

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amyvid 800 MBq/ml raztopina za injiciranje
Amyvid 1.900 MBq/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Amyvid 800 MBq/ml raztopina za injiciranje

En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 800 MBq florbetapirja (^{18}F) ob času kalibracije (ToC- time of calibration).

Aktivnost na vialo ob ToC je v razponu med 800 MBq in 12.000 MBq.

Amyvid 1.900 MBq/ml raztopina za injiciranje

En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 1.900 MBq florbetapirja (^{18}F) ob ToC.

Aktivnost na vialo ob ToC je v razponu med 1.900 MBq in 28.500 MBq.

Fluor (^{18}F) z oddajanjem pozitronskega sevanja s 634 keV, čemur sledi fotonsko anihilacijsko sevanje s 511 keV, razpade na stabilni kisik (^{18}O) z razpolovno dobo približno 110 minut.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En odmerek vsebuje do 790 mg etanola in 37 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje
Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo Amyvid je radiofarmak, indiciran za slikanje gostote β -amiloidnih nevritičnih leh s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET - Positron Emission Tomography) v možganih odraslih bolnikov s kognitivno motnjo, pri katerih se ugotavlja Alzheimerjeva bolezen (AB) in drugi vzroki kognitivne motnje. Zdravilo Amyvid je treba uporabiti skupaj s kliničnim vrednotenjem.

Negativen rezultat preiskave kaže na redke ali odsotne lehe, kar se ne ujema z diagnozo AB. Za omejitve pri interpretaciji pozitivnega rezultata preiskave glejte poglavji 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

PET-preiskavo s florbetapirjem (^{18}F) mora naročiti zdravnik, usposobljen za klinično obravnavo nevrodegenerativnih bolezni.

Slike z zdravilom Amyvid lahko interpretirajo le odčitovalci, usposobljeni za interpretacijo PET-posnetkov s florbetapijem (^{18}F). V primeru dvomov o lokaciji sive možganovine in meje med sivo in belo možganovino na PET-posnetku se v kratkem časovnem razmaku priporoča tudi sočasno slikanje z računalniško tomografijo (CT) ali magnetno resonanco (MR), da se pridobi združeno sliko PET-CT oziroma PET-MR (glejte poglavje 4.4. Interpretacija slik).

Odmerjanje

Priporočena aktivnost za odraslega, ki tehta 70 kg, je 370 MBq florbetapija (^{18}F). Prostornina injekcije ne sme biti manj kot 1 ml in ne sme preseči 10 ml.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagoditev odmerka na osnovi starosti ni potrebna.

Okvara ledvic in jeter

Količino uporabljene aktivnosti je treba skrbno pretehtati, saj je pri teh bolnikih izpostavljenost sevanju lahko večja (glejte poglavje 4.4).

Študije z obširnimi razponom odmerkov in prilagoditvene študije z zdravilom pri normalnih in posebnih skupinah bolnikov niso bile opravljene. Farmakokinetika florbetapija (^{18}F) pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro ni bila določena.

Pediatrična populacija

Smotne uporabe zdravila Amyvid pri pediatrični populaciji ni.

Način uporabe

Zdravilo Amyvid je namenjeno za intravensko uporabo in za večodmerno uporabo.

Aktivnosti florbetapija (^{18}F) je treba meriti z merilnikom aktivnosti (kalibratorjem odmerka) tik pred injiciranjem.

Odmerek se daje z intravensko injekcijo v bolusu, ki ji sledi spiranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, s čimer se zagotovi injiciranje celotnega odmerka.

Injiciranje florbetapija (^{18}F) preko kratkega intravenskega katetra (dolžine približno 4 cm ali manj) zmanjša možnost adsorpcije učinkovine na kateter.

Injiciranje florbetapija (^{18}F) mora biti intravensko, da ne pride do obsevanja, ki je posledica lokalne ekstravazacije, ali do artefaktov pri slikanju.

Slikanje

Desetminutno slikanje s PET začnite približno 30 do 50 minut po intravenskem injiciranju zdravila Amyvid. Bolniki morajo ležati na hrbtu, glava pa mora biti v položaju, ki možgane, vključno z malimi možgani, postavlja v središče vidnega polja aparata za PET. Za zmanjševanje premikanja glave lahko uporabite trak ali drug fleksibilen pripomoček za omejevanje premikanja glave. Rekonstrukcija mora vključevati popravek zaradi atenuacije z nastalo velikostjo transaksialnih slikovnih pik med 2,0 in 3,0 mm.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Omejitve uporabe

Pozitiven rezultat preiskave sam po sebi ne postavlja diagnoze AB ali druge kognitivne okvare, saj je odlaganje nevritičnih leh v sivi možganovini lahko prisotno pri asimptomatskih starejših osebah in pri nekaterih nevrodegenerativnih demencah (Alzheimerjeva bolezen, demenca z Lewyjevim telesci, demenca pri Parkinsonovi bolezni).

Za omejitve uporabe pri bolnikih z zmerno kognitivno okvaro glejte poglavje 5.1.

Učinkovitost zdravila Amyvid pri napovedovanju razvoja AB ali spremljanju odziva na zdravljenje ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1).

