

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo izvajamo dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce prosimo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Za informacije o tem, kako poročati o neželenih učinkih, glejte poglavje 4.8.

1. IME ZDRAVILA

Pylclari 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje

Pylclari 1500 MBq/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pylclari 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje

En ml raztopine vsebuje 1000 MBq piflufolastata (^{18}F) na datum in čas kalibracije.

Skupna aktivnost na vialo je od 500 MBq do 10 000 MBq na datum in čas kalibracije.

Pylclari 1500 MBq/ml raztopina za injiciranje

En ml raztopine vsebuje 1500 MBq piflufolastata (^{18}F) na datum in čas kalibracije.

Skupna aktivnost na vialo je od 750 MBq do 15 000 MBq na datum in čas kalibracije.

Fluor (^{18}F) razpade na stabilni kisik (^{18}O) z razpolovno dobo 110_minut z oddajanjem pozitronskega sevanja z največjo energijo 634_keV, ki mu sledi fotonsko anihilacijsko sevanje 511_keV.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje največ 3,5 mg natrija in 90 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina s pH od 4,5 do 7,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo Pylclari je indicirano za odkrivanje pozitivnih lezij na prostato specifičnega membranskega antigena (PSMA) s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) pri odraslih z rakom prostate (PCa) v naslednjih kliničnih okoliščinah:

- Primarno določanje stadija bolnikov z visokorizičnim PCa pred začetnim kurativnim zdravljenjem,
- Za lokalizacijo ponovitve PCa pri bolnikih s sumom na ponovitev bolezni na podlagi povečane ravni za prostato specifičnega antigena (PSA) v serumu po primarnem zdravljenju s kurativnim namenom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je namenjeno samo za uporabo v določenih ustanovah za nuklearno medicino, z njim pa sme ravnati samo pooblaščen osebje.

Odmerjanje

Povprečna priporočena aktivnost (^{18}F) piflufolastata je 4 MBq/kg telesne mase in se lahko giblje od 3 do 5 MBq/kg telesne mase, odvisno od uporabljene opreme PET in načina pridobivanja. Najmanjša aktivnost ne sme biti nižja od 190 MBq, največja aktivnost pa ne sme presežati 360 MBq.

Ledvična okvara / jetrna okvara

Piflufolastat (^{18}F) so preučevali le pri bolnikih z blago ledvično okvaro. Nujen je skrben premislek o dejavnosti, ki se bo izvajala, saj je pri bolnikih s hujšo okvaro ledvične funkcije možna povečana izpostavljenost sevanju.

Piflufolastat (^{18}F) ni bil preučen pri bolnikih z jetrno okvaro.

Pediatrična populacija

Piflufolastat (^{18}F) ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Daje se z eno samo intravensko injekcijo.

Zdravilo Pylclari je na voljo v vialah z več odmerki. Najmanjši volumen je 0,5 ml raztopine na vialo. Količina raztopine, ki jo je treba dati, je lahko od 0,2 ml do 10 ml.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Za navodila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Pridobivanje posnetkov

Priporočamo, da je bolnik v ležečem položaju z rokami nad glavo. Za korekcijo oslabitve in anatomsko korelacijo se opravi CT z nizkimi odmerki brez kontrasta od vrha lobanje do sredine stegna. Pridobivanje PET se izvaja od sredine stegna do vrha lobanje, začne pa se 90 do 120 minut po vbrizganju sledila. V primeru znane ali domnevne bolezni mora vključevati spodnje okončine. Pridobivanje posnetkov traja od 12 do 40 minut, odvisno od vrste kamer PET, števila leg (običajno 6 do 8) in časa pridobivanja posnetkov na lego (običajno od 2 do 5 minut). Če se pri pridobivanju pojavijo nedoločljive ugotovitve in če ostane dovolj aktivnosti za ustrezno statistiko štetja, se lahko izvede tudi pozno pridobivanje, s čimer se zmanjša aktivnost ozadja.

Za pripravo bolnika glejte poglavje 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Možnost preobčutljivostnih ali anafilaktičnih reakcij

Če se pojavijo preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije, je treba dajanje zdravila takoj prekiniti in po potrebi začeti z intravenskim zdravljenjem. Za takojšnje ukrepanje v nujnih primerih morajo biti potrebna zdravila in oprema, kot sta endotrahealni tubus in ventilator, takoj na voljo.

Individualna utemeljitev koristi/tveganja

Pri vsakem bolniku mora biti izpostavljenost sevanju upravičena z verjetnimi koristmi. V vsakem primeru mora biti uporabljena aktivnost tako nizka, kot je razumno dosegljiva za pridobitev zahtevanih diagnostičnih informacij.

Ledvična okvara

Pri teh bolnikih je treba skrbno preučiti razmerje med koristjo in tveganjem, saj je možna večja izpostavljenost sevanju.

