

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 of 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 settings:

- 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.

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 has to 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 intravenous in order to avoid irradiation as a result of local extravasation, as well as imaging artefacts.

For patient preparation, see section 4.4.

Image acquisition

Patients should be supine with the arms above the head, if possible. A CT must be obtained to correct the attenuation and for the anatomical location 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).

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 paediatric population, see section 4.2.

Interpretation of images

Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 images should be interpreted only by nuclear medicine specialists trained in the interpretation of PET images.

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

A suspicion of cancer at common sites of prostate cancer recurrence is based on the uptake fluorine (^{18}F) PSMA-1007 in relation to background radiation combined with the corresponding CT and/or MRI information. The known physiological uptake of PSMA tracers should be taken into consideration.

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

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, possibly including histopathological assessment of sites of suspected recurrence, should be considered where appropriate.

Use of contrast media is not required to interpret fluorine (^{18}F) PSMA-1007 images in PET/CT or PET/MRI.

After the procedure

Close contact with infants and pregnant women should be restricted during the initial 12 hours following the injection.

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 intake of 2 g sodium for an adult. This should be taken into account in patient 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) in each 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 account in patients with confirmed alcohol dependence.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

The few studies including patients that 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 to date.

Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects.

As the effective dose is 8,6 mSv when the maximal recommended activity of 450 MBq is administered these adverse events are expected to occur with a low probability.

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 the national reporting system:

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 a radiation overdose with fluorine (¹⁸F) PSMA-1007, the absorbed dose to the patient should be reduced where possible by increasing the elimination of the radiopharmaceutical from the body by forced diuresis and frequent bladder voiding and defecation. It might be helpful to estimate the effective dose that was applied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other diagnostic radiopharmaceuticals for tumour detection,

ATC code: V09IX17

Mechanism of action

Fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 is a synthetic PSMA-specific (prostate-specific membrane antigen) peptidomimetic compound that contains the pharmacophore Glu-NH-CO-NH-Lys. It binds with great affinity to the PSMA enzyme structure, which is overexpressed in most prostate cancer cells and is internalised after binding. Fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 accumulates in prostate cancer cells as a result of internalisation.

Pharmacodynamic effects

At the chemical concentrations used and the activities recommended for diagnostic examinations, fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 does not appear to have any pharmacodynamic activity.

Clinical efficacy and safety

Primary staging

In the prospective study by Hermesen 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 PCa of intermediate (35/99) and high-risk disease (64/99) indicated for extended pelvic lymph node dissection (ePLND) underwent fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 PET/CT. PET/CT scans were evaluated by two independent readers and ePLND served as the histopathology reference standard. The patient-based sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 PET/CT imaging to detect lymph node metastasis is shown in Table 1. Lymph nodes not detected in PET/CT but invaded by PCa at 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 fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 PET/CT for staging (87/96) or recurrence (9/96),

followed by ePLND or salvage lymphadenectomy. PET/CT image analysis and their histopathologic correlation were evaluated by each individual centre, in case of discordance, a consensus read by two nuclear medicine physicians at Heidelberg University Hospital was done. Subgroup analyses were performed for different lymph node sizes (all sizes, lymph nodes > 3mm). The patient-based and lesion-based sensitivity, specificity, PPV and NPV of [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT imaging to detect lymph node metastasis is shown in Table 1.

Table 1: diagnostic performance of fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 PET/CT for detection of lymph node metastasis in 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

A Phase 3, multi-center, prospective, open-label, blinded assessor, randomized, crossover study comparing positron emission tomography (PET) with fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 to PET with fluorocholine (¹⁸F) in 190 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after initial radical therapy was conducted by the MAH between 2019 and 2021. Fluorine (¹⁸F) 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). Fluorocholine (¹⁸F) was similarly administered with an activity of 200-400 MBq. The median injected activity was 331.9 MBq for fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 and 331.6 MBq for FCH

The primary objective was to show, in an independent assessment of the PET images by 2 readers blinded to clinical data, the superiority of fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 over fluorocholine (¹⁸F) regarding the detection rate of metastatic prostate cancer lesions (patient-based analysis). As Standard of Truth (SoT) the diagnosis of independent expert urologists who followed patients prospectively for 6.3 months after the second PET examination, was used.

