

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pylclari 1 000 MBq/mL injektionsvätska, lösning
Pylclari 1 500 MBq/mL injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pylclari 1 000 MBq/mL injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 1 000 MBq piflufolostat (^{18}F) vid datum och tidpunkt för kalibrering.

Den totala aktiviteten per injektionsflaska varierar mellan 500 MBq och 10 000 MBq vid datum och tidpunkt för kalibrering.

Pylclari 1 500 MBq/mL injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 1 500 MBq piflufolostat (^{18}F) vid datum och tidpunkt för kalibrering.

Den totala aktiviteten per injektionsflaska varierar mellan 750 MBq och 15 000 MBq vid datum och tidpunkt för kalibrering.

Fluor (^{18}F) sönderfaller till stabilt syre (^{18}O) med en halveringstid på 110 minuter genom att avge en positronisk strålning med en maximal energi på 634 keV, följt av en fotonisk förintelsestrålning på 511 keV.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml lösning innehåller högst 3,5 mg natrium eller 90 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning med ett pH-värde mellan 4,5 och 7,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Pylclari är avsett för detektion av prostataspecifika membranantigen (PSMA)- positiva lesioner med positronemissionstomografi (PET) hos vuxna med prostatacancer (PCa) i följande kliniska situationer:

- Stadiindelning av patienter med högrisk-PCa, före primär kurativ behandling,
- Misstänkt recidiv av PCa hos patienter med förhöjda nivåer av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum efter primär kurativ behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel är endast avsett för användning på särskilda kärnmedicinska avdelningar och ska endast hanteras av behörig personal.

Dosering

Den genomsnittliga rekommenderade aktiviteten hos (^{18}F) piflufolastat är 4 MBq/kg kroppsvikt och kan variera från 3 till 5 MBq/kg kroppsvikt beroende på vilken PET-utrustning och vilket bildtagningsläge som används. Den minsta aktiviteten ska inte understiga 190 MBq och den maximala aktiviteten ska inte överstiga 360 MBq.

Nedsatt njurfunktion/Nedsatt leverfunktion

Piflufolastat (^{18}F) har endast studerats på patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Noggrann hänsyn måste tas till den aktivitet som ska administreras eftersom en ökad strålningsexponering är möjlig hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

Piflufolastat (^{18}F) har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av piflufolastat (^{18}F) för den pediatrika populationen.

Administreringsätt

Administreras som en intravenös engångsinjektion.

Pylclari levereras i multidosflaskor. Minimivolymer är 0,5 ml lösning per injektionsflaska. Volymen lösning som ska administreras kan variera mellan 0,2 ml och 10 ml.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

För instruktion före administrering, se avsnitt 6.6.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Bildtagning

Det rekommenderas att placera patienten liggande med armarna ovanför huvudet. En icke kontrastförstärkt datortomografi med låg dos utförs från skallens topp till mitten av låret för dämpningskorrigering och anatomisk korrelation. PET-bildtagningen utförs från mitten av låret genom skallens topp, med början 90 till 120 minuter efter injektionen. Den måste omfatta de nedre extremiteterna om det finns känd eller misstänkt sjukdom. Varaktigheten för bildtagning är 12 till 40 minuter beroende på typen av PET-kameror, antalet britspositioner (normalt 6 till 8) och bildtagningstid per britsposition (normalt 2 minuter till 5 minuter). Om bildtagningen leder till obestämda resultat och förutsatt att en tillräcklig aktivitet återstår för adekvat räknestatistik kan även sena bildtagningar genomföras, vilket minskar bakgrundsaktiviteten.

För patientförberedelse, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som listas i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner inträffar, måste administreringen av läkemedlet omedelbart avbrytas och intravenös behandling sättas in vid behov. För att möjliggöra omedelbar åtgärd i nödsituationer måste nödvändiga läkemedel och utrustning såsom trakealtub och ventilator finnas omedelbart tillgängliga.

Individuell nytta/risk-motivering

För varje patient måste strålningsexponeringen motiveras av den sannolika nyttan. Den administrerade dosen ska alltid vara så låg som rimligen är möjligt för att erhålla den diagnostiska information som krävs.

Nedsatt njurfunktion

Noggrant övervägande av nytta-riskförhållandet hos dessa patienter krävs eftersom en ökad strålningsexponering är möjlig.

