

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pylclari 1 000 MBq/ml injektioliuos

Pylclari 1 500 MBq/ml injektioliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pylclari 1 000 MBq/ml injektioliuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 000 MBq piflufolastaattia (¹⁸F) kalibraatiopäivänä ja -hetkellä.

Injektiopullon kokonaisaktiivisuus vaihtelee kalibrointipäivänä ja -ajankohtana välillä 500–10 000 MBq.

Pylclari 1 500 MBq/ml injektioliuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 500 MBq piflufolastaattia (¹⁸F) kalibraatiopäivänä ja -hetkellä.

Injektiopullon kokonaisaktiivisuus vaihtelee kalibrointipäivänä ja -ajankohtana välillä 750–15 000 MBq.

Fluori (¹⁸F) hajoaa vakaaksi hapeksi (¹⁸O), jonka puoliintumisaika on 110 minuuttia, lähettämällä positronista säteilyä, jonka maksimienergia on 634 keV, ja sen jälkeen ftoniannihilaatiosäteilyä, joka on suuruudeltaan 511 keV

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää enintään 3,5 mg natriumia ja 90 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jonka pH on 4,5–7,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Pylclari on käyttöaiheinen eturauhassyöpää (PCa) sairastaville aikuisille prostataspesifisen kalvoantigeenin (PSMA) suhteen positiivisten leesioiden toteamiseen positroniemissiotomografialla (PET) seuraavissa kliinisissä tilanteissa:

- Potilaat, joilla on korkean riskin PCa ennen ensimmäistä parantavaa hoitoa.
- Paikallistamaan PCa:n uusiutumisen potilailla, joilla epäillään uusiutumista suurentuneiden seerumin prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuuksien perusteella, kun on käytetty primaarista hoitoa parantavassa tarkoituksessa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan isotooppilääketieteellisissä yksiköissä, ja vain valtuutettu henkilöstö saa käsitellä sitä.

Annostus

(¹⁸F)-piflufolastaatin suositeltu keskimääräinen aktiivisuus on 4 MBq/kg painokiloa kohti ja se voi vaihdella välillä 3–5 MBq painokiloa kohti, riippuen käytetystä PET-laitteistosta ja kuvantamistavasta. Pienin aktiivisuus ei saa laskea alle 190 MBq:n ja suurin aktiivisuus ei saa ylittää 360 MBq:ää.

Munuaisten vajaatoiminta / maksan vajaatoiminta

Piflufolastaattia (¹⁸F) on tutkittu vain potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Annettavan aktiivisuuden määrä on harkittava huolellisesti, koska suurentunut säteilyaltistus on mahdollista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Piflufolastaattia (¹⁸F) ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää piflufolastaattia (¹⁸F) pediatriksille potilaille.

Antotapa

Annetaan kertainjektiona laskimoon.

Pylclari toimitetaan moniannosinjektiopullossa. Pienin tilavuus on 0,5 ml liuosta per injektiopullo. Annettava liuostilavuus voi vaihdella välillä 0,2–10 ml.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Katso osion 6.6 ohjeet ennen lääkkeen antoa.

Katso osion 12 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Kuvaaminen

On suositeltavaa asettaa potilas selinmakuulle käsivarret pään yläpuolelle. Varjoainetehostamaton matala-annoksinen tietokonetomografiatutkimus tehdään kallonkärjestä reiden keskiosaan heikentymisen ja anatomisen korrelaation korjaamiseksi. PET kuvataan reiden keskikohdasta kallon kärkiosan läpi 90–120 minuutin kuluttua merkkiaineinjektion jälkeen. Sen on katettava myös alaraajat, jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan sairaus sillä alueella. Kuvauksen kesto on 12–40 minuuttia, riippuen PET-kameratyyppistä, vuodeasentojen (tyypillisesti 6–8) ja vuodeasentoikohtaisesta kuvausajasta (tyypillisesti 2–5 minuuttia). Jos kuvaus johtaa määrittämättömiin löydöksiin ja jos annettu aktiivisuus riittää riittäviä laskentatilastoja varten, myös myöhäiset kuvaukset voidaan tehdä, mikä vähentää tausta-aktiivisuutta.

Katso tiedot potilaan valmistelusta osiosta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai osiossa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Erityiset varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysoireiden tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

Jos yliherkkyysoireita tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, lääkevalmisteen anto on keskeytettävä välittömästi ja laskimonsisäinen hoito on aloitettava tarvittaessa. Jotta välittömät toimenpiteet ovat mahdollisia hätätilanteissa, tarvittavien lääkevalmisteiden ja välineistön, kuten endotrakeaaliputken ja ventilaattorin, on oltava välittömästi saatavilla.

Yksilöllinen hyöty/riski-perustelu

Jokaisen potilaan kohdalla säteilyaltistus on voitava perustella todennäköisellä hyödyllä. Annetun aktiivisuuden on oltava jokaisessa tapauksessa niin vähäistä kuin on kohtuudella mahdollista tarvittavien diagnostisten tietojen saamiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Näiden potilaiden osalta hyöty-riskisuhde on arvioitava huolellisesti, koska lisääntynyt säteilyaltistus on mahdollista.

Pediatriset potilaat

Katso tiedot valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille osiosta 4.2.

