

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pylclari 1 000 MBq/ml soluție injectabilă

Pylclari 1 500 MBq/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pylclari 1 000 MBq/ml soluție injectabilă

Fiecare ml de soluție conține 1 000 MBq de piflufolastat (^{18}F), la data și ora calibrării.

Activitatea totală per flacon variază între 500 MBq și 10 000 MBq, la data și ora calibrării.

Pylclari 1 500 MBq/ml soluție injectabilă

Fiecare ml de soluție conține 1 500 MBq de piflufolastat (^{18}F), la data și ora calibrării.

Activitatea totală pe flacon variază între 750 MBq și 15 000 MBq, la data și ora calibrării.

Fluorul (^{18}F) se dezintegrează în oxigen stabil (^{18}O), cu un timp de înjumătățire de 110 minute, prin emiterea unei radiații pozitronice de energie maximă de 634 keV, urmată de radiații de anihilare fonică de 511 keV.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține maximum 3,5 mg de sodiu și 90 mg de etanol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră, cu un pH cuprins între 4,5 și 7,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

Pylclari este indicat pentru detectarea leziunilor pozitive la antigenul membranelor specific prostatic (PSMA) prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET) la adulții cu cancer de prostată (PCa) în următoarele contexte clinice:

- Stadializarea primară a pacienților cu PCa cu risc crescut, înainte de terapia curativă inițială,

- Pentru localizarea recidivei PCa la pacienții cu suspiciune de recidivă bazată pe creșterea concentrației serice a antigenului prostatic specific (PSA), după tratamentul primar cu scop curativ.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament este destinat utilizării numai în unități de medicină nucleară desemnate și trebuie manipulat numai de către personalul autorizat.

Doze

Activitatea medie recomandată a (¹⁸F) piflufolastatului este de 4 MBq/kg de greutate corporală și poate varia între 3 și 5 MBq/kg de greutate corporală, în funcție de echipamentul PET și de modul de achiziție utilizat. Activitatea minimă nu trebuie să fie mai mică de 190 MBq, iar activitatea maximă nu trebuie să depășească 360 MBq.

Insuficiență renală/Insuficiență hepatică

Piflufolostat (¹⁸F) a fost studiat numai la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Este necesară o analiză atentă a activității care urmează să fie administrată, deoarece este posibilă o expunere crescută la radiații la pacienții cu insuficiență renală severă.

Piflufolostat (¹⁸F) nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a piflufolastatului (¹⁸F) la populația pediatrică.

Mod de administrare

Se administrează printr-o singură injecție intravenoasă.

Pylclari este disponibil în flacon multidoză. Volumul minim este de 0,5 ml de soluție per flacon. Volumul soluției care urmează să fie administrată poate varia de la 0,2 ml la 10 ml.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni înainte de administrare, vezi pct. 6.6

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

Înregistrarea imaginii

Se recomandă ca pacientul să fie așezat în decubit dorsal, cu brațele deasupra capului. Se efectuează o tomografie computerizată cu doză redusă, fără contrast îmbunătățit, de la vertexul craniului până la jumătatea coapsei, pentru corectarea atenuării și corelarea anatomică. Înregistrarea PET se realizează de la jumătatea coapsei până la vertexul craniului, începând la 90 până la 120 de minute după injectarea traserului. Aceasta trebuie să includă membrele inferioare dacă există o boală cunoscută sau suspectată. Durata de preluare a imaginilor este cuprinsă între 12 și 40 de minute, în funcție de tipul de camere PET, de numărul de poziții a patului (de obicei, 6-8) și de timpul de preluare pentru fiecare poziție a patului (de obicei, între 2 și 5 minute). În cazul în care achiziția de imagini duce la constatări imprecise și cu condiția să rămână o activitate suficientă pentru statistici de numărare adecvate, se pot efectua și achiziții târzii, reducând astfel activitatea de fond.

Pentru pregătirea pacientului, consultați secțiunea 4.4.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Potențial pentru reacții de hipersensibilitate sau anafilactice

Dacă apar reacții de hipersensibilitate sau anafilactice, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament intravenos, dacă este necesar. Pentru a permite o acțiune imediată în situații de urgență, medicamentele și echipamentele necesare, cum ar fi tubul endotraheal și ventilatorul, trebuie să fie disponibile imediat.

Justificarea individuală a beneficiilor/riscurilor

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie să fie justificată de beneficiile posibile. Pentru a obține informațiile necesare pentru diagnosticare, în orice caz, activitatea administrată trebuie, să fie cât mai mică posibil.

Insuficiență renală

Este necesară o analiză atentă a raportului beneficiu-risc la acești pacienți, deoarece este posibilă o expunere crescută la radiații.

