

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pylclari 1 000 MBq/ml инжекционен разтвор

Pylclari 1 500 MBq/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Pylclari 1 000 MBq/ml инжекционен разтвор

Всеки ml от разтвора съдържа 1 000 MBq пифлуфолатаст (piflufolastat) (^{18}F) към датата и часа на калибриране.

Общата активност на флакон варира от 500 MBq до 10 000 MBq към датата и часа на калибриране.

Pylclari 1 500 MBq/ml инжекционен разтвор

Всеки ml от разтвора съдържа 1 500 MBq пифлуфолатаст (piflufolastat) (^{18}F) към датата и часа на калибриране.

Общата активност на флакон варира от 750 MBq до 15 000 MBq към датата и часа на калибриране.

Флуор (^{18}F) се разпада до стабилен кислород (^{18}O) с период на полуразпад 110 минути чрез емитиране на позитронно излъчване с максимална енергия 634 keV, последвано от аниhilационно излъчване на фотони с енергия 511 keV.

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml от разтвора съдържа максимум 3,5 mg натрий и 90 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен разтвор с рН вариращо от 4,5 до 7,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

Pylclari е показан за откриване на лезии, позитивни за простатно-специфичен мембранен антиген (PSMA) чрез позитронно-емисионна томография (PET) при възрастни с рак на простатата (PCa) в следните клинични условия:

- Първично стадиране на пациенти с високорисков PCa преди първоначална терапия за лечение
- За локализиране на рецидив на PCa при пациенти със съмнение за рецидив въз основа на повишаване на нивата на серумен простатно-специфичен антиген (PSA) след първоначална терапия за лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за употреба само в определени лечебни заведения за нуклеарна медицина и трябва да се използва само от оторизиран персонал.

Дозировка

Средната препоръчителна активност на (^{18}F) пифлуфолатаст е 4 MBq/kg телесно тегло и може да варира от 3 до 5 MBq/kg телесно тегло в зависимост от използваното PET оборудване и начина на получаване на изображение. Минималната активност не трябва да спада под 190 MBq, а максималната активност не трябва да надвишава 360 MBq.

Бъбречно увреждане/чернодробно увреждане

Пифлуфолатаст (^{18}F) е проучван само при пациенти с леко бъбречно увреждане. Необходимо е внимателно обмисляне на активността, която трябва да се приложи, тъй като при пациенти с тежко увредена бъбречна функция е възможно повишено излагане на радиация.

Пифлуфолатаст (^{18}F) не проучван при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на пифлуфолатаст (^{18}F) сред педиатрични пациенти.

Начин на приложение

Прилага се чрез единична интравенозна инжекция.

Ru1clari се предлага в многодозов флакон. Минималният обем е 0,5 ml разтвор на флакон. Обемът на разтвора, който трябва да се приложи, може да варира от 0,2 ml до 10 ml.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

За указания преди приложението, вижте точка 6.6.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

Получаване на изображение

Препоръчва се пациентът да се постави по гръб с ръце над главата. Извършва се КТ сканиране с ниски дози без усилване с контраст от върха на черепа до средата на бедрото за корекция на затихването и анатомична корелация. Получаването на PET изображение се извършва от средата на бедрото до върха на черепа, като се започва 90 до 120 минути след инжектирането на маркера. Трябва да се включат и долните крайници, ако има известно или подозирано заболяване. Времето за получаване на изображението е от 12 до 40 минути в зависимост от типа на PET камерите, броя на позициите на леглото (обикновено 6 до 8) и времето за получаване на изображение от позиция на леглото (обикновено 2 минути до 5 минути). Ако изследването доведе до неопределени находки и при условие, че остава достатъчна активност за адекватна статистика за преброяване, може да се пристъпи към получаване на изображение и по-късно, като по този начин се намали фоновата активност

Относно подготовката на пациента вижте точка 4.4.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потенциал за свръхчувствителност или анафилактични реакции

Ако се появят реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции, приложението на лекарствения продукт трябва да се прекрати незабавно и да се започне интравенозно лечение, ако е необходимо. За да се осигури незабавна реакция при спешни случаи, необходимите лекарствени продукти и оборудване като ендотрахеална тръба и апарат за изкуствена вентилация трябва да бъдат на разположение.

Обосновка на индивидуалната полза/риск

За всеки пациент излагането на радиация трябва да бъде оправдано от очакваната полза. Приложената активност трябва във всички случаи да бъде толкова ниска, колкото е възможно, за да се получи необходимата диагностична информация.

Бъбречно увреждане

Необходимо е внимателно преценяване на съотношението полза/риск при тези пациенти, тъй като е възможно повишено излагане на радиация.