Nekatere posnetke je zaradi šuma na sliki, atrofije s stanjšanim kortikalnim trakom ali zamegljenosti slike težko interpretirati, zato pri interpretaciji lahko pride do napak. V primeru negotovosti glede lokacije sive možganovine in roba med sivo in belo možganovino na PET-posnetku in ko je na voljo nedavna sočasna CT- ali MR-slika, naj razlagalec pregleda združeni PET-CT- oziroma PET-MR-sliki, da razjasni odnos med radioaktivnostjo pri PET in anatomijo sive možganovine.

V nekaterih primerih so opazili povečan privzem v zunajmožganske strukture, kot so žleze slinavke, koža, mišice in kosti (glejte poglavje 5.2). Pregled sagitalnih slik in sočasno posnetih CT- ali MR-slik lahko pomaga pri ločevanju med zatilnico in okcipitalno sivo možganovino.

Utemeljitev koristi in tveganj za posameznika

Pri vsakem bolniku mora verjetna korist upravičiti izpostavljenost sevanju. Uporabljena aktivnost mora biti v vsakem primeru najnižja možna, ki še omogoča želene diagnostične informacije.

Okvara ledvic in jeter

Pri teh bolnikih je treba skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji, saj je mogoča večja izpostavljenost sevanju. Florbetapir (^{18}F) se izloča predvsem prek hepatobiliarnega sistema, zato pri bolnikih z okvaro jeter obstaja možnost večje izpostavljenosti sevanju (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2 ali 5.1.

Interpretacija slik z zdravilom Amyvid

Slike z zdravilom Amyvid lahko interpretirajo le odčitovalci, usposobljeni za interpretacijo PET-posnetkov s florbetapirjem (^{18}F). Negativen rezultat preiskave kaže na redke ali odsotne kortikalne β -amiloidne lehe. Pozitiven rezultat preiskave kaže na zmerno do pogosto gostoto. Pri ocenjevanju gostote β -amiloidnih nevritičnih leh v možganih so opazili napake pri interpretaciji slik, vključno z lažnimi negativnimi rezultati.

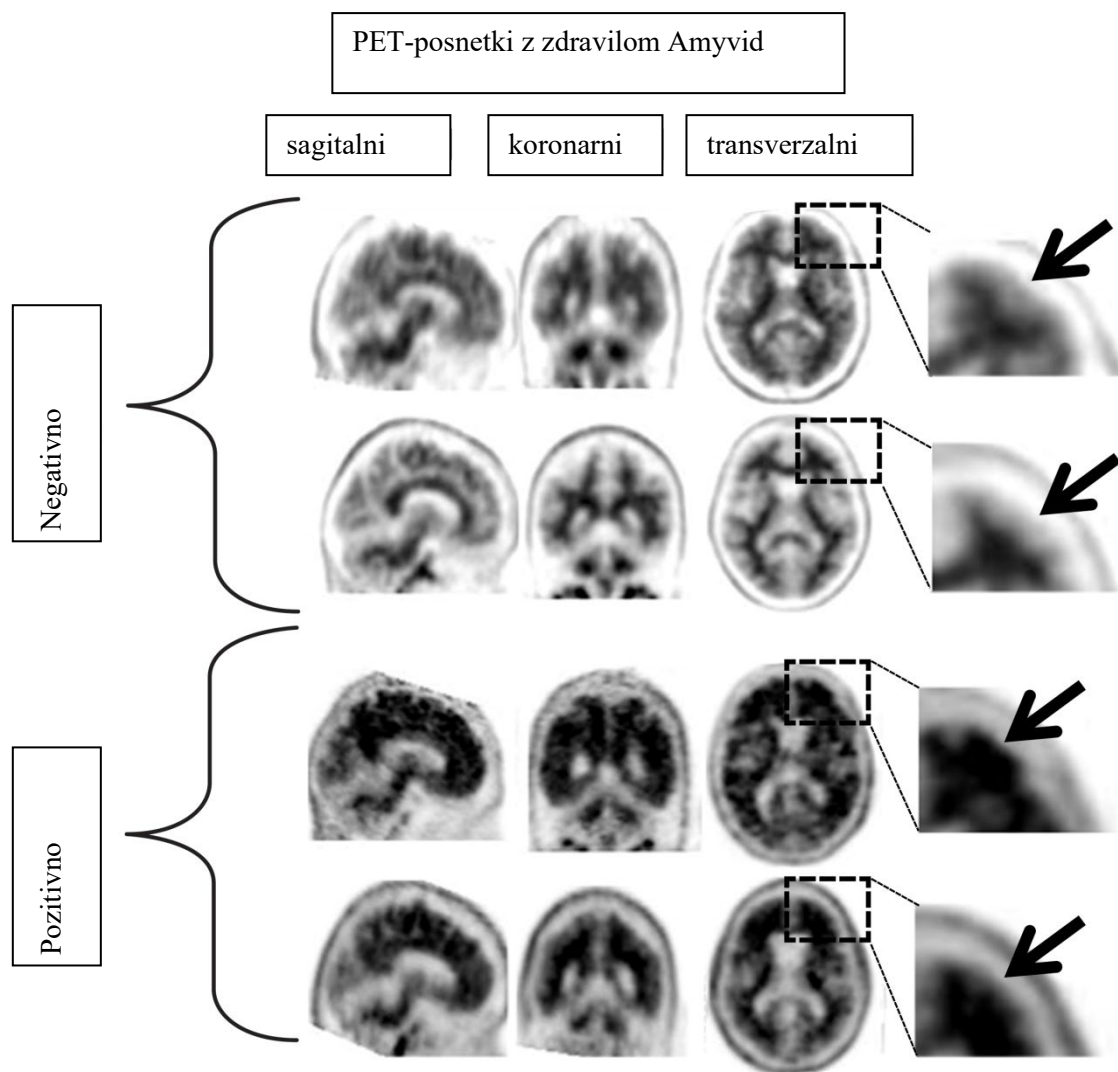
Slike so pregledujejo predvsem v transaksialni smeri, po potrebi z dostopom do sagitalne in koronarne ravnine. Priporoča se, da pregled slik vključuje vse transaksialne rezine možganov s črno-belo lestvico, pri čemer se maksimalna intenzivnost lestvice nastavi na maksimalno intenzivnost vseh slikovnih pik možganov.