Pediatrična populacija

Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Priprava bolnika

Bolnika je treba pred začetkom preiskave dobro hidrirati in ga spodbuditi k mokrenju pred preiskavo, da zmanjšamo aktivnost mehurja, in čim pogosteje v prvih urah po preiskavi, da zmanjšamo izpostavljenost sevanju.

Za boljšo interpretacijo piflufolastata (^{18}F) PET/CT se lahko uporabi diuretik, ki naj bi deloval v časovnem obdobju absorpcije, saj povzroči manjše odlaganje aktivnosti v sečevodih in mehurju.

Po postopku

Med prvimi 12-imi urami po injiciranju je treba omejiti tesen stik z dojenčki in nosečnicami.

Interpretacija posnetkov piflufolastata (^{18}F)

Priporočena metoda interpretacije posnetkov PET s piflufolastatom (^{18}F) PET/CT je vizualna interpretacija.

Lezije je treba obravnavati kot sumljive, če je privzem večji od fiziološkega privzema v tem tkivu ali večji od sosednjega ozadja, če fiziološkega privzema ni pričakovati.

Piflufolastat (^{18}F) se kopiči v normalnem tkivu, kjer je gostota PSMA visoka, vključno s solznimi žlezami, žlezami slinavkami, jetri, vranico in ledvicami. Normalni organi kažejo precejšnjo variabilnost pri privzemu piflufolastata (^{18}F); vendar je vpliv tumorskega bremena na normalni privzem minimalen in ni verjetno, da bi bil klinično pomemben. Izražanje PSMA je večinoma prisotno pri raku prostate, lahko pa tudi pri drugih novotvorbah (npr. pri ledvičnoceličnem karcinomu, hepatokarcinomu, raku dojke, pljučnem raku in drugih malignomih) ali nemalignih stanjih (npr. hemangiom, gangliji, saj lahko posnemajo bezgavke, benigne bolezni kosti, kot je Pagetova bolezen, ali pljučna sarkoidoza/granulomatoza).

Posnetke naj interpretirajo le bralci, ki so usposobljeni za interpretacijo posnetkov PET s piflufolastatom (^{18}F).

Priporočljiva je klinična korelacija, ki lahko vključuje histopatološko oceno mesta, kjer obstaja sum na raka prostate. Negativni posnetek ne izključuje prisotnosti raka prostate, pozitiven posnetek pa ne potrjuje prisotnosti raka prostate.

Piflufolastat (^{18}F) ni bil preučen za odkrivanje oddaljenih metastaz v primarnem stadiju.

Zdi se, da na učinkovitost piflufolastana (^{18}F) pri slikanju bolnikov z biokemičnimi znaki ponovitve raka prostate vplivajo ravni PSA v serumu (glejte poglavje 5.1). Zdi se, da na uspešnost uporabe piflufolastata (^{18}F) za slikanje metastatskih medeničnih bezgavk pred začetno dokončno terapijo vplivajo dejavniki tveganja, kot je Gleasonova ocena.

Piflufolastat (^{18}F) PET/CT lahko zgreši metastaze v majhnih bezgavkah ali katero koli lezijo pod prostorsko ločljivostjo PET (= 5 mm).

Do danes ni podatkov o rezultatih, ki bi podprli nadaljnje zdravljenje bolnikov na podlagi PSMA-PET v primarni fazi. Zato zdravljenja ne smemo spreminjati samo na podlagi ugotovitev piflufolastat (^{18}F) PET/CT.

Posebna opozorila

To zdravilo vsebuje do 3,5 mg/ml natrija na ml, kar ustreza 0,2 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslega, ki ga priporoča SZO.

To zdravilo vsebuje do 900 mg alkohola (etanola) pri vsakem odmerjanju, kar je enako 90 mg na ml. Količina v 10 ml tega zdravila ustreza manj kot 23 ml piva ali 11 ml vina.

Majhna količina alkohola v tem zdravilu nima opaznih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Androgensko deprivacijsko zdravljenje (ADT) in druga zdravljenja, usmerjena na androgeno pot, kot so antagonist androgenih receptorjev, lahko povzročijo spremembe v privzemu piflufolastata (^{18}F) pri raku prostate. Vpliv teh terapij na učinkovitost piflufolastata (^{18}F) PET ni bil ugotovljen.

Zdi se, da kronično zdravljenje z diuretiki ne vpliva na interpretacijo posnetkov s piflufolastatom (^{18}F).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Piflufolastat (^{18}F) ni namenjen za uporabo pri ženskah.

Dojenje

Piflufolastat (^{18}F) ni namenjen za uporabo pri ženskah.