Pediatrik population

För information om användning i den pediatrika populationen, se avsnitt 4.2.

Patientförberedelse

Patienten ska vara väl hydrerad innan undersökningen påbörjas och uppmanas att urinera före undersökningen för att minska aktiviteten i urinblåsan och att urinera så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska exponeringen för strålning.

Ett diuretikum som förväntas verka inom upptagningstiden kan administreras för att förbättra tolkningen av piflufolastat (^{18}F) PET/ CT, eftersom det leder till mindre aktivitetsdepositioner i urinledare och urinblåsa.

Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska begränsas under de första 12 timmarna efter injektionen.

Tolkning av piflufolastat (^{18}F) bilder

Rekommenderad metod för tolkning av PET-bilder med piflufolastat (^{18}F) PET/CT är visuell tolkning.

Lesioner ska betraktas som misstänkta om upptaget är större än det fysiologiska upptaget i vävnaden eller större än angränsande bakgrund om inget fysiologiskt upptag förväntas.

Piflufolastat (^{18}F) ackumuleras i normal vävnad där densiteten på PSMA är hög inklusive tårkörtlarna, spottkörtlarna, levern, mjälten och njurarna. Normala organ uppvisar en signifikant variation i upptaget av piflufolastat (^{18}F); inverkan av tumörbelastningen på normalt upptag är dock minimal och torde inte vara kliniskt signifikant. Uttrycket av PSMA kan främst påträffas vid prostatacancer, men kan också observeras vid andra neoplasmer (t.ex. njurcellscarcinom, hepatocarcinom, bröstcancer, lungcancer och andra maligniteter) eller icke-maligna tillstånd (t.ex. hemangiom, ganglier, eftersom de kan efterlikna lymfkörtlar, benign skelettsjukdom som Pagets sjukdom eller lungsarkoidos/granulomatos).

Bilderna ska endast tolkas av läsare som är tränade i tolkning av PET-bilder med piflufolastat (^{18}F).

Klinisk korrelation, vilken kan inkludera histopatologisk utvärdering av det misstänkta prostatacancerstället, rekommenderas. En negativ bild utesluter inte förekomsten av prostatacancer och en positiv bild bekräftar inte förekomsten av prostatacancer.

Piflufolastat (^{18}F) har inte studerat för detektering av avlägsna metastaser i primärt stadium.

Prestandan hos piflufolastat (^{18}F) för bilddiagnostik av patienter med biokemiska evidens på recidiv av prostatacancer förefaller påverkas av PSA-nivåer i serum (se avsnitt 5.1). Prestandan hos piflufolastat (^{18}F) för bilddiagnostik av metastaserande bäckenlymfkörtlar före inledande definitiv behandling verkar påverkas av riskfaktorer såsom Gleason-score.

Små lymfkörtelmetastaser, eller alla slags lesioner, under spatial upplösning av PET (= 5 mm) kan missas av piflufolastat (^{18}F) PET/CT.

Hittills finns inga data som stöder fortsatt behandling av patienter baserat på PSMA-PET i det primära stadiet. Därför bör behandlingen inte ändras enbart baserat på fynd av piflufolastat (^{18}F) PET/CT.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller upp till 3,5 mg natrium per ml motsvarande 0,2 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen.

Detta läkemedel innehåller upp till 900 mg alkohol (etanol) i varje administrering, vilket motsvarar 90 mg per ml. Mängden av detta läkemedel i 10 ml motsvarar mindre än 23 ml öl eller 11 ml vin.

Den lilla mängden alkohol i detta läkemedel kommer inte att ha några märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Androgenprivationssterapi (ADT) och andra behandlingar som är inriktade på androgenvägen, såsom androgenreceptorantagonister, kan leda till förändringar i upptaget av piflufolastat (^{18}F) vid prostatacancer. Effekten av dessa behandlingar på prestandan hos piflufolastat (^{18}F) PET har inte fastställts.

Kronisk behandling med diuretika verkar inte ha någon påverkan på piflufolastat (^{18}F) för tolkning av bilder.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Piflufolastat (^{18}F) är inte avsett för användning av kvinnor.

Amning

Piflufolastat (^{18}F) är inte avsett för användning av kvinnor.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pylclari har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen baseras på data från administrering till 797 patienter från tre kliniska studier och spontan rapportering. I de kliniska studierna fick varje patient en enda administrering med en medianadministrerad aktivitet på 330 MBq.

