▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PróstaLumin 20–4500 MBq/ml Solution for Injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of solution contains 20 – 4500 MBq of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 (PróstaLumin) at the date and time of calibration (activity reference time, ART).

One vial of 20 mL contains 0.2 to 20 mL solution, corresponding to 400 - 90000 MBq at the date and time of calibration (ART).

Fluorine-18 decays to stable Oxygen-18 with a half-life of 109,8 minutes by emitting a positron of maximum energy of 249,8 keV, followed by gamma radiation emission by positron / electron annihilation with an energy of 511 keV.

Excipient(s) with known effect:

Each mL contains up to 6 mg of sodium, 0,15 mg of potassium and 59,175 mg of ethanol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.
Clear, colorless or slightly yellow solution, with a pH between 4,5 and 8,5.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

This medicinal product is for diagnostic use only.

PróstaLumin is indicated for the detection of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive lesions with positron emission tomography (PET) in adults with prostate cancer (PCa) in the following clinical conditions:

- Primary staging of patients with high-risk PCa prior to primary curative therapy,
- Suspected PCa recurrence in patients with increasing levels of serum prostate-specific antigen (PSA) after primary curative therapy.
- Identification of patients with PSMA-positive progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) for whom PSMA-targeted therapy is indicated (see section 4.4).

4.2 Posology and method of administration

Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 should be administered by suitably qualified healthcare professionals. PET images should be interpreted by nuclear medicine specialists trained in PET.

Posology

Adults
The recommended dose for adults varies between 3 and 4 MBq/kg of body weight (i.e. 210-280 MBq for an adult weighing 70 kg), according to the type of camera used and the acquisition mode.
The maximum activity to be injected must not exceed 450 MBq.

The maximum volume of solution to be injected must not exceed 10 mL.

Renal impairment / Hepatic impairment
Use of PróstaLumin in patients with renal or hepatic impairment has not been studied.
Careful consideration of the activity to be administered is required since an increased radiation exposure is possible in these patients.

Elderly population
No dose adjustment is required.

Paediatric population
There is no relevant use of PróstaLumin in the paediatric population.

Method of administration
Intravenous use.

The activity of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 should be measured with a dose calibrator immediately prior to injection.

The injection of PróstaLumin must be intravenous. The recommended maximum volume of undiluted PróstaLumin to be injected is 10 mL.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 12.

The injection must be administered intravenously in order to prevent irradiation due to local extravasation, and to avoid imaging artefacts or misleading findings in the imaging.

For patient preparation, see section 4.4.

Image acquisition
Patients should be positioned supine with their arms raised above the head, if possible. Computed Tomography (CT) must be obtained to correct the attenuation and for the anatomical localization of the foci seen in PET. The PET examination should start 90 to 120 minutes after injection. *Image acquisition should begin mid-thigh and continue up to the top of the skull.*

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Individual benefit/risk justification
For each patient, the radiation exposure must be justifiable by the likely benefit. The activity administered should in every case be as low as reasonably achievable to obtain the required diagnostic information.

The diagnostic accuracy of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 could be affected by the patient's serum PSA concentration (see section 5.1, pharmacodynamic properties).

Experience with the use of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 PET for selecting patients for PSMA-based therapy is derived from patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor (AR) pathway inhibition and taxane-based chemotherapy, and from the selection of patients for treatment with lutetium (^{177}Lu) PSMA. The risk-benefit- ratio may not be generalisable to other types of PSMA-based therapy and patients with mCRPC with different prior treatments.

Renal impairment

In patients with reduced renal function, caution is required, as theoretically increased radiation exposure is possible. However, this possibility is reduced, since fluorine (^{18}F) PSMA-1007 has limited renal excretion.

Hepatic impairment
In patients with reduced liver function, caution is required, as increased radiation exposure is possible.

Paediatric population
For information on the use in the paediatric population, see section 4.2.

Interpretation of images
Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 images should be interpreted only by nuclear medicine physicians who are qualified and trained in the interpretation of PET images.

Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 PET images must be interpreted qualitatively and semi-quantitatively.

Suspicion of cancer intypical sites of prostate cancer recurrence is based on fluorine (^{18}F) PSMA-1007 uptake relative to background radiation combined with the corresponding information obtained from CT and/or MRIexaminations. The known physiological uptake of PSMA-targeting tracers should be taken into consideration.

Using fluorine (^{18}F) PSMA-1007, recurrence of prostate cancer has been reported to be detected in the prostate lodge, regional lymph nodes, remote lymph nodes, skeleton, soft tissue and visceral organs.

Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 uptake can be observed with other types of cancer, prostatitis and benign prostatic hyperplasia.

False positive results have also been reported in the literature due to active inflammatory processes in lymph nodes and benign bone diseases. Further verification should be considered, possibly including histopathological evaluation at sites suspected of recurrence, where deemed appropriate.

The use of contrast media is not required for the interpretation of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 PET/CT or PET/MRI images.

After the procedure
During the first 12 hours after the injection, close contact with infants and pregnant women should be restricted.

Specific warnings
This medicinal product contains up to 60 mg sodium per injection dose (10 mL), equivalent to 3% of the WHO recommended maximum daily dietary intake of 2 g sodium for an adult. This should be taken into consideration in patients on a low-sodium diet.

This medicinal product contains up to 1 mg of potassium per injection dose (10 mL), equivalent to less than 1 mmol (39 mg) per dose, i.e., essentially ‘potassium-free’.

This medicinal product contains 591,75 mg alcohol (ethanol) per injection dose (5.9 % w/v). This amount in 10 mL of this medicinal product is equivalent to <15 mL of beer or <6 mL of wine. This should be taken into consideration in patients with confirmed alcohol dependence.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms ofinteraction

No interaction studies have been performed.

A few studies that included patients who had undergone androgen-deprivation therapy did not report significantly different uptake values.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and breast-feeding
Not applicable. The use of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 is not indicated in women.

Fertility
Fertility studies have not been performed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

PróstaLumin has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

No adverse reactions have been observed with the use of this product.

Exposure to ionising radiation is associated with cancer induction and with a potential risk for hereditary abnormalities.
As the effective dose is 8,6 mSv when the maximum recommended activity of 450 MBq is administered, the risk of such adverse events is low.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via

Greece
National Organisation for Medicines
284 Mesogeion Ave., GR-15562
Holargos, Athens
Tel + 30 21 32040380/337
Website: http://www.eof.gr
http://www.kitrinikarta.gr

4.9 Overdose

In the event of administration of an excessive radiation dose of fluorine (^{18}F) PSMA-1007, the absorbed dose to the patient should be reduced, where feasible, by enhancing the elimination of the radiopharmaceutical from the body through induced diuresis and by increasing the frequency of bladder and bowel emptying. Calculation of the administered activity and the resulting effective dose might be helpful.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other diagnostic radiopharmaceuticals for tumour detection,
ATC code: V09IX17

Mechanism of action
Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 is a synthetic peptidomimetic PSMA-specific (prostate-specific membrane antigen) inhibitor that contains the pharmacophore Glu-NH-CO-NH-Lys. It binds with high affinity to the active site of the enzymatic domain of PSMA, which is overexpressed in most prostate cancer cells and is internalized after binding. Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 accumulates in prostate cancer cells as a result of internalization.

Pharmacodynamic effects

At the chemical concentrations used and at the activities recommended for diagnostic examinations, fluorine (^{18}F) PSMA-1007 appears to have no pharmacodynamic effect.

Clinical efficacy and safety

Primary staging

In the prospective study by Hermsen et al. (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(11): 3929-3937), 99 adult male patients (mean age 68.1 ± 6.6 years) with biopsy-proven prostate cancer (PCa) and intermediate (35/99) or high-risk (64/99) characteristics, for whom extended pelvic lymph node dissection (ePLND) was indicated, underwent PET/CT imaging with fluorine (^{18}F) PSMA-1007. The PET/CT scans were assessed by two independent readers and the histopathological findings from ePLND served as the reference standard. The sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive (NPV) values of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 PET/CT for the detection of lymph node metastases on a per-patient basis are summarized in Table 1. Lymph nodes that were not detected in PET/CT but were proven to be involved by prostate cancer (PCa) on histopathology had a mean diameter of 3.5 mm (95% CI 3.0-4.1 mm).

In the retrospective study by Sprute et al. (J Nucl Med. 2021; 62(2):208-213), 96 adult male patients (mean age 69.5) underwent PET/CT imaging with fluorine (^{18}F) PSMA-1007 for staging (87/96) or for evaluation of disease recurrence (9/96), followed by ePLND or salvage lymphadectomy. The PET/CT images and their correlation with the histopathological findings were assessed by each individual centre. In cases of discordance, a consensus read was performed by two nuclear medicine physicians at Heidelberg University Hospital. Subgroup analyses were conducted for different lymph node sizes (all sizes, lymph nodes > 3mm). The sensitivity, specificity, PPV and NPV of fluorine [^{18}F] PSMA-1007 PET/CT for the detection of lymph node metastases, on both a per-patient and per-lesion basis, are summarized in Table 1.