Plodnost

Študije o plodnosti niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pylclari nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celoten varnostni profil temelji na podatkih o njegovi uporabi pri 797 bolnikih iz treh kliničnih študij in spontanah poročilih. V kliničnih študijah je vsak bolnik prejel enkratno aplikacijo z mediano dano aktivnostjo 330 MBq.

Med kliničnim razvojem so poročali o neželenih učinkih, ki so navedeni spodaj po MedDRA organskih sistemih.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pogostost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, opaženi pri uporabi piflufolastata (^{18}F)

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki	Frekvenca
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost	občasni
Presnovne in prehranske motnje	Dehidracija	občasni
Psihiatrične motnje	Dezorientiranost	občasni
Bolezni živčevja	Sinkopa	neznana pogostnost *
	Disgevizija	pogosti
	Glavobol	
	Omotica	občasni
	Hiperestezija	
	Migrena	
Očesne bolezni	Okvara vidnega polja	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Vrtoglavica	občasni
Bolezni prebavil	Navzea	neznana pogostnost *
	Bruhanje	
Bolezni kože in podkožja	Suha koža	občasni
	Izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Artralgija	občasni
	Mišična oslabelost	
	Bolečine v okončinah	
Bolezni sečil	Disurija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Utrujenost	občasni
	Nelagodje v prsih	občasni
	Izpuščaj na mestu aplikacije	
	Občutek nenormalnosti	
	Bolečina na mestu vbrizgavanja	

*Neželeni učinki, ki izhajajo iz spontanega poročanja z neznano pogostostjo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri 69-ih (8,6 %) bolnikih so poročali o 108 neželenih učinkih, ki so se pojavili ob zdravljenju (treatment emergent adverse events - TEAE), najpogostejši pa so bili glavobol (1,4 %), disgevizija (1,0 %) in utrujenost (0,5 %). Poročali so o treh resnih neželenih dogodkih, povezanih z zdravilom (preobčutljivost, glavobol in parestezija), ki jih je doživel en bolnik, pri čemer je bila le preobčutljivost

pri tem bolniku, ki je imel v preteklosti že veliko alergijskih reakcij, ocenjena kot povezana z zdravilom. Vsi trije resni neželeni dogodki, povezani z zdravilom, so bili odpravljeni.

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar.

Efektivni odmerek znaša 4,2 mSv in če se pri bolniku s telesno maso 70 kg uporabi največja priporočena aktivnost 360 MBq, se ti neželeni učinki pričakujejo z majhno verjetnostjo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največja količina injekcijskega odmerka piflufolastata (^{18}F), ki jo je mogoče varno uporabiti pri ljudeh, ni bila določena.

V primeru prevelikega odmerka sevanja je treba bolniku absorbirano dozo zmanjšati, če je to mogoče, s povečanjem izločanja radionuklida iz telesa s forsirano diurezo in pogostim praznjenjem mehurja. Morda bi bilo koristno oceniti efektivni odmerek, ki je bil uporabljen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Radiodiagnostiki, drugi radiodiagnostiki za tumorje, koda ATC: V09IX16.

Mehanizem delovanja

Za prostato specifični membranski antigen (PSMA) je transmembranski glikoprotein, ki se v normalnem epiteliju človeške prostate na primarni ravni izraža v zelo nizkih koncentracijah, vendar se lahko močno poveča v malignih tkivih, zlasti v celicah raka prostate, vključno z metastatsko boleznijo. Fluor (^{18}F) je radionuklid, ki oddaja β^+ in omogoča pozitronsko emisijsko tomografijo. Piflufolastat (^{18}F) je zelo selektiven inhibitor PSMA druge generacije, označen s fluorom-18, ki vsebuje majhne molekule. Posnetki PET, pridobljeni z uporabo piflufolastata (^{18}F), na podlagi intenzivnosti signalov kažejo na prisotnost tkiv, ki izražajo PSMA.

Farmakodinamični učinki

Pri kemijskih koncentracijah, ki se uporabljajo za diagnostične preiskave, se zdi, da to zdravilo nima farmakodinamičnega delovanja.

Klinična učinkovitost

Varnost in učinkovitost piflufolastata (^{18}F) sta bili ocenjeni v treh perspektivnih, odprtih, večcentričnih kliničnih študijah pri moških z rakom prostate: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) in PYTHON (številka EudraCT 2020-000121-37).

V skupino A študije OSPREY je bilo vključenih 268 moških z biopsijsko dokazanim rakom prostate z visokim tveganjem, ki so veljali za kandidate za radikalno prostatektomijo in disekcijo medeničnih

bezgavk. Vsak bolnik je prejel en piflufolastat (^{18}F) PET/CT od sredine stegna do lobanjskega vrha. Trije osrednji neodvisni bralci, ki so bili slepi za vse klinične podatke, so interpretirali vsako preiskavo PET za prisotnost nenormalnega privzema v medeničnih bezgavkah v več podregijah, vključno s skupnimi iliakalnimi bezgavkami. Spremljajoča primarna končna sta bila specifičnost in občutljivost piflufolastata (^{18}F) PET/CT na histopatologijo v medeničnih bezgavkah. Sekundarna končna cilja sta bila pozitivna napovedna vrednost (Positive Predictive Value - PPV) in negativna napovedna vrednost (Negative Predictive Value - NPV) piflufolastata (^{18}F) PET/CT za napovedovanje prisotnosti oziroma odsotnosti raka prostate v prostati in bezgavkah v skupini A.