Педиатрична популация

За информация относно употребата при педиатрични пациенти вижте точка 4.2.

Подготовка на пациента

Пациентът трябва да бъде добре хидратиран преди началото на изследването и да бъде помолен да изпразни пикочния си мехур преди изследването, за да се намали активността на пикочния мехур, както и да продължи да се изпразва възможно най-често през първите часове след изследването, за да се намали излагането на радиация.

Може да се приложи диуретик, който се очаква да действа в рамките на периода на поемане, за да се подобри интерпретацията на изображенията, получени с PET/CT с пифлуфоластат (^{18}F), тъй като това води до по-малко отлагане на активност в уретерите и пикочния мехур.

След процедурата

Близкият контакт с кърмачета и бременни жени трябва да бъде ограничен през първите 12 часа след инжектирането.

Интерпретация на изображенията, получени с пифлуфоластат (^{18}F)

Препоръчителният метод за интерпретация на PET изображенията, получени чрез PET/CT с пифлуфоластат (^{18}F) е визуалната интерпретация.

Лезиите трябва да се считат за подозрителни, ако поемането е по-голямо от физиологичното поемане в тази тъкан или по-голямо от прилежащия фон, ако не се очаква физиологично поемане.

Пифлуфоластат (^{18}F) кумулира в нормалната тъкан, където плътността на PSMA е висока, включително в слъзните жлези, слюнчените жлези, черния дроб, далака и бъбреците. Нормалните органи показват значителна вариабилност в усвояването на пифлуфоластат (^{18}F); въпреки това, влиянието на туморния товар върху нормалното поемане е минимално и е малко вероятно да бъде клинично значимо. Експресията на PSMA може да се открие предимно при рак на простатата, но може да се наблюдава и при други неоплазми (напр. бъбречноклетъчен карцином, хепатокарцином, рак на гърдата, рак на белия дроб и други злокачествени заболявания) или незлокачествени заболявания (напр. хемангиоми, ганглии, тъй като те могат да имитират лимфни възли, доброкачествено заболяване на костите болест на Paget или белодробна саркоидоза/грануломатоза).

Изображенията трябва да се интерпретират само от специалисти, обучени да интерпретират PET изображения с пифлуфоласат (^{18}F).

Препоръчва се клинична корелация, която може да включва хистопатологична оценка на предполагаемото място на рак на простатата. Изображението с липса на находка не изключва наличието на рак на простатата, а изображението с наличие на находка не потвърждава наличието на рак на простатата.

Пифлуфоласат (^{18}F) не е проучван за откриване на далечни метастази при първично стадиране.

Изглежда, че ефективността на пифлуфоласат (^{18}F) за получаване на изображения при пациенти с биохимични данни за рецидив на рак на простатата, се влияе от серумните нива на PSA (вж. точка 5.1). Изглежда, че ефективността на пифлуфоласат (^{18}F) при получаване на изображения на метастатични тазови лимфни възли, преди първоначалната радикална терапия, се повлиява от рискови фактори, като скората по Gleason.

Малки метастази в лимфни възли или всякакви лезии които са под пространствената разделителна способност на PET (= 5 mm) могат да бъдат пропуснати от пифлуфоласат (^{18}F) PET/CT.

Към днешна дата няма данни за резултати, които да подкрепят последващ контрол на пациентите въз основа на PSMA-PET при първично стадиране. Поради това лечението не трябва да се променя само въз основа на резултатите от PET/CT с пифлуфоласат (^{18}F).

Специални предупреждения

Този лекарствен продукт съдържа до 3,5 mg натрий на ml, което е еквивалентно на 0,2 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт съдържа до 900 mg алкохол (етанол) при всяко приложение, което е еквивалентно на 90 mg на ml. Количеството в 10 ml от този лекарствен продукт е еквивалентно на по-малко от 23 ml бира или 11 ml вино.

Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт няма да има никакви забележими ефекти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Терапията с андрогенна депривация (ADT) и други терапии, насочени към андрогенния път, като антагонисти на андрогенни рецептори, могат да доведат до промени в поемането на пифлуфоласат (^{18}F) при рак на простатата. Ефектът от тези терапии върху ефективността на PET с пифлуфоласат (^{18}F) не е установен.

Продължителното лечение с диуретици изглежда няма никакво влияние върху пифлуфоласат (^{18}F) по отношение на интерпретацията на изображенията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Пифлуфоласат (^{18}F) не е предназначен за употреба при жени.

Кърмене

Пифлуфоласат (^{18}F) не е предназначен за употреба при жени.