Potilaan valmistelu

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen alkua, ja häntä on kehoitettava virtsaamaan ennen tutkimusta virtsarakon aktiivisuuden vähentämiseksi ja mahdollisimman usein ensimmäisten tuntien aikana tutkimuksen jälkeen säteilyn vähentämiseksi.

Potilaalle voidaan antaa diureetti, jonka odotetaan toimivan imeytymisajan kuluessa, jotta piflufolastaatin (^{18}F) PET/TT-tulkinta paranee, koska se vähentää virtsanjohtimien ja virtsarakon aktiivisuutta.

Toimenpiteen jälkeen

Läheistä kontaktia pikkulasten ja raskaana olevien naisten kanssa on rajoitettava ensimmäisten 12 tunnin ajan injektion jälkeen.

Tulkinta piflufolastaattikuvista (^{18}F)

Silmämääräinen tulkinta on suositeltu menetelmä PET-kuvien tulkintaan piflufolastaatilla (^{18}F) tehdyssä PET/TT:ssä.

Leesiot on katsottava epäilyttäviksi, jos kertyminen on suurempi kuin fysiologinen kertyminen kyseiseen kudokseen tai suurempi kuin viereinen tausta, jos fysiologista kertymää ei odoteta.

Piflufolastaatti (^{18}F) kertyy normaaliin kudokseen, jossa PSMA:n tiheys on suuri, mukaan lukien kyynelrauhaset, sylkirauhaset, maksa, perna ja munuaiset. Normaaleissa elimissä esiintyy merkitsevää vaihtelua piflufolastaatin (^{18}F) kertymisessä; kasvainkuorman vaikutus normaaliin kertymiseen on kuitenkin vähäinen eikä todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä. PSMA:ta esiintyy pääasiassa eturauhassyövässä, mutta sitä voidaan havaita myös muissa kasvaimissa (esim. munuaissolukarsinooma, hepatokarsinooma, rintasyöpä, keuhkasyöpä ja muut maligniteetit) tai ei-malignit tilat (esim. hemangiooma, ganglio, koska ne voivat imitoida imusolmukkeita, hyvänlaatuinen luutauti, kuten Pagetin tauti, tai keuhkosarkoidoosi/granulomatoosi).

Vain piflufolastaatilla (^{18}F) tehdyn PET:n kuvien tulkintaan koulutetun henkilön tulisi tulkita kuvia.

Kliinistä korrelaatiota, johon voi kuulua histopatologinen arviointi epäillystä eturauhassyöpäalueesta, suositellaan. Negatiivinen kuva ei sulje pois eturauhassyövän esiintymistä eikä positiivinen kuva vahvista eturauhassyövän esiintymistä.

Piflufolastaattia (^{18}F) ei tutkittu distanttien etäpesäkkeiden toteamisessa primaaridiagnoosin levinneisyysasteen arvioinnissa.

Seerumin PSA-pitoisuudet näyttävät vaikuttavan piflufolastaatin (^{18}F) suorituskykyyn kuvattaessa potilaita, joilla on biokemiallista näyttöä eturauhassyövän uusiutumisesta (katso osio 5.1). Riskitekijät, kuten Gleason-pisteytys, näyttävät vaikuttavan piflufolastaatin (^{18}F) suorituskykyyn metastaatisten lantion imusolmukkeiden kuvantamisessa ennen ensimmäistä definitiivistä hoitoa.

Piflufolastaatti (^{18}F) PET/TT saattaa jättää havaitsematta pienet imusolmukemetastaasit tai leesiot, jotka ovat pienempiä kuin PET:n spatiaalinen resoluutio (= 5 mm).

Toistaiseksi ei ole hoitotulosta koskevia tietoja, jotka tukisivat hoitopäätösten tekemistä potilaan lähtötilanteen levinneisyysasteen arvioinnissa tehdyn PSMA-PET-tutkimuksen perusteella. Sen vuoksi hoitoa ei pidä muuttaa vain piflufolastaatilla (^{18}F) tehtyjen PET/TT-löydösten perusteella.

Erityiset varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 3,5 mg natriumia millilitra, mikä vastaa 0,2 %:ia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 900 mg alkoholia (etanolia) per annostelu, mikä vastaa 90 mg per millilitra. Alkoholimäärä 10 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 23 ml olutta tai 11 ml viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Androgeenideprivaatiohoito (ADT) ja muut androgeenireittiin vaikuttavat hoidot, kuten androgeenireseptoriantagonistit, saattavat muuttaa piflufolastaatin (^{18}F) kertymistä eturauhassyövässä. Näiden hoitojen vaikutusta piflufolastaatin (^{18}F) PET-suorituskykyyn ei ole vahvistettu.

Pitkäaikainen diureettihoido ei näytä häiritsevän piflufolastaatti (^{18}F) kuvien tulkinnassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Piflufolastaattia (^{18}F) ei ole tarkoitettu naisille.

Imetys

Piflufolastaattia (^{18}F) ei ole tarkoitettu naisille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pylclari ei aiheuta lainkaan tai vain vähäpätöisesti haittavaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleinen turvallisuusprofiili perustuu tietoihin valmisteen antamisesta 797 potilaalle kolmessa kliinisessä tutkimuksessa sekä spontaanista raportoinnista. Kliinisissä tutkimuksissa jokainen potilas sai kerta-annoksen, jonka aktiivisuuden mediaani oli 330 MBq.