Pri 252-ih bolnikih (94 %) so opravili prostatektomijo in disekcijo medeničnih bezgavk ter imeli dovolj histopatoloških podatkov za oceno medeničnih bezgavk. Kirurški vzorci so bili razdeljeni na tri področja: levi hemipelvis, desni hemipelvis in drugo. Pri vsakem bolniku smo rezultate PET/CT s piflufolastatom (^{18}F) in histopatološke izvide iz izrezanih medeničnih bezgavk primerjali glede na kirurško področje. Rezultati PET/CT na mestih, ki niso bila razrezana, so bili izključeni iz analize. Povprečna starost 252-ih bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti, je bila 64 let (od 46 do 84 let). Srednja vrednost PSA v serumu je bila 9,3 ng/ml. Skupna Gleasonova ocena je bila 7 pri 19 %, 8 pri 46 % in 9 pri 34 % bolnikov, preostali bolniki pa so imeli Gleasonovo oceno 6 ali 10.

Vnaprej določeni pragovi za soprimarne končne cilje so bili 40 % za občutljivost in 80 % za specifičnost. Občutljivost ni dosegla statistične pomembnosti pri vsaj dveh od treh neodvisnih pregledovalcev posnetkov, zato je študija veljala za neuspešno.

Preglednica 2 prikazuje uspešnost piflufolastata (^{18}F) PET/CT po bralcih, ki uporabljajo histopatologijo medeničnih bezgavk kot standard za ugotavljanje dejanskega stanja, na ravni bolnika z ujemanjem regij (ena resnična pozitivna regija opredeljuje resnično pozitivnega bolnika). Približno 24 % bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti, je imelo metastaze v medeničnih bezgavkah na podlagi histopatologije (95 % interval zaupanja: 19 %, 29 %).

Preglednica 2: Ocena učinkovitosti piflufolastata (^{18}F) PET/CT za odkrivanje metastaz v medeničnih bezgavkah v skupini A študije OSPREY (n=252) z uporabo analize na ravni bolnika in regije.

	Bralec 1	Bralec 2	Bralec 3
Resnično pozitivno	23	17	23
Lažno pozitivno	7	4	9
Lažno negativno	36	43	37
Resnično negativno	186	188	183
Občutljivost, % (95 % CI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Specifičnost, % (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)

Okrajšave: CI = interval zaupanja, PPV = pozitivna napovedna vrednost, NPV = negativna napovedna vrednost

Pri primarnem določanju stadija (skupina A študije OSPREY) je bila dosežena visoka stopnja strinjanja bralcev za metastaze v medeničnih bezgavkah (92,5 %) s Fleissovima kappa statistiko 0,78 (95-odstotni interval zaupanja: 0,71; 0,85).

V raziskovalnih analizah so se pokazali številčni trendi, ki kažejo na več resnično pozitivnih rezultatov pri bolnikih s skupno oceno Gleason 8 ali več in pri bolnikih s stadijem tumorja T2c ali več v primerjavi z bolniki z nižjo oceno Gleason ali stadijem tumorja.

Primerjava diagnostične učinkovitosti piflufolastata (^{18}F) PET/CT z osnovnim konvencionalnim slikanjem (conventional imaging - CI) pri bolnikih z visokim tveganjem za raka prostate iz skupine A študije Osprey je bila izvedena kot post-hoc študija. Piflufolastat (^{18}F) PET/CT je kljub podobni občutljivosti (mediana 40,3 % za piflufolastat (^{18}F) PET/CT in 42,6 % za konvencionalno slikanje) pokazal 3-krat večjo PPV kot konvencionalno slikanje (mediana 86,7 % oziroma 28,3 %). Povprečna specifičnost piflufolastat (^{18}F) PET/CT je bila 97,9 % in 65,1 % za CI ter povprečna NPV 83,2 % oziroma 78,8 %.

