

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pylclari 1 000 MBq/ml solución inyectable
Pylclari 1 500 MBq/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pylclari 1 000 MBq/ml solución inyectable

Cada ml de solución contiene 1 000 MBq de piflufolastato (¹⁸F) en la fecha y hora de calibración.
La actividad total por vial varía de 500 MBq y 10 000 MBq en la fecha y hora de calibración.

Pylclari 1 500 MBq/ml solución inyectable

Cada ml de solución contiene 1 500 MBq de piflufolastato (¹⁸F) en la fecha y hora de calibración.
La actividad total por vial varía de 750 MBq y 15 000 MBq en la fecha y hora de calibración.

El flúor (¹⁸F) decae a oxígeno estable (¹⁸O) con un período de semidesintegración de 110 minutos mediante emisión de positrones con una energía máxima de 634 keV, seguida de una radiación fotónica de aniquilación de 511 keV.

Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución contiene como máximo 3,5 mg de sodio y 90 mg de etanol.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente e incolora, con un pH entre 4,5 y 7,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Pylclari está indicado para la detección de lesiones que expresan el antígeno prostático específico de membrana (PSMA) mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en adultos con cáncer de próstata (CaP) en los siguientes escenarios clínicos:

- Estadificación primaria de pacientes con CaP de alto riesgo antes del tratamiento curativo inicial.

- Localización de recurrencias de CaP en pacientes con sospecha de recidiva basada en el aumento de los niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA) después del tratamiento primario con intención curativa.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento es únicamente para uso en instalaciones de medicina nuclear designadas a tal efecto, y debe ser manipulado únicamente por personal autorizado.

Posología

La actividad media recomendada del (^{18}F) piflufolastato es de 4 MBq/kg de peso corporal y puede variar de 3 a 5 MBq/kg de peso corporal dependiendo del equipo PET y del modo de adquisición utilizado. La actividad mínima no debe ser inferior a 190 MBq y la máxima no debe superar los 360 MBq.

Insuficiencia renal/insuficiencia hepática

Solo se ha estudiado el piflufolastato (^{18}F) en pacientes con insuficiencia renal leve. Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad que debe administrarse, ya que es posible un aumento de la exposición a la radiación en pacientes con grave deterioro de la función renal.

El piflufolastato (^{18}F) no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de piflufolastato (^{18}F) en la población pediátrica.

Forma de administración

Se administra mediante una única inyección intravenosa.

Pylclari se presenta en viales multidosis. El volumen mínimo es de 0,5 ml de solución por vial. El volumen de solución a administrar puede oscilar entre 0,2 ml y 10 ml.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Para consultar las instrucciones antes de la administración, ver sección 6.6.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver la sección 12.

Adquisición de imágenes

Se recomienda colocar al paciente en posición supina con los brazos por encima de la cabeza. Se realiza una tomografía computarizada de dosis baja sin contraste desde el vértice del cráneo hasta la mitad del muslo para la corrección de la atenuación y la correlación anatómica.

La adquisición de del PET se realiza desde la mitad del muslo a través del vértice del cráneo, comenzando de 90 a 120 minutos después de la inyección del trazador. Si existe enfermedad conocida o sospechada, se deberán incluir las extremidades inferiores. La duración de adquisición de la imagen es de 12 a 40 minutos, dependiendo del tipo de cámara PET, del número de posiciones de la cama (normalmente de 6 a 8) y del tiempo de adquisición por posición de la cama (normalmente de 2 a 5 minutos). Si la adquisición da lugar a conclusiones indeterminadas, y siempre que se mantenga una actividad suficiente para disponer de estadísticas de recuento adecuadas, también pueden realizarse adquisiciones tardías, reduciendo así la actividad de fondo.

Para consultar las instrucciones de preparación del paciente, ver sección 4.4.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si se producen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, debe interrumpirse inmediatamente la administración del medicamento e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, los medicamentos y equipos necesarios, como tubo endotraqueal y ventilador deben estar disponibles inmediatamente.

Justificación del beneficio/riesgo individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación debe estar justificada en función del posible beneficio. En todos los casos, la actividad administrada debe ser tan baja como sea razonablemente posible para obtener la información diagnóstica requerida.

Insuficiencia renal

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio/riesgo en estos pacientes ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación.

