) bola pozorovaná v obličkách (16,5 % podanej aktivity), pečeni (9,3 %) a pľúcach (2,9 %) počas 60 minút po intravenóznom podaní. Väčšina zo zvyšných 70 % aktivity je po 60 minútach vo zvyšnej oblasti telesného pozadia.

Eliminácia

Jedinou rádioaktívnou zložkou detegovanou vo vzorkách plazmy pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC) po dobu až do 173 minút od podania injekcie bol nezmenený piflufolastát (¹⁸F).

Eliminácia prebieha močom. Počas prvých 8 hodín po injekcii je približne 50 % podanej rádioaktivity vylúčených močom.

Biologický polčas

Biologický a účinný polčas piflufolastátu (¹⁸F) je $3,47 \pm 0,49$ hodín a približne 70 minút v tomto poradí.

Porucha funkcie obličiek/porucha funkcie pečene

Farmakokinetika u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nebola charakterizovaná

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S nerádioaktívnym liečivom bola vykonaná predĺžená štúdia toxicity po jednej dávke na potkanoch. U žiadneho zo zvierat neboli pozorované žiadne nežiaduce reakcie a pri najvyššej testovanej dávke 0,5 mg/kg sa nevyskytli žiadne úmrtia. Táto dávka je viac ako 875-krát vyššia ako maximálna klinická dávka 40 µg/pacienta (alebo 0,5714 µg/kg pri referenčnej telesnej hmotnosti 70 kg). Na základe plochy povrchu tela je táto dávka približne 142-krát vyššia, čo naznačuje primerané bezpečnostné rozpätie.

Neuskutočnili sa žiadne ďalšie štúdie.

Tento liek nie je určený na pravidelné alebo dlhodobé podávanie. Zdá sa, že pri chemických koncentráciách a aktivitách používaných na diagnostické vyšetrenia, nie sú potrebné ďalšie štúdie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etanol
chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok
askorbát sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 12.

6.3 Čas použiteľnosti

10 hodín od kalibrácia.
Dátum a čas expirácie sú uvedené na štítkoch.

Po prvom použití tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po zriedení uchovávajú po dobu 4 hodín bez prekročenia doby použiteľnosti.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom olovenom tienení.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom použití lieku, pozri časť 6.3.

Uchovávanie rádiofarmák má byť v súlade s národnými predpismi o rádioaktívnych materiáloch.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml injekčná liekovka z skla typu I, uzavretá chlórbutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom.

Veľkosť balenia: jedna viacdávková injekčná liekovka s obsahom 0,5 ml až 10 ml roztoku, čo zodpovedá:

- 500 až 10 000 MBq v čase kalibrácie Pylclari 1 000 MBq/ml
- 750 až 15 000 MBq v čase kalibrácie Pylclari 1 500 MBq/ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné upozornenie

Rádiofarmaká môžu prijímať, používať a podávať iba oprávnené osoby v určených klinických zariadeniach. Ich príjem, skladovanie, použitie, preprava a likvidácia podliehajú predpisom a/alebo príslušným licenciám príslušnej oficiálnej organizácie.

Rádiofarmaká musia byť pripravované spôsobom, ktorý spĺňa požiadavky na radiačnú bezpečnosť a farmaceutickú kvalitu. Je potrebné prijať vhodné aseptické opatrenia.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Tento liek sa podáva pomocou flexibilného intravenózneho katétra. Podanie musí byť prísne intravenózne, aby sa zabránilo ožiareniu v dôsledku lokálnej extravazácie a tiež artefaktov zo snímania.

Po podaní bolusovej dávky je potrebné katéter prepláchnuť 5-10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo plné podanie dávky.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 12.

Ak je kedykoľvek v procese prípravy tohto lieku narušená integrita injekčnej liekovky, liek nesmie byť použitý.

Postupy podávania majú byť vykonávané tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie lieku a ožiarenia obsluhy. Nutné je dostatočné tienenie.