Slika se interpretira kot pozitivna ali negativna, tako da se vizualno primerja aktivnost v sivi možganovini z aktivnostjo v sosednji beli možganovini (glejte sliko 1).

Pri negativnih rezultatih preiskave je aktivnost večja v beli kot v sivi možganovini, kar ustvari jasen sivo-bel kontrast. Pozitivni rezultati preiskave imajo eno od naslednjega:

- dve ali več območij v možganih (vsa večja od ene kortikalne vijuge) z zmanjšanim ali odsotnim sivo-belim kontrastom. To je najpogostejši videz pozitivnega rezultata preiskave; ali
- eno ali več območij, kjer je aktivnost sive možganovine intenzivna in jasno presega aktivnost sosednje bele možganovine.

Slika 1: Slikanje s PET z zdravilom Amyvid, ki prikazuje primere negativnih rezultatov preiskave (zgornji dve vrstici) in pozitivnih rezultatov preiskave (spodnji dve vrstici). Slike od leve proti desni prikazujejo PET-posnetke sagitalne, koronarne in transverzalne rezine. Zadnja slika na desni strani prikazuje povečan posnetek dela možganov v okvirčku. Zgornji dve puščici kažeta na normalno ohranjen sivo-beli kontrast s kortikalno aktivnostjo, ki je nižja kot v sosednji beli možganovini. Spodnji dve puščici kažeta na zmanjšan sivo-beli kontrast s povečano kortikalno aktivnostjo, ki je primerljiva z aktivnostjo v sosednji beli možganovini.



Dodatna uporaba kvantitativnih podatkov za interpretacijo posnetkov:

Dodatna uporaba kvantitativnih podatkov o amiloidih pri PET-preiskavi naj bo omogočena le odčitovalcem, ki so usposobljeni za uporabo kvantitativnih podatkov v podporo interpretaciji vidnih posnetkov, vključno s priporočili za ustrezno programsko opremo, ki te metode podpira. Vključevanje

kvantitativnih podatkov, ki jih ustvari programska oprema za kvantifikacijo posnetkov z oznako CE kot dodatek vizualni interpretacijski metodi, lahko poveča natančnost odčitovalcev. Odčitovalci morajo vizualno tolmačiti sliko, nato izvesti kvantifikacijo v skladu z navodili proizvajalca, vključno s preverjanji kakovosti postopka kvantifikacije ter primerjati kvantifikacijo posnetka s tipičnimi obsegi za negativne in pozitivne posnetke. Če je rezultat kvantifikacije neskladen z začetno vizualno interpretacijo:

1. Znova preverite prostorsko normalizacijo in ujemanje posnetka s predlogo, da boste potrdili natančnost namestitve regij zanimanja (ROI - Regions of interest), iskanje cerebrospinalnega likvorja ali kosti v okviru ROI ter ocenite morebitni vpliv atrofije ali ventrikulomegalije na kvantifikacijo.
2. Preglejte podlago za vizualno odločitev o pozitivnem ali negativnem posnetku.
 - a. V primeru začetnega pozitivnega amiloidnega vizualnega odčitka in negativne kvantifikacije razmislite, ali bi lahko pozitivna vizualna interpretacija temeljila na zadrževanju sledilnika v regijah izven ROI, ki prispevajo k povprečnemu standardiziranemu razmerju vrednosti privzema v korteksu (SUVR - Standardised uptake value ratio).
 - b. V primeru začetnega negativnega amiloidnega vizualnega odčitka in pozitivne amiloidne kvantifikacije preglejte regije, ki ustrezajo regijam zanimanja s povečanim SUVR, da boste ugotovili, ali gre za izgubo sivega/belega kontrasta na teh področjih.
3. Preglejte regijo malih možganov, da boste potrdili ujemanje regije zanimanja in ravni sivega/belega kontrasta, kar zagotavlja standard za vizualno primerjavo s korteksom. Razmislite o mogočih strukturnih anomalijah, ki bi lahko vplivale na kvantifikacijo regije malih možganov.
4. Podajte končno interpretacijo posnetka na osnovi končnega vizualnega odčitka, ko izvedete zgornje korake 1–3 za razjasnitev.