Haittavaikutuksia on raportoitu kliinisen kehitysvaiheen aikana ja ne on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Piflufolastaatin (^{18}F) käytössä havaitut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmän elinluokka	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
Immuunijärjestelmän häiriöt	Yliherkkyys	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt	Kuivuminen	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Desorientaatio	Melko harvinainen
Hermoston häiriöt	Pyörtyminen	Tuntematon *
	Makuhäiriöt	Yleinen
	Päänsärky	
	Huimaus	Melko harvinainen
	Hyperestesia	
	Migreeni	
Silmähäiriöt	Näkökenttäpuutos	Melko harvinainen
Kuulo- ja tasapainoelinhäiriöt	Kiertohuimaus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistön häiriöt	Pahoinvointi	Tuntematon *
	Oksentelu	
Iho- ja ihonalaisen kudoksen häiriöt	Kuiva iho	Melko harvinainen
	Ihottuma	
Luuston, lihasten ja sidekudoksen häiriöt	Nivelkipu	Melko harvinainen
	Lihasteikkous	
	Raajakipu	
Munuais- ja virtsatiehäiriöt	Dysuria	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Annostelukohdan ihottuma	
	Epänormaali olo	
	Injektiokohdan kipu	

*Haittavaikutukset saatu spontaaneista raporteista, joiden esiintyvyys on tuntematon.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yhteensä 108 hoitoon liittyvää haittatapahtumaa raportoitiin 69 potilaalla (8,6 %), näistä yleisimpiä olivat päänsärky (1,4 %), makuhäiriöt (1,0 %) ja väsymys (0,5 %). Yhden potilaan ilmoitettiin kokeneen kolme vakavaa lääkkeeseen liittyvää haittavaikutusta (yliherkkyys, päänsärky ja parestesia). Niistä vain yliherkkyuden arvioitiin liittyvän lääkkeeseen tällä potilaalla, jolla oli ollut aiemmin merkittäviä allergisia reaktioita. Kaikki kolme lääkehoitoon liittyvää vakavaa haittatapahtumaa hävisivät.

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän syntyyn ja aiheuttaa mahdollisesti perinnöllisiä vaurioita.

Koska efektiivinen annos on 4,4 mSv, kun suurin suositeltu aktiivisuus 360 MBq annetaan 70 kg painavalle potilaalle, näiden haittavaikutusten esiintymisen todennäköisyyden odotetaan olevan pieni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisille turvallisesti annettavan piflufolastaatin (¹⁸F) enimmäismäärää ei ole määritetty.

Jos potilaalle annetaan yliannos säteilyä, elimistöön imeytyvää annosta on mahdollisuuksien mukaan pienennettävä tehostamalla radionuklidin eliminaatiota tehostetun diureesin ja toistuvan virtsarakon tyhjentämisen avulla. Voi olla hyödyllistä arvioida käytetty efektiivinen annos.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radiofarmaseuttiset valmisteet, muut diagnostiset radiofarmaseuttiset valmisteet kasvainten havaitsemiseen, ATC-koodi: V09IX16.

Vaikutusmekanismi

Prostataspesifinen kalvoantigeeni (PSMA) on solukalvon läpäisevä glykoproteiini, jota esiintyy pääasiassa ihmisen normaalissa eturauhasen epiteelissä pienessä määrin, mutta jota voi yli-ilmetä pahanlaatuisissa kudoksissa, erityisesti eturauhassyöpäsoluissa, metastaattinen sairaus mukaan lukien. Fluori (¹⁸F) on β⁺-emittöiva radionuklidi, joka mahdollistaa positroniemissiotomografian. Piflufolastaatti (¹⁸F) on selektiivinen toisen sukupolven fluori-18-leimattu pienimolekyylinen PSMA:n estäjä. Piflufolastaattia (¹⁸F) käyttäen saadut PET-kuvat osoittavat PSMA:ta ilmentävien kudosten esiintymisen signaalien voimakkuuteen perustuen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Diagnostisissa tutkimuksissa käytettävillä kemiallisilla pitoisuuksilla tällä lääkevalmisteella ei näytä olevan farmakodynaamista vaikutusta.

Kliininen teho

Piflufolastaatin (¹⁸F) turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kolmessa prospektiivisessä, avoimessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa miehillä, joilla oli eturauhassyöpä: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) ja PYTHON (EudraCT-numero 2020-000121-37).

OSPREY-tutkimuksen kohortti A:han otettiin 268 miestä, joilla oli korkean riskin biopsialla varmistettu eturauhassyöpä ja joille katsottiin soveltuvan eturauhasen radikaali poistoleikkaus ja lantion imusolmukkeiden poisto. Jokaiselle potilaalle tehtiin yksi piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT reiden keskikohdasta kallonkärkeen. Kolme keskitettyä riippumatonta, kaikelle kliiniselle tiedolle sokkoutettua lukijaa tulkitsi jokaisesta PET-kuvauksesta esiintyikö siinä poikkeavaa kertymistä lantion imusolmukkeisiin useilla alueilla, mukaan lukien yhteisen lonkkavaltimon imusolmukkeet. Yhdistettyjä ensisijaisia päätetapahtumia olivat piflufolastaatin (¹⁸F) PET/TT:n spesifisyys ja herkkyys histopatologiaan verrattuna lantion imusolmukkeissa. Toissijaisia päätetapahtumia olivat piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:n positiivinen ennustearvo (PPV) ja negatiivinen ennustearvo (NPV) ennustamaan eturauhassyövän esiintymistä tai puuttumista eturauhasessa ja imusolmukkeissa kohortissa A.