Copii și adolescenți

Pentru informații privind utilizarea la populația de copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

Pregătirea pacientului

Pacientul trebuie să fie bine hidratat înainte de începerea examinării și trebuie îndemnat să urineze înainte de examinare pentru a reduce activitatea la nivelul vezicii urinare și cât mai des posibil în primele ore după examinare pentru a reduce radiațiile.

Pentru a îmbunătăți interpretarea PET/CT cu piflufolostat (^{18}F), se poate administra un diuretic care se așteaptă să acționeze în perioada de timp de captare, deoarece determină depuneri mai puțin active în uretere și în vezica urinară.

După procedură

Contactul apropiat cu sugarii și femeile gravide trebuie restricționat în primele 12 ore de la injecție.

Interpretarea imaginilor cu piflufolostat (^{18}F)

Metoda recomandată pentru interpretarea imaginilor PET cu piflufolostat (^{18}F) PET/CT este interpretarea vizuală.

Leziunile trebuie considerate suspecte dacă absorbția este mai mare decât absorbția fiziologică în țesutul respectiv sau mai mare decât fondul adiacent dacă nu se așteaptă o absorbție fiziologică.

Piflufolostatul (^{18}F) se acumulează în țesuturile normale în care densitatea PSMA este mare, inclusiv în glandele lacrimale, glandele salivare, ficat, splină și rinichi. Organele normale prezintă o variabilitate semnificativă în captarea piflufolostatului (^{18}F); totuși, impactul încărcăturii tumorale asupra captării normale este minim și este puțin probabil să fie semnificativ din punct de vedere clinic. Expresia PSMA poate fi regăsită predominant în cancerul de prostată, dar poate fi observată și în alte neoplazii (de exemplu, carcinom cu celule renale, hepatocarcinom, cancer de sân, cancer pulmonar și alte tumori maligne) sau în afecțiuni non-maligne (de exemplu, hemangiom, sinovită, deoarece acestea pot fi asemănătoare cu ganglionii limfatici, boală osoasă benignă (boala Paget), sarcoidoză pulmonară/granulomatoză).

Imaginile trebuie interpretate numai de către persoane instruite în interpretarea imaginilor PET cu piflufolostat (^{18}F).

Se recomandă o corelație clinică, care poate include evaluarea histopatologică a locului suspectat de cancer de prostată. O imagine negativă nu exclude prezența cancerului de prostată, iar o imagine pozitivă nu confirmă prezența cancerului de prostată.

Piflufolostatul (^{18}F) nu a fost studiat pentru detectarea metastazelor la distanță în stadializarea primară.

Performanța piflufolostatului (^{18}F) pentru imagistică la pacienți cu dovezi biochimice de recidivă a cancerului de prostată pare să fie influențată de concentrațiile serice ale PSA (vezi secțiunea 5.1). Performanța piflufolostatului (^{18}F) pentru imagistică la nivelul ganglionilor limfatici pelvieni metastazați anterior terapiei inițiale definitive pare să fie influențată de factori de risc, precum scorul Gleason.

Metastazele la nivelul ganglionilor limfatici mici, sub rezoluția spațială a PET (= 5 mm) pot fi ratate în caz de PET/CT cu piflufolostat (^{18}F).

Până în prezent, nu există date privind rezultatele care să susțină abordarea terapeutică ulterioară a pacienților pe baza PSMA-PET în stadializarea primară. Prin urmare, tratamentul nu trebuie modificat doar pe baza rezultatelor PET/CT cu piflufolostat (^{18}F).

Atenționări specifice

Acest medicament conține sodiu până la 3,5 mg/ml, echivalent cu 0,2 % din doza zilnică maximă de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Acest medicament conține alcool (etanol) până la 900 mg per fiecare administrare, ceea ce echivalează cu 90 mg per ml. Cantitatea din 10 ml de acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 23 ml de bere sau 11 ml de vin.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea niciun efect vizibil.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Terapia de deprivare androgenică (ADT) și alte terapii care vizează calea androgenică, cum ar fi antagoniștii receptorilor androgenici, pot duce la modificări ale absorbției de piflufolostat (^{18}F) în cancerul de prostată. Nu a fost stabilit efectul acestor terapii asupra performanței piflufolostatului (^{18}F) PET.

Tratamentul cronic cu diuretice nu pare să aibă nicio interferență cu piflufolostat (^{18}F) pentru interpretarea imaginilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Piflufolostat (^{18}F) nu este destinat utilizării la femei.

Alăptarea

Piflufolostat (^{18}F) nu este destinat utilizării la femei.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pylclari nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță se bazează pe datele obținute în urma administrării la 797 de pacienți în trei studii clinice și din raportările spontane. În studiile clinice, la fiecare pacient s-a efectuat o singură administrare, cu o activitate mediană administrată de 330 MBq.