Фертилитет

Няма проведени проучвания върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рулсаги не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност се основава на данни от приложението му на 797 пациенти от три клинични проучвания и спонтанни съобщения. В клиничните проучвания, всеки пациент е имал еднократно приложение с медиана на приложената активност 330 Мвq.

Нежеланите реакции са съобщени по време на клиничното разработване и са изброени по-долу според системно-органните класове по MedDRA.

Таблица със списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се определя, както следва: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести (\geq от $1/1\ 000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани с пифлуфоластат (^{18}F)

Системо-органи класове по MedDRA	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Дехидратация	Нечести
Психични нарушения	Дезориентация	Нечести
Нарушения на нервната система	Синкоп	*С неизвестна честота
	Дисгеузия	Чести
	Главоболие	
	Замаяност	Нечести
	Хиперестезия	
	Мигрена	
Нарушения на очите	Дефект на зрителното поле	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	*С неизвестна честота
	Повръщане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Суха кожа	Нечести
	Обрив	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Нечести
	Мускулна слабост	
	Болка в крайниците	

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Нечести
	Дискомфорт в гръдния кош	Нечести
	Обрив на мястото на приложение	
	Усещане за състояние, различно от обичайното	
	Болка на мястото на инжектиране	

*Нежелани реакции, получени от спонтанни съобщения и с неизвестна честота.

Описание на избрани нежелани реакции

Общо 108 нежелани реакции, възникнали в резултат на лечението (treatment emergent adverse events, TEAEs) са съобщени при 69 (8,6%) пациенти, като най-честите са главоболие (1,4%), дисгеузия (1,0%) и умора (0,5%). Съобщени са три сериозни нежелани реакции, свързани с лекарството (свръхчувствителност, главоболие и парестезия), като всички са изпитани от един пациент и само свръхчувствителността е оценена като свързана с лекарството при този пациент, който е имал в анамнезата си значими алергични реакции. И трите сериозни нежелани реакции, свързани с лекарството, са излекувани.

Експозицията на йонизиращо лъчение е свързано с индукция на рак и потенциал за развитие на наследствени дефекти.

Тъй като ефективната доза е 4,4 mSv, когато максималната препоръчителна активност 360 MBq се прилага при пациент с тегло 70 kg, вероятността да се появят тези нежелани реакции се очаква да е малка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване :

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Максималното количество пифлуфолатаст (¹⁸F) за инжектиране, което може безопасно да се приложи на хора, не е определено.

В случай на предозиране с радиация, абсорбираната от пациента доза трябва да се намали, когато е възможно, чрез ускоряване на изхвърлянето на радионуклида от тялото чрез форсирана диуреза и често изпразване на пикочния мехур. Може да е полезно да се оцени приложената ефективна доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диагностични радиофармацевтици, други диагностични радиофармацевтици за откриване на тумори, АТС код: V09IX16.

Механизъм на действие

Простатно-специфичният мембранен антиген (PSMA) е трансмембранен гликопротеин, който се експресира в малка степен предимно в нормалните епителни клетки на простатата при хора, но може да бъде свръхекспесиран от злокачествени тъкани, особено от ракови клетки на простатата, включително метастатично заболяване. Флуор (^{18}F) е β^+ излъчващ радионуклид, което позволява той да се използва при позитронно-емисионна томография. Пифлуфоластат (^{18}F) е малка молекула, селективен PSMA инхибитор от второ поколение, белязан с флуор-18. Въз основа на интензитета на сигналите, PET изображенията, получени с помощта на пифлуфоластат (^{18}F) показват наличието на тъкани, експесиращи PSMA.

Фармакодинамични ефекти

При химичните концентрации, използвани за диагностични изследвания, този лекарствен продукт не изглежда да има някаква фармакодинамична активност.

Клинична ефикасност

Безопасността и ефикасността на пифлуфоластат (^{18}F) са оценени в три проспективни, отворени, многоцентрови клинични проучвания при мъже с рак на простатата: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684), и PUTHON (EudraCT № 2020-000121-37).

Кохорта А на OSPREY включва кохорта от 268 мъже с доказан с биопсия високорисков рак на простатата, които са считани за кандидати за радикална простатектомия и дисекция на тазови лимфни възли. На всеки пациент е направен единичен PET/CT с пифлуфоластат (^{18}F) от средата на бедрото до върха на черепа. Трина независими специалисти от централна лаборатория, заслепени за цялата клинична информация, са интерпретирани всяко PET сканиране за наличие на абнормно поемане в тазовите лимфни възли в множество субрегиони, включително общите илиачни лимфни възли. Съставните първични крайни точки са специфичност и чувствителност на изследването чрез PET/CT с пифлуфоластат (^{18}F) спрямо хистопатология в тазовите лимфни възли. Вторичните крайни точки са позитивна прогнозна стойност (Positive Predictive Value, PPV) и отрицателна прогнозна стойност (Negative Predictive Value, NPV) на PET/CT с пифлуфоластат (^{18}F) за прогнозиране съответно на наличието или отсъствието на рак на простатата в простатната жлеза и лимфните възли в кохорта А.