Población pediátrica

Para las instrucciones sobre el uso en población pediátrica, ver sección 4.2.

Preparación del paciente

El paciente debe estar bien hidratado antes del comienzo de la exploración y se le debe instar a orinar antes del examen para reducir la actividad de la vejiga y con la máxima frecuencia posible durante las primeras horas después de la exploración para reducir la exposición a la radiación.

Se puede administrar un diurético para que haga efecto durante el período de tiempo de captación y así mejorar la interpretación del PET/TC con piflufolastato (^{18}F) ya que de este modo habrá menos depósitos activos en los uréteres y la vejiga.

Después del procedimiento

Debe restringirse el contacto directo con niños y mujeres embarazadas durante las primeras 12 horas después de la administración.

Interpretación de las imágenes obtenidas con piflufolastato (^{18}F)

El método recomendado para la interpretación de las imágenes PET obtenidas con piflufolastato (^{18}F) en una cámara PET/TC es la interpretación visual.

Las lesiones deben considerarse sospechosas si la captación es mayor que la captación fisiológica en ese tejido o mayor que el fondo adyacente si no se espera captación fisiológica.

El piflufolastato (^{18}F) se acumula en tejidos normales donde la densidad de PSMA es alta incluyendo las glándulas lagrimales, glándulas salivales, hígado, bazo y riñones. Los órganos normales muestran una variabilidad significativa en la captación de piflufolastato (^{18}F); sin embargo, el impacto de la carga tumoral sobre la captación normal es mínimo y es poco probable que sea clínicamente significativo. La expresión de PSMA puede encontrarse predominantemente en el cáncer de próstata, pero también puede observarse en otras neoplasias (por ejemplo, carcinoma de células renales,

hepatocarcinoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón y otras neoplasias) o enfermedades no malignas (por ejemplo, hemangioma, quistes sinoviales, ya que pueden simular ganglios linfáticos, osteopatía benigna como enfermedad de Paget, o sarcoidosis/granulomatosis pulmonar).

Las imágenes deben ser interpretadas solo por especialistas debidamente formados en la interpretación de imágenes PET con piflufolastato (^{18}F).

Se recomienda la correlación clínica, que puede incluir la evaluación histopatológica de la sospecha de cáncer de próstata. Una imagen negativa no descarta la presencia de cáncer de próstata y una imagen positiva no confirma la presencia de cáncer de próstata.

No se ha estudiado piflufolastato (^{18}F) para la detección de metástasis distantes en la estadificación primaria.

El rendimiento del piflufolastato (^{18}F) en la toma de imágenes de pacientes con evidencia bioquímica de recidiva de cáncer de próstata parece verse afectado por los niveles séricos del PSA (ver sección 5.1). El rendimiento del piflufolastato (^{18}F) para la obtención de imágenes de ganglios linfáticos pélvicos metastásicos antes del tratamiento inicial definitivo parece estar afectado por factores de riesgo como la puntuación de Gleason.

Las metástasis de los ganglios linfáticos pequeños, o cualquier lesión bajo la resolución espacial del PET (= 5 mm) pueden pasar desapercibidas con el PET/TC con piflufolastato (^{18}F).

Hasta la fecha no existen datos de resultados que apoyen el tratamiento posterior de los pacientes basado en el PET con PSMA en la estadificación primaria. Por lo tanto, el tratamiento no debe cambiarse basándose únicamente en los hallazgos del PET/TC con piflufolastato (^{18}F).

Advertencias específicas

Este medicamento contiene hasta 3,5 mg de sodio por ml, equivalente al 0,2% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Este medicamento contiene hasta 900 mg de alcohol (etanol) en cada administración, lo que equivale a 90 mg por ml. La cantidad en 10 ml de este medicamento es equivalente a menos de 23 ml de cerveza u 11 ml de vino.

La pequeña cantidad de alcohol de este medicamento no tendrá efectos notables.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La terapia de privación androgénica (TDA) y otras terapias dirigidas a la vía androgénica, como los antagonistas de los receptores androgénicos, pueden producir cambios en la captación del piflufolastato (^{18}F) en el cáncer de próstata. No se ha establecido el efecto de estas terapias sobre el rendimiento del PET con piflufolastato (^{18}F).