Reacțiile adverse au fost raportate în timpul dezvoltării clinice și sunt enumerate mai jos clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe, conform MedDRA.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse observate cu piflufolostat (^{18}F)

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Deshidratare	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Dezorientare	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Sincopă	Cu frecvență necunoscută *
	Disgeuzie	Frecvente
	Cefalee	
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Hiperestezie	
	Migrenă	
Tulburări oculare	Defect de câmp vizual	Mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Cu frecvență necunoscută *
	Vărsături	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Xerodermie	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mai puțin frecvente
	Slăbiciune musculară	
	Durere la nivelul extremităților	

Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Mai puțin frecvente
	Disconfort toracic	Mai puțin frecvente
	Erupție la nivelul locului de administrare	
	Senzație anormală	
	Durere la nivelul locului de administrare	

*Reacții adverse derivate din raportările spontane, cu o frecvență necunoscută.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate un total de 108 reacții adverse apărute în urma tratamentului (TEAE) la 69 (8,6%) de pacienți, cele mai frecvente fiind cefaleea (1,4%), disgeuzia (1,0%) și oboseala (0,5%). Au fost raportate trei reacții adverse grave legate de medicament (hipersensibilitate, cefalee și parestezii), toate înregistrate la un singur pacient și numai hipersensibilitatea a fost evaluată ca fiind legată de medicament la acest pacient care avea un istoric semnificativ de reacții alergice. Toate cele trei evenimente adverse grave legate de medicamente au fost rezolvate.

Expunerea la radiații ionizante este asociată cu inducerea cancerului și cu potențial de dezvoltare a unor malformații congenitale.

Deoarece doza efectivă este de 4,4 mSv, atunci când activitatea maximă recomandată de 360 MBq este administrată la un pacient cu o greutate de 70 kg, se așteaptă ca aceste reacții adverse să apară cu o probabilitate scăzută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Cantitatea maximă de piflufolastat (¹⁸F) care poate fi administrată injectabil în siguranță la om nu a fost determinată.

În cazul administrării unui supradoze de radiații, doza absorbită de pacient trebuie redusă, dacă este posibil, prin creșterea eliminării radionuclidului din organism prin diureză forțată și evacuare frecventă a vezicii urinare. Poate fi utilă estimarea dozei administrate efectiv.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse radiofarmaceutice de diagnostic, alte produse radiofarmaceutice de diagnostic pentru detectarea tumorilor, cod ATC: V09IX16.

Mecanism de acțiune

Antigenul membranar specific prostatic (PSMA) este o glicoproteină trans-membranară exprimată în primul rând în epiteliul prostatic uman normal, la niveluri scăzute, dar poate fi supraexprimată în mod semnificativ în țesuturile maligne, în special în celulele prostatice canceroase, inclusiv în boala metastazată. Fluorul (^{18}F) este un radionuclid emițător de β^+ care permite tomografia prin emisie de pozitroni. Piflufolostat (^{18}F) este un inhibitor PSMA cu moleculă mică de a doua generație, marcat cu fluor-18. Pe baza intensității semnalelor, imaginile PET obținute folosind piflufolostat (^{18}F) indică prezența țesuturilor care exprimă PSMA.

Efecte farmacodinamice

La concentrațiile chimice utilizate pentru examinările de diagnosticare, acest medicament nu pare să aibă nicio activitate farmacodinamică.

Eficacitate clinică

Siguranța și eficacitatea piflufolostatului (^{18}F) au fost evaluate în cadrul a trei studii clinice multicentrice prospective, deschise, multicentrice, la bărbați cu cancer de prostată: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) și PYTHON (număr EudraCT 2020-000121-37).

Cohorta OSPREY A a înrolat un număr de 268 de bărbați cu cancer de prostată cu risc crescut, dovedit prin biopsie, care au fost considerați candidați pentru prostatectomie radicală și disecție a ganglionilor limfatici pelvieni. Fiecărui pacient i s-a efectuat o singură PET/CT cu piflufolostat (^{18}F) PET/CT de la jumătatea coapsei până la vertexul craniului. Trei cititori centrali independenți, orbi la toate informațiile clinice, au interpretat fiecare scanare PET pentru a detecta prezența unei capturi anormale în ganglionii limfatici pelvieni în mai multe subregiuni, inclusiv în ganglionii limfatici iliaci comuni. Criteriile co-principale au fost specificitatea și sensibilitatea PET/CT cu piflufolostat (^{18}F) față de histopatologie la nivelul ganglionilor limfatici pelvieni. Criteriile secundare de evaluare au fost valoarea predictivă pozitivă (PPV) și valoarea predictivă negativă (NPV) a PET/CT cu piflufolostat (^{18}F) pentru a determina prezența sau, respectiv, absența cancerului de prostată la nivelul prostatei și ganglionilor limfatici în cohorta A.