Общо 252 пациенти (94%) са подложени на простатектомия и дисекция на тазовите лимфни възли и са имали достатъчно хистопатологични данни за оценка на тазовите лимфни възли. Хирургическите проби са разделени на три региона: ляв полутаз, десен полутаз и други. За всеки пациент, резултатите от PET/CT с пифлуфоластат (^{18}F) и резултатите от хистопатологията, получени от дисектирани тазови лимфни възли, са сравнени по хирургичен регион. Резултатите от PET/CT на места, които не са дисектирани, са изключени от анализа. За 252 пациенти, подлежащи на оценка, средната възраст е 64 години (диапазон от 46 до 84 години). Медианата на серумен PSA е 9,3 ng/ml. Общият скор по Gleason е 7 при 19%, 8 при 46% и 9 при 34% от пациентите, като останалите пациенти имат скор по Gleason от 6 или 10.

Предварително определените прагове за съставните първични крайни точки са 40% за чувствителност и 80% за специфичност. По отношение на чувствителност на изследването не е постигната статистическа значимост при най-малко 2 от 3 независими рецензенти на образна диагностика, поради което се счита, че проучването е неуспешно.

В таблица 2 са показани данните за ефективност на PET/CT с пифлуфолатаст (¹⁸F), оценени от специалист, използващ хистопатологията на тазовите лимфни възли като стандарт за коректен резултат, на ниво пациент при съответствие по регион (един действително позитивен регион дефинира действително позитивен пациент). Приблизително 24% от подлежащите на оценка пациенти са имали метастази в тазовите лимфни възли въз основа на хистопатологията (95% доверителен интервал: 19%, 29%).

Таблица 2: Оценка за ефективност на PET/CT с пифлуфолатаст (¹⁸F) за откриване на метастази в тазовите лимфни възли в кохорта А на OSPREY (n=252), използвайки анализ на ниво пациент и съответствие по регион.

	Специалист 1	Специалист 2	Специалист 3
Действително позитивен	23	17	23
Фалшиво позитивен	7	4	9
Фалшиво отрицателен	36	43	37
Действително отрицателен	186	188	183
Чувствителност, % (95% ДИ)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Специфичност, % (95% ДИ)	96 (94;99)	98 (95;99)	95 (92;98)
PPV, % (95% ДИ)	77 (62;92)	81 (59;93)	72 (56;87)
NPV, % (95% ДИ)	84 (79;89)	81 (76;86)	83 (78;88)

Съкращения: CI = доверителен интервал, PPV = позитивна прогнозна стойност, NPV = отрицателна прогнозна стойност

За първично стадиране (OSPREY кохорта А) е постигнато високо ниво на съгласие на специалистите относно метастази в тазовите лимфни възли (92,5%) с използване на статистически измерител карра на Fleiss' 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85).

При изследователски анализи е налице числена тенденция към повече действително позитивни резултати сред пациенти с общ скор по Gleason 8 или по-висок и сред пациенти с туморен стадий T2c или по-висок в сравнение с тези пациенти с по-нисък скор по Gleason или стадий на тумора.

Сравнение на диагностичната ефективност на пифлуфолатаст (¹⁸F) PET/CT с конвенционална образна диагностика (CI) на изходното ниво при пациенти с висок риск от рак на простатата в кохорта А на Osprey е извършено като *post-hoc* проучване. Пифлуфолатаст (¹⁸F) PET/CT демонстрира 3 пъти по-висока PPV от конвенционалната образна диагностика (съответно с медиана 86,7% спрямо 28,3%) въпреки сходната чувствителност (медиана 40,3% за PET/CT с пифлуфолатаст (¹⁸F) и 42,6% за конвенционалната образна диагностика). Средната специфичност на PET/CT с пифлуфолатаст (¹⁸F) е съответно 97,9% и 65,1% за CI и средно NPV 83,2% спрямо 78,8%.