El tratamiento crónico con diuréticos no parece tener interferencias con el piflufolastato (^{18}F) en la interpretación de imágenes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El piflufolastato (^{18}F) no está indicado para su uso en mujeres.

Lactancia

El piflufolastato (¹⁸F) no está indicado para su uso en mujeres.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pylclari sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global se basa en los datos de su administración a 797 pacientes de tres estudios clínicos y de las notificaciones espontáneas. En los estudios clínicos, cada paciente recibió una administración única con una actividad media de 330 MBq.

Se han notificado reacciones adversas durante el desarrollo clínico y se enumeran a continuación según el sistema de clasificación de órganos MedDRA.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como sigue: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), Muy raras ($< 1/10\ 000$), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas observadas con piflufolastato (¹⁸F)

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deshidratación	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Desorientación	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Síncope	No conocida*
	Disgeusia	Frecuentes
	Cefalea	
	Mareo	Poco frecuentes
	Hiperestesia	
Migraña		
Trastornos oculares	Defecto de campo visual	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	No conocida*
	Vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Piel seca	Poco frecuentes
	Erupción	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Poco frecuentes
	Debilidad muscular	
	Dolor en las extremidades	
Trastornos renales y urinarios	Disuria	Poco frecuente
	Fatiga	Poco frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Molestias torácicas	Poco frecuentes
	Erupción en el sitio de aplicación	
	Sensación anormal	
	Dolor en el lugar de inyección	

*Reacciones adversas derivadas de notificaciones espontáneas con una frecuencia no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se notificaron un total de 108 acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (AART) durante el tratamiento en 69 (8,6%) pacientes, siendo el más frecuente el dolor de cabeza (1,4%), la disgeusia (1,0%) y la fatiga (0,5%). Se notificaron tres acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco (hipersensibilidad, cefalea y parestesia), todos experimentados por un paciente y sólo se evaluó la hipersensibilidad como relacionada con el fármaco en este paciente con un historial notable de reacciones alérgicas. Los tres acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco se resolvieron.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios.

Dado que la dosis efectiva resultante de la administración de la actividad máxima recomendada de 360 MBq es de 4,4 mSv para un paciente de 70 kg de peso, la probabilidad de que se produzcan estas reacciones adversas es baja.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la cantidad máxima de inyección de piflufolastato (¹⁸F) que puede administrarse de forma segura en humanos.

En el caso de administración de una sobredosis de radiación, la dosis de radiación recibida por el paciente debe reducirse, en la medida de lo posible, aumentando la eliminación corporal del radionúclido mediante diuresis forzada y vaciado frecuente de la vejiga. Puede ser útil estimar la dosis efectiva aplicada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Radiofármacos de diagnóstico, otros radiofármacos de diagnóstico para detección de tumores, código ATC: V09IX16.

Mecanismo de acción

El antígeno prostático específico de membrana (PSMA) es una glucoproteína transmembrana que se expresa principalmente en el epitelio prostático humano normal a niveles bajos, pero que está sobreexpresada en tejidos tumorales, particularmente en células de cáncer de próstata, incluyendo

metástasis. El flúor (^{18}F) es un radionúclido emisor de positrones que hace posible la tomografía por emisión de positrones. El piflufolastato (^{18}F) es un inhibidor del PSMA de molécula pequeña, marcado con flúor 18 de segunda generación, selectivo. Basándose en la intensidad de las señales, las imágenes PET obtenidas usando piflufolastato (^{18}F) indican la presencia de tejidos que expresan PSMA.

Efectos farmacodinámicos

A las concentraciones químicas que se utilizan para las exploraciones diagnósticas, este medicamento no parece tener ninguna actividad farmacodinámica.

Eficacia clínica

La seguridad y eficacia de piflufolastato (^{18}F) se evaluaron en tres ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos y abiertos en hombres con cáncer de próstata: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) y PYTHON (número EudraCT 2020-000121-37).