Biverkningar har rapporterats under klinisk utveckling och är listade nedan enligt MedDRA-klassificering av organsystem.

Tabell över biverkningar

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar observerade med piflufolostat (¹⁸F)

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Immunsystem	Överkänslighet	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Uttorkning	Mindre vanliga
Psykiatriska tillstånd	Desorientering	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Synkope	Ingen känd frekvens*
	Dysgeusi	Vanliga
	Huvudvärk	
	Yrsel	Mindre vanliga
	Hyperestesi	
	Migrän	
Ögon	Synfältsdefekt	Mindre vanliga
Öron och balansorgan	Vertigo	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Ingen känd frekvens*
	Kräkningar	
Hud och subkutan vävnad	Torr hud	Mindre vanliga
	Utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ledvärk	Mindre vanliga
	Muskelsvaghet	
	Smärta i extremiteter	
Njurar och urinvägar	Dysuri	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Mindre vanliga
	Obehag i bröstet	Mindre vanliga
	Hudutslag på applikationsstället	
	Känner sig onormal	
	Smärta vid injiceringsstället	

*Biverkningar härledda från spontanrapportering utan känd frekvens.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Totalt 108 biverkningar som uppstod under behandlingen rapporterades hos 69 (8,6%) patienter, med huvudvärk (1,4%), dysgeusi (1,0%) och trötthet (0,5%) som de vanligaste. Tre allvarliga

läkemedelsrelaterade biverkningar (överkänslighet, huvudvärk och parestesi) rapporterades, alla upplevdes av en patient och endast överkänsligheten bedömdes vara läkemedelsrelaterad hos denna patient som hade en signifikant anamnes med allergiska reaktioner. Alla tre allvarliga läkemedelsrelaterade biverkningar försvann.

Exponering för joniserande strålning är kopplad till cancerinduktion och en risk för utveckling av ärftliga defekter.

Eftersom den effektiva dosen är 4,2 mSv när den maximala rekommenderade aktiviteten på 360 MBq administreras till en patient som väger 70 kg förväntas dessa biverkningar uppträda med låg sannolikhet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den maximala mängd piflufolastat (^{18}F) som säkert kan administreras till människor har inte fastställts.

I händelse av administrering av en överdos med strålning ska den absorberade dosen till patienten minskas där så är möjligt genom att öka elimineringen av radionukliden från kroppen genom påtvingad diures och frekvent blästömning. Det kan vara lämpligt att uppskatta den effektiva dos som har tillämpats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Radioaktiva läkemedel för diagnostik, andra radioaktiva läkemedel för tumördetektion, ATC-kod: V09IX16.

Verkningsmekanism

Prostata-specifikt membranantigen (PSMA) är ett transmembrant glykoprotein som primärt uttrycks i normalt humant prostataepitel i låga nivåer, men kan överuttryckas av maligna vävnader, i synnerhet av prostatacancer, inklusive metastaserande sjukdom. Fluor (^{18}F) är en β^+ -emitterande radionuklid som möjliggör positronemissionstomografi. Piflufolastat (^{18}F) är en selektiv andra generationens fluor-18-märkt småmolekylär PSMA-hämmare. Baserat på signalintensiteten indikerar PET-bilder som erhållits med hjälp av piflufolastat (^{18}F) närvaron av vävnader som uttrycker PSMA.

Farmakodynamisk effekt

Vid de kemiska koncentrationer som används för diagnostiska undersökningar förefaller detta läkemedel inte ha någon farmakodynamisk aktivitet.

Klinisk effektivitet

Säkerheten och effektiviteten hos piflufolastat (^{18}F) utvärderades i tre prospektiva, öppna multicenterstudier hos män med prostatacancer: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) och PYTHON (EudraCT-nummer 2020-000121-37).