Kaikkiaan 252 potilaalle (94 %) tehtiin prostatektomia ja lantion imusolmukkeiden poisto, ja heidän histopatologiset tietonsa olivat riittävät lantion imusolmukkeiden arviointia varten. Kirurgiset näytteet erotettiin kolmeen alueeseen: vasempaan lantionpuoliskoon, oikeaan lantionpuoliskoon ja muihin. Kunkin potilaan piflufolastaatti (¹⁸F) -PET/TT-tuloksia ja leikatuista lantion imusolmukkeista saatuja histopatologisia tuloksia verrattiin toisiinsa kussakin alueessa. PET/TT-tutkimuksen tulokset alueissa, joissa imusolmukkeita ei poistettu, suljettiin pois analyysistä. Arvioitavissa olleiden 252 potilaan keski-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli 46–84 vuotta). Seerumin PSA-arvon mediaani oli 9,3 ng/ml. Gleason-kokonaispisteet olivat 19 %:lla potilaista 7, 46 %:lla 8 ja 34 %:lla 9, ja muilla potilailla Gleason-pisteet olivat 6 tai 10.

Esimääritetyt raja-arvot yhdistetyille ensisijaisille päätetapahtumille olivat 40 % herkkyuden ja 80 % spesifisyyden osalta. Herkkyys ei saavuttanut tilastollista merkittävyyttä vähintään kahdella kolmesta itsenäisellä kuvannuksen arvioijalla, joten tutkimuksen katsottiin epäonnistuneen sen suhteen.

Taulukossa 2 esitetään piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:n suorituskyky kullekin lukijalle käyttämällä lantion imusolmukkeen histopatologiaa totuuden standardina potilastasolla aluekohtaisesti (yksi tosi positiivinen alue määrittää tosi positiivisen potilaan). Arvioitavista potilaista noin 24 %:lla oli histopatologian perusteella etäpesäkkeitä lantion imusolmukkeissa (95 %:n luottamusväli: 19 %, 29 %).

Taulukko 2: Suorituskyvyn arviointi piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:ssä lantion imusolmukkeiden metastaasin havaitsemiseen OSPREY-kohortissa A (n=252) käyttämällä potilastason ja aluekohtaista analyysia.

	Lukija 1	Lukija 2	Lukija 3
Tosi positiivinen	23	17	23
Epätosi positiivinen	7	4	9
Epätosi negatiivinen	36	43	37
Tosi negatiivinen	186	188	183
Herkkyys, % (95 % CI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Spesifisyys, % (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)

Lyhenteet: CI = luottamusväli, PPV = positiivinen ennustearvo, NPV = negatiivinen ennustearvo

Primaarivaiheen levinneisyyslukittelussa (OSPREY-kohortti A) saavutettiin lukijoiden kesken suuri yksimielisyys lantion imusolmukkeiden metastaaseista (92,5 %), Fleissin kappa -tunnusluku 0,78 (95 % CI: 0,71; 0,85).

Eksploraatiivisissa analyyseissä todettiin numeerista trendiä kohti useampia tosi positiivisia tuloksia potilailla, joiden Gleasonin kokonaispisteet olivat vähintään 8, ja potilailla, joiden kasvaimen luokka oli vähintään T2c, verrattuna potilaisiin, joiden Gleasonin pisteet tai kasvaimen luokka oli pienempi.

Piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:n diagnostisen suorituskyvyn vertailu lähtötilanteen konventionaaliseen kuvantamiseen (CI) potilailla, joilla oli korkean riskin eturauhassyöpä, tehtiin OSPREY-tutkimuksen kohortin A post-hoc-tutkimuksena. Piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:llä saavutettiin kolme kertaa suurempi PPV kuin konventionaalisella kuvantamisella (mediaani 86,7 % vs. 28,3 %) sekä samankaltainen herkkyys (piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:n mediaani 40,3 %, konventionaalisen kuvantamisen mediaani 42,6 %). Piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:n keskimääräinen spesifisyys oli 97,9 % ja keskimääräinen NPV oli 83,2 %, konventionaalisen kuvantamisen vastaavat arvot olivat 65,1 % ja 78,8 %.