Table 1*: Diagnostic performance of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 PET/CT for the detection of lymph node metastases during primary staging in patients with biopsy proven prostate cancer.*

	Patient-based N=99 (Hermsen et al.)	Lesion-based N=1746 dissected lymph nodes (Sprute et al.)	Lesion-based (lymph nodes >3 mm) N=1746 dissected lymph nodes (Sprute et al.)	Patient-based N=96 (Sprute et al.)	Patient-based (lymph nodes >3mm) N=96 (Sprute et al.)
Sensitivity (95% CI)	53.3 % (34.4-71.7 %)	71.2 %	81.7 %	50.0 %	64.3 %
Specificity (95% CI)	89.9 % (80.2-95.8 %)	99.5 %	99.6 %	89.7 %	91.2 %
PPV (95% CI)	69.6 % (51.2-83.3 %)	91.3 %	92.4 %	66.7 %	75.0 %
NPV (95% CI)	81.6 % (75.0-86.8 %)	97.9 %	98.9 %	81.3 %	86.1 %

Suspected PCa recurrence

In the prospective , multi-center, , randomized, open-label, blinded assessment, , cross-over phase 3 study BIO-CT-001, conducted by the MAH between 2019 and 2021, positron emission tomography (PET) with fluorine (^{18}F) PSMA-1007 was compared to PET using fluorocholine (^{18}F) in 190 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after initial radical therapy. . Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 was administered as a single intravenous injection of 3-4 MBq/kg (corresponding to a 210-280 MBq for a 70 kg adult). Similarly, fluorocholine (^{18}F) was administered at an activity of 200-400 MBq. The median administered activity was 331.9 MBq for fluorine (^{18}F) PSMA-1007 and 331.6 MBq for

fluorocholine (^{18}F).

The primary objective was to demonstrate the superiority of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 over fluorocholine (^{18}F), in the detection rate of metastatic prostate cancer lesions (patient-based analysis). The Standard of Truth (SoT) was determined by independent expert urologists who reviewed patient follow-up data for a median of 6.3 months after the second PET examination.

The intent to treat (ITT) population was the primary population for the analysis of the efficacy endpoints. Independent expert urologists confirmed prostate cancer recurrence at the patient level (relevant to primary endpoint) in a total of 176 patients. The anatomic localization required for certain secondary analyses could be determined in 40 patients.

At the patient level, both blinded readers identified evidence of prostate cancer recurrence in more patients with fluorine (^{18}F) PSMA-1007 compared with FCH PET. With fluorine (^{18}F) PSMA-1007, the two blinded readers detected one or more sites of recurrence in 163 and 129 patients (87.6% and 69,4%), respectively, of whom 156 and 126 (88.6% and 71.6%) were concordant with the assessment of the independent experts ([SOT]). With fluorocholine (^{18}F), the blinded readers identified one or more sites of recurrence in 108 and 105 patients (58.1% and 56.5%), respectively, of whom 107 and 104 (60.8% and 59.1%) were concordant with the SOT. Using Generalized Estimating Equation (GEE) to account for correlation between observations, the overall correct detection rate was 0.8447 (84%) (95% CI 0.7967 - 0.8830) for fluorine (^{18}F) PSMA-1007 and 0.6877 (69%) (95% CI 0.6191 - 0.7489) with fluorocholine (^{18}F), yielding a difference in proportion of 0,157 (16%) ($p<0,0001$) and an odds ratio (OR) of 2.4702 (fluorine (18F) PSMA-1007 vs. fluorocholine (^{18}F) FCH ;95% CI 1.7908 - 3.4072, $p<0.0001$). Therefore, the study met its primary efficacy endpoint, as fluorine (^{18}F) PSMA-1007 PET/CT detected prostate cancer recurrence in statistically significant more patients compared with fluorocholine (^{18}F).

With regard to secondary endpoints, based on the interpretation of the PET images by the local investigators, the correct detection rate in the ITT population was 78.4% for fluorine (^{18}F) PSMA-1007 and 64.2% for fluorocholine (^{18}F). The OR (FPSMA/FCH) was 2.0729 ($p<0.0001$), confirming that fluorine (^{18}F) PSMA-1007 identified statistically significantly more patients with recurrent prostate cancer than fluorocholine (^{18}F), also according to the investigators., . Similar results were observed in the per-protocol (PP) population.

For the 40 patients in whom the independent expert urologists were able to determine the site of recurrence, a total of 77 regions with confirmed prostate cancer lesions were identified. The two most frequent locations, as assessed by the experts, were the pelvis (N=30) and the spine (N=13). More regions overall, and more patients with pelvic lesions, were detectable from the blinded readers with fluorine (^{18}F) PSMA-1007 than with fluorocholine (^{18}F). In the remaining regions due to a very small number of expert-confirmed lesions, , the difference between the study radiopharmaceuticals was less apparent or disappeared completely (not statistically significant / NS). Similar results were observed in the PP population.

With respect to sensitivity, fluorine (^{18}F) PSMA-1007 demonstrated significantly higher sensitivity than fluorocholine (^{18}F) for the detection of recurrent prostate cancer at the patient level, based on the assessments of the blinded readers. More specifically, fluorine (^{18}F) PSMA-1007 showed a sensitivity of 0.8464 whereas fluorocholine (^{18}F) showed a sensitivity of 0.6857 with an Odds Ratio (OR) of 2.5259 ($p<0.0001$). The per-protocol analysis and the analysis based on the investigator's assessment also demonstrated statistically significant higher sensitivity for fluorine (^{18}F) PSMA-1007 (ORs, 2.7877 and 2,1283 respectively) ($p<0.0001$) compared to fluorocholine (^{18}F). The same analysis at the level of distinct anatomical regions again favoured fluorine (^{18}F) PSMA-1007. That is, fluorine (^{18}F) PSMA-1007 showed higher sensitivity when using the blinded readers' assessment and the per-protocol analysis, although the difference was no longer statistically significant (OR 1,2589, p=0.1795). The difference was statistically significant in favour of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 when using the investigators' assessments (OR 1,4876, p=0,0135). However, the analysis at the anatomical region level should be interpreted with caution as it was limited in a small subpopulation (n=40) in which the independent expert urologists were able to determine the exact site of recurrence.

The positive predictive value was similar for fluorine (^{18}F) PSMA-1007 and for fluorocholine (^{18}F), with

GEE estimates of 0.6985 for fluorine (^{18}F) PSMA-1007 and 0.7348 for fluorocholine (^{18}F) (OR 0.8363, p=0.1215).
Investigators considered that PET imaging led to a more accurate diagnosis in 166 (89.2%) patients. At the end of clinical follow-up, the investigators reported that fluorine (^{18}F) PSMA-1007 contributed more than fluorocholine (^{18}F)in 91 (54.8%) of those patients, whereas fluorocholine (^{18}F) contributed more than fluorine (^{18}F) PSMA-1007 in only one patient (0.6%).

In addition to the above pivotal study conducted by the MAH, clinical efficacy data for fluorine (^{18}F) PSMA-1007 are available from a total of 20 published clinical reports identified in the literature, which included patients with suspected biochemical recurrence of prostate cancer after previous definitive treatment. Four (4) were prospective single-center cohort studies, eight (8) were retrospective single-center studies, and eight (8) were case reports. In total, these publications included 782 participants, and seven (7) of them used other different radiotracers as comparators. More specifically, in addition to fluorine (^{18}F) PSMA-1007, fluorocholine (^{18}F) ^{68}Ga-PSMA-11, ^{18}F-DCFPyL, ^{18}F-JK-PSMA-7 and FDG were used as comparator agents.

Table 2: Diagnostic performance of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 in patients with biochemical recurrence (BCR) according to the results of the literature.

Reference	Positivity rate (number of patients with positive PET divided by number of patients examined)				
	Patient level	Local recurrence	Lymph nodes	Bone metastases	Other metastases
Giesel *et al.,* 2019	81.3% (204/251)	24.7% (62/251)	40.6%[a] (102/251)[a] 19.5%[b] (49/251)[b] 12.0%[c] (30/251)[c]	40.2% (101/251)	3.6% (9/251)
Rauscher *et al.,* 2020	80.4% (82/102)	26.5% (27/102)	53.9% (55/102)	21.6% (22/102)	4.9% (5/102)
Giesel, Will, Kesch *et al.,* 2018	75.0% (9/12)	25.0% (3/12)	42.0% (5/12)	25.0% (3/12)	-
Sachpekidis *et al.,* 2020	47.1% (8/17)	17.6% (3/17)	35.3% (6/17)	17.6% (3/17)	5.9% (1/17)
Witkowska-Patena *et al.,* 2020	60.0% (24/40)	27.5% (11/40)	35.0% (14/40)	32.5% (13/40)	-
Watabe *et al.*, 2021	92.9% (26/28)	57.7% (15/26)	39.3% [a] (11/26) [a]	15.4% (4/26)	-
Rahbar, Afshar-Oromieh, Seifert, *et al.,* 2018	95.0% (95/100)	37 of 213 lesions[d]	107 of 213 lesions[d]	67 of 213 lesions[d]	2 of 213 lesions[d]
Rahbar, Afshar-Oromieh, Bögemann, *et al.*, 2018	95% (95/100)	17 of 136 lesions[d]	73 of 136 lesions[d]	46 of 136 lesions[d]	-

[a] pelvic lymph nodes
[b] retroperitoneal lymph nodes
[c] supradiaphragmatic lymph nodes
[d] relative to the number of lesions, not the number of patients

With regards to the detection threshold, Witkowska-Patena *et al.*, 2020 and Watabe *et al.*, 2021 reported a 100% detection rate in patients with PSA above 1.0 ng/mL, whereas the rates were significantly lower (39%, and 66.7% respectively) in patients with PSA values below 0.5 ng/mL.