Podávanie rádiofarmák predstavuje pre ďalšie osoby riziko vonkajšieho žiarenia alebo kontaminácie z rozliateho moču, zvratkov a pod. Preto je potrebné prijať opatrenia na ochranu pred žiarením v súlade s národnými predpismi.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11. DOZIMETRIA

Údaje uvedené nižšie pochádzajú zo sponzorovaných klinických štúdií.

Predpoklady:

Fluór (^{18}F) sa rozpadá na stabilný kyslík (^{18}O) s polčasom rozpadu 110 minút vyžarovaním pozitronovej radiácie s maximálnou energiou 634 keV, po ktorej nasleduje fotonická anihilačná radiácia o sile 511 keV.

Piflufolastát (^{18}F) vykazuje bi-exponenciálne správanie v krvi s distribučným polčasom $0,17 \pm 0,044$ hodín a eliminačným polčasom $3,47 \pm 0,49$ hodín. Distribuuje sa do obličiek (16,5 % podanej aktivity), pečene (9,3 %) a pľúc (2,9 %) v priebehu 60 minút po intravenóznom podaní.

Metodológia:

Časovo integrovaná aktivita v zdrojovom tkanive bola získaná z údajov longitudinálnych zobrazovacích techník. Kontúry alebo objemy záujmu (VOI) boli typicky nakreslené okolo rôznych orgánov obsahujúcich aktivitu, ktoré boli identifikované na každej snímke v každom časovom bode. Hodnota S bola získaná simuláciou Monte Carlo. Výpočet absorbovaných dávok bol vykonaný na softvéri OLINDA/EXM (2005). Výsledná efektívna dávka bola vypočítaná podľa ICRP 60.

ORGÁN	ABSORBOVANÁ DÁVKA NA PODANÚ JEDNOTKU AKTIVITY (mGy/MBq)
Nadobličky	0,0131
Povrchy kostí	0,0099
Mozog	0,0021
Hrudník	0,0058
Stena žlčníka	0,0141
Gastrointestinálny trakt	
Stena žalúdka	0,0092
Stena tenkého čreva	0,0089
Stena hornej časti hrubého čreva	0,0091
Stena dolnej časti hrubého čreva	0,0073
Srdcová stena	0,0171
Obličky	0,123
Pečeň	0,037
Pľúca	0,0102
Svaly	0,0069
Pankreas	0,0124
Červená kostná dreň	0,0071
Koža	0,0052
Slezina	0,0271
Semenníky	0,0059
Týmus	0,007
Štítna žľaza	0,0062
Stena močového mechúra	0,0072
Efektívna dávka (mSv/MBq)	0,0116

Efektívna dávka vyplývajúca z podania maximálnej odporúčanej aktivity 360 MBq pre dospelého s hmotnosťou 70 kg je asi 4,2 mSv.

Pre podanú aktivitu 360 MBq sú typické dávky radiácie na kritické orgány (obličky, pečeň a slezina) 44,3 mGy, 13,3 mGy a 9,8 mGy.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Spôsob prípravy

Tento hotový liek je možné nariediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Odbery zodpovedajúceho objemu sa majú vykonávať za aseptických podmienok. Injekčná liekovka sa nesmie otvárať. Po dezinfekcii zátky má byť roztok natiahnutý cez zátku pomocou jednodávkovej injekčnej striekačky opatrenej vhodným ochranným krytom a jednorazovou sterilnou ihlou alebo pomocou autorizovaného automatizovaného a kvalifikovaného aplikačného systému.

Ak je narušená integrita liekovky, liek sa nesmie použiť.

Tento liek sa má použiť iba v prípade, že injekčný objem je väčší ako 0,2 ml. Ak je injekčný objem medzi 0,2 a 1 ml, majú sa použiť iba injekčné striekačky vhodnej veľkosti (1 ml).

Kontrola kvality

Pred použitím je nutné skontrolovať obal a zmerať aktivitu roztoku pomocou aktivimetra.

Roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Má sa použiť iba číry roztok bez viditeľných častíc.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.