V študijo CONDOR je bilo vključenih 208 bolnikov z biokemičnim dokazom o sumu na ponovni rak prostate po začetnem zdravljenju (radikalna prostatektomija pri 85 % bolnikov). Srednja vrednost PSA v serumu je bila 0,82 ng/ml. Vsi vključeni bolniki so imeli v 60 dneh pred prejemom piflufolasta (¹⁸F) negativno ali dvomljivo konvencionalno slikovno oceno raka prostate (pri večini bolnikov CT ali MRI). Vsi bolniki so prejeli eno preiskavo PET/CT od sredine stegna do lobanjskega vrha z možnostjo slikanja spodnjih okončin. Trije neodvisni osrednji bralci, ki so bili slepi za vse klinične podatke, so ocenili vsak posnetek PET/CT glede prisotnosti in lokacije pozitivnih lezij. Lokacijo vsake lezije smo razvrstili v 5 regij (prostata/prostatična loža, medenične bezgavke, druge bezgavke, mehka tkiva, kosti). Primarni cilj je bila stopnja pravilne lokalizacije (correct localisation rate - CLR) na ravni bolnika, opredeljena kot odstotek bolnikov, pri katerih je bila lokalizacija vsaj ene lezije, ugotovljene s slikanjem PET/CT s piflufolastatom (¹⁸F), enoznačna, in sestavljeni standard resnice. Če je bila spodnja meja 95 % CI >0,2 (CLR 20 %) pri vsaj dveh od treh neodvisnih pregledovalcev posnetkov, je bila analiza primarnega končnega cilja uspešna. Sekundarni cilj je bil vpliv na obravnavo bolnikov (impact on patient management - IMP), opredeljen kot odstotek bolnikov s spremembo predvidenega načrta zdravljenja raka prostate zaradi piflufolastata (¹⁸F) PET/CT, merjen s primerjavo vprašalnikov o načrtovanem zdravljenju, izpolnjenih pred in po rezultatih slikanja PET/CT s piflufolastatom (¹⁸F).

Odvisno od bralca je imelo 123 do 137 bolnikov (59 % do 66 %) vsaj eno lezijo, za katero je bilo ugotovljeno, da je pozitivna na piflufolastat (¹⁸F) PET (preglednica 3). Območje, kjer je bil najpogosteje ugotovljen pozitiven rezultat PET, so bile medenične bezgavke (40 % do 42 % vseh območij, pozitivnih na PET), najmanj pogosto pa mehka tkiva (6 % do 7 %).

Odvisno od bralca je imelo 99 do 104 bolnikov s piflufolastat (¹⁸F) PET-pozitivnim območjem lokacijsko usklajene sestavljene referenčne standardne informacije, ki so bile sestavljene iz histopatologije, slikanja (CT, MRI, ultrazvok, fluciklovin (¹⁸F) PET, holin PET ali slikanje kosti), pridobljenega v 60-ih dneh po slikanju PET/CT, ali odgovora serumske ravni PSA na ciljano radioterapijo. Tabela 3 prikazuje rezultate učinkovitosti piflufolastata (¹⁸F) PET/CT na ravni bolnikov po bralcu, vključno s pozitivno napovedno vrednostjo glede na lokacijo, znano tudi kot stopnja pravilne lokalizacije (CLR). Bolnik je bil obravnavan kot resnično pozitiven, če je imel vsaj eno ujemajoče se mesto pozitivno tako na piflufolastatu (¹⁸F) PET/CT kot na sestavljenem referenčnem standardu.

Preglednica 3. Učinkovitost piflufolastata (¹⁸F) na ravni bolnika PET/CT v študiji CONDOR (n=208)

	Bralec 1	Bralec 2	Bralec 3
PET-negativen	71	84	85
PET-pozitiven	137	124	123
Resnično pozitivno	89	87	84
Lažno pozitivno	15	13	15
Neocenljivo (PET-pozitiven brez referenčnega standarda)	33	24	24
CLR % (95 % CI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Okrajšave: CLR = pozitivna napovedna vrednost glede na lokacijo, CI = interval zaupanja

Preglednica 4 prikazuje rezultate piflufolastat (¹⁸F) PET/CT na ravni bolnikov iz večine branj, stratificiranih glede na raven serumskega PSA. Odstotek pozitivnosti PET je bil izračunan kot delež bolnikov s pozitivno PET/CT od vseh pregledanih bolnikov. Verjetnost, da bo imel bolnik vsaj eno piflufolastat (¹⁸F) PET-pozitivno lezijo, se na splošno povečuje z višjo ravnijsko serumskega PSA.

Preglednica 4: Rezultati PET na ravni bolnika s piflufolastatom (¹⁸F) in odstotek pozitivnosti PET*, stratificirani glede na raven PSA v serumu v študiji CONDOR z uporabo večinskega rezultata med tremi bralci (n=199)**

PSA (ng/ml)	Pozitivni bolniki s PET				Bolniki z negativnim rezultatom PET	Odstotek pozitivnosti PET (95 % CI) *
	Skupaj	TP	FP	Neocenljivo (brez referenčnega standarda)		
<0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 in <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 in <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Skupaj	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Odstotek pozitivnosti PET = pozitivni bolniki s PET/skenirani bolniki skupaj. Pozitivni bolniki s PET vključujejo resnično pozitivne in lažno pozitivne bolnike ter bolnike, ki niso imeli podatkov o referenčnem standardu.