Un total de 252 de pacienți (94%) au fost supuși prostatectomiei și disecției ganglionilor limfatici pelvieni și au avut suficiente date histopatologice pentru evaluarea ganglionilor limfatici pelvieni. Specimenele chirurgicale au fost separate în trei regiuni: hemipelvis stâng, hemipelvis drept și altele. Pentru fiecare pacient, rezultatele PET/CT cu piflufolostat (^{18}F) și rezultatele histopatologice obținute din ganglionii limfatici pelvieni disecați au fost comparate în funcție de regiunea chirurgicală. Rezultatele PET/CT în locații care nu au fost disecate au fost excluse din analiză. Pentru cei 252 de pacienți evaluabili, vârsta medie a fost de 64 de ani (intervalul 46-84 de ani). Mediana PSA-ului seric a fost de 9,3 ng/ml. Scorul Gleason total a fost de 7 pentru 19%, 8 pentru 46% și 9 pentru 34% dintre pacienți, restul pacienților având scoruri Gleason de 6 sau 10.

Pragurile predefinite pentru criteriile co-principale au fost de 40% pentru sensibilitate și de 80% pentru specificitate. Sensibilitatea nu a atins o semnificație statistică pentru cel puțin 2 dintre cei 3 evaluatori de imagistică independenți, prin urmare, a fost considerat un studiu eşuat.

Tabelul 2 prezintă performanța PET/CT cu piflufolostat (^{18}F) în funcție de cititor, utilizând histopatologia ganglionilor limfatici pelvieni ca standard de adevăr, la nivel de pacient cu potrivire de regiuni (o regiune cu adevărat pozitivă definește un pacient cu adevărat pozitiv). Aproximativ 24% dintre pacienții evaluabili au avut metastaze la nivelul ganglionilor limfatici pelvieni, pe baza histopatologiei (interval de încredere de 95%: 19%, 29%).

Tabelul 2: Evaluarea performanței piflufolastatului (¹⁸F) PET/CT pentru detectarea metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici pelvieni în cohorta OSPREY A (n=252), utilizând analiza la nivel de pacient și analiză de potrivire regională.

	Cititor 1	Cititor 2	Cititor 3
Pozitiv real	23	17	23
Pozitiv fals	7	4	9
Negativ fals	36	43	37
Negativ real	186	188	183
Sensibilitate, % (ÎI 95%)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Specificitate, % (ÎI 95%)	96 (94;99)	98 (95;99)	95 (92;98)
VPP, % (ÎI 95%)	77 (62;92)	81 (59;93)	72 (56;87)
VPN, % (ÎI 95%)	84 (79;89)	81 (76;86)	83 (78;88)

Abrevieri: ÎI = interval de încredere, VPP = valoare predictivă pozitivă, VPN = valoare predictivă negativă

Pentru stadializarea primară (OSPREY Cohorta A), s-a obținut un nivel crescut de concordanță a cititorilor pentru metastazele la nivelul ganglionilor limfatici pelvieni (92,5%), cu o statistică kappa Fleiss de 0,78 (ÎI 95%: 0,71; 0,85).

În analizele exploratorii, au existat tendințe numerice către mai multe rezultate pozitive adevărate în rândul pacienților cu un scor Gleason total de 8 sau mai mare și în rândul pacienților cu un stadiu tumoral T2c sau mai avansat, comparativ cu pacienții cu un scor Gleason sau un stadiu tumoral mai redus.

A fost efectuată ca studiu post-hoc o comparație între performanța diagnostică a PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) cu imagistica convențională inițială (CI) la pacienții cu cancer de prostată cu risc crescut proveniți din Cohorta A a studiului Osprey. PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) a demonstrat un PPV de 3 ori mai mare decât imagistica convențională (mediană 86,7% față de 28,3%), în pofida sensibilității similare (mediană 40,3% pentru PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) și de 42,6% pentru imagistica convențională). Specificitatea medie a PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) a fost de 97,9% și respectiv de 65,1% din punct de vedere al ÎI, iar VPN medie a fost de 83,2% comparativ cu 78,8%.