Although there are reports of limited sensitivity of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 in patients with PSA values below 0.5ng/mL, the overall literature indicates that sensitivity ranged between 95% and 100%, regardless of prior treatment before imaging, suggesting accurate identification of patients with biochemical recurrence / BCR (Rahbar, Afshar-Oromieh, Seifert, *et al.*, 2018; Witkowska- Patena *et al.*, 2020). With respect to lymph node metastases in BCR patients, sensitivity decreased to 57.9% (Sprute *et al.*, 2021). Concerning specificity, Witkowska-Patena *et al.*, 2020 reported a specificity rate of 94.4% in a prospective cohort study of 40 BCR patients. Moreover, for lymph nodes, the correlation between imaging and histopathology showed a specificity of 100% in BCR patients (Sprute *et al.*, 2021).

Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 has never been reported to cause adverse events when administered in the recommended doses. Safety data from the BIO-CT-001study reported two serious adverse events, neither of which was related to the use of the product.

Identification of mCRPC patients for whom PSMA-targeted therapy is indicated

Clinical efficacy data on the use of [18F]-PSMA-1007 PET/CT in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) are available from ten (10) published, peer-reviewed clinical studies. These publications include two (2) prospective, non-randomized, open-label studies and eight (8) retrospective studies. In total, 381 patients with mCRPC underwent imaging with [18F]-PSMA-1007 across all published literature. In two (2) of the studies, additional radiotracers were used as comparators (68Ga-PSMA-11, 68Ga-PSMA-I&T, 18F-FDG, 18F-AlF-NOTA-Octreotide), allowing assessment of diagnostic concordance and comparative performance among different PSMA-targeted agents. Overall, the findings demonstrate that imaging with [18F]-PSMA-1007 shows high diagnostic concordance and, where evaluated, statistically significant correlation with clinical efficacy endpoints.

In line with the above evidence, two recent retrospective studies provide additional documentation for the use of [18F]-PSMA-1007 in patients with mCRPC, particularly with respect to pre-therapeutic assessment and eligibility determination for treatment with ^{177}Lu-PSMA.

Specifically:

In the retrospective study by Seifert et al. (J Nucl Med. 2023;64(5):731-737), 89 patients with mCRPC underwent PET/CT imaging with 18F-FDG and with a PSMA-targeted radiotracer ([18F]-PSMA-1007 or 68Ga-PSMA-11) to evaluate eligibility for 177Lu-PSMA-617 therapy. Prior treatments included androgen-synthesis inhibitors, androgen-receptor (AR) antagonists, and taxane-based chemotherapy regimens. In total, 36 patients underwent PET/CT imaging with [18F]-PSMA-1007 while 53 patients were imaged with 68Ga-PSMA-11. Assessment based solely on PSMA-targeted PET/CT imaging (either [18F]-PSMA-1007 or 68Ga-PSMA-11) was deemed to be sufficient for determining eligibility for 177Lu-PSMA-617 therapy and demonstrated substantial concordance with the combined 18F-FDG/PSMA analysis.

In the retrospective study by Michalski et al. (Ann Nucl Med. 2024;38(2):87-95), 35 end-stage mCRPC patients treated with 177Lu-PSMA-I&T had previously undergone pre-therapeutic PET/CT imaging with 18F-FDG and either 68Ga-PSMA-I&T or [18F]-PSMA-1007. Of the total cohort, 23 patients were staged with 68Ga-PSMA-I&T and 12 with [18F]-PSMA-1007. A benefit in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) following PSMA-targeted therapy was observed when applying the VISION trial eligibility criteria. According to the authors, PSMA-based PET/CT imaging—including contrast-enhanced CT, may be sufficient for assessing eligibility for PSMA-targeted therapy in patients with end-stage prostate cancer.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 is rapidly distributed after intravenous administration. In healthy subjects, on average 76%, 22%, 12% and 8% of the injected dose remained in the blood compartment at 2 minutes, 1 hour, 2 hours and 3 hours after injection, respectively. Approximately 95% of the blood activity of the

was found in the serum (Giesel, Hadaschik, *et al.*, 2017). In patients with biochemical recurrence (BCR), fluorine (^{18}F) PSMA-1007 activity in the blood pool, urinary bladder and gluteus muscle was also observed to decrease significantly between 60 and 120 minutes (Rahbar, Afshar-Oromieh, Bögemann, *et al.*, 2018).

Organ uptake
Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 accumulates not only in prostate cancer and other types of cancer, but also in normal tissues and in some other prostate diseases. Significant uptake of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 may also be associated with inflammatory processes in reactive lymph nodes.

The uptake of the primary tumor as well as of several other organs was usually measured 1 and 3h post-injection. More specifically, uptake in the primary tumor, lymph node metastases and biodistribution in normal organs was evaluated at 1 hour and 3 hours post injection. in ten patients with prostate cancer. Between 1 hour and 3 hours after injection, absolute tumor uptake demonstrated an increase in SUVmax and SUVmean by around 50%. Simultaneously, the blood-pool declined by around 40 %. Consequently, the tumor contrast improved at the later point of 3 hours post injection reaching a mean SUVmax of 41 in primary tumors (Giesel, Hadaschik, *et al.*, 2017).

In patients with biochemical recurrence (BCR) the median SUVmax for all lesions at 1hour post injection. was 7.00 (range: 2.04-40.01). SUVmax increased significantly to 3 hours post injection. (median SUVmax: 11.35, range: 2.36- 55.05; $p<0.001$). In addition, the median SUVmax to blood-pool ratio increased significantly between 1hour and 3hours post injection. (2.10 vs. 4.57, $p<0.001$) (Giesel, Will, Kesch, *et al.*, 2018).

Elimination
The main route of elimination is the hepatobiliary route. Urinary elimination in healthy volunteers was minimal, with less than 3% of the injected radioactivity eliminated during the first 6 hours after injection (Giesel, Hadaschik*, et al*., 2017).

No studies have not been conducted on the metabolism of fluorine (^{18}F) PSMA-1007.

Renal/hepatic impairment
The pharmacokinetics in patients with renal or hepatic impairment has not been studied.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single-dose toxicity and genotoxicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium hydrogen phosphate
Potassium hydrogen phosphate
Sodium chloride
Potassium chloride
Sodium ascorbate
Ethanol
Water for injection

Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.2 Shelf life

10 hours from the date and time of the end of synthesis (EOS).

After the first withdrawal

The chemical and physical stability after first withdrawal of PróstaLumin 20–4500 MBq/ml Solution for Injection has been demonstrated for 10 hours from EOS.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately, unless the method used for opening/withdrawing/diluting the dose excludes any risk of microbiological contamination. If not used immediately, in-use storage periods and conditions are the responsibility of the user.

After the first withdrawal, use within 10 hours maximum.

6.3 Special precautions for storage

Storage of radiopharmaceuticals should be in accordance with the national regulations for radioactive materials.

Store below 25ºC in the original package.

6.4 Nature and contents of container

Type I glass vials, 20 ml multi-dose, sterilized, evacuated, colourless or slighted yellow, pyrogen-free, closed with sterile bromobutyl elastomer stoppers, sealed with aluminium crimp caps.

6.5 Special precautions for disposal and other handling

General warnings

Radiopharmaceuticals should be received, used and administered only by authorised personnel in designated clinical settings. Their receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and/or appropriate lisences of the competent national authority.

Radiopharmaceuticals should be prepared in a manner which satisfies both radiation safety requirements and pharmaceutical quality standards. Appropriate aseptic precautions should be taken.

For instructions on how to use the medicinal product, see section 12.

If, at any time during the preparation of this medicinal product, the integrity of the vial is compromised, it should not be used.

Administration procedures should be carried out in a way that minimizes the risk of contamination of the medicinal product and irradiation exposure to the operators. Adequate shielding is mandatory.

The administration of radiopharmaceuticals may result in risks to other people from external radiation exposure or contamination from residual urine, vomitus, etc. Therefore, radiation protection precautions must be taken in accordance with national regulations.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BIOKOSMOS S.A.
Thesi Panormos, 19500 Lavrio Athens - Greece
Tel. +30 22920 63900
Fax. +30 22920 69235

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

851/23-01-2023

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 23/01/2023
Date of last renewal of authorization:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

26/10/2026

11. DOSIMETRY

Dosimetry (OLINDA) in healthy subjects has been published in the literature (Giesel, Hadaschik, *et al.*, 2017).

Table 3: Mean absorbed radiation doses to organs of healthy volunteers receiving fluorine (^{18}F) PSMA-1007.

fluorine (^{18}F) PSMA-1007	
Organ	**Absorbed Dose (mGy/MBq)**
Adrenals	1.94E–02
Brain	7.20E–03
Breast	8.06E–03
Gallbladder wall	2.22E–02
Lower colon	4.83E–02
Small intestine	1.56E–02
Stomach	1.42E–02
Upper colon	4.08E–02
Heart wall	2.51E–02
Kidneys	1.70E–01
Liver	6.02E–02
Lungs	1.11E–02
Muscle	1.00E–02
Pancreas	1.92E–02
Red marrow	1.33E–02
Osteogenic cells	1.55E–02
Skin	7.30E–03
Spleen	7.39E–02
Testes	8.37E–03
Thymus	9.90E–03
Thyroid	8.50E–03
Urinary bladder wall	1.87E–02
ED	2.20E–02
(mSv/MBq)	

The effective dose resulting from the administration of an activity of 280 MBq in a 70-kg adult (according to ICRP-103) is approximately 5,3 mSv.