OSPNEY kohort A omfattade en kohort på 268 män med biopsibelagd prostatacancer med hög risk som ansågs vara kandidater för radikal prostatektomi och dissektion av bäckenlymfkörtlar. Varje patient fick en enda piflufolastat (^{18}F) PET/CT från mitten av låret till skallens topp. Tre centrala oberoende läsare, vilka var blindade för all klinisk information, tolkade varje PET-skanning för närvaro av onormalt upptag i bäckenlymfkörtlar i flera subregioner, inklusive de vanliga höftlymfkörtlarna. Andra primära ändpunkter var specificitet och känslighet för piflufolastat (^{18}F) PET/CT mot histopatologi i bäckenlymfkörtlarna. Sekundära ändpunkter var positivt prediktivt värde (PPV) och negativt prediktivt värde (NPV) för piflufolastat (^{18}F) PET/CT för att förutsäga förekomst respektive frånvaro av prostatacancer i prostatakörteln respektive lymfkörtlarna i kohort A.

Totalt 252 patienter (94%) genomgick prostatektomi och dissektion av bäckenlymfkörtlar och hade tillräckliga histopatologiska data för utvärdering av bäckenlymfkörtlarna. De kirurgiska proverna var uppdelade i tre regioner: vänster hemibäcken, höger hemibäcken och övriga. För varje patient jämfördes piflufolastat (^{18}F) PET/CT-resultat och histopatologiska resultat från dissekerade bäckenlymfkörtlar per kirurgisk region. PET/CT-resultat på platser som inte dissekerades uteslöts från analysen. Medelåldern för de 252 utvärderbara patienterna var 64 år (intervall 46 till 84 år). Medianvärdet för PSA i serum var 9,3 ng/ml. Total Gleason-score var 7 för 19%, 8 för 46% och 9 för 34% av patienterna, och resten av patienterna hade Gleason-score på 6 eller 10.

De fördefinierade tröskelvärdena för de primära ändpunkterna var 40% för känslighet och 80% för specificitet. Känsligheten nådde inte statistisk signifikans för minst 2 av de 3 oberoende bildgranskarna, därför ansågs det vara en misslyckad studie.

Tabell 2 visar piflufolastat (^{18}F) PET/CT-prestanda av läsare som använder histopatologi för bäckenlymfkörtlar som sanningsstandard, på patientnivå med regionmatchning (en sann positiv region definierar en sann positiv patient). Cirka 24% av de utvärderbara patienterna hade metastaser i bäckenlymfkörtlar baserat på histopatologi (95% konfidensintervall: 19%, 29%).

Tabell 2: Prestandautvärdering av piflufolastat (^{18}F) PET/CT för metastasdetektion i bäckenlymfkörtlar i OSPNEY-kohort A (n=252) med hjälp av analys på patientnivå och regionmatchad analys.

	Läsare 1	Läsare 2	Läsare 3
Sant positiv	23	17	23
Falskt positiv	7	4	9
Falskt negativ	36	43	37
Sant negativ	186	188	183
Känslighet, % (95% CI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Specificitet, % (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)

Förkortningar: CI = konfidensintervall, PPV = positivt prediktivt värde, NPV = negativt prediktivt värde

För primärt stadium (OSPNEY kohort A) uppnåddes läsaröverensstämmelse på hög nivå för metastaser i bäckenlymfkörtlar (92,5%) med Fleiss kappastatistik på 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85).

I explorativa analyser visades numeriska trender mot mer sant positiva resultat hos patienter med en total Gleason-score på 8 eller högre och hos patienter med tumörstadium T2c eller högre jämfört med patienter med lägre Gleason-score eller tumörstadium.

En jämförelse av diagnostisk prestanda för piflufolastat (^{18}F) PET/CT med konventionell bilddiagnostik (CI) vid baslinje hos patienter med högriskprostatacancer från Osprey Cohort A utfördes som en post-hoc-studie. Piflufolastat (^{18}F) PET/CT visade en 3 gånger högre PPV än konventionell bilddiagnostik (median 86,7% respektive 28,3%) trots liknande känslighet (median 40,3% för piflufolastat (^{18}F) PET/CT och 42,6% för konventionell bilddiagnostik). Genomsnittlig specificitet för piflufolastat (^{18}F) PET/CT var 97,9% respektive 65,1% för CI och genomsnittlig NPV 83,2% mot 78,8%.