Po postopku

V prvih 24 urah po injiciranju je treba omejiti bližnje stike z dojenčki in nosečnicami.

Natrij

To zdravilo vsebuje do 37 mg natrija na odmerek, kar je enako 1,85 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Etanol

To zdravilo vsebuje 790 mg alkohola (etanol) v enem 10 ml odmerku, kar je enako 11,3 mg/kg (dajanje odmerka odraslemu s telesno maso 70 kg). Količina v 10 ml tega zdravila je manj kot 20 ml piva ali 8 ml vina.

Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela opaznih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja *in vivo* niso izvedli.

Študije vezave *in vitro* niso pokazale motenj pri vezavi florbetapirja (^{18}F) na β -amiloidne lehe v prisotnosti drugih pogostih zdravil, ki jih jemljejo bolniki z AB.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Pri načrtovanju dajanja radiofarmakov ženski v rodni dobi je pomembno ugotoviti, ali je ženska noseča. Pri vsaki ženski, ki ni dobila menstruacije, je treba domnevati, da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Če obstaja negotovost glede možne nosečnosti (če ni dobila menstruacije, če je menstruacija zelo neredna itd.), je treba bolnici ponuditi alternativno tehniko (če je na voljo), ki ne vključuje uporabe ionizirajočega sevanja.

Nosečnost

Postopki z radionuklidi, opravljeni na nosečnicah, pomenijo odmerek sevanja tudi za plod. Med nosečnostjo se zato izvajajo samo nujne preiskave, pri katerih verjetne koristi bistveno presegajo tveganje za mater in plod.

Na nosečnicah študije niso bile opravljene. Študij na živalih, s katerimi bi preučili učinke florbetapirja (^{18}F) na razmnoževanje niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se florbetapir (^{18}F) med dojenjem izloča v materino mleko. Pred dajanjem radiofarmaka doječi materi je treba razmisliti o možnosti preložitve dajanja radionuklida na kasnejši čas, dokler mati ne neha dojit, in o izbiri najustrežnejšega radiofarmaka, ob upoštevanju izločanja aktivnosti v materino mleko. Če je uporaba nujna, je treba dojenje prekiniti za 24 ur, izločeno mleko pa zavreči.

V prvih 24 urah po injiciranju je treba omejiti bližnje stike z dojenčki.

Plodnost

Študije plodnosti niso bile opravljene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Amyvid nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila Amyvid temelji na uporabi zdravila pri 2.105 preiskovancih v kliničnih preskušanjih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($> 1/10$), pogosti ($> 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($> 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($> 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). Čeprav se v resnici pojavljajo z nižjo pogostnostjo, kot je navedeno spodaj, velikost izvirne podatkovne zbirke ni omogočila uvrščanja v kategorije pogostnosti, nižje kot »občasni« ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Organski sistem	Pogosti	Občasni
Bolezni živčevja	glavobol	disgevizija
Žilne bolezni		vročinski oblivi
Bolezni prebavil		navzea
Bolezni kože in podkožja		pruritus urtikarija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu injiciranja ^a izpuščaj na mestu infundiranja

^aReakcija na mestu injiciranja vključuje krvavitev na mestu injiciranja, iritacijo na mestu injiciranja in bolečino na mestu injiciranja.

Izpostavljanje ionizirajočemu sevanju je povezano s pojavom raka in z možnostjo razvoja dednih okvar. Ker je pri aplikaciji priporočene aktivnosti 370 MBq florbetapirja (¹⁸F) učinkoviti odmerek 7 mSv, je možnost za pojav teh neželenih učinkov majhna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi majhne količine florbetapirja (¹⁸F) v posameznem odmerku ni pričakovati, da bi imelo preveliko odmerjanje farmakološke učinke. V primeru uporabe prevelikega odmerka sevanja je treba odmerek, ki ga bolnik absorbira, čim bolj zmanjšati, tako da bolnik poveča izločanje radionuklida iz telesa s pogostim uriniranjem in odvajanjem blata. Koristno je, če ocenite učinkoviti odmerek, ki je bil uporabljen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radiodiagnostiki za ugotavljanje bolezni osrednjega živčevja, oznaka ATC: V09AX05

Mehanizem delovanja

Florbetapir (¹⁸F) se veže na β-amiloidne nevritične lehe. Študije vezave, ki so uporabljale tradicionalne nevropatološke metode barvanja možganov z AB *post mortem*, so pokazale statistično značilno ($p < 0,0001$) povezavo med vezavo florbetapirja (¹⁸F) *in vitro* in odlaganjem β-amiloidnih skupkov. *In vivo* so povezavo med privzemom florbetapirja (¹⁸F) v kortikalni sivi možganovini in skupnim β-amiloidnim bremenom ocenjevali pri bolnikih ob koncu življenja z uporabo protiamiloidnega protitelesa 4G8, ki obarva β-amiloidne v nevritičnih in difuznih lehah. Vezava florbetapirja (¹⁸F) na druge β-amiloidne strukture ali druge možganske strukture ali receptorje *in vivo* še ni znana.

Farmakodinamični učinki

Ker je florbetapir (^{18}F) v zdravilu Amyvid prisoten v nizki kemijski koncentraciji, nima zaznavne farmakološke aktivnosti.