CONDOR a înrolat 208 pacienți cu dovezi biochimice de cancer de prostată recurent după tratamentul inițial (prostatectomie radicală la 85% dintre pacienți). Mediana PSA-ului seric a fost de 0,82 ng/ml. Toți pacienții înrolați au avut o evaluare imagistică convențională negativă sau echivocă pentru cancerul de prostată (pentru majoritatea pacienților, CT sau RMN) în decurs de 60 de zile înainte de a li se administra ¹⁸F-piflufolastat. La toți pacienții s-a efectuat o singură PET/CT de la jumătatea coapsei până la vertexul cranian, cu imagistică opțională a extremităților inferioare. Trei cititori centrali independenți, orbi la toate informațiile clinice, au evaluat fiecare scanare PET/CT pentru prezența și localizarea leziunilor pozitive. Locația fiecărei leziuni a fost clasificată în 5 regiuni (prostată/pat prostatic, ganglioni limfatici pelvieni, alți ganglioni limfatici, țesut moale, os). Criteriul principal de evaluare a fost rata de localizare corectă (RLC) la nivel de pacient, definită ca fiind procentul de pacienți pentru care a existat o corespondență unu la unu între localizarea a cel puțin unei leziuni identificate prin imagistica PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) și standardul de adevăr compozit. Dacă limita inferioară a ÎI de 95% a fost > 0,2 (RLC de 20%) pentru cel puțin 2 din cei 3 evaluatori de imagistică independenți, atunci analiza finală principală a fost considerată un succes. Criteriul secundar de evaluare a fost impactul asupra abordării terapeutice a pacientului (IATP) definit ca fiind procentul de pacienți cu o schimbare în planurile de tratament preconizate pentru cancerul de prostată din cauza rezultatului PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F), măsurat prin compararea chestionarelor de abordării terapeutice preconizate completate înainte și după rezultatele imagistice PET/CT cu piflufolastat(¹⁸F).

În funcție de cititor, un total de 123 până la 137 de pacienți (59% până la 66%) au avut cel puțin o leziune care a fost identificată ca fiind pozitivă la PET cu piflufolastat (¹⁸F) (Tabelul 3). Regiunea cel

mai frecvent observată ca având un rezultat pozitiv la PET a fost cea a ganglionilor limfatici pelvieni (40% până la 42% din toate regiunile pozitive la PET), iar cea mai puțin frecventă a fost cea a țesuturilor moi (6% până la 7%).

În funcție de cititor, 99 până la 104 pacienți cu o regiune pozitivă la PET cu piflufolastat (¹⁸F) PET au avut informații standard de referință compozite, care au constat în histopatologie, imagistică (CT, RMN, ecografie, PET cu fluciclovină (¹⁸F), PET cu colină sau scanare osoasă) obținute în decurs de 60 de zile de la scanarea PET/CT sau răspunsul concentrației serice a PSA la radioterapia țintită. Tabelul 3 prezintă rezultatele de performanță la nivel de pacient ale PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) în funcție de cititor, inclusiv valoarea predictivă pozitivă adaptată la localizare, cunoscută și sub numele de rata de localizare corectă (RLC). Un pacient a fost considerat pozitiv real dacă a avut cel puțin o localizare corespunzătoare pozitivă, atât la PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F), cât și la standardul de referință compozit.

Tabelul 3. Performanța PET/CT cu piflufolastat(¹⁸F) la nivel de pacient în CONDOR (n=208)

	Cititor 1	Cititor 2	Cititor 3
PET-negativ	71	84	85
PET-pozitiv	137	124	123
Pozitiv real	89	87	84
Pozitiv fals	15	13	15
Nu este evaluabil (PET-pozitiv fără standard de referință)	33	24	24
RLC % (Î 95%)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Abrevieri: RLC = valoare predictivă pozitivă în funcție de localizare, Î = interval de încredere

Tabelul 4 prezintă rezultatele PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) la nivel de pacient de la citirea majoritară stratificată în funcție de concentrația serică a PSA. Procentul de pozitivitate PET a fost calculat ca proporția de pacienți cu PET/CT pozitiv din totalul pacienților examinați. Probabilitatea ca un pacient să aibă cel puțin o leziune pozitivă la PET cu piflufolastat (¹⁸F) PET a fost mai mare, în general, în cazul concentrațiilor serice ale PSA crescute.

Tabelul 4: Piflufolastat (¹⁸F) la nivel de pacient Rezultatele PET și procentajul de pozitivitate PET* stratificate în funcție de concentrațiile serice ale PSA în studiul CONDOR, utilizând rezultatul majoritar între trei cititori (n=199)**

PSA (ng/ml)	Pacienți cu rezultat PET pozitiv				Pacienți cu rezultat PET negativ	Procentul de pozitivitate PET (Î 95%) *
	Total	RP	FP	Nu este evaluabil (fără standard de referință)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥0,5 și <1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥1 și <2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Total	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Procentul de pozitivitate PET = pacienți cu rezultat PET pozitiv/total pacienți examinați. Pacienții cu rezultat PET pozitiv includ pacienții cu rezultate pozitive reale și pozitive false, precum și pe cei care nu au avut informații despre standardul de referință.