The effective dose resulting from the administration of a maximum recommended activity of 450 MBq (according to ICRP-103) is approximately 8,6 mSv.

For an administered activity of 280 MBq, the typical absorbed radiation doses to the critical organs - the urinary bladder, heart and brain - are 39 mGy, 29 mGy, 7 mGy and 25 mGy, respectively.

12. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Method of preparation
PróstaLumin is supplied in a multidose vial and may be diluted with sterile sodium chloride solution 9 mg/mL (0,9%) before use. The injection must be followed by flushing the IV line with a sodium chloride solution for injection 9 mg/mL (0.9%) to ensure full administration of the dose.

The dosing preparation should be performed under aseptic conditions. The vials must not be opened before disinfection of the stopper, and the solution should be withdrawn though the stopper using a single use syringe fitted with appropriate protective shielding and a sterile single dose needle or using

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PróstaLumin 20–4500 MBq/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 20 – 4500 MBq φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 (PróstaLumin) κατά την ώρα και ημερομηνία της βαθμονόμησης (χρόνος αναφοράς ενεργότητας, ART).

Ένα φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 0,2 έως 20 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε 400-90000 MBq κατά την ημερομηνία και ώρα της βαθμονόμησης (ART).

Το φθόριο-18 (fluorine-18) διασπάται σε σταθερό οξυγόνο (oxygen-18) με χρόνο ημίσειας ζωής 109,8 λεπτών, εκπέμποντας ένα ποζιτρόνιο μέγιστης ενέργειας 249,8 keV, ακολουθούμενο από εκπομπή ακτινοβολίας γ ενέργειας 511 keV, λόγω της εξαΰλωσης ποζιτρονίου/ηλεκτρονίου.

Έκδοχο(α) με γνωστές επιδράσεις:

Κάθε ml περιέχει έως 6 mg νατρίου, 0,15 mg καλίου και 59,175 mg αιθανόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο ή υποκίτρινο διάλυμα με pH μεταξύ 4,5 και 8,5.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Το PróstaLumin ενδείκνυται για την ανίχνευση των θετικών σε ειδικό προστατικό αντιγόνο μεμβράνης (PSMA) βλαβών με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) σε ενήλικες με καρκίνο του προστάτη (PCa) στις ακόλουθες κλινικές ενδείξεις:

- Αρχική σταδιοποίηση των ασθενών με υψηλού κινδύνου PCa πριν την αρχική θεραπεία
- Υποψία υποτροπής καρκίνου του προστάτη (PCa) σε ασθενείς μετά από προηγούμενη οριστική θεραπεία.
- Αναγνώριση ασθενών με PSMA θετικό προοδευτικό μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC) για τους οποίους ενδείκνυται θεραπεία με στόχευση το PSMA (βλ. παράγραφο 4.4)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 πρέπει να χορηγείται από κατάλληλα εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας. Οι απεικονίσεις της εξέτασης PET θα πρέπει να ερμηνεύονται μόνο από ειδικούς ιατρούς πυρηνικής ιατρικής που έχουν εκπαιδευτεί στην PET.

Δοσολογία

Ενήλικες
Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες ποικίλει μεταξύ 3 και 4 MBq/kg σωματικού βάρους (δηλ. 210-280 MBq για έναν ενήλικα βάρους 70 kg), ανάλογα με τον τύπο της κάμερας που χρησιμοποιείται και τον τρόπο λήψης.
Η μέγιστη ραδιενέργεια προς έγχυση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 450 MBq.
Ο μέγιστος όγκος του ενέσιμου διαλύματος δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 ml.

Νεφρική Ανεπάρκεια/ Ηπατική Ανεπάρκεια
Η χρήση του PróstaLumin σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχει μελετηθεί.
Απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της ραδιενέργειας που θα χορηγηθεί, καθώς είναι πιθανή η αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Δεν προβλέπεται χρήση του PróstaLumin στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης
Ενδοφλέβια χρήση.

Η ενεργότητα του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 πρέπει να μετράται σε ένα βαθμονομητή δόσης ισοτόπων αμέσως πριν από την έγχυση.

Η έγχυση του PróstaLumin πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια. Ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος του μη αραιωμένου διαλύματος PróstaLumin προς έγχυση είναι 10 ml.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 12.

Η έγχυση πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια, ώστε να αποφεύγεται τυχόν ακτινοβόληση λόγω τοπικής εξαγγείωσης, ή και παρουσία λανθασμένων ευρημάτων στην απεικόνιση.

Για την προετοιμασία του ασθενούς, βλέπε παράγραφο 4.4.

Λήψεις απεικονίσεων
Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε ύπτια θέση με τα χέρια πάνω από το κεφάλι, εάν είναι δυνατόν. Πρέπει να ληφθεί αξονική τομογραφία (CT) για τη διόρθωση της εξασθένισης και για την ανατομική εντόπιση των εστιών που φαίνονται στην PET. Η εξέταση PET θα πρέπει να ξεκινά 90 έως 120 λεπτά μετά την ένεση. *Η λήψη απεικονίσεων θα πρέπει να ξεκινά από τη μέση των μηρών και να συνεχίζει μέχρι την κορυφή του κρανίου.*

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εξατομικευμένη στάθμιση οφέλους/κινδύνου

Για κάθε ασθενή, η έκθεση σε ακτινοβολία πρέπει να μπορεί να δικαιολογηθεί σύμφωνα με το πιθανό όφελος. Σε κάθε περίπτωση, η χορηγούμενη ραδιενέργεια θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν χαμηλότερη αλλά επαρκής για τη λήψη των απαιτούμενων διαγνωστικών πληροφοριών.

Η διαγνωστική ακρίβεια του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 μπορεί να εξαρτάται από τη συγκέντρωση του PSA στον ορό του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 5.1, φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Η εμπειρία από τη χρήση του PET με φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 για την επιλογή ασθενών για θεραπεία με βάση το PSMA βασίζεται σε ασθενείς με προοδευτικό μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC) που έχουν λάβει θεραπεία με αναστολείς μονοπατιών υποδοχέων ανδρογόνων (AR) και χημειοθεραπεία με βάση τις ταξάνες, και στην επιλογή ασθενών για θεραπεία με λουτέσιο(^{177}Lu) PSMA. Η αναλογία κινδύνου οφέλους ενδέχεται να μην μπορεί να γενικευτεί σε άλλους τύπους θεραπείας με βάση το PSMA και σε ασθενείς με mCRPC με διαφορετικές προηγούμενες θεραπείες.

Νεφρική δυσλειτουργία
Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, απαιτείται προσοχή, καθώς θεωρητικά υπάρχει πιθανότητα αυξημένης έκθεσης σε ακτινοβολία. Ωστόσο, η πιθανότητα αυτή μειώνεται, δεδομένου ότι το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 έχει περιορισμένη νεφρική απέκκριση.

Ηπατική δυσλειτουργία
Σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, απαιτείται προσοχή, καθώς υπάρχει πιθανότητα αυξημένης έκθεσης σε ακτινοβολία.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό, βλέπε παράγραφο 4.2.

Ερμηνεία των απεικονίσεων
Οι απεικονίσεις με τη χρήση του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 πρέπει να ερμηνεύονται μόνο από ειδικούς ιατρούς πυρηνικής ιατρικής που έχουν εκπαιδευτεί στην ερμηνεία απεικονίσεων PET.

Οι απεικονίσεις PET με τη χρήση του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 πρέπει να ερμηνεύονται ποιοτικά και ημιποσοτικά.
Μία υποψία καρκίνου σε συνήθη σημεία για υποτροπή του καρκίνου του προστάτη, βασίζεται στην πρόσληψη του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 σε σχέση με την ακτινοβολία υποστρώματος, σε συνδυασμό με τις αντίστοιχες πληροφορίες από τις εξετάσεις CT ή/και MRI. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η γνωστή φυσιολογική πρόσληψη των αναστολέων PSMA.

Με τη χρήση του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 έχει αναφερθεί ανίχνευση υποτροπής του καρκίνου του προστάτη στην κοίτη του προστάτη, στους τοπικούς λεμφαδένες, σε απομακρυσμένους λεμφαδένες, στο σκελετό, σε μαλακά μόρια και σε σπλαχνικά όργανα.

Πρόσληψη του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλους τύπους καρκίνου, προστατίτιδα και καλοήθη υπερπλασία προστάτη.

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί στη βιβλιογραφία λόγω ενεργών φλεγμονωδών διεργασιών στους λεμφαδένες και σε καλοήθεις νόσους των οστών. Πρέπει να εξετάζεται η περαιτέρω επαλήθευση, πιθανώς συμπεριλαμβανομένης και της ιστοπαθολογικής αξιολόγησης σε σημεία ύποπτα για υποτροπή, όπου αυτό κρίνεται σκόπιμο.

Δεν απαιτείται η χρήση σκιαγραφικού μέσου για την ερμηνεία των απεικονίσεων με τη χρήση του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 σε PET/CT ή PET/MRI.

Μετά τη διαδικασία
Κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 ωρών μετά την ένεση, πρέπει να περιορίζεται η στενή επαφή με βρέφη και έγκυες γυναίκες.