La cohorte A de OSPREY incluyó una cohorte de 268 hombres con cáncer de próstata de alto riesgo diagnosticado por biopsia que fueron considerados candidatos para prostatectomía radical y disección de ganglios linfáticos pélvicos. A cada paciente se le realizó un solo PET/TC con piflufolastato (^{18}F) desde la mitad del muslo hasta el vértice del cráneo. Tres radiólogos independientes centrales que no tenían acceso a ninguna información clínica realizaron una interpretación ciega de cada exploración PET para comprobar la presencia de una captación anómala en los ganglios linfáticos pélvicos y varias subregiones, incluyendo los ganglios linfáticos ilíacos comunes. Las covariables principales fueron la especificidad y sensibilidad del PET/TC con piflufolastato (^{18}F) frente a la histopatología dentro de los ganglios linfáticos pélvicos. Las variables secundarias fueron el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) del PET/TC con piflufolastato (^{18}F) para predecir la presencia o ausencia respectivamente de cáncer de próstata dentro de la glándula prostática y de los ganglios linfáticos en la cohorte A.

Un total de 252 pacientes (94%) fueron sometidos a prostatectomía y disección de ganglios linfáticos pélvicos y contaron con datos histopatológicos suficientes para la evaluación de los ganglios linfáticos pélvicos. Las muestras quirúrgicas se dividieron en tres regiones: hemipelvis izquierda, hemipelvis derecha, y otros. Para cada paciente se compararon por región quirúrgica los resultados del PET/TC con piflufolastato (^{18}F) y los resultados histopatológicos obtenidos de los ganglios linfáticos pélvicos disecados. Se excluyeron del análisis los resultados del PET/TC en lugares que no fueron disecados. Los 252 pacientes evaluados, la edad media fue de 64 años (intervalo de 46 a 84 años). La mediana del PSA sérico fue de 9,3 ng/ml. La puntuación total de Gleason fue de 7 para el 19%, de 8 para el 46% y de 9 para el 34% de los pacientes, con el resto de los pacientes con puntuaciones de Gleason de 6 o 10.

Los umbrales predefinidos para las covariables principales fueron del 40% en sensibilidad y del 80% en especificidad. La sensibilidad no resultó de importancia estadística para al menos 2 de los 3 supervisores independientes, por lo que se consideró un estudio fallido.

La tabla 2 muestra el rendimiento del PET/TC con piflufolastato (^{18}F) por radiólogo utilizando la histopatología de los ganglios linfáticos pélvicos como norma de verdad, a nivel de paciente con concordancia de región (una región positiva verdadera define a un paciente positivo verdadero). Aproximadamente el 24% de los pacientes evaluables presentaban metástasis de ganglios linfáticos pélvicos según la histopatología (intervalo de confianza del 95%: 19%, 29%).

Tabla 2: Evaluación del rendimiento del PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) para la detección de metástasis en ganglios linfáticos pélvicos en la cohorte A de OSPREY (n=252) mediante análisis a nivel de paciente y con concordancia de la región.

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

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo

Para la estadificación inicial (cohorte A de OSPREY), se alcanzó un alto nivel de acuerdo entre radiólogos para la metástasis de ganglios linfáticos pélvicos (92,5%) con el estadístico kappa de Fleiss de 0,78 (IC del 95%: 0,71; 0,85).

En los análisis exploratorios, hubo tendencias numéricas hacia resultados positivos más verdaderos entre los pacientes con puntuación total de Gleason de 8 o más y entre los pacientes con estadificación tumoral de T2c o mayor en relación con aquellos pacientes con puntuación de Gleason o estadificación tumoral menor.

Se ha realizado como estudio post hoc una comparación del rendimiento diagnóstico de la TEP/TAC con piflufolastato (¹⁸F) con imágenes convencionales (IC) de referencia en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo de la cohorte A de Osprey. La TEP/TAC con piflufolastato (¹⁸F) demostró un VPP 3 veces mayor que la imagen convencional (mediana del 86,7% frente al 28,3%, respectivamente) a pesar de una sensibilidad similar (mediana del 40,3% para la TEP/TAC con piflufolastato (¹⁸F) y del 42,6% para la imagen convencional). La especificidad media de la TEP/TAC con piflufolastato (¹⁸F) fue del 97,9% y del 65,1% para el IC y el VPN medio del 83,2% frente al 78,8% respectivamente.