CONDOR rekryterade 208 patienter med biokemiska bevis på misstänkt recidiverande prostatacancer efter initial behandling (radikal prostatektomi hos 85% av patienterna). Medianvärdet för PSA i serum var 0,82 ng/ml. Alla rekryterade patienter hade negativ eller tvetydig utvärdering av konventionell bilddiagnostikutvärdering av prostatacancer (för de flesta patienter, CT eller MRT) inom 60 dagar före behandling med piflufolastat (¹⁸F). Alla patienter fick en enda PET/CT-bild från mitten av låret till skallens topp med möjlighet att bilddiagnosticera de nedre extremiteterna. Tre oberoende centrala läsare, vilka var blindade för all klinisk information, utvärderade varje PET/CT-skanning avseende närvaro och lokalisering av positiva lesioner. Lokaliseringen av varje lesion kategoriserades i 5 regioner (prostata/prostatabädd, bäckenlymfkörtlar, andra lymfkörtlar, mjukvävnad, skelett). Den primära ändpunkten var Correct Localization Rate (CLR) på patientnivå, definierad som procentandelen patienter där det fanns en 1-till-1-överensstämmelse mellan lokalisering av minst en lesion identifierad på piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-avbildning och den sammansatta sanna standarden. Om den nedre gränsen för 95% CI var >0,2 (CLR på 20%) för minst 2 av de 3 oberoende bildgranskarna, ansågs den primära ändpunktsanalysen vara en framgång. Den sekundära ändpunkten var påverkan på patientbehandlingen (IMP), definierad som procentandelen patienter med en förändring i avsedda prostatacancerbehandlingsplaner på grund av piflufolastat (¹⁸F) PET/CT mätt som en jämförelse av avsedda behandlingsfrågeformulär ifyllda före och efter piflufolastat (¹⁸F) PET/CT.

Beroende på läsaren hade totalt 123 till 137 patienter (59% till 66%) minst en lesion som identifierades som piflufolastat (¹⁸F) PET-positiv (tabell 3). Den region som oftast uppvisade ett PET-positivt fynd var bäckenlymfkörtlar (40% till 42% av alla PET-positiva regioner) och den minst vanliga regionen var mjukvävnad (6% till 7%).

Beroende på läsaren hade 99 till 104 patienter med en piflufolastat (¹⁸F) PET-positiv region platsmatchad, sammansatt standardreferensinformation som bestod av histopatologi, avbildning (CT, MRT, ultraljud, fluciklovin (¹⁸F) PET, kolin PET eller skelettskanning) erhållen inom 60 dagar efter PET/CT-skanningen eller svar på PSA-nivån i serum på riktad strålbehandling. Tabell 3 visar prestandaresultat på patientnivå för piflufolastat (¹⁸F) PET/CT per läsare, inklusive platsmatchade positiva prediktiva värden, även kända som Correct Localization Rate (CLR). En patient ansågs vara sant positiv om den hade minst en matchande lokalisering positiv på både piflufolastat (¹⁸F) PET/CT och den sammansatta referensstandard.

Tabell 3. Prestanda på patientnivå för piflufolastat (¹⁸F) PET/CT i CONDOR (n=208)

	Läsare 1	Läsare 2	Läsare 3
PET-negativ	71	84	85
PET-positiv	137	124	123
Sant positiv	89	87	84
Falskt positiv	15	13	15
Outvärderbar (PET-positiv utan referensstandard)	33	24	24
CLR % (95% CI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Förkortningar: CLR = platsmatchat positivt prediktivt värde, CI = konfidensintervall

Tabell 4 visar resultat för patientnivå av piflufolastat (¹⁸F) PET/CT, stratifierade efter PSA-nivå i serum. Procent PET-positivitet beräknades som andelen patienter med positiv PET/CT av alla patienter som skannades. Sannolikheten för att en patient har minst en piflufolastat (¹⁸F) PET-positiv förändring ökade generellt med högre PSA-nivå i serum.

Tabell 4: Patientnivå för piflufolastat (¹⁸F) PET- resultat och procent PET-positivitet* Stratifierat efter PSA-nivå i serum i CONDOR- studien med majoritetsresultat hos tre läsare (n=199) **

PSA (ng/ml)	PET-positiva patienter				PET-negativa patienter	Procent PET-positivitet (95% CI) *
	Totalt	TP	FP	Outvärderbar (utan referensstandard)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥ 0,5 och <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥ 1 och <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥ 2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Totalt	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Procent PET-positivitet = PET-positiva patienter/totalt antal patienter som skannas. PET-positiva patienter inkluderar sant positiva och falskt positiva patienter liksom de som inte hade någon referensstandardinformation.