** Șase pacienți au fost excluși din acest tabel din cauza lipsei valorii determinate a concentrației serice a PSA la momentul inițial, iar trei pacienți au fost excluși din acest tabel din cauza lipsei unui rezultat majoritar între cei trei cititori.

Abrevieri: RP = pozitiv real, FP = fals pozitiv, Î = interval de încredere

Pentru cei 207 pacienți cu chestionare de abordare terapeutică completate de către medicii curanți înainte și după imagistica PSMA, 64% (131/207) dintre pacienți au avut o schimbare a abordării terapeutice preconizate după PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F). Dintre pacienții cu planuri clinice schimbate, 79% (103/131) au fost determinate de rezultate pozitive ale PSMA PET/CT, iar 21% (28/131) au fost determinate de rezultate negative la scanări. Cele mai frecvente schimbări au fost de la terapia locală de salvare la terapia sistemică (58 de pacienți), de la observație la inițierea oricărui tip de terapie (49 de pacienți), de la terapia sistemică non-curativă la terapia locală de salvare (43 de pacienți) și de la tratamentul planificat la observație (fără tratament) (9 pacienți).

PYTHON a fost un studiu randomizat, deschis, cu două tratamente încrucișate. Au fost înrolați 217 pacienți de sex masculin, cu prima recidivă biochimică a cancerului de prostată, care au fost supuși unei terapii definitive (prostatectomie radicală (PR) ± disecție extinsă a ganglionilor limfatici (DeGL) la 73,2% dintre pacienți, EBRT sau brahiterapie la 26,8% dintre pacienți). Criteriul principal de evaluare a fost rata de detecție (RD) definită ca număr de pacienți definiți ca fiind pozitivi la nivel de pacient de către cititorii independenți din numărul total de pacienți evaluați (pentru PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) și PET/CT cu fluorocolină (¹⁸F)). A fost predefinită o diferență semnificativă a ratei de detecție de 12% în favoarea piflufolastatului (¹⁸F), față de fluorocolină (¹⁸F). Criteriile secundare au fost sensibilitatea (raportul dintre numărul de pacienți definiți ca fiind pozitivi pentru o anumită regiune de către cititorii independenți și numărul total de pacienți evaluați ca fiind pozitivi pentru o anumită regiune de către tabela de adevăr), concordanța (raportul dintre numărul de regiuni definite ca fiind pozitive atât la PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F), cât și la PET/CT cu fluorocolină (¹⁸F) + numărul de regiuni definite ca fiind negative atât la PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F), cât și la PET/CT cu fluorocolină (¹⁸F) și numărul total de regiuni evaluate) și impactul asupra abordării terapeutice a pacienților.

La două sute unu pacienți s-a efectuat PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) și PET/CT cu fluorocolină (¹⁸F) de la jumătatea coapsei până la vertexul craniului, într-o ordine randomizată. Trei cititori centrali independenți, orbi la toate informațiile clinice, au evaluat fiecare PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) și cu fluorocolină (¹⁸F) pentru prezența și localizarea leziunilor pozitive. Localizarea fiecărei leziuni a fost clasificată în 5 regiuni (prostată/pat prostatic, ganglioni limfatici pelvieni, alți ganglioni limfatici, os, țesut moale). Recurența a fost detectată de către experții cititorilor orbi la 119 (60,4%) și 82 (41,0%) dintre pacienții la care s-a efectuat PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) și, respectiv, cu fluorocolină (¹⁸F). Detaliile privind interpretarea generală a cititorului, independent de concentrația serică a PSA sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rata de detecție per pacient prin PET/CT în funcție de concentrația serică a PSA în studiul PYTHON (N=201)

Concentrația serică a PSA (ng/ml) la prima administrare	piflufolastat (¹⁸ F)	fluorocolină (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%)

Sensibilitatea per pacient a fost evaluată pentru 37 de pacienți cu un standard de adevăr și este raportată în Tabelul 6. Sensibilitatea per pacient la piflufolastat (¹⁸F) a fost semnificativ mai mare decât cea la fluorocolină (¹⁸F) (p<0,0001).

Tabelul 6: Sensibilitatea per pacient (n=37)

PET/CT	piflufolastat (¹⁸ F)	fluorocolină (¹⁸ F)
Sensibilitate (ÎI 95%)	58,3% (ÎI 95% 51,5; 64,9)	40,6% (ÎI 95% 34,1; 47,5)

Rata de concordanță între PET/CT cu piflufolastat (¹⁸F) și PET/CT cu fluorocolină (¹⁸F) conform cititorilor centrali orbi, per regiune, a fost remarcabil de crescută pentru toate regiunile de interes, și

anume pat prostatic: 87,3% (81,9; 91,3), ganglioni limfatici pelvieni: 73,9% (67,3; 79,5), ganglioni limfatici extrapelvieni: 86,5% (81,0; 90,6), oase: 86,9% (81,5; 91,0) și alte organe: 92,0% (87,3; 95,1).