CONDOR incluyó 208 pacientes con evidencia bioquímica de sospecha de cáncer de próstata recidivante después del tratamiento inicial (prostatectomía radical en el 85% de los pacientes). La mediana del PSA sérico fue de 0,82 ng/ml. Todos los pacientes incluidos presentaron resultados negativos o dudosos en la evaluación convencional por imágenes del cáncer de próstata (para la mayoría de los pacientes, TC o IMR) en los 60 días previos a la administración de piflufolastato (¹⁸F). A todos los pacientes se les realizó un solo PET/TC desde la mitad del muslo hasta el vértice del cráneo con imágenes opcionales de las extremidades inferiores. Tres radiólogos independientes centrales sin acceso a ninguna información clínica interpretaron cada tomografía PET/TC para comprobar la presencia y localización de lesiones positivas. La localización de cada lesión se categorizó en 5 regiones (próstata/lecho prostático, ganglios linfáticos pélvicos, otros ganglios linfáticos, tejido blando, hueso). La variable de valoración principal fue la Tasa de Localización Correcta (TLC) a nivel del paciente, definida como el porcentaje de pacientes en los que existía una correspondencia uno a uno entre la localización de al menos una lesión identificada en las imágenes del PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) y el estándar de elección. Si el límite inferior del IC del 95% fue >0,2 (TLC del 20%) para al menos 2 de los 3 supervisores independientes, el análisis de la variable de valoración principal se consideró un éxito. La variable secundaria fue el impacto en el tratamiento del paciente (IMP) definido como el porcentaje de pacientes con un cambio en los planes de tratamiento del cáncer de próstata debido al PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) medido mediante la comparación de los cuestionarios de tratamiento completados antes y después del piflufolastato (¹⁸F) con los resultados de las imágenes del PET/TC.

Dependiendo del radiólogo, un total de 123 a 137 pacientes (del 59% al 66%) tuvieron al menos una lesión que se identificó como positiva para PET con piflufolastato (¹⁸F) (Tabla 3). La región más

frecuentemente observada con un resultado positivo para PET fueron los ganglios linfáticos pélvicos (del 40% al 42% de todas las regiones positivas para PET) y la región menos común fue el tejido blando (del 6% al 7%).

Dependiendo del radiólogo, de 99 a 104 pacientes con una región positiva para PET con piflufolastato (¹⁸F), tenían información estándar de referencia compuesta coincidente con la ubicación basada en histopatología, imágenes (TC, IMR, ultrasonido, PET con fluciclovina (¹⁸F), PET con colina o gammagrafía ósea) obtenida en un plazo de los 60 días posteriores a la exploración PET/TC, o de la respuesta del nivel sérico de PSA a la radioterapia dirigida. La tabla 3 muestra los resultados de rendimiento a nivel de paciente del PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) por radiólogo, incluyendo el valor predictivo positivo coincidente con la ubicación, también conocido como Tasa de Localización Correcta (TLC). Un paciente se consideró como positivo verdadero si tenía al menos una localización coincidente positiva tanto en el PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) como en el estándar de referencia compuesto.

Tabla 3. Rendimiento a nivel de paciente del PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) en CONDOR (n=208)

	Radiólogo 1	Radiólogo 2	Radiólogo 3
PET negativa	71	84	85
PET positiva	137	124	123
Positivo verdadero	89	87	84
Falso Positivo	15	13	15
No evaluable (PET positiva sin estándar de referencia)	33	24	24
TLC % (IC del 95%)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Abreviaturas: TLC = valor predictivo positivo coincidente con la ubicación, IC = intervalo de confianza

La tabla 4 muestra los resultados del PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) a nivel de paciente de la lectura mayoritaria estratificada por el nivel sérico del PSA. El porcentaje de positividad del PET se calculó como la proporción de pacientes con PET/TC positiva de todos los pacientes escaneados. La probabilidad de que un paciente presente al menos una lesión positiva para TAP con piflufolastato (¹⁸F) aumentó en términos generales con un nivel sérico de PSA más alto.

Tabla 4: Resultados de PET con piflufolastato (¹⁸F) a nivel de paciente y porcentaje de positividad del PET* estratificada por el nivel sérico del PSA en el estudio CONDOR utilizando el resultado mayoritario entre tres radiólogos (n=199)**

PSA (ng/ml)	Pacientes con PET positiva				Pacientes con PET negativa	Porcentaje de positividad de PET (IC del 95%) *
	Total	PV	FP	No evaluable (sin estándar de referencia)		
<0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 y <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 y <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)

* Porcentaje de positividad de PET = pacientes con PET positiva/total de pacientes escaneados. Entre los pacientes con PET positiva se incluyen tanto a los positivos verdaderos como a los falsos positivos, así como a aquellos sin información estándar de referencia.