Pri zaključenih kliničnih preskušanjih so privzem florbetapirja (^{18}F) v šest vnaprej opredeljenih kortikalnih možganskih območij (precuneus, frontalna skorja, sprednja cingularna vijuga, zadnja cingularna vijuga, parietalna skorja, temporalna skorja) merili količinsko s standardiziranimi vrednostmi privzema (SUV-standardised uptake values). Povprečna kortikalna razmerja SUV (SUVR, glede na male možgane) so višja pri bolnikih z AB kot pri zdravih prostovoljcih. Povprečne vrednosti SUVR med skorjo in malimi možgani kažejo precejšnja neprekinjena povečanja od časa nič do 30 minut po dajanju, po tem in do 90 minut po injiciranju pa so spremembe le majhne. Rezultati SUVR pri preiskovancih, ki so jemali pogosta zdravila za AB, se v primerjavi s preiskovanci, ki zdravil za AB niso jemali, niso razlikovali.

Klinična učinkovitost

Ključna študija, ki je vključevala 59 bolnikov ob koncu življenja, je bila namenjena ocenjevanju diagnostične učinkovitosti zdravila Amyvid za ugotavljanje gostote kortikalnih nevritičnih leh (njihovo odsotnost ali redkost v primerjavi z zmerno ali pogosto prisotnostjo). Rezultate PET-preiskave so primerjali z maksimalno gostoto nevritičnih leh, izmerjeno na delih frontalne, temporalne ali parietalne skorje med obdukcijo bolnika v 24 mesecih po PET-preiskavi. Kognitivnega stanja preiskovancev ni bilo mogoče zanesljivo izmeriti. Pri vseh 59 preiskovancih je pet specialistov nuklearne medicine opravilo slepo odčitavanje PET-slik, pri čemer je bila občutljivost večine odčitavanj 92 % (95-odstotni IZ: 78-98 %) in specifičnost 100 % (95-odstotni IZ: 80-100 %). V študiji s 47 mladimi (<40 let), zdravimi prostovoljci, za katere so predpostavili, da nimajo β -amiloidov, so imele vse PET-preiskave z zdravilom Amyvid negativne rezultate.

Občutljivost in specifičnost zdravila Amyvid za ugotavljanje gostote kortikalnih nevritičnih leh so nadalje preiskovali v dveh dodatnih študijah, pri katerih so različne skupine odčitavalcev interpretirale slike nekaj preiskovancev, ki so jim v ključni študiji sledili do obdukcije. Njihovi rezultati so ustrezali rezultatom, dobljenim v ključni študiji. Ujemanje med ocenjevanji, določeno z uporabo Fleissovih vrednosti kappa, je bilo v razponu med 0,75 in 0,85.

Pri longitudinalni študiji je 142 preiskovancev (s klinično diagnozo zmerne kognitivne okvare, AB ali kognitivno normalnih) opravilo izhodiščno PET-preiskavo s florbetapirjem (^{18}F), nato pa so jih tri leta spremljali in vrednotili zvezo med slikanjem z zdravilom Amyvid in spremembami statusa diagnoze.

Vrednosti diagnostične učinkovitosti PET-preiskave s florbetapirjem (^{18}F) so navedene v spodnji tabeli:

	<i>Ujemanje z izhodiščno diagnozo zmerne kognitivne okvare N=51</i>	<i>Ujemanje z izhodiščno diagnozo klinične AB N=31</i>
Občutljivost	19/51 = 37,3 % (95-odstotni IZ: 24,1-51,9 %)	21/31 = 67,7 % (95-odstotni IZ: 51,3-84,2 %)
Specifičnost	<i>Z uporabo primerov brez zmerne kognitivne okvare (kognitivno normalni in klinična AB)</i> 69/100 = 69,0 % (95-odstotni IZ: 59,9-78,1 %)	<i>Z uporabo primerov brez AB (kognitivno normalni in z zmerno kognitivno okvaro)</i> 91/120 = 75,8 % (95-odstotni IZ: 68,2-83,5 %)
Pozitivno razmerje verjetja	1,20 (95-odstotni IZ: 0,76-1,91)	2,80 (95-odstotni IZ: 1,88-4,18)

Od bolnikov, ki so imeli ob vstopu v študijo klinično diagnozo zmerne kognitivne okvare, jih je 36 mesecev pozneje 9 (19 %) prešlo v klinično AB. Od 17 bolnikov z zmerno kognitivno okvaro, ki so imeli pozitiven rezultat PET-preiskave, jih je 36 mesecev pozneje 6 (35 %) dobilo diagnozo klinično verjetne AB, v primerjavi s 3 (10 %) od 30, ki so imeli negativen rezultat preiskave. Občutljivost preiskave z zdravilom Amyvid za dokaz stopnje prehoda zmerne kognitivne okvare v AB pri 9 preiskovancih, pri katerih je prišlo do prehoda, je bila 66,7 % (95-odstotni IZ: 35-88 %), specifičnost pri 38 preiskovancih, pri katerih ni prišlo do prehoda, je bila 71,0 % (95-odstotni IZ: 55-83 %), pozitivno razmerje verjetja pa je bilo 2,31 (95-odstotni IZ: 1,2-4,5). Zasnova te študije ne omogoča ocene tveganja za napredovanje zmerne kognitivne okvare v klinično AB.