În ceea ce privește localizarea recidivei, cititorii centrali au obținut un acord de 84,2% cu o statistică kappa Fleiss de 0,58 (Î 95%: 0,47; 0,70) pentru toate imaginile de biopsie din cohorta B OSPREY. În CONDOR, cititorii centrali au prezentat un acord de 76% în interpretarea scanărilor PET/CT cu piflufolostat (^{18}F) pozitive sau negative, cu o statistică kappa Fleiss de 0,65 (Î 95%: 0,58; 0,73), în timp ce concordanța dintre fiecare cititor central și cititor local a variat între 83% și 84%. În PYTHON, procentul de concordanță între cititori a fost de 67,8%, iar coeficientul kappa Fleiss corespunzător a fost de 0,55 (Î 95%: 0,47; 0,63).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pylclari la toate subgrupele de copii și adolescenți în diagnosticul cancerului de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Concentrațiile sanguine scad într-un mod bifazic. Timpul de înjumătățire prin distribuție este de $0,17 \pm 0,04$ ore, iar timpul de înjumătățire prin eliminare este de $3,47 \pm 0,49$ ore.

Absorbția în organe

Acumularea fiziologică a piflufolostatului (^{18}F) se observă în rinichi (16,5% din activitatea administrată), ficat (9,3%) și plămâni (2,9%), în decurs de 60 de minute de la administrarea intravenoasă. După 60 de minute cea mai mare parte din restul de 70% de activitate este concordantă cu restul regiunii de fond a organismului.

Eliminare

Singura componentă radioactivă detectată în probele de plasmă prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) în decurs de până la 173 de minute după injectare a fost piflufolostat (^{18}F) nemodificat.

Eliminarea se face prin excreție urinară. În primele 8 ore după injectare, aproximativ 50% din radioactivitatea administrată este excretată în urină.

Timp de înjumătățire

Timpul de înjumătățire biologică și eficientă a piflufolostatului (^{18}F) este de $3,47 \pm 0,49$ ore și, respectiv, de aproximativ 70 de minute.

Insuficiență renală/hepatică

Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost caracterizată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu extins de toxicitate după administrarea de doză unică a fost efectuat la șobolani cu medicamentul neradioactiv. Nu au fost observate reacții adverse la niciunul dintre animale, iar la cea mai mare doză testată, de 0,5 mg/kg, nu s-a înregistrat niciun deces. Această doză este de peste 875 de ori mai mare decât doza clinică maximă de 40 $\mu\text{g}/\text{pacient}$ (sau 0,5714 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pentru o greutate

corporală de referință de 70 kg); pe baza suprafeței corporale, această doză este de aproximativ 142 de ori mai mare, sugerând o marjă de siguranță adecvată.

Nu au fost efectuate alte studii.

Acest medicament nu este destinat administrării regulate sau continue. La concentrațiile de substanțe chimice și activitățile utilizate pentru examenele de diagnosticare, nu par a fi necesare studii suplimentare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol

Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

Ascorbat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 12.

6.3 Perioada de valabilitate

10 ore de la calibrării.

Data și ora de expirare sunt indicate pe etichete.

După prima extragere, acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După diluare, a se păstra timp de până la 4 ore, fără a depăși timpul de expirare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după prima extragere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să fie în conformitate cu reglementările naționale privind materialele radioactive.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă, tip I, de 15 ml, închis cu un dop de clorobutil și un sigiliu de aluminiu.

Mărimea ambalajului: un flacon multidoză conține 0,5 ml până la 10 ml de soluție, corespunzând la:

- 500 până la 10 000 MBq la momentul calibrării Pylclari 1 000 MBq/ml
- 750 până la 15 000 MBq la momentul calibrării Pylclari 1 500 MBq/ml

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Atenționare generală

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie să fie recepționate, utilizate și administrate numai de către persoane autorizate, în medii clinice desemnate. Recepționarea, păstrarea, utilizarea, transferul și

eliminarea acestora sunt supuse reglementărilor și/sau licențelor corespunzătoare ale autorităților oficiale competente.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie să fie pregătite într-un mod care să satisfacă atât cerințele de securitate radiologică, cât și cele de calitate farmaceutică. Trebuie luate măsuri de precauție aseptice corespunzătoare.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament se administrează prin intermediul unui cateter intravenos flexibil. Administrarea trebuie să fie strict intravenoasă, pentru a evita iradierea ca urmare a extravazării locale, precum și artefactele imagistice.