** Šest bolnikov je bilo izključenih iz te preglednice, ker ni bilo podatka o izhodiščni vrednosti PSA, trije bolniki pa zato, ker med bralci ni bilo večinskega rezultata.

Okrajšave: TP = resnično pozitiven, FP = lažno pozitiven, CI = interval zaupanja

Pri 207 bolnikih z vprašalniki o zdravljenju, ki so jih izpolnili lečeči zdravniki pred slikanjem PSMA in po njem, se je pri 64 % (131/207) bolnikov po preiskavi PET/CT s piflufolastatom (¹⁸F) spremenilo predvideno zdravljenje. Med bolniki s spremenjenimi kliničnimi načrti jih je bilo 79 % (103/131) zaradi pozitivnih izvidov PSMA PET/CT, 21 % (28/131) pa zaradi negativnih slikanj. Najpogostejše spremembe so bile: z reševalnega lokalnega zdravljenja na sistemsko zdravljenje (58 bolnikov), z opazovanja na začetek kakršne koli terapije (49 bolnikov), z nekurativnega sistema zdravljenja na reševalno lokalno zdravljenje (43 bolnikov) in z načrtovanega zdravljenja na opazovanje (brez zdravljenja) (9 bolnikov).

Študija PYTHON je bila randomizirana, odprta, navzkrižna študija z dvema zdravljenjema. V študijo je bilo vključenih 217 moških s prvo biokemično ponovitvijo raka prostate, pri katerih je bilo opravljeno dokončno zdravljenje (radikalna prostatektomija (radical prostatectomy - RP) ± razširjena disekcija bezgavk (extended lymph node dissection - eLND) pri 73,2 % bolnikov, EBRT ali brahiterapija pri 26,8 % bolnikov). Primarni cilj je bila stopnja odkrivanja (detection rate - DR), opredeljena kot število bolnikov, ki so jih neodvisni bralci opredelili kot pozitivne na ravni bolnika med vsemi ocenjenimi bolniki (za piflufolastat (¹⁸F) PET/CT in fluoroholin (¹⁸F) PET/CT). Predhodno je bila opredeljena pomembna razlika 12 % stopnje odkrivanja v korist piflufolastata (¹⁸F) v primerjavi s fluoroholinom (¹⁸F). Sekundarni cilji so bili občutljivost (razmerje med številom bolnikov, ki so jih neodvisni bralci opredelili kot pozitivne za določeno regijo, in skupnim številom bolnikov, ki jih je skupina za resnico ocenila kot pozitivne za določeno regijo), skladnost (razmerje med številom regij, ki sta jih kot pozitivne opredelila tako piflufolastat (¹⁸F) PET/CT kot fluoroholin(¹⁸F) PET/CT + število regij, ki sta jih kot negativne opredelila tako piflufolastat (¹⁸F)PET/CT kot fluoroholin (¹⁸F) PET/CT, in skupnim številom ocenjenih regij) in vpliv na zdravljenje bolnikov.

Dvesto enemu bolniku so v naključnem vrstnem redu opravili en piflufolastat (¹⁸F) PET/CT in en fluoroholin (¹⁸F) PET/CT od sredine stegna do lobanjskega vrha. Trije neodvisni osrednji bralci, ki so bili slepi za vse klinične podatke, so ocenili vsak piflufolastat (¹⁸F) in vsak fluoroholin (¹⁸F) PET/CT glede prisotnosti in lokacije pozitivnih lezij. Lokacijo vsake lezije smo razvrstili v 5 regij (prostata/prostatična loža, medenične bezgavke, druge bezgavke, kosti, mehka tkiva). Ponovitev so strokovnjaki za slepo branje odkrili pri 119 (60,4 %) bolnikih s piflufolastatom (¹⁸F) in 82 (41,0 %) bolnikih s fluoroholinom (¹⁸F) PET/CT. Podrobnosti o splošni razlagi neodvisnega bralca glede na raven PSA so navedene v preglednici 5.

Preglednica 5: Stopnja odkrivanja PET/CT na bolnika glede na raven PSA v študiji PYTHON (N=201)

Raven PSA (ng/ml) ob prvem vbrizgu	piflufolastat (¹⁸F)	fluoroholin (¹⁸F)
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%)

Občutljivost na bolnika je bila ocenjena za 37 bolnikov s standardom resnice in je navedena v preglednici 6. Občutljivost (¹⁸F)-piflufolastata na bolnika je bila bistveno večja od občutljivosti (¹⁸F)-fluoroholina (p<0,0001).