CONDOR-tutkimukseen otettiin mukaan 208 potilasta, joilla oli biokemiallista näyttöä epäilystä uusiutuneesta eturauhassyövästä ensimmäisen hoidon jälkeen (eturauhasen laaja poistoleikkaus 85 %:lla potilaista). Seerumin PSA-arvon mediaani oli 0,82 ng/ml. Kaikilla tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla havaittiin eturauhassyövän tavanomaisen kuvantamisen suhteen negatiivinen tai epäselvä tulos (useimmilla potilailla TT- tai MRI-kuvauksella) 60 vuorokauden aikana ennen piflufolastaatin (¹⁸F) antoa. Kaikille potilaille tehtiin yksi PET/TT reiden keskiosasta kallon lakipisteeseen, alaraajojen kuvaus oli harkinnanvarainen. Kolme riippumatonta keskitettyä lukijaa, jotka olivat sokkoutettuja kaikille kliinisille tiedoille, arvioivat jokaisen PET/TT-kuvauksen positiivisten leesioiden läsnäolon ja sijainnin. Jokaisen leesion sijainti jaettiin 5 alueeseen (eturauhanen/fossa, lantion imusolmukkeet, muut imusolmukkeet, pehmytkudos, luu). Ensisijainen päätetapahtuma oli oikea lokalisointiaste (CLR) potilastasolla, joka määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuutena, joilla oli yksi yhteen vastaavuus vähintään yhden piflufolastaatin (¹⁸F) PET/TT-kuvauksessa havaitun leesion lokalisoinnin ja yhdistetyn totuudenmukaisuusstandardin välillä. Jos 95 % CI:n alaraja oli >0,2 (CLR 20 %) ainakin kahdella kolmesta riippumattomasta tarkastajasta, ensisijainen päätetapahtuma katsottiin onnistumiseksi. Toissijainen päätetapahtuma oli vaikutus potilaan hoitoon (IMP), joka määriteltiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, joilla tapahtui piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT-kuvannuksesta johtuva aiotun eturauhassyövän hoitosuunnitelman muutos, joka mitattiin vertailemalla kyselylomakkeita, jotka oli täytetty ennen piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT-kuvannusta ja sen jälkeen.

Lukijasta riippuen, yhteensä 123–137 potilaalla (59–66 %) oli vähintään yksi leegio, joka tunnistettiin piflufolastaatti (¹⁸F) -PET-positiiviseksi (taulukko 3). PET-positiivinen löydös havaittiin yleisimmin lantion imusolmukkeiden alueella (40–42 % kaikista PET-positiivisista alueista) ja harvimmin pehmytkudosten alueella (6–7 %).

Lukijasta riippuen, 99–104 potilaalla, joilla oli piflufolastaatti (¹⁸F) -PET-positiivinen alue, oli 60 päivän sisällä PET/TT-kuvauksesta saadut sijaintikohtaiset yhdistetyt viitetiedot, jotka sisälsivät histopatologian, kuvantamisen (TT, MRI, ultraääni, flusikloviini (¹⁸F) PET, koliini-PET tai luustokuvaus) tai seerumin PSA-tason vasteen kohdennettuun sädehoitoon. Taulukossa 3 on esitetty lukijakohtaisesti potilastason piflufolastaatti (¹⁸F) -PET/TT:n suorituskykytulokset, mukaan lukien sijaintitasmäytetty positiivinen ennustearvo eli oikea lokalisointiaste (CLR). Potilas katsottiin olevan tosi positiivinen, jos hänellä oli vähintään yksi sama alue positiivinen sekä piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT-tutkimuksessa että yhdistetyssä viitestandardissa.

Taulukko 3. Piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:n potilastason suorituskyky CONDOR-tutkimuksessa (n=208)

	Lukija 1	Lukija 2	Lukija 3
PET-negatiivinen	71	84	85
PET-positiivinen	137	124	123
Tosi positiivinen	89	87	84
Epätosi positiivinen	15	13	15
Arvoltaan vähäinen (PET-positiivinen ilman vertailustandardia)	33	24	24
CLR % (95 % CI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Lyhenteet: CLR = paikannussuhteen mukainen positiivinen ennustearvo, CI = luottamusväli

Taulukossa 4 on esitetty potilastason piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:n enemmistötulkinnan mukaiset tulokset seerumin PSA-tason mukaan ositettuna. PET-positiivisuuden prosenttiosuus laskettiin niiden potilaiden osuutena, joiden PET/TT-tulos oli positiivinen, kaikista tutkituista potilaista. Todennäköisyys, että potilaalla on vähintään yksi piflufolastaatti (¹⁸F) -PET-positiivinen leesio, suureni yleensä seerumin PSA-tason noustessa.

Taulukko 4: Potilastason piflufolastaatti (¹⁸F) PET -tulokset ja PET-positiivisuus (%) * Stratifioitu seerumin PSA-tason mukaan CONDOR-tutkimuksessa, jossa käytettiin kolmen tutkittavan enemmistön tuloksia (n=199)**

PSA (ng/ml)	PET-positiiviset potilaat				PET-negatiiviset potilaat	Prosentuaalinen PET-positiivisuus (95 %:n luottamusväli) *
	Yhteensä	TP	FP	Ei arvioitavissa (ei viitestandardia)		
<0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 ja <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 ja <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Yhteensä	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Prosentuaalinen PET-positiivisuus = PET-positiiviset potilaat / skannattuja potilaita yhteensä. PET-positiivisiin potilaisiin kuuluvat todelliset positiiviset ja väärät positiiviset potilaat sekä potilaat, joista ei ole saatavilla viitestandardia.