Analyses of efficacy endpoints were performed primarily in the intent to treat (ITT) population. Independent expert urologists confirmed the recurrence of prostate cancer at patient level (primary endpoint) in a total of 176 patients. The anatomic location which was utilized in certain secondary analyses could be specified in 40 patients.

At the patient level, both blinded readers found evidence for prostate cancer recurrence in more patients with fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 than with FCH PET. With fluorine (¹⁸F) PSMA-1007, the two blinded readers identified one or more sites of recurrence in 163 and 129 patients (87.6% and 69.4%), respectively, of which 156 and 126 (88.6% and 71.6%) were in agreement with independent experts' evaluation ([SOT]). With FCH, the blinded readers identified one or more sites of recurrence in 108 and 105 patients (58.1% and 56.5%), respectively, of which 107 and 104 (60.8% and 59.1%) were in agreement with the SOT. Using Generalized Estimating Equation (GEE) to account for the correlation between observations, the overall correct detection rate was 0.8447 (84%) (95% CI 0.7967 - 0.8830) for fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 and 0.6877 (69%) (95% CI 0.6191 - 0.7489) with FCH, yielding a difference

in proportion of 0,157 (16%) ($p < 0,0001$) and an odds ratio fluorine (^{18}F) PSMA-1007/ FCH (OR) of 2.4702 (95% CI 1.7908 - 3.4072, $p < 0,0001$). Thus, the primary efficacy endpoint was met; fluorine (^{18}F) PSMA-1007 PET/CT identified prostate cancer recurrence in statistically significant more patients than FCH.

In terms of secondary endpoints and taking into consideration the local investigators' interpretation of PET images, the correct detection rate in the ITT population was 78.4% for fluorine (^{18}F) PSMA-1007 and 64.2% for FCH. The OR (FPSMA/FCH) was 2.0729 ($p < 0,0001$), confirming that also for the investigators, fluorine (^{18}F) PSMA-1007 identified statistically significantly more patients with prostate cancer lesions than FCH. Similar results were observed for the PP population.

For the 40 patients for whom the independent expert urologists could specify the location of recurrence, there was a total of 77 regions with confirmed prostate cancer lesions. The two most commonly affected regions as assessed by experts were pelvis ($N=30$) and 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 FCH. For the other regions with only a few observations from the SoT, the difference between study drugs was less apparent or disappeared completely (NS). Similar results were observed for the PP population.

Regarding sensitivity, fluorine (^{18}F) PSMA-1007 proved to have significantly greater sensitivity than FCH to detect prostate cancer recurrence on patient level taking into consideration blinded readers evaluation. More specifically fluorine (^{18}F) PSMA-1007 had a sensitivity of 0.8464 and FCH 0.6857 with an Odds Ratio of 2.5259 ($p < 0,0001$). The per protocol analysis and the analysis per investigator assessment resulted in statistically significant greater sensitivity of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 (ORs, 2.7877 and 2,1283 respectively) ($p < 0,0001$) compared to FCH. The same analysis on distinct anatomical region level was again in favour of fluorine (^{18}F) PSMA-1007, ie fluorine (^{18}F) PSMA-1007 showed greater sensitivity when blinded readers evaluation and the per protocol analysis were utilized, but the difference was not statistically significant anymore (OR 1,2589, $p=0.1795$). The difference was statistically significant in favour of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 in the case of investigators' assessment (OR 1,4876, $p=0,0135$). However, the analysis in anatomical region level should be interpreted with caution as it was limited in a reduced subpopulation ($n=40$) where the independent expert urologists were able to identify the exact location of recurrence.

The positive predictive value was similar for fluorine (^{18}F) PSMA-1007 and for FCH, with GEE estimates of 0.6985 for fluorine (^{18}F) PSMA-1007 and 0.7348 for FCH (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 investigator reported that fluorine (^{18}F) PSMA-1007 had contributed more than FCH in 91 (54.8%) of those patients, whereas FCH had contributed more than fluorine (^{18}F) PSMA-1007 in only 1 patient (0.6%).