Preglednica 6: Občutljivost na bolnika (n=37)

PET/CT	piflufolastat (¹⁸F)	fluoroholin (¹⁸F)
Občutljivost (95% CI)	58,3% (95% CI 51,5;64,9)	40,6% (95% CI 34,1;47,5)

Stopnja skladnosti med (¹⁸F)piflufolastat (¹⁸F) PET/CT in fluoroholin (¹⁸F) PET/CT po osrednjih slepih bralcih na regijo je bila izredno visoka za vsa področja zanimanja, in sicer ležišče prostate: 87,3 % (81,9; 91,3), medenične bezgavke: 73,9 % (67,3; 79,5), ekstrapelvične bezgavke: 86,5 % (81,0; 90,6), kosti: 86,9 % (81,5;91,0) in drugih organov: 92,0 % (87,3; 95,1).

Glede lokalizacije ponovitve bolezni sta osrednja bralca dosegla 84,2-odstotno soglasje s Fleissovo kappa statistiko 0,58 (95 % CI: 0,47; 0,70) za vse posnetke biopsije v skupini B študije OSPREY. V študiji CONDOR so osrednji bralci pokazali 76-odstotno soglasje pri interpretaciji pozitivnih ali negativnih posnetkov PET/CT s piflufolastatom (¹⁸F) s statistiko Fleissovega kappa 0,65 (95 % CI: 0,58; 0,73), medtem ko je bila skladnost med osrednjim in lokalnim bralcem od 83 % do 84 %. V študiji PYTHON je bil odstotek strinjanja med bralci 67,8 %, ustrezna Fleissova kappa pa 0,55 (95 % CI: 0,47; 0,63).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti predložitve rezultatov študij z zdravilom Pylclari za vse podskupine pediatrične populacije pri diagnozi raka prostate (za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Raven v krvi se zmanjšuje dvofazno. Razpolovni čas porazdelitve je $0,17 \pm 0,04$ ure, razpolovni čas izločanja pa $3,47 \pm 0,49$ ure.

Privzem pri organih

Fiziološko kopičenje piflufolastata (¹⁸F) v 60 minutah po intravenskem dajanju opazimo v ledvicah (16,5 % aplicirane aktivnosti), jetrih (9,3 %) in pljučih (2,9 %). Večino preostalih 70 % aktivnosti po 60 minutah predstavljajo aktivnosti v preostalih delih telesa v ozadju.

Izločanje

Edina radioaktivna komponenta, ki so jo v vzorcih plazme do 173 minut po injiciranju zaznali s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC), je bil nespremenjen piflufolastat (¹⁸F). Izločanje poteka z izločanjem z urinom. V prvih 8-ih urah po injiciranju se z urinom izloči približno 50 % aplicirane radioaktivnosti.

Razpolovna doba

Biološki in efektivni razpolovni čas piflufolastata (¹⁸F) sta $3,47 \pm 0,49$ ure oziroma približno 70 minut.

Ledvična/jetrna okvara

Farmakokinetika pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro ni bila opisana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Razširjena študija toksičnosti enkratnega odmerka je bila izvedena na podganah z neradioaktivnim zdravilom. Pri nobeni živali niso opazili neželenih učinkov, pri najvišjem testiranem odmerku 0,5 mg/kg pa ni prišlo do smrti. Ta odmerek je več kot 875-krat večji od največjega kliničnega odmerka 40 µg/bolnika (ali 0,5714 µg/kg za referenčno telesno maso 70 kg); glede na telesno površino je ta odmerek približno 142-krat večji, kar kaže na ustrezno varnostno rezervo.

Druge študije niso bile izvedene.

To zdravilo ni namenjeno za redno ali neprekinjeno jemanje. Pri koncentracijah kemikalij in dejavnostih, ki se uporabljajo za diagnostične preiskave, se zdi, da dodatne študije niso potrebne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Etanol
Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje
Natrijev askorbat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 12.

6.3 Rok uporabnosti

10 ur od kalibracije
Datum in čas poteka veljavnosti sta navedena na nalepki.

Po prvem odvzemu zdravila za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Po razredčitvi hranite do 4 ure, ne da bi prekoračili rok uporabnosti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini (svinčena zaščita).

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

Za pogoje shranjevanja po prvem odvzemu zdravila glejte poglavje 6.3.

Shranjevanje radiofarmakov mora biti v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

6.5 Vrsta in vsebina zabojnika

15 mL steklena viala tipa I, zaprta s klorobutilnim zamaškom in aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: ena večodmerna viala vsebuje 0,5 ml do 10 ml raztopine, kar ustreza:

- 500 do 10 000 MBq v času kalibracije Pylclari 1000 MBq/ml
- 750 do 15 000 MBq v času kalibracije Pylclari 1500 MBq/ml

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Splošno opozorilo

Radiofarmake smejo prejemati, uporabljati in dajati le pooblašcene osebe v določenih kliničnih okoljih. Za njihov prejem, skladiščenje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezna dovoljenja pristojne uradne organizacije.