** Kuusi potilasta suljettiin pois tästä taulukosta lähtötilanteen PSA-pitoisuuden puuttumisen vuoksi ja kolme potilasta suljettiin pois taulukosta, koska kolmen lukijan kesken ei saavutettu enemmistöä.

Lyhenteet: TP = tosi positiivinen, FP = väärä positiivinen, CI = luottamusväli

Niistä 207 potilaasta, joille tehtiin hoitavien lääkärien toimesta lääketieteellistä hoitoa koskevat kyselyt ennen PSMA-kuvausta ja sen jälkeen, 64 %:lla (131/207) potilaista aiottu hoito muuttui piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT-kuvauksen jälkeen. Potilaista, joiden hoitosuunnitelmaa muutettiin, 79 % (103/131) johtui positiivisista PSMA PET/TT -löydöksistä ja 21 % (28/131) negatiivisista kuvauksista. Yleisimmät muutokset olivat pelastavasta paikallishoidosta systeemiseen hoitoon (58 potilasta), tarkkailusta minkä tahansa hoidon aloitukseen (49 potilasta), ei-parantavasta systeemisestä hoidosta pelastavaan paikallishoitoon (43 potilasta) ja suunnitellusta hoidosta tarkkailuun (ei hoitoa) (9 potilasta).

PYTHON oli satunnaistettu, avoin, kahden hoidon vaihtovuoroinen tutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan 217 miespotilasta, joilla eturauhassyöpä oli uusiutunut ensimmäistä kertaa biokemiallisesti arvioituna ja joille tehtiin definitiivinen hoito (radikaali prostatektomia (RP) ± laajennettu imusolmukkeiden poisto (eLND) 73,2 %:lla potilaista, EBRT tai brakyterapia 26,8 %:lla potilaista). Ensisijainen päätetapahtuma oli havaitsemisosuus (DR), joka määriteltiin potilastasolla niiden potilaiden lukumääränä, jonka riippumattomat lukijat määrittelivät positiivisiksi arvioitujen potilaiden kokonaismäärästä (piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:ssä ja fluorokoliini (¹⁸F) PET/TT:ssä). Esimääritetty merkittävä ero oli piflufolastaatti (¹⁸F):n 12 %:n etu havaitsemisosuudessa fluorokoliini (¹⁸F):iin

verrattuna. Toissijaisia päätetapahtumia olivat herkkyys (itsenäisten lukijoiden tietylle alueelle positiiviseksi määrittelemien potilaiden määrän ja niiden potilaiden kokonaismäärän välinen suhde, jotka totuuspaneeli arvioi positiiviseksi tietylle alueelle), konkordanssi (sekä piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:n että fluorokoliini (¹⁸F) PET/TT:n positiiviseksi määrittelemien + sekä piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:n että fluorokoliini (¹⁸F) PET/TT:n negatiiviksi määrittelemien alueiden ja arvioitujen alueiden kokonaismäärän välinen suhde) ja vaikutus potilaiden hoitoon.

201 potilaalle tehtiin satunnaistetussa järjestyksessä yksi piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT ja yksi fluorokoliini (¹⁸F) PET/TT reiden keskikohdasta kallonkärkeen. Kolme riippumatonta keskitettyä lukijaa, jotka olivat sokkoutettuja kaikelle kliiniselle tiedolle, arvioivat kunkin piflufolastaatti (¹⁸F) ja kunkin fluorokoliini (¹⁸F) PET/TT:n positiivisten leesioiden esiintymisen ja sijainnin. Jokaisen leesion sijainti jaettiin 5 alueeseen (eturauhanen/eturauhasen pohja, lantion imusolmukkeet, muut imusolmukkeet, luu, pehmytkudos). Sokkoutetut asiantuntijat havaitsivat uusiutumisen 119:llä (60,4 %) potilaalla piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:ssä ja 82:lla (41,0 %) potilaalla fluorokoliini (¹⁸F) PET/TT:ssä. Riippumattoman lukijan tulkinta PSA-tason mukaan esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: Potilaskohtainen havaitsemisosuus PET/TT:ssä PSA-arvon mukaan PYTHON-tutkimuksessa (N = 201)

PSA (ng/ml) -pitoisuus ensimmäisessä injektiossa	piflufolastaatti (¹⁸ F)	fluorokoliini (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 %)

Potilaskohtainen herkkyys arvioitiin 37 potilaalta, joille oli viitestandardi, ja se ilmoitetaan taulukossa 6. Piflufolastaatti (¹⁸F):n potilaskohtainen herkkyys oli merkittävästi suurempi kuin fluorokoliini (¹⁸F):n (p<0,0001).

Taulukko 6: Potilaskohtainen herkkyys (n=37)

PET/TT	piflufolastaatti (¹⁸ F)	fluorokoliini (¹⁸ F)
Herkkyys (95 % CI)	58,3 % (95 % CI 51,5; 64,9)	40,6 % (95 % CI 34,1; 47,5)

Konkordanssi piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT:n ja fluorokoliini (¹⁸F) PET/TT:n välillä oli sokkoutettujen keskitettyjen lukijoiden mukaan huomattavan korkea kaikilla alueilla, jotka olivat eturauhasen tyviosia: 87,3 % (81,9; 91,3), lantion imusolmukkeet: 73,9% (67,3; 79,5), lantion ulkopuoliset imusolmukkeet: 86,5% (81,0; 90,6), luut: 86,9 % (81,5; 91,0) ja muut elimet: 92,0% (87,3; 95,1).