CONDOR включва 208 пациенти с биохимични данни за подозирани рецидивиращи рак на простатата след първоначално лечение (радикална простатектомия при 85% от пациентите). Медианата на серумния PSA е 0,82 ng/ml. Всички включени пациенти са имали отрицателна или съмнителна оценка за рак на простатата при конвенционална образна диагностика (за повечето пациенти КТ или ЯМР) в рамките на 60 дни преди получаване на пифлуфолатаст (¹⁸F). На всички пациенти е направен по един PET/CT от средата на бедрото до върха на черепа с опционална образна диагностика на долните крайници. Трима независими специалисти от централна лаборатория, заслепени за цялата клинична информация, са оценили всяко PET/CT сканиране за наличието и местоположението на позитивни лезии. Местоположението на всяка лезия е категоризирано в 5 региона (простата/легло на простатата, тазови лимфни възли, други лимфни възли, мека тъкан, кост). Първичната крайна точка е честотата на правилна локализация (correct localisation rate, CLR) на ниво пациент, дефинирана като процент пациенти, за които има съответствие едно към едно между честотата на правилната локализация (correct localisation rate, CLR) на поне една лезия, идентифицирана при PET/CT изображения с пифлуфолатаст (¹⁸F) и

съставния стандарт за коректен резултат. Ако долната граница на 95% CI е $>0,2$ (CLR от 20%) за най-малко 2 от 3 независими рецензенти на образна диагностика, тогава анализът на първичната крайна точка се счита за успешен. Вторичният основен очакван резултат е влиянието върху подхода за лечение на пациента (impact on patient management, IMP), дефинирано като процент пациенти с промяна в предвидените планове за лечение на рак на простатата в резултат на PET/CT с пифлуфоластат (^{18}F), измерени чрез сравнение на въпросниците за планиран подход за лечение, попълнени преди и след получаването на резултатите от PET/CT изображения с пифлуфоластат (^{18}F).

В зависимост от специалиста, който разчита резултатите, общо от 123 до 137 пациенти (59% до 66%) са имали поне една лезия, която е идентифицирана като пифлуфоластат (^{18}F) PET-позитивна (Таблица 3). Регионът, в който най-често е наблюдавана PET-позитивна находка, са тазовите лимфни възли (40% до 42% от всички PET-позитивни региона), а регионите с най-рядко срещаща се находка е меката тъкан (6% до 7%).

В зависимост от специалиста, който разчита резултатите от 99 до 104 пациенти с пифлуфоластат (^{18}F) PET-позитивен регион са имали съвпадаща по местоположение съставна референтна стандартна информация, която се състои от хистопатология, образна диагностика (КТ, ЯМР, ултразвук, PET с флуцикловин (^{18}F), холин PET или костно сканиране), получени в рамките на 60 дни след PET/CT сканирането, или отговор на серумен PSA към целевата лъчетерапия. В таблица 3 са показани резултатите за ефективност на ниво пациент на PET/CT с пифлуфоластат (^{18}F), оценени от специалист, включително позитивна прогнозна стойност, съвпадаща с местоположението, известна също като честота на правилна локализация (correct localisation rate, CLR. Пациентът се счита за действително позитивен, ако има поне едно съвпадащо местоположение, позитивно както за PET/CT с пифлуфоластат (^{18}F), така и за сборния референтен стандарт

Таблица 3. Ефективност на ниво пациент на PET/CT с пифлуфоластат ^{18}F в CONDOR (бр.=208)

	Специалист 1	Специалист 2	Специалист 3
PET-отрицателен	71	84	85
PET-позитивен	137	124	123
Действително позитивен	89	87	84
Фалшиво позитивен	15	13	15
Неподлежащ на оценка (PET-позитивен без референтен стандарт)	33	24	24
CLR % (95% CI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Съкращения: CLR = позитивна прогнозна стойност, съвпадаща с местоположението, CI = доверителен интервал

В таблица 4 са показани PET/CT резултатите с пифлуфоластат (^{18}F) на ниво пациент от преобладаващите резултати, стратифицирани по ниво на серумен PSA. Процентът PET позитивност е изчислен като съотношение на пациентите с позитивен PET/CT спрямо всички сканирани пациенти. Вероятността пациентът да има поне една пифлуфоластат (^{18}F) PET-позитивна лезия обикновено се увеличава с повишаването на нивото на серумния PSA.

Таблица 4: Резултати от PET пифлуфоласат (¹⁸F) на ниво пациент и процент позитивни резултати от PET*, стратифицирани по ниво на серумния PSA в проучването CONDOR, използвайки преобладаващия резултат сред трима специалисти (бр.=199)**

PSA (ng/ml)	PET позитивни пациенти				PET отрицателни пациенти	Процент позитивни резултати от PET (95% CI) *
	Общо	TP	FP	Неподлежащи на оценка (без референтен стандарт)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 и <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 и <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Общо	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Процент PET позитивни резултати = PET позитивни пациенти/общо сканирани пациенти. PET позитивните пациенти включват действително позитивни и фалшиво позитивни пациенти, както и тези, при които не е налична референтна стандартна информация.