** Se excluyó a seis pacientes de esta tabla por falta de nivel de referencia del PSA, y se excluyó a tres pacientes de esta tabla por falta de resultado mayoritario entre los tres radiólogos.

Abreviaturas: PV = positivo verdadero, FP = falso positivo, IC = intervalo de confianza

Dentro de los 207 pacientes con cuestionarios de tratamiento médico completados por los médicos tratantes en las imágenes anteriores y posteriores a PSMA, se modificó el tratamiento previsto al 64%

(131/207) de ellos después del PET/TC con piflufolastato (¹⁸F). La modificación del plan clínico al 79% (103/131) de los pacientes se debió a hallazgos positivos en el PET/TC con PSMA, y al 21% (28/131) a exploraciones negativas. Los cambios más frecuentes fueron desde la terapia local de rescate hasta la terapia sistémica (58 pacientes), desde la observación hasta el inicio de cualquier terapia (49 pacientes), desde la terapia sistémica no curativa hasta la terapia local de rescate (43 pacientes) y desde el tratamiento planificado hasta la observación (sin tratamiento) (9 pacientes).

PYTHON era un estudio abierto, aleatorizado, cruzado con dos tratamientos. Se incluyeron 217 pacientes masculinos con primera recidiva bioquímica del cáncer de próstata, que se sometieron a un tratamiento definitivo (prostatectomía radical (PR) ± disección extendida de ganglios linfáticos (DEGL) en el 73,2% de los pacientes, RHE (Radioterapia de haz externo) o braquiterapia en el 26,8% de los pacientes). La variable principal de valoración fue la tasa de detección (TD), definida como el número de pacientes definidos como positivos a nivel del paciente por radiólogos independientes entre el número total de pacientes evaluados (para el PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) y el PET/TC con fluorocolina (¹⁸F)). Se predefinió una diferencia importante del 12% en la tasa de detección a favor del piflufolastato (¹⁸F) frente a la fluorocolina (¹⁸F). Las variables secundarias fueron la sensibilidad (relación entre el número de pacientes definidos como positivos para una región dada por radiólogos independientes y el número total de pacientes evaluados como positivos para una región dada por un grupo de expertos en verificación [truth panel]), concordancia (relación entre el número de regiones definidas como positivas por ambos PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) y PET/TC con fluorocolina (¹⁸F) + el número de regiones definidas como negativas por ambos PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) y PET/TC con fluorocolina (¹⁸F) y el número total de regiones evaluadas) e impacto en el tratamiento del paciente.

Se realizó un PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) y un PET/TC con fluorocolina (¹⁸F) a doscientos un pacientes desde la mitad del muslo hasta el vértice del cráneo en un orden aleatorio. Tres radiólogos independientes centrales que no tenían acceso a ninguna información clínica evaluaron cada PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) y con fluorocolina (¹⁸F) para comprobar la presencia y localización de lesiones positivas. La localización de cada lesión se categorizó en 5 regiones (próstata/lecho prostático, ganglios linfáticos pélvicos, otros ganglios linfáticos, hueso, tejido blando). Los radiólogos expertos detectaron la recidiva en 119 (60,4%) y 82 (41,0%) de los pacientes con PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) y fluorocolina (¹⁸F), respectivamente. En la Tabla 5 se ofrece información detallada sobre la interpretación general del radiólogo independiente por el nivel del PSA.

Tabla 5: Tasa de detección por paciente del PET/TC por nivel del PSA en el estudio PYTHON (N=201)

Nivel de PSA (ng/ml) en la primera inyección	piflufolastato (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%)

Se evaluó la sensibilidad por paciente en 37 pacientes con un estándar de referencia y se presentó en la Tabla 6. La sensibilidad por paciente del (¹⁸F)-piflufolastato fue significativamente mayor que la de la (¹⁸F)-fluorocolina (p<0,0001).