Dodatna uporaba kvantitativnih podatkov za interpretacijo posnetkov

Izvedljivost in zanesljivost uporabe kvantitativne programske opreme z oznako CE kot dodatek klinični kvalitativni interpretaciji so raziskovali v dveh študijah z uporabo treh različnih komercialno dostopnih paketov kvantitativne programske opreme. Sodelujoči odčitovalci so najprej ocenili niz 96 posnetkov PET, vključno s 46 posnetki z obdukcijskim standardom resnice, z uporabo vizualne kvalitativne metode odčitavanja za določitev izhodišča in so bili naknadno naprošeni, naj znova ocenijo isti niz posnetkov z ali brez dostopa do kvantitativnih podatkov programske opreme. Med vsemi sodelujočimi odčitovalci, ki so imeli dostop do kvantitativnih podatkov, se je povprečna natančnost odčitovalca pri posnetkih z obdukcijskim standardom resnice povečala z 90,1 % v izhodišču na 93,1 % (vrednost $p < 0,0001$), brez opaženega upada občutljivosti ali specifičnosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Amyvid za vse podskupine pediatrične populacije, ker pri pediatrični populaciji uporaba ni predvidena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Florbetapir (^{18}F) se v nekaj minutah po injiciranju porazdeli po celem telesu, nato pa se hitro presnovi.

Privzem v organe

Do največjega privzema florbetapirja (^{18}F) v možgane pride v nekaj minutah po injiciranju, nato pa se v 30 minutah po injiciranju hitro očisti iz možganov. Najbolj izpostavljeni organi so organi izločanja, v glavnem žolčnik, jetra in prebavila.

Zadrževanje florbetapirja (^{18}F) v skorji in malih možganih pri zdravih kontrolah je razmeroma majhno. Regionalne analize so pokazale nekoliko višje zadrževanje v nucleusu caudatusu, putamnu in hipokampusu. Največji privzem je na področjih, ki jih večinoma sestavlja bela možganovina (pons in centrum semiovale). Pri preiskovancih z AB kortikalna področja in putamen kažejo značilno večji privzem v primerjavi s kontrolami. Pri preiskovancih z AB in pri kontrolah je zadrževanje v malih možganih in hipokampusu majhno, v ponsu in centru semiovale pa veliko.

Biofizikalne osnove zadrževanja florbetapirja (^{18}F) v beli možganovini živih ljudi ni mogoče dokončno pojasniti. Obstaja hipoteza, da k zadrževanju v beli možganovini morda prispeva počasnejši očistek radiofarmaka, saj je regionalni cerebralni krvni obtok v beli možganovini za polovico manjši od obtoka v skorji. V nekaterih primerih so privzem dokazali tudi v zunajmožganskih strukturah, kot so lasišče, žleze slinavke, mišice in lobanjska kost. Razlog tega privzema ni znan, morda pa je posledica kopičenja florbetapirja (^{18}F), katerega od njegovih radioaktivnih presnovkov ali radioaktivnosti krvi.

Izločanje

Izločanje poteka predvsem z očištkom prek jeter in izločanjem v žolčnik in prebavila. Nekaj kopičenja/izločanja so opazili tudi v sečnem mehurju. Radioaktivnost v urinu je prisotna v obliki polarnih presnovkov florbetapirja (^{18}F).

Razpolovni čas

Florbetapir (^{18}F) se po intravenskem injiciranju zelo hitro očisti iz obtoka. Po 20 minutah po dajanju ostane v krvi manj kot 5 % injicirane radioaktivnosti ^{18}F , po 45 minutah pa manj kot 2 %. Preostali ^{18}F v obtoku med 30-90-minutnim oknom slikanja je v glavnem v obliki polarne vrste ^{18}F . Radioaktivni razpolovni čas ^{18}F je 110 minut.

Ledvična/jetrna okvara

Farmakokinetika pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro ni bila določena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija pri živalih in farmakološka varnost

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, pri katerih je bil uporabljen florbetapir [neradioaktivna oblika florbetapirja (^{18}F)], ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Na podganah so izvedli študijo z akutnim odmerkom, pri kateri so ugotovili, da je NOAEL (raven, pri kateri ni opaženih neželenih učinkov) vsaj 100-krat višja od najvišjega odmerka pri ljudeh. Na podganah in psih o preskušali morebitno toksičnost z 28-dnevnim ponavljajočim se injiciranjem florbetapirja in določili, da je NOAEL vsaj 25-krat višja od najvišjega odmerka pri ljudeh.

Pri bakterijskem testu reverzne mutacije *in vitro* (Amesov test) so opazili povečano število kolonij povratnih mutantov pri dveh od petih sevov, izpostavljenih florbetapirju. V študiji kromosomskih aberacij *in vitro* z gojenimi humanimi perifernimi limfocitnimi celicami florbetapir pri triurni izpostavljenosti z aktivacijo ali brez nje ni povečal odstotka celic s strukturnimi aberacijami, 22-urna izpostavljenost pa je povzročila povečano število strukturnih aberacij pri vseh preskušanih koncentracijah. Potencialno genotoksičnost florbetapirja *in vivo* so vrednotili v študiji mikronukleusov pri podganah. Pri tem testu florbetapir v največjem dosegljivem odmerku, 372 $\mu\text{g/kg/dan}$, ki so ga dajali dvakrat na dan tri dni zaporedoma, ni povečal števila mikronukleusnih polikromatičnih eritrocitov. Ta odmerek je približno 500-krat višji od najvišjega odmerka pri ljudeh in ni dal dokazov o mutagenosti.