** Sex patienter exkluderades från denna tabell på grund av avsaknad av PSA-nivå vid baslinje och tre patienter exkluderades från denna tabell på grund av avsaknad av majoritetsresultat bland tre läsare.

Förkortningar: TP = sant positiv, FP = falskt positiv, CI = konfidensintervall

Av de 207 patienter med frågeformulär om medicinsk behandling som fylldes i av behandlande läkare med bildåtergivning före och efter PSMA hade 64% (131/207) av patienterna ändrat den planerade behandlingen efter piflufolastat (¹⁸F) PET/ CT. Av patienterna med ändrade kliniska planer berodde 79% (103/131) på positiva PSMA PET/ CT-fynd och 21% (28/131) på negativa skanningar. De mest frekventa förändringarna var från lokal salvage-terapi till systemisk behandling (58 patienter), från observation till behandlingsstart (49 patienter), från icke-kurativ systemisk behandling till akut lokal behandling (43 patienter) och från planerad behandling till observation (ingen behandling) (9 patienter).

PYTHON var en randomiserad, öppen cross-over-studie med två behandlingar. Den rekryterade 217 manliga patienter med första biokemiska recidiv av prostatacancer, vilka genomgick definitiv behandling (radikal prostatektomi (RP) ± omfattande lymfkörteldissektion (eLND) hos 73,2% av patienterna, EBRT eller brakyterapi hos 26,8% av patienterna). Den primära ändpunkten var detektionsfrekvens (DR) definierad som antal patienter definierade som positiva på patientnivå av de oberoende läsarna bland det totala antalet utvärderade patienter (för piflufolastat (¹⁸F) PET/CT och fluorokolin (¹⁸F) PET/CT). En signifikant skillnad på 12% detektionsfrekvens till förmån för piflufolastat (¹⁸F) mot fluorokolin (¹⁸F) var fördefinierad. Sekundära ändpunkter var känslighet (förhållandet mellan det antal patienter som definierats som positiva för en viss region av de oberoende läsarna och det totala antalet patienter som bedömts som positiva för en viss region av sanningspanelen), konkordans (förhållandet mellan antalet regioner definierade som positiva av både piflufolastat (¹⁸F) PET/CT och Fluorokolin (¹⁸F) PET/CT + antalet regioner definierade som negativa av både piflufolastat (¹⁸F) PET/CT och Fluorokolin (¹⁸F) PET/CT) Antal bedömda regioner) och inverkan på patientvården.

201 patienter genomförde en piflufolastat (¹⁸F) PET/CT och en fluorokolin (¹⁸F) PET/ CT från mitten av låret till skallens topp i randomiserad ordning. Tre oberoende centrala läsare, vilka var blindade för all klinisk information, utvärderade varje piflufolastat (¹⁸F) och varje fluorokolin (¹⁸F) PET/CT med avseende på förekomst och lokalisering av positiva lesioner. Lokaliseringen av varje lesion kategoriserades i 5 regioner (prostata/prostatabädd, bäckenlymfkörtlar, andra lymfkörtlar, skelett, mjukvävnad). Återkommande fall upptäcktes av de blindade läsareexperterna hos 119 (60,4%) och 82 (41,0%) av patienterna med piflufolastat (¹⁸F) respektive fluorokolin (¹⁸F) PET/ CT. I tabell 5 ges närmare uppgifter om hur den oberoende läsaren tolkar PSA nivå.

Tabell 5: Detektionsfrekvens per patient av PET/CT per PSA-nivå i PYTHON-studien (N=201)

PSA (ng/ ml) vid första injektionen	piflufolastat (¹⁸ F)	fluorokolin (¹⁸ F)
PSA < 0,2 (n=6)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)
PSA [0,2 - 0,5] (N=68)	24 (35,3 %)	21 (30,9 %)
PSA [0,51 - 1] (N=31)	17 (54,8 %)	10 (32,3 %)
PSA [1,01 - 2] (N=19)	13 (68,4 %)	6 (31,6 %)
PSA >2 (N=57)	50 (87,7 %)	39 (68,4 %)

Känslighet per patient bedömdes för 37 patienter med en sanningsstandard och rapporteras i tabell 6. Känslighet per patient för (¹⁸F) - piflufolastat var signifikant högre än för (¹⁸F) - fluorokolin (p<0,0001).