Tabla 6: Sensibilidad por paciente (n=37)

PET/TC	piflufolastato (¹⁸ F)	fluorocolina (¹⁸ F)
Sensibilidad (IC del 95%)	58,3% (IC del 95% 51,5; 64,9)	40,6% (IC del 95% 34,1; 47,5)

La tasa de concordancia entre el PET/TC con piflufolastat (¹⁸F) y el PET/TC con fluorocolina (¹⁸F) según los radiólogos, a ciegas, centrales, por región fue notablemente alta para todas las regiones de

interés, a saber, lecho prostático: 87,3% (81,9; 91,3), ganglios linfáticos pélvicos: 73,9% (67,3; 79,5), ganglios linfáticos extrapélvicos: 86,5% (81,0; 90,6), huesos: 86,9% (81,5;91,0), y otros órganos: 92,0% (87,3; 95,1).

En cuanto a la localización de la recurrencia, los radiólogos centrales alcanzaron un acuerdo del 84,2% con un estadístico kappa de Fleiss de 0,58 (IC del 95%: 0,47; 0,70) para todas las imágenes de biopsia en la cohorte B de OSPREY. En el CONDOR, los radiólogos centrales mostraron un 76% de acuerdo en la interpretación de la exploración PET/TC con piflufolastato (¹⁸F) positiva o negativa con un estadístico kappa de Fleiss de 0,65 (IC del 95%: 0,58; 0,73), mientras que la concordancia entre cada radiólogo central y el radiólogo local osciló entre el 83% y el 84%. En PYTHON, el porcentaje de acuerdo inter-radiólogo fue del 67,8%, y el correspondiente kappa de Fleiss fue de 0,55 (IC del 95%: 0,47; 0,63).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Pylclari en todos los grupos de la población pediátrica sobre el diagnóstico de cáncer de próstata (ver sección 4.2 para información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Los niveles sanguíneos disminuyen de manera bifásica. La semivida de distribución es de $0,17 \pm 0,04$ horas y la semivida de eliminación es de $3,47 \pm 0,49$ horas.

Absorción en órganos

Se observa acumulación fisiológica de piflufolastato (¹⁸F) en los riñones (16,5% de la actividad administrada), el hígado (9,3%) y los pulmones (2,9%), en un plazo de 60 minutos después de la administración intravenosa. La mayor parte del 70% restante de actividad a los 60 minutos es con el resto del cuerpo.

Eliminación

El único componente radiactivo detectado en las muestras de plasma por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) hasta 173 minutos después de la inyección fue el piflufolastato (¹⁸F) sin modificar. La eliminación se realiza por excreción urinaria. En las primeras 8 horas posteriores a la inyección, aproximadamente el 50% de la radioactividad administrada se excreta en la orina.

Vida media

La semivida biológica y efectiva del piflufolastato (¹⁸F) es de $3,47 \pm 0,49$ horas y aproximadamente 70 minutos, respectivamente.

Insuficiencia renal/hepática

La farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal o hepática no se ha determinado.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizó un estudio de toxicidad a una sola dosis extendida en ratas con el producto farmacéutico no radiactivo. No se observaron reacciones adversas en ninguno de los animales y no se produjeron

muerter con la dosis máxima probada de 0,5 mg/kg. Esta dosis es 875 veces superior a la dosis clínica máxima de 40 µg/paciente (o 0,5714 µg/kg para un peso corporal de referencia de 70 kg); partiendo de la superficie corporal, esta dosis es aproximadamente 142 veces mayor, lo que sugiere un margen de seguridad adecuado.

No se realizaron otros estudios.

Este medicamento no debe administrarse de forma regular o continua. A las concentraciones químicas y a las actividades utilizadas para los exámenes diagnósticos, no parece necesario realizar estudios adicionales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol

Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)

Ascorbato de sodio

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 12.

6.3 Periodo de validez

10 horas desde la hora de calibración.

La fecha y la hora de caducidad se indican en las etiquetas.

Después de la primera extracción, este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Después de la dilución, se debe conservar hasta 4 horas sin superar el tiempo de caducidad.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera extracción del medicamento, ver sección 6.3.

Los radiofármacos deben conservarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio, tipo I de 15 ml, cerrado con un tapón de clorobutilo y un sello de aluminio.