In addition to the above MAH's pivotal study, clinical efficacy data for the product are available from a total of 20 clinical studies retrieved from the literature, which involved patients with suspicion of biochemical recurrence of prostate cancer after previous definitive treatment. Concerning study design, four (4) were prospective single-center cohort studies, eight (8) were retrospective single-center, and eight (8) were case reports. Overall, 782 participants were included in the studies which were all non-blinded, and seven (7) of them used other radiotracers as comparators. More specifically, along with 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 comparators.

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 <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 2020	80.4% (82/102)	26.5% (27/102)	53.9% (55/102)	21.6% (22/102)	4.9% (5/102)
Giesel, Will, Kesch <i>et al.</i> , 2018	75.0% (9/12)	25.0% (3/12)	42.0% (5/12)	25.0% (3/12)	-
Sachpekidis <i>et al.</i> , 2020	47.1% (8/17)	17.6% (3/17)	35.3% (6/17)	17.6% (3/17)	5.9% (1/17)
Witkowska-Patena <i>et al.</i> , 2020	60.0% (24/40)	27.5% (11/40)	35.0% (14/40)	32.5% (13/40)	-
Watabe <i>et al.</i> , 2021	92.9% (26/28)	57.7% (15/26)	39.3% ^a (11/26) ^a	15.4% (4/26)	-
Rahbar, Afshar-Oromieh, Seifert, <i>et al.</i> , 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, <i>et al.</i> , 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					

In terms of detection threshold, Witkowska-Patena *et al.*, 2020 and Watabe *et al.*, 2021 revealed a 100% detection rate in patients with PSA above 1.0 ng/mL, whereas percentages were significantly lower (39%, and 66.7% respectively) in patients with PSA lower than 0.5 ng/mL.

Although there are reports of limited sensitivity of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 below a PSA of 0.5ng/mL, overall sensitivity ranged between 95% and 100%, irrespective of the treatment prior to the scan, indicating the accurate identification of BCR patients (Rahbar, Afshar-Oromieh, Seifert, *et al.*, 2018; Witkowska- Patena *et al.*, 2020). In terms of lymph node metastases in BCR patients, sensitivity decreased to 57.9% (Sprute *et al.*, 2021). Concerning specificity, Witkowska-Patena *et al.*, 2020 reported that a specificity rate of 94.4% was observed in a prospective cohort 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 provoke adverse events when taken in the recommended doses. Safety findings from the pivotal study reported 2 serious adverse events which were not related to the use of the tracer.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

Fluorine (^{18}F) PSMA-1007 is distributed immediately after intravenous administration. In healthy subjects, 76%, 22%, 12% and 8% on average of the injected dose was present in the blood compartment 2 minutes, 1 hour, 2 hours and 3 hours after injection, respectively. Approximately 95% of the activity of the blood compartment 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 be decreasing 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, the uptakes in the primary tumor, lymph node metastases and normal-organ biodistribution at 1 h and 3 h p.i. in ten patients with prostate cancer were examined. Between 1 h and 3 h p.i. the absolute tumor uptake demonstrated an increase in SUVmax and SUVmean by around 50 %. Simultaneously, the blood-pool declined by around 40 %. Thus, the delineation of tumors improved at the later time point at 3 h p.i. reaching an average SUVmax of 41 in the primary tumors (Giesel, Hadaschik, *et al.*, 2017).

In patients with biochemical recurrence (BCR) the median SUVmax for all lesions 1h p.i. was 7.00 (range: 2.04-40.01). SUVmax increased significantly 3h p.i. (median SUVmax: 11.35, range: 2.36-55.05; $p < 0.001$). Additionally, median SUVmax to blood pool ratio increased significantly between 1h and 3h p.i. (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, and less than 3% of the injected radioactivity had been eliminated during the first 6 hours after injection (Giesel, Hadaschik, *et al.*, 2017).

Studies on the metabolism of fluorine (^{18}F) PSMA-1007 have not been performed.

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 all risk of microbiological contamination. If it is not used immediately, storage periods and conditions during use 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 regulation on radioactive materials.

Store below 25°C in the original package.