Tabell 6: Känslighet per patient (n=37)

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

Konkordansgraden mellan piflufolastat (¹⁸F) PET/CT och fluorocholin (¹⁸F) PET/CT enligt centrala blinda läsare var anmärkningsvärt hög för alla regioner av intresse, nämligen prostatabädd: 87,3% (81,9; 91,3), bäckenlymfkörtlar: 73,9% (67,3; 79,5), lymfkörtlar utanför bäckenet: 86,5% (81,0; 90,6), skelett: 86,9% (81,5;91,0) och andra organ: 92,0% (87,3; 95,1).

När det gäller lokaliseringen av återfall nådde de centrala läsarna en överenskommelse på 84,2% med en Fleiss' kappa-statistik på 0,58 (95% CI: 0,47; 0,70) för alla biopsibilder i OSPREY-kohort B. I CONDOR visade de centrala läsarna 76 % överensstämmelse i tolkningen av positiva eller negativa piflufolastat (¹⁸F) PET/CT-skanningar med en Fleiss' kappa-statistik på 0,65 (95% CI: 0,58; 0,73), medan överensstämmelsen mellan varje central läsare och den lokala läsaren varierade från 83% till 84%. I PYTHON var överensstämmelsen mellan läsarna 67,8% och motsvarande Fleiss' kappa 0,55 (95% CI: 0,47; 0,63).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har avstått från kravet att lämna in resultat från studier med Pylclari i alla undergrupper av den pediatrika populationen vid diagnos av prostatacancer (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Blodhalterna sjunker bifasiskt. Distributionshalveringstiden är 0,17 ± 0,04 timmar och elimineringshalveringstiden är 3,47 ± 0,49 timmar.

Organupptag

Fysiologisk ackumulering av piflufolastat (¹⁸F) observeras i njurarna (16,5% av administrerad aktivitet), levern (9,3%) och lungan (2,9%) inom 60 minuter efter intravenös administrering. Större delen av återstående 70% aktivitet vid 60 minuter är i resten av kroppen.

Eliminering

Den enda radioaktiva komponenten som detekterades i plasmaprover av vätskekromatografi med hög prestanda (HPLC) upp till 173 minuter efter injektionen var oförändrat piflufolastat (¹⁸F).

Eliminering sker genom utsöndring i urinen. Under de första 8 timmarna efter injektion, utsöndras cirka 50 % av den administrerade radioaktiviteten i urinen.

Halveringstid

Den biologiska och effektiva halveringstiden för piflufolostat (¹⁸F) är 3,47 ± 0,49 timmar respektive ca 70 minuter.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte karakteriserats

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En förlängd toxicitetsstudie med engångsdos utfördes på råttor med det icke-radioaktiva läkemedlet. Inga biverkningar observerades hos något av djuren och inga dödsfall inträffade vid den högsta testade dosen på 0,5mg/kg. Denna dos är mer än 875 gånger högre än den maximala kliniska dosen på 40 µg/patient (eller 0,5714 µg/ kg för en referens kroppsvikt på 70 kg); baserat på kroppsytan är denna dos ungefär 142 gånger högre, vilket tyder på en tillräcklig säkerhetsmarginal.

Inga andra studier utfördes.

Detta läkemedel är inte avsett för regelbunden eller kontinuerlig administrering. Vid de kemiska koncentrationer och de verksamheter som används för diagnostiska undersökningar förefaller ytterligare studier inte vara nödvändiga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
Natriumaskorbat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 12.

6.3 Hållbarhet

10 timmar efter kalibrering.
Utgångsdatum och utgångstid anges på etiketterna.

Efter öppnande kräver det här läkemedlet inga särskilda förvaringsanvisningar.

Efter spädning, förvara i upp till 4 timmar utan att överskrida utgångstiden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i blybehållaren.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar efter öppnande av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

Förvaring av radioaktiva läkemedel ska ske i enlighet med nationella bestämmelser för radioaktiva ämnen.

6.5 Behållarens typ och innehåll

15 ml injektionsflaska av typ I-glas, försluten med en klorbutylpropp och en aluminiumförslutning.