Ειδικές προειδοποιήσεις
Αυτό το φαρμακευτικό σκεύασμα περιέχει μέχρι και 60 mg νατρίου ανά δόση ένεσης (10 ml), που ισοδυναμεί με το 3% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς σε διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα νατρίου.

Αυτό το φαρμακευτικό σκεύασμα περιέχει λιγότερο από 1 mg καλίου ανά δόση ένεσης (10 ml), που ισοδυναμεί με λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

Αυτό το φαρμακευτικό σκεύασμα περιέχει 591,75 mg αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε δόση ένεσης (5,9 % w/v). Η ποσότητα ανά 10 ml αυτού του σκευάσματος είναι ισοδύναμη με λιγότερο από 15 ml μπύρας ή 6 ml κρασιού. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη εξάρτηση από το αλκοόλ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Λίγες μελέτες που συμπεριελάμβαναν ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε θεραπεία στέρησης ανδρογόνων δεν ανέφεραν σημαντικά διαφορετικές τιμές πρόσληψης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση και θηλασμός
Δεν εφαρμόζεται. Η χρήση του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 δεν ενδείκνυται στις γυναίκες.

Γονιμότητα
Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το PróstaLumin δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες με τη χρήση του προϊόντος.
Η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία έχει σχετισθεί με την πρόκληση καρκίνου και με δυνητική πρόκληση συγγενών ανωμαλιών.
Καθώς η ενεργός δόση είναι 8,6 mSv όταν χορηγείται η μέγιστη συνιστώμενη ενεργότητα των 450 MBq η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων είναι μικρή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς :

Ελλάδα
Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων
Μεσογείων 284, GR-15562
Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος : http://www.eof.gr
http://www.kitrinikarta.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση χορήγησης υπερβολικής δόσης ακτινοβολίας με φθόριο (^{18}F) PSMA-1007, η δόση που απορροφάται από τον ασθενή πρέπει να μειωθεί, όπου είναι εφικτό, με την αύξηση της αποβολής του ραδιοφαρμάκου από το σώμα με προκλητή διούρηση και αύξηση της συχνότητας των κενώσεων της ουροδόχου κύστεως και του εντέρου. Μπορεί να είναι χρήσιμος ο υπολογισμός της ενεργότητας ου χορηγήθηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διαγνωστικό ραδιοφάρμακο για χρήση στην ανίχνευση όγκων, Κωδικός ATC: V09IX17 (προκαταρκτικός)

Μηχανισμός δράσης
Το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 είναι συνθετικός πεπτιδομιμητικός αναστολέας του PSMA (ειδικό προστατικό μεμβρανικό αντιγόνο), ο οποίος περιέχει το φαρμακοφόρο Glu-NH-CO-NH-Lys. Συνδέεται με μεγάλη συγγένεια με το ενεργό κέντρο τηξενζυμικής περιοχής του PSMA, η οποία υπερεκφράζεται στα περισσότερα προστατικά καρκινικά κύτταρα και ενδοκυττώνεται μετά τη σύνδεση. Το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 συσσωρεύεται στα προστατικά καρκινικά κύτταρα ως επακόλουθο της ενδοκύττωσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Στις χημικές συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται και στις ενεργότητες που συνιστώνται για τις διαγνωστικές εξετάσεις, το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 εμφανίζεται να μην διαθέτει κάποια φαρμακοδυναμική επίδραση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αρχική Σταδιοποίηση

Στην προοπτική μελέτη από τους Hermsen et al. (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(11): 3929-3937), 99 ενήλικες άνδρες ασθενείς (μέση ηλικία 68,1 ± 6,6 έτη) με αποδεδειγμένο με βιοψία καρκίνο του προστάτη (PCa), και χαρακτηριστικά ενδιάμεσου (35/99) και υψηλού κινδύνου (64/99) που ενδείκνυται για εκτεταμένη εκτομή των πυελικών λεμφαδένων (ePLND) υποβλήθηκαν σε απεικόνιση PET/CT με φθόριο (^{18}F) PSMA-1007. Οι σαρώσεις PET/CT εκτιμήθηκαν από δύο ανεξάρτητους εξεταστές και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα της ePLND ήταν το πρότυπο αναφοράς. Η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία (PPV και NPV, αντίστοιχα) με βάση τον ασθενή της απεικόνισης PET/CT με φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 για την ανίχνευση μετάστασης στους λεμφαδένες, συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Οι λεμφαδένες που δεν ανιχνεύθηκαν στην απεικόνιση PET/CT, αλλά είχαν προσβληθεί από καρκίνο του προστάτη (PCa) τεκμηριωμένο μέσω ιστοπαθολογίας, είχαν διάμεση διάμετρο 3,5 mm (95% CI 3,0-4,1 mm).

Στην αναδρομική μελέτη από τους Sprute et al. (J Nucl Med. 2021; 62(2):208-213), 96 ενήλικες άνδρες ασθενείς (μέση ηλικία 69,5) υποβλήθηκαν σε απεικόνιση PET/CT με φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 για σταδιοποίηση (87/96) ή διερεύνηση υποτροπής (9/96) της νόσου, ακολουθούμενη από ePLND ή λεμφαδενεκτομή διάσωσης. Η ανάλυση των απεικονίσεων PET/CT και η συσχέτιση τους με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα αξιολογήθηκε από κάθε μεμονωμένο κέντρο. Σε περίπτωση ασυμφωνίας, πραγματοποιούνταν μια συναινετική αξιολόγηση από δύο ιατρούς πυρηνικής ιατρικής στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Χαϊδελβέργης. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υποομάδων για διαφορετικά μεγέθη λεμφαδένων (όλα τα μεγέθη, διάμετρος λεμφαδένων > 3mm). Η ευαισθησία, ειδικότητα, PPV και NPV με βάση τον ασθενή και τη βλάβη της απεικόνισης PET/CT με με φθόριο (18F) PSMA-1007 [για την ανίχνευση μετάστασης στους λεμφαδένες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Διαγνωστική αποδοτικότητα του με φθόριο (18F) PSMA-1007 PET/CT για την ανίχνευση μετάστασης στους λεμφαδένες κατά την αρχική σταδιοποίηση σε ασθενείς με αποδεδειγμένο με βιοψία καρκίνο του προστάτη

	Με βάση τον ασθενή N=99 (Hermsen et al.)	Με βάση τη βλάβη N=1746 λεμφαδένες που έχουν αφαιρεθεί (Sprute et al.)	Με βάση τη βλάβη (λεμφαδένες >3 mm) N=1746 λεμφαδένες που έχουν αφαιρεθεί (Sprute et al.)	Με βάση τον ασθενή N=96 (Sprute et al.)	Με βάση τον ασθενή (λεμφαδένες >3mm) N=96 (Sprute et al.)
Ευαισθησία, (95% CI)	53,3 % (34,4-71,7 %)	71,2 %	81,7 %	50,0 %	64,3 %
Ειδικότητα (95% CI)	89,9 % (80,2-95,8 %)	99,5 %	99,6 %	89,7 %	91,2 %
PPV (95% CI)	69,6 % (51,2-83,3 %)	91,3 %	92,4 %	66,7 %	75,0 %
NPV (95% CI)	81,6 % (75,0-86,8 %)	97,9 %	98,9 %	81,3 %	86,1 %

Υποψία υποτροπής καρκίνου του προστάτη (PCa)

Στην προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή με τυφλή αξιολόγηση και διασταυρούμενη μελέτη φάσης 3 BIO-CT-001, που διεξήχθη από τον ΚΑΚ μεταξύ του 2019 και του 2021, συγκρίθηκε η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 έναντι της PET με φθοριοχολίνη (^{18}F) (FCH) σε 190 ασθενείς με βιοχημική υποτροπή του καρκίνου του προστάτη ύστερα από αρχική ριζική θεραπεία. Το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 χορηγήθηκε ως εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση 3-4 MBq/kg (που αντιστοιχεί σε 210-280 MBq για ενήλικα βάρους 70 kg). Ομοίως, χορηγήθηκε φθοροχολίνη (^{18}F) σε ενεργότητα 200-400 MBq. Η διάμεση ενεργότητα για το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 ήταν 331,9 MBq και για την φθοροχολίνη (^{18}F) 331,6 MBq.

Ο πρωτεύων στόχος ήταν να καταδειχθεί η υπεροχή του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 έναντι της φθοριοχολίνης (^{18}F), στο ποσοστό ανίχνευσης των αλλοιώσεων μεταστατικού καρκίνου του προστάτη (ανάλυση με βάση τον ασθενή). Ως Αληθής Κατάσταση Νόσου (ΑΚΝ) χρησιμοποιήθηκε η διάγνωση ανεξάρτητων εμπειρογνωμόνων ουρολόγων οι οποίοι μελέτησαν τα δεδομένα παρακολούθησης των ασθενών για διάμεσο χρόνο 6,3 μηνών μετά τη δεύτερη εξέταση PET.

Ο πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (intent-to-treat, ITT) ήταν ο κύριος πληθυσμός στον οποίο έγιναν οι αναλύσεις των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας. Οι ανεξάρτητοι εμπειρογνώμονες ουρολόγοι επιβεβαίωσαν την υποτροπή του καρκίνου του προστάτη σε επίπεδο ασθενούς (που αφορούσε το πρωτεύον τελικό σημείο) σε συνολικά 176 ασθενείς. Η ανατομική εντόπιση που αφορούσε ορισμένες από τις δευτερεύουσες αναλύσεις μπορούσε να προσδιοριστεί σε 40 ασθενείς.