Uusiutumisen lokalisoinnin osalta keskitetyt lukijat saavuttivat 84,2%:n yksimielisyyden, Fleissin kappa -tunnusluku oli 0,58 (95 % CI: 0,47; 0,70) kaikille OSPREY-tutkimuksen kohortin B biopsiakuville. CONDOR-tutkimuksessa keskuslukijat keskitetyt lukijat saavuttivat 76 %:n yksimielisyyden piflufolastaatti (¹⁸F) PET/TT-kuvausten positiivisuuden tai negatiivisuuden suhteen, Fleissin kappa- tunnusluvun ollessa 0,65 (95 % CI: 0,58; 0,73), kun taas konkordanssi kunkin keskitetyn lukijan ja paikallisen lukijan välillä vaihteli välillä 83–84 %. PYTHON-tutkimuksessa lukijoiden välinen yksimielisyys oli 67,8 % ja vastaava Fleissin kappa oli 0,55 (95 % CI: 0,47; 0,63).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pylclari-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa eturauhassyövän diagnosoinnissa (ks. kohdan 4.2 tiedot pediatriisesta käytöstä).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Veren lääkepitoisuus pienenee kaksivaiheisesti. Jakautumisen puoliintumisaika on $0,17 \pm 0,04$ tuntia ja eliminaation puoliintumisaika on $3,47 \pm 0,49$ tuntia.

Kertyminen elimiin

Piflufolastaatti (^{18}F):n fysiologista kertymistä havaittiin munuaisissa (16,5 % annetusta aktiivisuudesta), maksassa (9,3 %) ja keuhkoissa (2,9 %) 60 minuutin kuluessa laskimoon annosta. Suurin osa jäljellä olevasta 70 % aktiivisuudesta 60 minuutissa liittyy muuhun kehon tausta-alueeseen.

Eliminaatio

Ainoa radioaktiivinen komponentti, joka havaittiin plasmanäytteissä korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (HPLC) enintään 173 minuuttia injektion jälkeen, oli muuttumaton piflufolastaatti (^{18}F).

Eliminaatio tapahtuu erittymällä virtsaan. Ensimmäisten 8 tunnin aikana injektion jälkeen noin 50 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan.

Puoliintumisaika

Piflufolastaatti (^{18}F):n biologinen puoliintumisaika on $3,47 \pm 0,49$ tuntia ja efektiivinen puoliintumisaika noin 70 minuuttia.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikkaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehtiin pidennetyn kerta-annoksen toksisuustutkimus ei-radioaktiivisella lääkeaineella. Haittavaikutuksia ei havaittu yhdelläkään eläimellä, eikä kuolemia tapahtunut suurimmalla testatulla annoksella 0,5 mg/kg. Tämä annos on yli 875 kertaa suurempi kuin kliininen enimmäisannos 40 μg /potilas (tai 0,5714 $\mu\text{g}/\text{kg}$, viitepainolle 70 kg); kehon pinta-alan perusteella tämä annos on noin 142 kertaa suurempi, mikä viittaa riittävään turvamarginaaliin.

Muita tutkimuksia ei tehty.

Tämä lääkevalmiste ei ole tarkoitettu säännölliseen tai jatkuvaan käyttöön. Lisätutkimukset eivät vaikuta tarpeellisilta diagnostisiin tutkimukseen käytettyjen kemiallisten pitoisuuksien ja aktiivisuuksien tasolla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineluettelo

Etanoli
Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) Injektioliuos
Natriumaskaorbaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan osiossa 12.

6.3 Säilyvyysaika

10 tuntiakalibroinnista.
Viimeinen käyttöpäivä ja -aika on merkitty etiketteihin.

Ensimmäisen annostuksen jälkeen tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennuksen jälkeen säilytä enintään 4 tuntia ylittämättä viimeistä käyttöaika.

6.4 Säilytystä koskevat erityisvarotoimet

Säilytettävä alkuperäisen lyijysuojuksensa sisällä.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Katso säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen käyttökerran jälkeen osiosta 6.3.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden säilytyksessä on noudatettava radioaktiivisia aineita koskevia kansallisia määräyksiä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

15 ml tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu klooributyylitulpalla ja alumiinisinetillä.

Pakkausko: yksi moniannosinjektiopullo sisältää 0,5–10 ml liuosta, mikä vastaa:

- 500–10 000 MBq kalibrointihetkellä Pylclaria 1 000 MBq/ml
- 750–15 000 MBq kalibrointihetkellä Pylclaria 1 500 MBq/ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleinen varoitus

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa vain valtuutetut henkilöt tähän tarkoitukseen varatuissa kliinisissä tiloissa. Radioaktiivisten lääkkeiden vastaanottoa, säilytystä, käyttöä, kuljetusta ja hävitystä säädellään asetuksilla ja/tai asianmukaisilla luvilla, jotka myöntää toimivaltainen viranomais.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on valmistettava säteilyturvallisuuden ja farmaseuttisten laatuvaatimusten edellyttämällä tavalla. Asianmukaisia aseptisia varotoimia on noudatettava.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä valmiste annetaan joustavan laskimokatettrin kautta. Valmiste on annettava laskimoon, jotta vältetään paikallisesta ekstravasaatiosta johtuva säteily ja kuvantamisartefaktit.