Radiofarmake je treba pripraviti tako, da so izpolnjene zahteve glede sevalne varnosti in farmacevtske kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne aseptične previdnostne ukrepe.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo se daje prek intravenskega fleksibilnega katetra. Da bi se izognili obsevanju zaradi lokalne ekstravazacije in slikovnim artefaktom, mora biti vnos izključno intravenski.

Bolusnemu odmerku sledi izpiranje s 5-10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da se zagotovi celoten vnos odmerka.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Če je kadar koli med pripravo tega zdravila ogrožena integriteta viala, je ne smete uporabiti.

Postopke dajanja zdravila je treba izvajati tako, da je tveganje kontaminacije zdravila in obsevanja izvajalcev čim manjše. Ustrezna zaščita je obvezna.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi zunanjega sevanja ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd. Zato je treba sprejeti varnostne ukrepe za zaščito pred sevanjem v skladu z nacionalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CURIUM PET FRANCE

3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne
63 360 Saint-Beauzire - Francija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMETRIJA

Spodaj navedeni podatki so iz sponzoriranih kliničnih študij.

Predpostavke:

Fluor (^{18}F) razpade na stabilni kisik (^{18}O) z razpolovno dobo 110 minut z oddajanjem pozitronskega sevanja z največjo energijo 634 keV, ki mu sledi fotonsko anihilacijsko sevanje 511 keV.

Piflufolastat (^{18}F) se v krvi obnaša dvoeksponencialno, razpolovna doba porazdelitve je $0,17 \pm 0,044$ ure, razpolovna doba izločanja pa $3,47 \pm 0,49$ ure. V 60 minutah po intravenskem dajanju se razporedi v ledvice (16,5 % aplicirane aktivnosti), jetra (9,3 %) in pljuča (2,9 %).

Metodologija:

Časovno integrirana aktivnost v izvornem tkivu je bila pridobljena iz vzdolžnih slikovnih podatkov. Okoli različnih organov, ki vsebujejo aktivnost in so bili identificirani na vsakem posnetku v vsaki časovni točki, so bili običajno narisani obrisi ali interesni volumni (VOI). Vrednost S je bila pridobljena s simulacijo Monte Carlo. Izračun absorbiranih odmerkov je bil opravljen s programsko opremo OLINDA/EXM (2005). Tako dobljen učinkovit odmerek je bil izračunan v skladu z ICRP 60.

ORGAN	ABSORBIRANI ODMEREK NA ENOTO DANE AKTIVNOSTI (mGy/MBq)
Nadledvične žleze	0,0131
Površine kosti	0,0099
Možgani	0,0021
Prsi	0,0058
Stena žolčnega mehurja	0,0141
Bolezni prebavil	
Stena želodca	0,0092
Stena tankega črevesa	0,0089
Zgornja stena debelega črevesa	0,0091
Spodnja stena debelega črevesa	0,0073
Stena srca	0,0171
Ledvice	0,123
Jetra	0,037
Pljuča	0,0102
Mišice	0,0069
Trebušna slinavka	0,0124
Rdeči kostni mozeg	0,0071
Koža	0,0052
Vranica	0,0271
Testisi	0,0059
Priželjc	0,007
Ščitnica	0,0062
Stena sečnega mehurja	0,0072
Učinkoviti odmerek (mSv/MBq)	0,0116

Učinkoviti odmerek, ki ga dobi odrasla oseba s telesno maso 70 kg, z največjo priporočeno aktivnostjo 360 MBq, je približno 4,2 mSv.

Pri dovedeni aktivnosti 360 MBq so značilni sevalni odmerki za kritične organe (ledvice, jetra in vranico) 44,3 mGy, 13,3 mGy in 9,8 mGy.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Način priprave

To zdravilo, pripravljeno za uporabo, se lahko razredči z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.

Odvzem ustreznega volumna je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Viale se ne sme odpreti. Po razkuževanju zamaška je treba raztopino odvzeti skozi zamašek z brizgo za enkratni odmerek, opremljeno z ustrezno zaščitno zaščito in sterilno iglo za enkratno uporabo, ali z uporabo pooblaščenega avtomatiziranega in kvalificiranega aplikacijskega sistema.

Če je integriteta vial ogrožena, zdravila ne smete uporabljati.

To zdravilo se sme uporabljati le, če je volumen injekcije večji od 0,2 ml. Če je volumen injekcije med 0,2 in 1 ml, je treba uporabiti samo brizge ustrezne velikosti (1 ml).

Nadzor kakovosti

Pred uporabo je treba preveriti ovojnino in izmeriti aktivnost raztopine z aktivimetrom.

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljati je treba le bistro raztopino brez vidnih delcev.

Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>