Σε επίπεδο ασθενών, και οι δύο χωρίς γνώση των περιστατικών (τυφλοί) αξιολογητές βρήκαν στοιχεία για υποτροπή του καρκίνου του προστάτη σε περισσότερους ασθενείς με φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 PET σε σύγκριση με FCH PET. Με το με φθόριο (18F) PSMA-1007, οι δύο χωρίς γνώση των περιστατικών (τυφλοί αξιολογητές εντόπισαν ένα ή περισσότερα σημεία υποτροπής σε 163 και 129 ασθενείς (87,6% και 69,4%), αντίστοιχα, εκ των οποίων 156 και 126 (88,6% και 71,6%) συμφωνούσαν με την αξιολόγηση των ανεξάρτητων εμπειρογνωμόνων (ΑΚΝ). Με την φθοριοχολίνη (^{18}F), οι τυφλοί αξιολογητές εντόπισαν ένα ή περισσότερα σημεία υποτροπής σε 108 και 105 ασθενείς (58,1% και 56,5%), αντίστοιχα, από τους οποίους 107 και 104 (60,8% και 59,1%) συμφωνούσαν με την αξιολόγηση των ανεξάρτητων εμπειρογνωμόνων. Χρησιμοποιώντας Γενικευμένες Εξισώσεις Εκτίμησης (Generalized Estimating Equations, GEE) για να ληφθεί υπόψη η συσχέτιση μεταξύ των παρατηρήσεων, το συνολικό ποσοστό σωστής ανίχνευσης ήταν 0,8447 (84%) (95% CI 0,7967 - 0,8830) για το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 και 0,6877 (69%) (95 % CI 0,6191 - 0,7489) για την φθοριοχολίνη (^{18}F), αποδίδοντας μία διαφορά μεταξύ των ποσοστών 0,157 (16%) (p <0,0001) και λόγο πιθανοτήτων (OR) 2,4702

(φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 / φθοριοχολίνη (^{18}F) , 95% CI 1,7908-3.4072, p <0,0001). Συνεπώς, η μελέτη πέτυχε το πρωταρχικό τελικό σημείο απο τελεσματικότητας καθώς το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 PET / CT ανίχνευσε την υποτροπή του καρκίνου του προστάτη σε στατιστικά σημαντικά περισσότερους ασθενείς σε σχέση με την φθοριοχολίνη (^{18}F).

Όσον αφορά στα δευτερεύοντα τελικά σημεία, λαμβάνοντας υπόψη την ερμηνεία των απεικονίσεων PET από τους τοπικούς ερευνητές, το ποσοστό σωστής ανίχνευσης στον πληθυσμό ITT ήταν 78,4% για το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 και 64,2% για την φθοροχολίνη (^{18}F). Το OR (FPSMA/FCH) ήταν 2,0729 (p<0,0001), επιβεβαιώνοντας ότι και για τους ερευνητές, το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 αναγνώρισε στατιστικά σημαντικά περισσότερους ασθενείς με υποτροπή καρκίνου του προστάτη από ότι η φθοριοχολίνη (^{18}F). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για τον πληθυσμό σύμφωνα με το πρωτόκολλο (per protocol, PP).

Για τους 40 ασθενείς για τους οποίους οι ανεξάρτητοι εμπειρογνώμονες ουρολόγοι μπορούσαν να προσδιορίσουν την τοποθεσία της υποτροπής, υπήρχαν συνολικά 77 περιοχές με επιβεβαιωμένες αλλοιώσεις καρκίνου του προστάτη. Οι δύο περιοχές με τις πιο συχνές εντοπίσεις, όπως αξιολογήθηκαν από τους εμπειρογνώμονες, ήταν η πύελος (N=30) και η σπονδυλική στήλη (N=13). Περισσότερες περιοχές συνολικά και περισσότεροι ασθενείς με πυελικές βλάβες ήταν ανιχνεύσιμες από τους χωρίς τυφλούς αξιολογητές με το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 σε σχέση με την φθοριοχολίνη (^{18}F). Στις υπόλοιπες περιοχές λόγω πολύ μικρού αριθμού εντοπίσεων που επιβεβαιώθηκαν από τους εμπειρογνώμονες, η διαφορά μεταξύ των ραδιοφαρμάκων της μελέτης ήταν λιγότερο εμφανής ή απαλείφθηκε (μη στατιστικά σημαντική). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για τον πληθυσμό PP.

Ως προς την ευαισθησία, το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 αποδείχθηκε ότι έχει σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία από την φθοριοχολίνη (^{18}F) για την ανίχνευση υποτροπής του καρκίνου του προστάτη σε επίπεδο ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη την αξιολόγηση τυφλών αξιολογητών. Πιο συγκεκριμένα το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 παρουσίασε ευαισθησία 0,8464 και η φθοριοχολίνη (^{18}F) 0,6857, με OR 2,5259 (p<0,0001). Η ανάλυση σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PP) και η ανάλυση σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή έδειξαν επίσης στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία για το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 (OR 2,7877 και 2,1283, αντίστοιχα) (p<0,0001) σε σχέση με την φθοροχολίνη (^{18}F). Η ίδια ανάλυση σε επίπεδο διακριτών ανατομικών περιοχών ήταν και πάλι υπέρ του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007. Δηλαδή το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 είχε μεγαλύτερη ευαισθησία όταν χρησιμοποιήθηκαν η αξιολόγηση των τυφλών αξιολογητών και η ανάλυση σύμφωνα με το πρωτόκολλο, αλλά η διαφορά δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική (OR 1,2589, p=0,1795). Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 στην περίπτωση της αξιολόγησης από τους ερευνητές (OR 1,4876, p=0,0135). Ωστόσο, η ανάλυση σε επίπεδο ανατομικής περιοχής θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, καθώς ήταν περιορισμένη σε έναν μικρό υποπληθυσμό (n=40) όπου οι ανεξάρτητοι εμπειρογνώμονες ουρολόγοι ήταν σε θέση να προσδιορίσουν την ακριβή περιοχή της υποτροπής.

Η θετική προγνωστική αξία ήταν παρόμοια για το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 και για την φθοριοχολίνη (^{18}F), με εκτιμήσεις GEE 0,6985 για το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 και 0,7348 για την φθοριοχολίνη (^{18}F) (OR 0,8363, p=0,1215). Οι ερευνητές θεώρησαν ότι η απεικόνιση PET οδήγησε σε πιο ακριβή διάγνωση σε 166 (89,2%) ασθενείς. Στο τέλος της κλινικής παρακολούθησης, οι ερευνητές ανέφεραν ότι το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 είχε συνεισφέρει περισσότερο από την φθοριοχολίνη (^{18}F) σε 91 (54,8%) από αυτούς τους ασθενείς, ενώ η φθοριοχολίνη (^{18}F) είχε συνεισφέρει περισσότερο από το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 σε έναν μόνο ασθενή (0,6%).

Επιπλέον της ανωτέρω εγκριτικής κλινικής μελέτης που διεξήγαγε ο ΚΑΚ, υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας για το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 από συνολικά 20 δημοσιεύσεις κλινικών δεδομένων που έχουν ανευρεθεί στη βιβλιογραφία, οι οποίες περιελάμβαναν ασθενείς με υποψία βιοχημικής υποτροπής του καρκίνου του προστάτη ύστερα από προηγούμενη οριστική θεραπεία. Οι τέσσερις ήταν προοπτικές μονοκεντρικές μελέτες κοόρτης, οι οκτώ ήταν αναδρομικές μονοκεντρικές μελέτες ενώ υπήρχαν και οκτώ αναφορές περιστατικών. Συνολικά, στις δημοσιεύσεις αυτές είχαν συμπεριληφθεί 782 συμμετέχοντες, και σε επτά από αυτές χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί ραδιοϊχνηθέτες ως παράγοντες σύγκρισης. Πιο συγκεκριμένα, εκτός από το φθόριο (^{18}F)

PSMA-1007, η φθοριοχολίνη (^{18}F), το [^{68}Ga]Ga-PSMA-11, το [^{18}F]DCFPyL, το [^{18}F]F-JK-PSMA-7 και το [^{18}F]FDG χρησιμοποιήθηκαν ως παράγοντες σύγκρισης.

Πίνακας 2: Διαγνωστική αποδοτικότητα του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 σε ασθενείς με βιοχημική υποτροπή (BCR) σύμφωνα με τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας.