Pri živalih niso bile opravljene nobene študije, ki bi preiskovale morebitno dolgoročno kancerogenost, plodnost ali učinke florbetapirja (^{18}F) na razmnoževanje.

S florbetapirjem (^{18}F) niso izvedli toksikoloških študij na živalih ali študij farmakološke varnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etanol, brezvodni
natrijev askorbat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Amyvid 800 MBq/ml raztopina za injiciranje

7,5 ur od ToC

Amyvid 1.900 MBq/ml raztopina za injiciranje

10 ur od ToC

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Radiofarmaki se shranjujejo v skladu z nacionalnimi predpisi za radioaktivne materiale.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Amyvid je na voljo v 10 ml ali 15 ml prozornih vialah iz borosilikatnega stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilnega elastomera, prevlečenega s FluroTec, in aluminijasto zaporko.

Amyvid 800 MBq/ml raztopina za injiciranje

Ena večodmerna viala s prostornino 10 ml vsebuje 1 do 10 ml raztopine, kar ustreza 800 do 8.000 MBq ob ToC.

Ena večodmerna viala s prostornino 15 ml vsebuje 1 do 15 ml raztopine, kar ustreza 800 do 12.000 MBq ob ToC.

Amyvid 1.900 MBq/ml raztopina za injiciranje

Ena večodmerna viala s prostornino 10 ml vsebuje 1 do 10 ml raztopine, kar ustreza 1.900 do 19.000 MBq ob ToC.

Ena večodmerna viala s prostornino 15 ml vsebuje 1 do 15 ml raztopine, kar ustreza 1.900 do 28500 MBq ob ToC.

Zaradi razlik pri proizvodnem procesu obstaja možnost, da imajo viala nekaterih serij zdravila prebodene gumijaste zamaške.

Vsaka viala je zaprta v zaščitenem vsebniku primerne debeline, da se čim bolj zmanjša zunanja izpostavljenost sevanju.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna opozorila

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in dajati samo pooblaščen osebje v temu namenjenih kliničnih ustanovah. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezne licence pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadoščal zaščiti pred sevanjem in tudi farmacevtskim zahtevam po kakovosti. Treba je upoštevati ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Če je integriteta vial ogrožena, je ne smete uporabiti.

Postopke dajanja je treba izvajati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za okužbo zdravila in obsevanje osebja. Ustrezna zaščita je obvezna.

Dajanje radiofarmakov pomeni tveganje za druge osebe (vključno z nosečimi zdravstvenimi delavkami) zaradi izpostavljenosti zunanjemu sevanju ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja, itd. Zaščita pred sevanjem mora biti v skladu z nacionalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/805/001
EU/1/12/805/002
EU/1/12/805/003
EU/1/12/805/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. januar 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 21. september 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMETRIJA

Odmerek sevanja, ki ga absorbirajo organi in tkiva povprečnega odraslega bolnika (70 kg) pri 370 MBq florbetapija (^{18}F), ocenjen z uporabo standardnih metod dozimetričnih izračunov (ICRP, 30. del), je prikazan v spodnji tabeli. Predpostavk glede praznjenja sečnega mehurja ni bilo.

Organ/tkivo	Absorbiran odmerek na enoto dane aktivnosti ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
	Povprečje
Nadledvične žleze	13,6
Možgani	10,0
Dojke	6,2
Stena žolčnika	143,0
Stena spodnjega debelega črevesa	27,8
Tanko črevo	65,5
Stena želodca	11,7
Stena zgornjega debelega črevesa	74,4
Stena srca	12,7
Ledvice	13,0
Jetra	64,4
Pljuča	8,5
Mišice	8,6
Jajčniki	17,6
Trebušna slinavka	14,4
Rdeči kostni mozeg	14,3
Osteogene celice	27,6
Koža	5,9
Vranica	8,9
Testisi	6,8
Timus	7,3
Ščitnica	6,8
Stena sečnega mehurja	27,1
Maternica	15,6
Celo telo	11,6
Učinkoviti odmerek [$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$]^a	18,6

^a Privzeti faktor kakovosti (Q) 1 za pretvorbo absorbiranega odmerka v učinkoviti odmerek za ^{18}F .

Učinkoviti odmerek po dajanju odmerka 370 MBq pri odraslem, ki tehta 70 kg, je približno 7 mSv. Če se hkrati kot del PET-postopka opravi CT-preiskava, se izpostavljenost ionizirajočemu sevanju poveča za količino, odvisno od nastavitve, uporabljenih pri slikanju s CT. Pri uporabljeni aktivnosti 370 MBq je tipični odmerek sevanja, ki ga prejme ciljni organ (možgani), 3,7 mGy.