Förpackningsstorlek: en multidosflaska innehåller 0,5 ml till 10 ml lösning motsvarande:

- 500 till 10 000 MBq vid kalibreringstiden för Pylclari 1 000 MBq/ml
- 750 till 15 000 MBq vid kalibreringstiden för Pylclari 1 500 MBq/ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radioaktiva läkemedel ska endast tas emot, användas och administreras av därtill behörig personal i för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, överföring och avfallshantering ska ske i enlighet med bestämmelser och/ eller föreskrifter utfärdade av behörig myndighet.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålskydds krav och farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Denna produkt administreras via en intravenös flexibel kateter. Administreringen måste vara strikt intravenös för att undvika strålning till följd av lokal extravasation, liksom avbildningsartefakter. Bolusadministreringen följs av spolning med 5-10 ml natriumklorid 9 mg/ ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, för att säkerställa full dos.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Om injektionsflaskans integritet försämras vid något tillfälle under beredningen av detta läkemedel ska den inte användas.

Administreringsprocedurer ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av operatörerna. Lämplig avskärmning är obligatorisk.

Administrering av radioaktiva läkemedel skapar risker för andra personer genom extern strålning eller kontamination från spilld urin, kräkningar osv. Försiktighetsåtgärder enligt nationella bestämmelser avseende strålskydd måste därför vidtas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CURIUM PET FRANCE

3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne

63 360 Saint-Beauzire - Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Data som anges nedan kommer från sponsrade kliniska studier.

Antaganden:

Fluor (^{18}F) sönderfaller till stabilt syre (^{18}O) med en halveringstid på 110 minuter genom att avge en positronisk strålning med en maximal energi på 634 keV, följt av en fotonisk förintelsestrålning på 511 keV.

Piflufolastat (^{18}F) uppvisar biexponentiellt beteende i blod med en halveringstid för distribution på $0,17 \pm 0,044$ timmar och en halveringstid för eliminering på $3,47 \pm 0,49$ timmar. Det distribueras till njurarna (16,5% av administrerad aktivitet), lever (9,3%) och lunga (2,9%) inom 60 minuter efter intravenös administrering.

Metod:

Den tidsintegrerade aktiviteten i källvävnad erhöles från longitudinella bildtagningsdata. Konturer eller volymer av intresse ritades normalt runt olika aktivitetsinnehållande organ som identifierades på varje bild vid varje tidpunkt. S-värdet erhöles genom Monte Carlo-simulering. Beräkningen av absorberade doser utfördes på OLINDA/EXM mjukvara (2005). Den effektiva dos som blev resultatet beräknades enligt ICRP 60.

ORGAN	ABSORBERAD DOS PER ADMINISTRERAD ENHET (mGy/MBq)
Binjurar	0,0131
Skelettytor	0,0099
Hjärna	0,0021
Bröst	0,0058
Gallblåsvägg	0,0141
Magtarmkanal	
Magvägg	0,0092
Tunntarmsvägg	0,0089
Övre tjocktarmsvägg	0,0091
Nedre tjocktarmsvägg	0,0073
Hjärtvägg	0,0171
Njurar	0,123
Lever	0,037
Lungor	0,0102
Muskler	0,0069
Bukspottkörtel	0,0124
Röd märmg	0,0071
Hud	0,0052
Mjälte	0,0271
Testiklar	0,0059
Thymus	0,007
Sköldkörtel	0,0062
Urinblåsvägg	0,0072
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0116

Den effektiva dosen som uppstår från en maximalt rekommenderad aktivitet på 360 MBq för en vuxen som väger 70 kg är cirka 4,2 mSv.

För en administrerad aktivitet på 360 MBq är de typiska strålningsdoserna till de kritiska organen (njurar, lever och mjälte) 44,3 mGy, 13,3 mGy respektive 9,8 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Beredningsmetod

Detta bruksfärdiga läkemedel kan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Uttag av lämplig volym ska ske under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskan får inte öppnas. Efter desinficering av proppen ska lösningen dras upp via proppen med hjälp av en endosspruta försedd med lämpligt skydd och en steril engångsnål eller med hjälp av ett auktoriserat automatiskt och kvalificerat appliceringssystem.

Om integriteten hos denna injektionsflaska påverkas ska läkemedlet inte användas.

Detta läkemedel ska endast användas när injektionsvolymen är större än 0,2 ml. Om injektionsvolymen ligger mellan 0,2 och 1 ml ska endast sprutor av lämplig storlek (1 ml) användas.

Kvalitetskontroll

Förpackningen måste kontrolleras före användning och lösningens aktivitet måste mätas med en aktivitetmätare.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning utan synliga partiklar ska användas.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>