Δημοσίευση	Θετικότητα (αριθμός ασθενών με θετική PET διαιρεμένος με τον αριθμό των ασθενών που εξετάστηκαν)				
	Επίπεδο ασθενούς	Τοπική υποτροπή	Λεμφαδένες	Οστικές μεταστάσεις	Άλλες μεταστάσεις
Giesel *et al.,* 2019	81.3% (204/251)	24.7% (62/251)	40.6%[a] (102/251)[a] 19.5%[b] (49/251)[b] 12.0%[c] (30/251)[c]	40.2% (101/251)	3.6% (9/251)
Rauscher *et al.,* 2020	80.4% (82/102)	26.5% (27/102)	53.9% (55/102)	21.6% (22/102)	4.9% (5/102)
Giesel, Will, Kesch *et al.,* 2018	75.0% (9/12)	25.0% (3/12)	42.0% (5/12)	25.0% (3/12)	-
Sachpekidis *et al.,* 2020	47.1% (8/17)	17.6% (3/17)	35.3% (6/17)	17.6% (3/17)	5.9% (1/17)
Witkowska-Patena *et al.,* 2020	60.0% (24/40)	27.5% (11/40)	35.0% (14/40)	32.5% (13/40)	-
Watabe *et al.*, 2021	92.9% (26/28)	57.7% (15/26)	39.3% [a] (11/26) [a]	15.4% (4/26)	-
Rahbar, Afshar-Oromieh, Seifert, *et al.,* 2018	95.0% (95/100)	37 εκ των 213 βλαβών[d]	107 εκ των 213 βλαβών[d]	67 εκ των 213 βλαβών[d]	2 εκ των 213 βλαβών[d]
Rahbar, Afshar-Oromieh, Bögemann, *et al.*, 2018	95% (95/100)	17 εκ των 136 βλαβών[d]	73 εκ των 136 βλαβών[d]	46 εκ των 136 βλαβών[d]	-

[a] πυελικοί λεμφαδένες
[b] οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες
[c] υπερδιαφραγματικοί λεμφαδένες
[d] σε σχέση με τον αριθμό των βλαβών, όχι τον αριθμό των ασθενών

Όσον αφορά το όριο ανίχνευσης, οι Witkowska-Patena *et al.*, 2020 και Watabe *et al.*, 2021 παρουσίασαν ποσοστό ανίχνευσης 100% σε ασθενείς με PSA άνω του 1,0 ng/mL, ενώ τα ποσοστά ήταν σημαντικά χαμηλότερα (39%, και 66,7% αντίστοιχα) σε ασθενείς με τιμή PSA χαμηλότερη του 0,5 ng/ml.

Αν και υπάρχουν αναφορές περιορισμένης ευαισθησίας του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007 για ασθενείς με τιμές PSA χαμηλότερες του 0,5 ng/mL, λαμβάνοντας υπόψη συνολικά τη βιβλιογραφία η ευαισθησία κυμαινόταν μεταξύ 95% και 100%, ανεξάρτητα από τη θεραπεία πριν την τομογραφία, υποδεικνύοντας την ακριβή αναγνώριση των ασθενών με βιοχημική υποτροπή (Rahbar, Afshar-Oromieh, Seifert, *et al.*, 2018; Witkowska-Patena *et al.*, 2020). Όσον αφορά στις μεταστάσεις σε λεμφαδένες ασθενών με βιοχημική υποτροπή, η ευαισθησία μειώθηκε στο 57,9% (Sprute *et al.*, 2021). Σχετικά με την ειδικότητα, οι Witkowska-Patena *et al.*, 2020 ανέφεραν ότι το ποσοστό ειδικότητας που παρατηρήθηκε σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης σε 40 ασθενείς με βιοχημική υποτροπή, ήταν 94,4%. Επιπλέον, για τους λεμφαδένες, η συσχέτιση μεταξύ της απεικόνισης και της ιστολογικής εξέτασης έδειξε ειδικότητα 100% σε ασθενείς με βιοχημική υποτροπή (Sprute *et al.*, 2021).

Το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 δεν έχει αναφερθεί ποτέ να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνεται στις συνιστώμενες δόσεις. Τα δεδομένα ασφάλειας από την μελέτη BIO-CT-001 ανέφεραν 2 σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που δεν σχετίζονταν με τη χρήση του προϊόντος.

Αναγνώριση mCRPC ασθενών για τους οποίους ενδείκνυται θεραπεία με στόχευση του PSMA

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σχετικά με τη χρήση του φθορίου [^{18}F]F-PSMA-1007 PET/CT σε ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC), προέρχονται από δέκα (10) δημοσιευμένες, αξιολογημένες από ομοτίμους (peer-reviewed) κλινικές εργασίες. Οι δημοσιεύσεις αυτές περιλαμβάνουν δύο (2) προοπτικές, μη τυχαιοποιημένες, ανοικτής επισήμανσης (open-label) μελέτες και οκτώ (8) αναδρομικές μελέτες.. Συνολικά, 381 ασθενείς με mCRPC υποβλήθηκαν σε απεικόνιση με [18F]-PSMA-1007 στο σύνολο των δημοσιευμένων εργασιών. Σε δυο (2) από τις εργασίες χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον ραδιοϊχνηθέτες ως συγκριτικοί παράγοντες ([^{68}Ga]Ga-PSMA-11, [^{68}Ga]Ga-PSMA-I&T, [^{18}F]FDG, [^{18}F]AlF-NOTA-Octreotide), επιτρέποντας την αξιολόγηση της διαγνωστικής συμφωνίας και της συγκριτικής απόδοσης μεταξύ διαφορετικών PSMA-στοχευμένων παραγόντων. Τα συνολικά ευρήματα καταδεικνύουν ότι η απεικόνιση με [^{18}F]F-PSMA-1007 παρουσιάζει υψηλή διαγνωστική συμφωνία και, όπου εξετάστηκε, στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με τους δείκτες κλινικής αποτελεσματικότητας.

Στο πλαίσιο των ανωτέρω δεδομένων, δύο πρόσφατες αναδρομικές εργασίες παρέχουν πρόσθετη τεκμηρίωση σχετικά με τη χρήση του φθορίου [^{18}F]F-PSMA-1007 σε ασθενείς με mCRPC, ιδίως όσον αφορά την προθεραπευτική αξιολόγηση και την επιλεξιμότητα για θεραπεία με [^{177}Lu]Lu-PSMA.

Συγκεκριμένα:

Στην αναδρομική μελέτη των Seifert *et ad.* [J Nucl Med. 2023;64(5):731-737], 89 ασθενείς με mCRPC υποβλήθηκαν σε απεικόνιση PET/CT με [^{18}F]FDG και με PSMA {[^{18}F]F-PSMA-1007 ή [^{68}Ga]Ga-PSMA-11} για την αξιολόγηση της επιλεξιμότητας για θεραπεία με [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν αναστολέα σύνθεσης ανδρογόνων, ανταγωνιστές υποδοχέων ανδρογόνων (AR) και σχήματα χημειοθεραπείας με βάση τις ταξάνες. Συνολικά, 36 ασθενείς υποβλήθηκαν σε απεικόνιση PET/CT με [^{18}F]F-PSMA-1007 και 53 ασθενείς με [^{68}Ga]Ga-PSMA-11. Η αξιολόγηση που βασίστηκε αποκλειστικά στην απεικόνιση PET/CT με PSMA-στοχευμένους ραδιοιχνηθέτες {είτε [^{18}F]F-PSMA-1007 είτε [^{68}Ga]Ga-PSMA-11} κρίθηκε επαρκής για την εκτίμηση της επιλεξιμότητας για θεραπεία με [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 και παρουσίασε ουσιαστική συμφωνία με την ανάλυση [^{18}F]FDG/PSMA.

Στην αναδρομική μελέτη των Michalski *et al.* [Ann Nucl Med. 2024;38(2):87-95], 35 ασθενείς με mCRPC τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T, είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε προ-θεραπευτική απεικόνιση PET/CT με [^{18}F]FDG και [^{68}Ga]Ga-PSMA-I&T ή [^{18}F]F-PSMA-1007. Από τη συνολική κοόρτη, 23 ασθενείς σταδιοποιήθηκαν με [^{68}Ga]Ga-PSMA-I&T και 12 ασθενείς σταδιοποιήθηκαν με [^{18}F]F-PSMA-1007. Παρατηρήθηκε όφελος στη συνολική επιβίωση (OS) και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) μετά τη θεραπεία με PSMA, όταν εφαρμόστηκαν τα κριτήρια ένταξης της μελέτης VISION. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η απεικόνιση PET/CT με βάση το PSMA συμπεριλαμβανομένης μιας ενισχυμένης με σκιαγραφικό CT θα μπορούσε να είναι επαρκής για την εκτίμηση της επιλεξιμότητας για PSMA-στοχευμένη θεραπεία , σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη τελικού σταδίου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 κατανέμεται αμέσως μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Σε υγιείς εθελοντές, κατά μέσο όρο το 76%, 22%, 12% και 8% της χορηγούμενης δόσης παρέμενε στο αίμα 2 λεπτά, 1 ώρα, 2 ώρες και 3 ώρες μετά την ένεση, αντίστοιχα. Περίπου το 95% της ενεργότητας στο αίμα ανευρέθηκε στον ορό (Giesel, Hadaschik, *et al.*, 2017). Σε ασθενείς με βιοχημική υποτροπή (Biochemical Recurrence – BRC), η ενεργότητα του φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 στο αίμα, στην ουροδόχο κύστη και

στον γλουτιαίο μυ παρατηρήθηκε επίσης να μειώνεται σημαντικά μεταξύ των 60 και των 120 λεπτών (Rahbar, Afshar-Oromieh, Bögemann, *et al.*, 2018).

Πρόσληψη από όργανα
Το φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 δεν συσσωρεύεται μόνο στον καρκίνο του προστάτη και σε άλλους τύπους καρκίνου, αλλά και σε φυσιολογικούς ιστούς και σε ορισμένες παθήσεις του προστάτη. Σημαντική πρόσληψη φθόριο (^{18}F) PSMA-1007 μπορεί επίσης να συσχετιστεί και με φλεγμονώδεις διαδικασίες σε αντιδραστικούς λεμφαδένες.