** Шест пациенти са изключени от тази таблица поради липса на PSA на изходното ниво, а трима пациенти са изключени от тази таблица поради липса на преобладаващ резултат сред тримата специалист. Съкращения: TP = действително позитивен, FP = фалшиво позитивен, CI = доверителен интервал

За 207 пациенти с въпросници за използваните медицински подходи за лечение, попълнени от лекуващи лекари преди и след получаване на изображение на PSMA, 64% (131/207) от пациентите са имали промяна в планираното лечение след PET/CT с пифлуфоласат (¹⁸F). От пациентите с променени клинични планове, 79% (103/131) се дължат на позитивни PET/CT находки на PSMA, а 21% (28/131) се дължат на отрицателни находки. Най-честите промени са от спасителна локална терапия към системна терапия (58 пациенти), от наблюдение към започване на някаква терапия (49 пациенти), от системна терапия към спасителна локална терапия (43 пациенти) и от планирано лечение към наблюдение (без лечение) (9 пациента).

RYTHON е рандомизирано, отворено кръстосано проучване с две лечения. В него са включени 217 пациенти от мъжки пол с първи биохимичен рецидив на рак на простатата, които са претърпели дефинитивна терапия (радикална простатектомия (RP) ± разширена дисекция на лимфни възли (extended lymph node dissection, eLND) при 73,2% пациенти, EBRT или брахитерапия при 26,8% пациенти). Първичният очакван резултат е честотата на откриване (detection rate, DR), дефинирана като брой пациенти, определени като позитивни на ниво пациент от независимите специалисти сред общия брой оценени пациенти (за PET/CT с пифлуфоласат (¹⁸F) и PET/CT с флуорохолин (¹⁸F)). Предварително определена е значима разлика от 12% честота на откриване в полза на пифлуфоласат (¹⁸F) спрямо флуорохолин (¹⁸F). Вторичните крайни точки са чувствителност (съотношение между броя на пациентите, определени като позитивни за даден регион от независимите специалисти, и общия брой пациенти, оценени като позитивни за даден регион от панела за коректност на резултата), съответствие (съотношение между броя на регионите, определени като позитивни както от PET/CT с пифлуфоласат (¹⁸F), така и от PET/CT с флуорохолин (¹⁸F) + броя на регионите, определени като отрицателни от двете PET/CT изследвания с пифлуфоласат (¹⁸F) и флуорохолин (¹⁸F) и общия брой оценени региони) и влияние върху подхода за лечение на пациентите.

Двеста и един пациенти са имали един PET/CT с пифлуфоласат (¹⁸F) и един - PET/CT с флуорохолин (¹⁸F) от средата на бедрото до върха на черепа в произволен ред. Тримата независими специалисти от централна лаборатория, заслепени за цялата клинична информация, оцениха всяко PET/CT сканиране с пифлуфоласат (¹⁸F) и всяко с флуорохолин (¹⁸F) за наличието и местоположението на позитивни лезии. Местоположението на всяка лезия е категоризирано в 1 от 5 региона (простата/легло на простатата, тазови лимфни възли, други лимфни възли, кост, мека тъкан). Рецидив е открит от заслепените специалисти при 119 (60,4%) и 82 (41,0%) от пациентите, получили PET/CT с пифлуфоласат (¹⁸F) и PET/CT с флуорохолин (¹⁸F), съответно. Подробеността относно цялостната интерпретация от независимите специалисти по ниво на PSA са дадени в Таблица 5.

Таблица 5: Честота на откриване на пациент чрез PET/CT по ниво на PSA в проучването RYTHON (бр.=201)

PSA (ng/ml) ниво при първото инжектиране	пифлуфоластат (¹⁸ F)	флуорохолин (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%)

Чувствителността на пациент е оценена за 37 пациенти със стандарт за коректен резултат и е отчетена в таблица 6. Чувствителността на (¹⁸F)-пифлуфоластат на пациент е значително по-висока от тази на (¹⁸F)-флуорохолин (p<0,0001).