Administrarea bolusului va fi urmată de o clătire cu 5-10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a asigura administrarea completă a dozei.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

Dacă, în orice moment al preparării acestui medicament, integritatea flaconului este compromisă, acesta nu trebuie utilizat.

Procedurile de administrare trebuie să se desfășoare astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare a medicamentului și de iradiere a operatorilor. Este obligatorie o ecranare adecvată.

Administrarea de medicamente radiofarmaceutice implică riscuri pentru alte persoane, din cauza radiațiilor externe sau a contaminării prin vărsare de urină, vărsături etc. Prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție privind protecția împotriva radiațiilor, în conformitate cu reglementările naționale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CURIUM PET FRANCE

3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne

63 360 Saint-Beuzire - Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

18 iulie 2024

11. DOZIMETRIE

Datele enumerate mai jos provin din studii clinice sponsorizate.

Ipoteze:

Fluorul (^{18}F) se dezintegrează în oxigen stabil (^{18}O) cu un timp de înjumătățire de 110 minute, prin emiterea unei radiații pozitronice de energie maximă de 634 keV, urmată de radiații de anihilare fonică de 511 keV.

Piflufolastat (^{18}F) prezintă un comportament bi-exponențial în sânge, cu un timp de înjumătățire prin distribuție de $0,17 \pm 0,044$ ore și un timp de înjumătățire prin eliminare de $3,47 \pm 0,49$ ore. Se distribuie la nivelul rinichilor (16,5% din activitatea administrată), ficatului (9,3%) și plămânilor (2,9%), în 60 de minute de la administrarea intravenoasă.

Metodologie:

Activitatea integrată în timp în țesutul sursă a fost obținută din datele de imagistică longitudinală. Contururile sau volumele de interes (VOI) au fost desenate în mod obișnuit în jurul diferitelor organe care conțin activitate și care au fost identificate pe fiecare imagine la fiecare punct de timp. Valoarea S a fost obținută prin simularea Monte Carlo. Calculul dozelor absorbite a fost efectuat cu programul 3D-RD-S. Doza efectivă rezultată a fost calculată în conformitate cu ICRP 103.

ORGAN	DOZE ABSORBITE PE UNITATE DE ACTIVITATE ADMINISTRATĂ (mGy/MBq)
Glande suprarenale	0,0326
Suprafețe osoase	0,00662
Creier	0,00215
Sâni	0,00767
Perete vezică biliară	0,0255
Tract gastro-intestinal	
Perete stomac	0,0127
Perete intestin subțire	0,0101
Perete colon	
Perete colon superior	0,0125
Perete colon inferior	0,0101
Perete cord	0,0178
Rinichi	0,124
Ficat	0,0388
Plămâni	0,0121
Mușchi	0,00714
Pancreas	0,0183
Măduvă hematogenă	0,00851
Piele	0,0054
Splină	0,0283
Testicule	0,00638
Timus	0,00769
Tiroidă	0,00687
Perete vezică urinară	0,00712
Doză efectivă (mSv/MBq)	0,0121

Doza efectivă care rezultă din administrarea unei activități maxime recomandate de 360 MBq pentru un adult de 70 kg este de aproximativ 4,4 mSv.

Pentru o activitate administrată de 360 MBq, dozele tipice de radiații la nivelul organelor critice (rinichi, ficat și splină) sunt de 44,6 mGy, 14 mGy și, respectiv, 10,2 mGy.

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Metoda de preparare

Acest medicament este gata de utilizare și poate fi diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

Prelevările volumului corespunzător trebuie efectuate în condiții aseptice. Flaconul nu trebuie să fie deschis. După dezinfectarea dopului, soluția trebuie să fie extrasă prin intermediul dopului cu o seringă unidoză prevăzută cu un ecran de protecție adecvat și un ac steril de unică folosință sau cu un injector autorizat, automatizat și calibrat.

Dacă integritatea acestui flacon este compromisă, medicamentul nu trebuie utilizat.

Acest medicament trebuie utilizat numai atunci când volumul de injectare este mai mare de 0,2 ml. Dacă volumul de injectare este cuprins între 0,2 și 1 ml, trebuie utilizate numai seringi de dimensiuni corespunzătoare (1 ml).

Controlul calității

Ambalajul trebuie verificat înainte de utilizare, iar activitatea soluției trebuie măsurată cu ajutorul unui activimetru.

Soluția trebuie să fie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizată numai o soluție limpede, fără particule vizibile.

Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente
<http://www.ema.europa.eu>