6.4 Nature and contents of container

20 ml multi-dose, sterilized, evacuated, colourless or slighted yellow and pyrogen-free Type I glass vials, closed with sterilized elastomer bromobutyl 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 persons in designated clinical settings. Their receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and/or appropriate licences of the competent official organisation.

Radiopharmaceuticals should be prepared in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. 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 to minimise risk of contamination of the medicinal product and irradiation of the operators. Adequate shielding is mandatory.

The administration of radiopharmaceuticals creates risks for other persons from external radiation or contamination from spill of urine, vomiting, etc. Radiation protection precautions in accordance with national regulations must therefore be taken.

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 latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

15/04/2024

11. DOSIMETRY

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

Table 3: Mean values of dedicated organ doses of radiation absorbed for 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 for an adult weighing 70 kg (according to ICRP-103) is about 5,3 mSv.

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

For an administered activity of 280 MBq, the typical radiation doses to the critical organs gallbladder, kidneys, heart wall and liver 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 presented 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 a flush of the IV line with a sodium chloride solution for injection 9 mg/mL (0.9%) to ensure full delivery of the dose.

Withdrawals should be performed under aseptic conditions. The vials must not be opened before disinfecting the stopper, the solution should be withdrawn via the stopper using a single dose syringe

fitted with suitable protective shielding and a disposable sterile needle or using an authorised automated application system.

If the integrity of this vial is compromised, the product should not be used.

Quality control

The solution should be inspected visually prior to use. Only clear solution, free of visible particles should be used.

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 fluorine (^{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) στα ακόλουθα κλινικά περιβάλλοντα:

- 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.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το fluorine (^{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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 πρέπει να μετράται σε ένα βαθμονομητή δόσης ισotόπων 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 αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 12.

Η έγχυση πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια, ώστε να αποφεύγονται τυχόν ακτινοβόληση λόγω τοπικής εξαγωγίωσης, 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 εξασθένησης 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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 μπορεί να εξαρτάται από τη συγκέντρωση του PSA στον ορό του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 5.1, φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

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 fluorine (^{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 fluorine (^{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 fluorine (^{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 fluorine (^{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 ιχνηθετών PSMA.

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, με τη χρήση του fluorine (^{18}F) PSMA-1007.

Πρόσληψη του fluorine (^{18}F) PSMA-1007 μπορεί να παρατηρηθεί και με άλλους τύπους καρκίνου, προστατίτιδα και καλοήγη 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 fluorine (^{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 προϊόν 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 προϊόν 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 φάρμακο περιέχει 591,75 mg αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε δόση ένεσης (5,9 % w/v). Η ποσότητα ανά 10 ml αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με λιγότερο από 15 ml μύρας 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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 δεν ενδείκνυται στις γυναίκες.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ProstaLumin 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 32040380/337

Ιστότοπος : <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση χορήγησης υπερβολικής δόσης ακτινοβολίας με fluorine (^{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 ενεργού δόσης που χορηγήθηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Το fluorine (^{18}F) PSMA-1007 είναι μία συνθετική πεπτιδομιμητική ουσία ειδική για το PSMA (ειδικό προστατικό μεμβρανικό αντιγόνο), η οποία περιέχει το φαρμακοφόρο Glu-NH-CO-NH-Lys. Συνδέεται με μεγάλη συγγένεια με την ενζυμική δομή του PSMA, η οποία υπερεκφράζεται στα περισσότερα προστατικά καρκινικά κύτταρα και ενδοκυττώνεται μετά τη σύνδεση. Το fluorine (^{18}F) PSMA-1007 συσσωρεύεται στα προστατικά καρκινικά κύτταρα ως επακόλουθο της ενδοκύτωσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αρχική Σταδιοποίηση