Таблица 6: Чувствителност на пациент (бр.=37)

PET/CT	пифлуфоластат (¹⁸ F)	флуорохолин (¹⁸ F)
Чувствителност (95% ДИ)	58,3% (95% CI 51,5;64,9)	40,6% (95% CI 34,1;47,5)

Степента на съответствие между PET/CT с пифлуфоластат (¹⁸F) и PET/CT с флуорохолин (¹⁸F), според заслепени специалисти от централна лаборатория, по регион е забележително висока за всички региони на интерес, а именно легло на простатата: 87,3% (81,9; 91,3), тазови лимфни възли: 73,9% (67,3; 79,5), извънтазови лимфни възли: 86,5% (81,0; 90,6), кости: 86,9% (81,5;91,0), и други органи: 92,0% (87,3; 95,1).

По отношение на локализирането на рецидива, специалистите от централна лаборатория постигнаха съгласие 84,2% с използване на статистически измерител карпа на Fleiss' 0,58 (95% CI: 0,47; 0,70) за всички изображения от биопсия в OSPREY кохорта В. В CONDOR, специалистите от централна лаборатория показват 76% съгласие при интерпретирането на позитивни или отрицателни PET/CT сканирания с пифлуфоластат (¹⁸F) с използване на статистически измерител карпа на Fleiss' 0,65 (95% CI: 0,58; 0,73), докато съответствието между всеки специалист от централна и специалиста от локална лаборатория варира от 83% до 84%. Във RYTHON процентът на съгласие между специалистите е 67,8%, а съответният карпа на Fleiss' е 0,55 (95% CI: 0,47; 0,63).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rylclar във всички подгрупи на педиатричната популация при диагностициране на рак на простатата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Нивата в кръвта намаляват двуфазно. Полуживотът на разпределение е $0,17 \pm 0,04$ часа, а елиминационният полуживот е $3,47 \pm 0,49$ часа.

Поемане от органи

Наблюдава се физиологично кумулиране на пифлуфоластат (^{18}F) в бъбреците (16,5% от приложената активност), черния дроб (9,3%) и белите дробове (2,9%) в рамките на 60 минути след интравенозното приложение. По-голямата част от останалите 70% от активността след 60 минути принадлежи на останалата част от фоновия регион на тялото.

Елиминиране

Единственият радиоактивен компонент, открит в плазмените проби чрез високоефективна течна хроматография (HPLC) до 173 минути след инжектирането, е непроменен пифлуфоластат (^{18}F). Елиминирането става чрез екскреция с урината. През първите 8 часа след инжектирането приблизително 50% от приложената радиоактивност се екскретира с урината.

Полуживот

Биологичният и ефективният полуживот на пифлуфоластат (^{18}F) са съответно $3,47 \pm 0,49$ часа и приблизително 70 минути.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Фармакокинетиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е охарактеризирана.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Разширено проучване за токсичност на единична доза е проведено при плъхове с нерадиоактивно средство. Не са наблюдавани нежелани реакции при нито едно от животните и не е настъпила смърт при най-високата тествана доза 0,5 mg/kg. Тази доза е над 875 пъти по-висока от максималната клинична доза 40 μg /пациент (или 0,5714 $\mu\text{g}/\text{kg}$ за референтно телесно тегло 70 kg); на база телесна повърхност, тази доза е приблизително 142 пъти по-висока, което предполага достатъчна граница на безопасност.

Не са провеждани други проучвания.

Този лекарствен продукт не е предназначен за регулярно или продължително приложение. При химичните концентрации и дейностите, използвани за диагностични изследвания, допълнителни изследвания не изглеждат необходими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол
Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
Натриев аскорбат

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 12.

6.3 Срок на годност

10 след ToC.

Датата и часът на изтичане на срока на годност са посочени върху етикетите.

След първото изтегляне, този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

След разреждане съхранявайте до 4 часа, без да превишавате времето за съхранение.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналния оловен защитен контейнер.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след първоначалното изтегляне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Съхранението на радиофармацевтични продукти трябва да бъде в съответствие с националните разпоредби относно радиоактивните материали.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон тип I с обем 15 ml, затворен с хлоробутилова запушалка и алуминиева обкатка.

Вид опаковка: един многодозов флакон съдържа от 0,5 ml до 10 ml разтвор, отговарящ на:

- 500 до 10 000 MBq към момента на калибриране на Pylclari 1 000 MBq/ml
- 750 до 15 000 MBq към момента на калибриране на Pylclari 1 500 MBq/ml

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предупреждения

Радиофармацевтичните продукти трябва да се получават, използват и прилагат само от упълномощени лица в специално предназначени клинични условия. Тяхното получаване, съхранение, използване, прехвърляне и изхвърляне са предмет на разпоредбите и/или съответните лицензи на компетентната официална организация.