Bolusinjektion antamisen jälkeen potilaalle annetaan 5–10 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä, millä varmistetaan koko annoksen anto.

Katso osion 12 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Jos injektiopullo on vahingoittunut missä tahansa vaiheessa lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamista, injektiopulloa ei saa käyttää.

Antotoimenpiteet on toteutettava siten, että lääkevalmisteen kontaminoitumisen ja käyttäjiin kohdistuvan säteilytyksen riski on mahdollisimman pieni. Riittävä suojaus on pakollinen.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden antoon mahdollisesti liittyvät säteilyvuodot tai virtsan, oksennuksen tms. välityksellä tapahtuva kontaminaatio voivat olla vaaraksi muille. Säteilyltä on siksi suojauduttava paikallisten ja kansallisten säteilyturvallisuusmääräysten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24 päivänä heinäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18 päivänä heinäkuuta 2024

11. DOSIMETRIA

Alla luetellut tiedot ovat peräisin sponsoroiduista kliinisistä tutkimuksista.

Oletukset:

Fluori (^{18}F) hajoaa puoliintumisajalla 110 minuuttia stabiiliksi hapeksi (^{18}O) lähettämällä positronisäteilyä, jonka maksimienergia on 634 keV, ja sen jälkeen fotoniannihilaatiosäteilyä, joka on suuruudeltaan 511 keV.

Piflufolastaatti (^{18}F) käyttäytyy bi-eksponentiaalisesti veressä, sen jakautumisen puoliintumisaika on $0,17 \pm 0,044$ tuntia ja eliminaation puoliintumisaika $3,47 \pm 0,49$ tuntia. Se jakautuu munuaisiin (16,5

% annetusta aktiivisuudesta), maksaan (9,3 %) ja keuhkoihin (2,9 %) 60 minuutin kuluessa laskimoon annosta.

Menetelmä:

Aikaintegroitu aktiivisuus lähdekudoksessa saatiin toistetuista kuvaustiedoista. Ääriviivat tai tilavuudet (volumes of interest, VOIs) piirrettiin tyypillisesti aktiivisuutta sisältävien elinten ympärille, jotka tunnistettiin kussakin kuvassa kunakin ajankohtana. S-arvo saatiin Monte Carlo -simulaatiolla. Absorboituneet annokset laskettiin 3D-RD-S-ohjelmistolla. Tuloksena oleva efektiivinen annos laskettiin ICRP 103:n mukaan.

ELIMET	IMEYTYNYT ANNOS ANNETTUA YKSIKKÖÄ KOHTI (mGy/MBq)
Lisämunuaiset	0,0326
Luun pinnat	0,00662
Aivot	0,00215
Rinnat	0,00767
Sappirakon seinä	0,0255
Ruoansulatuskanava	
Vatsan seinä	0,0127
Ohutsuolen seinämä	0,0101
Paksusuolen seinämä	
Paksusuolen alkuosan seinämä	0,0125
Paksusuolen loppuosan seinämä	0,0101
Sydämen seinämä	0,0178
Munuaiset	0,124
Maksa	0,0388
Keuhkot	0,0121
Lihakset	0,00714
Haima	0,0183
Punainen luuydin	0,00851
Iho	0,0054
Perna	0,0283
Kivekset	0,00638
Kateenkorva	0,00769
Kilpirauhanen	0,00687
Virtsarakon seinämä	0,00712
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,0121

Aikuisen 70 kg painavan henkilön saama efektiivinen annos on noin 4,4 mSv, kun annetaan suurin suositeltu aktiivisuus, joka on 360 MBq.

Kun annettava aktiivisuus on 360 MBq, tyypilliset kriittisten elinten (munuaiset, maksa ja perna) saamat säteilyannokset ovat 44,6 mGy, 14 mGy ja 10,2 mGy vastaavassa järjestyksessä.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmistusmenetelmä

Tämä käyttövalmis lääkevalmiste voidaan laimentaa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioliuoksena.

Tarvittava määrä konsentraattia vedetään ruiskuun aseptisissä olosuhteissa. Injektiopulloa ei saa avata. Kun tulppa on desinfioitu, liuos on vedettävä tulpan kautta kerta-annosruiskulla, jossa on sopiva suojus, ja kertakäyttöisellä steriilillä neulalla, tai käyttäen hyväksyttyä automaattista ja hyväksyttyä applikaatiojärjestelmää.

Jos injektiopullo on rikki tai auennut, lääkevalmistetta ei saa käyttää.

Tätä lääkevalmistetta tulee käyttää vain, kun injektion tilavuus on yli 0,2 ml. Jos injektion tilavuus on 0,2–1 ml, vain sopivan kokoisia ruiskuja (1 ml) saa käyttää.

Laadunvalvonta

Pakkaus on tarkistettava ennen käyttöä ja liuoksen aktiivisuus on mitattava aktiivisuusmittarilla.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta <http://www.ema.europa.eu>