Στην προοπτική μελέτη από τους Hermesen et al. (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(11): 3929-3937), 99 ενήλικες άνδρες ασθενείς (μέση ηλικία $68,1 \pm 6,6$ έτη) με αποδεδειγμένο με βιοψία καρκίνο του προστάτη (PCa), και χαρακτηριστικά ενδιάμεσου (35/99) και υψηλού κινδύνου (64/99) που ενδείκνυται για εκτεταμένη εκτομή του πυελικού λεμφαδένα (ePLND) υποβλήθηκαν σε απεικόνιση PET/CT με fluorine (^{18}F) PSMA-1007. Οι σαρώσεις PET/CT εκτιμήθηκαν από δύο ανεξάρτητους εξεταστές και το ePLND ήταν το ιστοπαθολογικό πρότυπο αναφοράς. Η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία (PPV και NPV, αντίστοιχα) με βάση τον ασθενή της απεικόνισης PET/CT με fluorine (^{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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 για σταδιοποίηση (87/96) ή διερεύνηση υποτροπής (9/96) της νόσου, ακολουθούμενη από ePLND ή λεμφαδεκτομή 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 [^{18}F]PSMA-1007 για την ανίχνευση μετάστασης στους λεμφαδένες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Διαγνωστική αποδοτικότητα του [^{18}F]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 (Hermesen 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	69,6 %	91,3 %	92,4 %	66,7 %	75,0 %

(95% CI)	(51,2-83,3 %)				
NPV	81,6 %	97,9 %	98,9 %	81,3 %	86,1 %
(95% CI)	(75,0-86,8 %)				

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 KAK μεταξύ του 2019 και του 2021, συγκρίθηκε η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με fluorine (^{18}F) PSMA-1007 έναντι της PET με φθοροχολίνη (^{18}F) (FCH) σε 190 ασθενείς με βιοχημική υποτροπή του καρκίνου του προστάτη ύστερα από αρχική ριζική θεραπεία. Το fluorine (^{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 ραδιενέργεια 200-400 MBq. Η διάμεση δόση για το fluorine (^{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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 έναντι της φθοροχολίνης (^{18}F), στο ποσοστό ανίχνευσης των αλλοιώσεων μεταστατικού καρκίνου του προστάτη (ανάλυση με βάση τον ασθενή). Ως Αληθής Κατάσταση Νόσου (AKN) χρησιμοποιήθηκε η διάγνωση ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων 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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 PET σε σύγκριση με FCH PET. Με το [^{18}F] -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 εμπειρογνομόνων (AKN). Με την φθοροχολίνη (^{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 εμπειρογνομόνων. 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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 και 0,6877 (69%) (95 % CI 0,6191 - 0,7489) για την φθοροχολίνη (^{18}F), αποδίδοντας μία διαφορά μεταξύ των ποσοστών 0,157 (16%) ($p < 0,0001$) και λόγο πιθανοτήτων (OR) 2,4702 (fluorine (^{18}F) PSMA-1007 /FCH, 95% CI 1,7908-3.4072, $p < 0,0001$). Συνεπώς, η μελέτη πέτυχε το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας καθώς το fluorine (^{18}F) PSMA-1007 PET / CT ανίχνευσε την υποτροπή του καρκίνου του προστάτη σε στατιστικά σημαντικά περισσότερους ασθενείς σε σχέση με την φθοροχολίνη (^{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 fluorine (^{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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 αναγνώρισε στατιστικά σημαντικά περισσότερους ασθενείς με υποτροπή καρκίνου του προστάτη από ότι η φθοροχολίνη (^{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 γνώση των περιστατικών (τυφλούς) αξιολογητές με το fluorine (^{18}F) PSMA-1007 σε σχέση με την φθοροχολίνη (^{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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 αποδείχθηκε ότι έχει σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία από την φθοροχολίνη (^{18}F) για την ανίχνευση υποτροπής του καρκίνου του προστάτη σε επίπεδο ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη την αξιολόγηση των χωρίς γνώση των περιστατικών (τυφλών) αξιολογητών. Πιο συγκεκριμένα το fluorine (^{18}F) PSMA-1007 παρουσίασε ευαισθησία 0,8464 και η φθοροχολίνη (^{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 fluorine (^{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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007. Δηλαδή το fluorine (^{18}F) PSMA-1007 είχε μεγαλύτερη ευαισθησία όταν χρησιμοποιήθηκαν η αξιολόγηση των χωρίς γνώση των περιστατικών (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 fluorine (^{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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 και για την φθοροχολίνη (^{18}F), με εκτιμήσεις GEE 0,6985 για το fluorine (^{18}F) PSMA-1007 και 0,7348 για την φθοροχολίνη (^{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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 είχε συνεισφέρει περισσότερο από την φθοροχολίνη (^{18}F) σε 91 (54,8%) από αυτούς τους ασθενείς, ενώ η φθοροχολίνη (^{18}F) είχε συνεισφέρει περισσότερο από το fluorine (^{18}F) PSMA-1007 σε έναν μόνο ασθενή (0,6%).