Радиофармацевтичните продукти трябва да се приготвят по начин, който отговаря както на изискванията за радиационна безопасност, така и на изискванията за фармацевтично качество. Трябва да се вземат подходящи предпазни мерки по отношение на асептиката.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Този продукт се прилага чрез интравенозен гъвкав катетър. Приложението трябва да бъде строго интравенозно, за да се избегне облъчване в резултат на локална екстравазация, както и получаването на артефакти в изображението.

Болусното приложение ще бъде последвано от промиване с 5-10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се осигури пълното доставяне на дозата.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

Ако в даден момент от приготвянето на този лекарствен продукт целостта на флакона бъде нарушена, той не трябва да се използва.

Процедурите по прилагане трябва да се извършват по начин, който свежда до минимум риска от замърсяване на лекарствения продукт и облъчване на операторите. Използването на адекватни предпазни средства е задължително.

Приложението на радиофармацевтични продукти създава рискове за други хора от външно облъчване или замърсяване в резултат от разливане на урина, повръщане и др. Поради това трябва да се вземат предпазни мерки за радиационна защита в съответствие с националните разпоредби.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юли 2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

18 юли 2024

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Данните, изброени по-долу, са от спонсорирани клинични проучвания.

Предположения:

Флуор (^{18}F) се разпада до стабилен кислород (^{18}O) с период на полуразпад 110 минути чрез емитиране на позитронно излъчване с максимална енергия 634 keV, последвано от аниhilационно излъчване на фотони с енергия 511 keV.

Концентрацията на пифлуфолостат (^{18}F) в кръвта се променя би-експоненциално, с полуживот на разпределение от $0,17 \pm 0,044$ часа и елиминационен полуживот от $3,47 \pm 0,49$ часа. Разпределя се в бъбреците (16,5% от приложената активност), черния дроб (9,3%) и белите дробове (2,9%) в рамките на 60 минути след интравенозното приложение.

Методология:

Интегрираната във времето активност в изходната тъкан е получена от данни от надлъжно изображение. Контури или обеми, представляващи интерес (volumes of interest, VOI), обикновено се очертават около различни органи, съдържащи активност, които се идентифицират на всяко изображение във всяка отделна времева точка. S-стойността е получена чрез симулация на Монте Карло. Изчисляването на абсорбираните дози беше извършено със софтуер 3D-RD-S. Получената ефективна доза се изчислява съгласно ICRP 103.

ОРГАН	АБСОРБИРАНА ДОЗА ЗА ЕДИНИЦА ПРИЛОЖЕНА АКТИВНОСТ (mGy/MBq)
Надбъбречни жлези	0,0326
Костни повърхности	0,00662
Мозък	0,00215
Гърди	0,00767
Стена на жлъчния мехур	0,0255
Стомашно-чревния тракт	
Стомашна стена	0,0127
Стена на тънките черва	0,0101
Стена на дебелото черво	
Горна стена на дебелото черво	0,0125
Долна стена на дебелото черво	0,0101
Сърдечна стена	0,0178
Бъбреци	0,124
Черен дроб	0,0388
Бели дробове	0,0121
Мускули	0,00714
Панкреас	0,0183
Червен костен мозък	0,00851
Кожа	0,0054
Далак	0,0283
Тестиси	0,00638
Тимусна жлеза	0,00769
Щитовидна жлеза	0,00687
Стена на пикочния мехур	0,00712
Ефективна доза (mSv/MBq)	0,0121

Ефективната доза, получена в резултат на прилагане на максималната препоръчителна активност 360 MBq за възрастен с тегло 70 kg е около 4,4 mSv.

За приложена активност 360 MBq типичните дози радиация за критичните органи (бъбреци, черен дроб и далак) са съответно 44,6 mGy, 14 mGy и 10,2 mGy.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

Начин на приготвяне

Този готов за употреба лекарствен продукт може да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Изтеглянето на подходящия обем трябва да се извършва при асептични условия. Флаконът не трябва да се отваря. След дезинфекция на запушалката, разтворът трябва да се изтегли през запушалката с помощта на спринцовка за еднократна доза, снабдена с подходящ защитен екран и стерилна игла за еднократна употреба, или с помощта на оторизирана автоматизирана и квалифицирана система за приложение.

Ако целостта на този флакон е нарушена, лекарственият продукт не трябва да се използва.

Този лекарствен продукт трябва да се използва само когато инжекционният обем е по-голям от 0,2 ml. Ако инжекционният обем е между 0,2 и 1 ml, трябва да се използват само спринцовки с подходящ размер (1 ml).

Качествен контрол

Преди употреба опаковката трябва да се провери и активността на разтвора да се измери с активиметър.

Разтворът трябва да се провери визуално преди употреба. Трябва да се използва само бистър разтвор без видими частици.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>