Η πρόσληψη από τον πρωτοπαθή όγκο καθώς και από μερικά άλλα όργανα συνήθως μετρήθηκε 1 και 3 ώρες μετά την ένεση. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν οι προσλήψεις από τον πρωτοπαθή όγκο, οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες και η βιοκατανομή σε φυσιολογικά όργανα στη 1 ώρα και στις 3 ώρες μετά την ένεση σε δέκα ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Μεταξύ της 1 ώρας και των 3 ωρών μετά την ένεση, η απόλυτη πρόσληψη από τον όγκο κατέδειξε αύξηση της SUVmax και της SUVmean κατά περίπου 50%. Ταυτόχρονα, η συγκέντρωση στο αίμα μειώθηκε κατά 40%. Επομένως, η σκιαγράφηση των όγκων βελτιώθηκε αργότερα στις 3 ώρες μετά την ένεση, φθάνοντας μια μέση SUVmax ίση με 41 στους πρωτοπαθείς όγκους (Giesel, Hadaschik, *et al.*, 2017).

Σε ασθενείς με βιοχημική υποτροπή (BCR) η διάμεση SUVmax για όλες τις βλάβες στη 1 ώρα μετά την ένεση ήταν 7,00 (εύρος: 2,04-40,01). Η SUVmax αυξήθηκε σημαντικά στις 3 ώρες μετά την ένεση (διάμεση SUVmax: 11,35, εύρος: 2,36-55,05, p<0,001). Επιπλέον, ο λόγος διάμεσης SUVmax προς τη συγκέντρωση στο αίμα αυξήθηκε σημαντικά μεταξύ της 1 ώρας και των 3 ωρών μετά την ένεση (2,10 έναντι 4,57, p<0,001) (Giesel, Will, Kesch, *et al.*, 2018).

Απέκκριση
Η κύρια οδός απέκκρισης είναι η ηπατοχολική οδός. Η απέκκριση στα ούρα σε υγιείς εθελοντές ήταν ελάχιστη, και λιγότερο του 3% της ενιόμενης ραδιενέργειας απεκκρίθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ωρών μετά την ένεση (Giesel, Hadaschik*, et al*., 2017).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με το μεταβολισμό του φθορίου (^{18}F) PSMA-1007.

Νεφρική/Ηπατική ανεπάρκεια
Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ δόσης και γονοτοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Όξινο φωσφορικό δινάτριο
Όξινο φωσφορικό κάλιο
Χλωριούχο νάτριο
Χλωριούχο κάλιο
Ασκορβικό νάτριο
Αιθανόλη
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

10 ώρες από την ημερομηνία και την ώρα του τέλους της σύνθεσης (EOS).

Μετά την πρώτη λήψη

Η χημική και φυσική σταθερότητα μετά την πρώτη λήψη του PróstaLumin 20–4500 MBq/ml ενέσιμο διάλυμα έχει τεκμηριωθεί για 10 ώρες από το τέλος της σύνθεσης (EOS).

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός εάν η μέθοδος που χρησιμοποιείται για το άνοιγμα/λήψη/αραίωση της δόσης αποκλείει κάθε κίνδυνο μικροβιολογικής επιμόλυνσης. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από την χρήση είναι υπό την ευθύνη του χρήστη.

Μετά την λήψη της πρώτης δόσης, μπορεί να χρησιμοποιείται για μέγιστο χρονικό διάστημα 10 ωρών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται σύμφωνα με τον εθνικό κανονισμό που ισχύει για ραδιενεργά υλικά.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C στην αρχική του συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Υάλινα φιαλίδια Τύπου I, 20 ml, πολλαπλών δόσεων, αποστειρωμένα, υπό-κενό, άχρωμα ή ελαφρώς κίτρινα χωρίς πυρετογόνα, κλεισμένα με αποστειρωμένα ελαστομερή πώματα βρωμοβουτυλίου και σφραγισμένα με κυάθια αλουμινίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί

Γενικές προειδοποιήσεις
Η παραλαβή, ο χειρισμός και η χορήγηση των ραδιοφαρμάκων πρέπει να γίνεται αποκλειστικά και μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα, σε καθορισμένες κλινικές συνθήκες. Η παραλαβή, η αποθήκευση, ο χειρισμός, η μεταφορά και η απόρριψή τους υπόκεινται στους κανονισμούς και/ή τις κατάλληλες άδειες της επίσημης εθνικής αρμόδιας αρχής.

Τα ραδιοφάρμακα θα πρέπει να παρασκευάζονται με τρόπο που να ικανοποιεί τόσο τις απαιτήσεις ασφαλείας για την ακτινοβολία όσο και τις απαιτήσεις φαρμακευτικής ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες ασηπτικές προφυλάξεις.

Για οδηγίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 12.

Εάν, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της παρασκευής αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, υποβαθμιστεί η ακεραιότητα του φιαλιδίου, το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Οι διαδικασίες χορήγησης θα πρέπει να πραγματοποιούνται με τρόπο που να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος και ακτινοβόλησης των χειριστών. Η κατάλληλη θωράκιση είναι υποχρεωτική.

Η χορήγηση των ραδιοφαρμάκων δημιουργεί κινδύνους για άλλα άτομα από εξωτερική ακτινοβόληση ή μόλυνση από υπολείμματα ούρων, εμέτου κλπ. Επομένως πρέπει να λαμβάνονται οι προφυλάξεις προστασίας από την ακτινοβολία σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ Α.Ε.Β.Ε.
Θέση Πάνορμος, 19500 Λαύριο
Αττική - Ελλάδα
Τηλ. +30 22920 63900
Fax. +30 22920 69235

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

851/23-01-2023

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία Πρώτης Έγκρισης: 23/01/2023

Ημερομηνία Ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

29/04/2026

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Τα δεδομένα δοσιμετρίας (OLINDA) σε υγιείς εθελοντές δημοσιεύτηκαν στην βιβλιογραφία (Giesel, Hadaschik, *et al.*, 2017).

Πίνακας 3: Μέσες τιμές δόσεων χορηγούμενης ραδιενέργειας που απορροφήθηκαν από τα όργανα υγιών εθελοντών που λαμβάνουν φθόριο (^{18}F) PSMA-1007.

φθόριο (^{18}F) PSMA-1007	
ΟΡΓΑΝΟ	**ΑΠΟΡΡΟΦΗΘΕΙΣΑ ΔΟΣΗ (mGy/MBq)**
Επινεφρίδια	1,94E–02
Εγκέφαλος	7,20E–03
Μαστός	8,06E–03
Τοίχωμα χοληδόχου κύστης	2,22E–02
Κατιόν κόλον	4,83E–02
Λεπτό έντερο	1,56E–02
Στόμαχος	1,42E–02
Ανιόν κόλον	4,08E–02
Καρδιά	2,51E–02
Νεφροί	1,70E–01
Ήπαρ	6,02E–02
Πνεύμονες	1,11E–02
Μύες	1,00E–02
Πάγκρεας	1,92E–02
Ερυθρός μυελός οστών	1,33E–02
Οστεογόνα κύτταρα	1,55E–02
Δέρμα	7,30E–03
Σπλήνας	7,39E–02
Όρχεις	8,37E–03
Θύμος	9,90E–03
Θυρεοειδής	8,50E–03
Τοίχωμα ουροδόχου κύστης	1,87E–02
ΕΝΕΡΓΟΣ ΔΟΣΗ	2,20E–02
(mSv/MBq)	

Η ενεργός δόση που προκύπτει από τη χορήγηση της ενεργότητας των 280 MBq σε ενήλικα βάρους 70 kg (σύμφωνα με ICRP-103) είναι περίπου 5,3 mSv.

Η ενεργός δόση που προκύπτει από τη χορήγηση της μέγιστης συνιστώμενης ενεργότητας των 450 MBq (σύμφωνα με ICRP-103) είναι περίπου 8,6 mSv.

Για την χορηγούμενη ενεργότητα των 280 MBq, η τυπική δόση ακτινοβολίας στα κρίσιμα όργανα: την ουροδόχο κύστη, την καρδιά και τον εγκέφαλο είναι 39 mGy, 29 mGy, 7 mGy και 25 mGy, αντίστοιχα.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Μέθοδος προετοιμασίας
Το PróstaLumin συσκευάζεται σε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, και μπορεί να αραιωθεί με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν τη χρήση.

Η έγχυση πρέπει να ακολουθείται από έκπλυση της γραμμής IV με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να διασφαλιστεί η πλήρης χορήγηση της δόσης.

Το μοίρασμα των δόσεων πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες. Τα φιαλίδια δεν πρέπει να ανοίγονται πριν από την απολύμανση του πώματος, το διάλυμα πρέπει να λαμβάνεται μέσω του πώματος με σύριγγα μίας χρήσης προσαρμοσμένη σε κατάλληλη προστατευτική θωράκιση και μια αποστειρωμένη βελόνα μίας χρήσης ή με εγκεκριμένο αυτοματοποιημένο σύστημα.

Σε περίπτωση υποβάθμισης της ακεραιότητας αυτού του φιαλιδίου, το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Ποιοτικός έλεγχος
Το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Επιτρέπεται η χρήση μόνο διαυγών διαλυμάτων που δεν φέρουν ορατά σωματίδια.