Επιπλέον της ανωτέρω εγκριτικής κλινικής μελέτης που διεξήγαγε ο KAK, υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας για το fluorine (^{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 ραδιοϊχνηθέντες ως παράγοντες σύγκρισης. Πιο συγκεκριμένα, εκτός από το fluorine (^{18}F) PSMA-1007, η φθοροχολίνη (^{18}F), το ^{68}Ga -PSMA-11, το ^{18}F -DCFPyL, το ^{18}F -JK-PSMA-7 και το FDG χρησιμοποιήθηκαν ως παράγοντες σύγκρισης.

Πίνακας 2: Διαγνωστική αποδοτικότητα του fluorine (^{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 <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 2020	80.4% (82/102)	26.5% (27/102)	53.9% (55/102)	21.6% (22/102)	4.9% (5/102)
Giesel, Will, Kesch <i>et al.</i> , 2018	75.0% (9/12)	25.0% (3/12)	42.0% (5/12)	25.0% (3/12)	-
Sachpekidis <i>et al.</i> , 2020	47.1% (8/17)	17.6% (3/17)	35.3% (6/17)	17.6% (3/17)	5.9% (1/17)
Witkowska-Patena <i>et al.</i> , 2020	60.0% (24/40)	27.5% (11/40)	35.0% (14/40)	32.5% (13/40)	-
Watabe <i>et al.</i> , 2021	92.9% (26/28)	57.7% (15/26)	39.3% ^a (11/26) ^a	15.4% (4/26)	-
Rahbar, Afshar-Oromieh, Seifert, <i>et al.</i> , 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, <i>et al.</i> , 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 fluorine (¹⁸F) 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 fluorine (¹⁸F) 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Το fluorine (¹⁸F) PSMA-1007 κατανέμεται αμέσως μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Σε υγιείς εθελοντές, κατά μέσο όρο το 76%, 22%, 12% και 8% της χορηγούμενης δόσης ήταν παρόν 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 fluorine (¹⁸F) 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, Bøgemann, *et al.*, 2018).

Πρόσληψη από όργανα

Το fluorine (^{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 fluorine (^{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 SUV_{max} και της SUV_{mean} κατά περίπου 50%. Ταυτόχρονα, η συγκέντρωση στο αίμα μειώθηκε κατά 40%. Επομένως, η σκιαγράφιση των όγκων βελτιώθηκε αργότερα στις 3 ώρες μετά την ένεση, φθάνοντας μια μέση SUV_{max} ίση με 41 στους πρωτοπαθείς όγκους (Giesel, Hadaschik, *et al.*, 2017).

Σε ασθενείς με βιοχημική υποτροπή (BCR) η διάμεση SUV_{max} για όλες τις βλάβες στη 1 ώρα μετά την ένεση ήταν 7,00 (εύρος: 2,04-40,01). Η SUV_{max} αυξήθηκε σημαντικά στις 3 ώρες μετά την ένεση (διάμεση SUV_{max}: 11,35, εύρος: 2,36-55,05, $p<0,001$). Επιπλέον, ο λόγος διάμεσης SUV_{max} 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 fluorine (^{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

Ελλείπει 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 ασφαλιστικές 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 ακτινοβολήσης των χειριστών. Η κατάλληλη θωράκιση είναι υποχρεωτική.

Η χορήγηση των ραδιοφαρμάκων δημιουργεί κινδύνους για άλλα άτομα από εξωτερική ακτινοβολή 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

15/04/2024

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 fluorine (^{18}F) PSMA-1007 .

fluorine (¹⁸F) 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 (mSv/MBq)	2,20E-02

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 PrōstaLumin συσκευάζεται σε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, και μπορεί να αραιωθεί με στείρο διάλυμα γλυκωρούχου 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.