Tamaño del envase: un vial multidosis que contiene de 0,5 ml a 10 ml de solución, que corresponden:

- 500 a 10 000 MBq en la fecha de calibración de Pylclari 1 000 MBq/ml
- 750 a 15 000 MBq en la fecha de calibración de Pylclari 1 500 MBq/ml

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencia general

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal autorizado en centros clínicos especialmente autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como los de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este producto se administra mediante un catéter flexible intravenoso. La administración debe ser estrictamente por vía intravenosa para evitar la irradiación como resultado de la extravasación local, así como artefactos en las imágenes.

La administración en bolo irá seguida de un lavado de 5-10 ml de solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), para asegurar la administración completa de la dosis.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver la sección 12.

Si en cualquier momento durante la preparación de este medicamento se ve comprometida la integridad de este vial, no debe utilizarse.

La administración debe realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación por el medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24 de julio de 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

18 de julio de 2024

11. DOSIMETRÍA

Los datos que se enumeran a continuación provienen de estudios clínicos patrocinados.

Supuestos:

El flúor (^{18}F) se desintegra en oxígeno (^{18}O) estable con un período de semidesintegración aproximado de 110 minutos por emisión de positrones de 634 keV, seguida de una radiación fotónica de aniquilación de 511 keV.

El piflufolastato (^{18}F) exhibe un comportamiento biexponencial en la sangre, con una semivida distribución de $0,17 \pm 0,044$ horas y una semivida de eliminación de $3,47 \pm 0,49$ horas. Se distribuye en los riñones (16,5% de la actividad administrada), hígado (9,3%) y pulmón (2,9%) en un plazo de 60 minutos después de la administración intravenosa.

Metodología:

La actividad integrada en el tiempo en el tejido de origen se obtuvo a partir de datos de imágenes longitudinales. Los contornos o volúmenes de interés (VDI) se dibujaban típicamente alrededor de diferentes órganos que contenían actividad y que se identificaban en cada imagen en cada momento. El valor S se obtuvo mediante la simulación Monte Carlo. El cálculo de las dosis absorbidas se realizó en el software 3D-RD-S. La dosis efectiva resultante se calculó según la CIPR 103.

ÓRGANO	DOSIS ABSORBIDA POR UNIDAD DE ACTIVIDAD ADMINISTRADA (mGy/MBq)
Glándulas suprarrenales	0,0326
Superficies óseas	0,00662
Cerebro	0,00215
Mamas	0,00767
Vesícula biliar	0,0255
Tubo digestivo	
Pared estomacal	0,0127
Pared del intestino delgado	0,0101
Pared del colon	
Pared superior del intestino grueso	0,0125
Pared inferior del intestino grueso	0,0101
Pared cardíaca	0,0178
Riñones	0,124
Hígado	0,0388
Pulmones	0,0121
Músculos	0,00714
Páncreas	0,0183
Médula ósea roja	0,00851
Piel	0,0054
Bazo	0,0283
Testículos	0,00638
Timo	0,00769
Tiroides	0,00687
Pared de la vejiga urinaria	0,00712

Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,0121
---------------------------------	---------------

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad máxima recomendada de 360 MBq a un adulto de 70 kg de peso es de aproximadamente 4,4 mSv.

Para una actividad administrada de 360 MBq, las dosis de radiación típicas en los órganos críticos (riñones, hígado y bazo) son 44,6 mGy, 14 mGy y 10,2 mGy, respectivamente.

12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Método de preparación

Este medicamento listo para usar puede diluirse con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), solución inyectable.

La extracción del volumen apropiado debe realizarse bajo condiciones asépticas. El vial no debe abrirse. Después de desinfectar el tapón, la solución debe extraerse a través del tapón utilizando una jeringa monodosis provista de un blindaje adecuado y una aguja estéril desechable, o utilizando un sistema de dispensación autorizado, automatizado y cualificado.

Si se compromete la integridad del vial, el medicamento no debe utilizarse.

Este medicamento sólo debe utilizarse cuando el volumen de inyección sea superior a 0,2 ml. Si el volumen de inyección varía entre 0,2 y 1 ml, sólo deben utilizarse jeringas del tamaño adecuado (1 ml).

Control de calidad

El envase debe comprobarse antes de su uso y se debe medir la actividad de la solución utilizando un activímetro.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente y libre de partículas visibles.

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>