Pri prejeti aktivnosti 370 MBq so tipični odmerki sevanja, ki jih prejmejo bistveni organi, tj. žolčnik, stena zgornjega debelega črevesa, stena spodnjega debelega črevesa, tanko črevo in jetra, 53 mGy, 27,5 mGy, 10,3 mGy, 24,2 mGy oziroma 23,8 mGy.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Način priprave

Pred uporabo je treba pregledati embalažo in z merilnikom aktivnosti izmeriti aktivnost.

Odvzem je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Vial ne smete odpreti, dokler ne razkužite zamaška, raztopino pa morate odvzeti prek zamaška z enodmerno injekcijsko brizgo, opremljeno z ustrezno zaščito in sterilno iglo za enkratno uporabo, ali z uporabo odobrenega avtomatskega sistema apliciranja. Uporabite lahko samo injekcijske brizge iz polipropilena/HDPE. Če je integriteta vial ogrožena, zdravila ne smete uporabiti.

Zdravilo Amyvid lahko aseptično redčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje do največje razredčitve 1:5. Razredčeno zdravilo morate uporabiti v štirih urah po redčenju.

Kontrola kakovosti

Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabite lahko samo bistre raztopine, ki ne vsebujejo vidnih delcev.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila, <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH
Saime-Genc-Ring 18
53121 Bonn
Nemčija

PETNET Solutions SAS
ZAC du Bois Chaland
15 rue des Pyrénées
91090 Lisses
Francija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred vpeljavo zdravila na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovoriti z nacionalnim pristojnim organom o končnem izobraževalnem programu.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora po pogovorih in v dogovoru z nacionalnim pristojnim organom v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Amyvid trži, ob in po vpeljavi zdravila na trg poskrbeti, da imajo vsi zdravniki, ki naj bi uporabljali zdravilo Amyvid, dostop do izobraževanja, s katerim se zagotovi pravilna in zanesljiva interpretacija PET-posnetkov.

Izobraževanje za zdravnike mora vsebovati naslednje ključne sestavne dele:

- Informacije o patologiji amiloidov pri Alzheimerjevi bolezni; pomembne informacije o zdravilu Amyvid kot sledilnika β -amiloida pri PET-preiskavi, vključno z odobreno indikacijo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, omejitvami uporabe zdravila Amyvid, napakami pri interpretaciji, varnostnimi informacijami in rezultati kliničnih preskušanj, ki dajejo informacije o diagnostični uporabi zdravila Amyvid
- Pregled kriterijev za odčitavanje PET-posnetkov, vključno z metodo pregledovanja slik, kriteriji za interpretacijo in slikami, ki prikazujejo metodologijo binarnega odčitavanja
- Material mora vključevati demonstracijske primere PET-posnetkov z zdravilom Amyvid s pravilno interpretacijo PET-preiskave s strani izkušenega odčitovalca, PET-preiskave z zdravilom Amyvid za samoocenjevanje in postopek samokvalifikacije, ki se ponudi vsakemu udeležencu izobraževanja. Izobraževanje mora vključevati zadostno število jasno pozitivnih in negativnih primerov ter vmesne primere. Če je le mogoče, naj bodo primeri histopatološko potrjeni.
- Zagotoviti je treba, da imajo vodje izobraževanja tako pri elektronskem kot pri osebнем izobraževanju strokovno znanje in so usposobljeni.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**OZNAKA NA ZAŠČITNEM VSEBNIKU****1. IME ZDRAVILA**

Amyvid 800 MBq/ml raztopina za injiciranje
florbetapir (^{18}F)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 800 MBq florbetapirja (^{18}F) ob dnevu in času kalibracije (ToC).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Brezvodni etanol, natrijev askorbat, natrijev klorid, voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
Ena viala
Prostornina: {Z} ml
Aktivnost: {Y} MBq v {Z} ml
ToC: {DD/MM/LLLL} {hh:mm} {Time Zone}
Št. vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
večodmerno

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Radioaktivni material

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Nemčija

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Francija

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {DD/MM/LLLL} {hh:mm} {Time Zone}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljen material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/805/001 (10 mL)

EU/1/12/805/002 (15 mL)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Amyvid 800 MBq/ml raztopina za injiciranje
florbetapir (^{18}F)
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: ToC + 7,5 h

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot
Št. vial

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

$\leq 12.000 \text{ MBq}$ ob ToC (glejte zunanjo ovojnino).

6. DRUGI PODATKI



Radioaktivni material

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Nemčija

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Francija

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**OZNAKA NA ZAŠČITNEM VSEBNIKU****1. IME ZDRAVILA**

Amyvid 1.900 MBq/ml raztopina za injiciranje
florbetapir (^{18}F)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 1.900 MBq florbetapirja (^{18}F) ob dnevu in času kalibracije (ToC).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Brezvodni etanol, natrijev askorbat, natrijev klorid, voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje
Ena viala
Prostornina: {Z} ml
Aktivnost: {Y} MBq v {Z} ml
ToC: {DD/MM/LLLL} {hh:mm} {Time Zone}
Št. vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
večodmerno

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Radioaktivni material

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Nemčija

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Francija

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {DD/MM/LLLL} {hh:mm} {Time Zone}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljen material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/805/003 (10 mL)

EU/1/12/805/004 (15 mL)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Amyvid 1.900 MBq/ml raztopina za injiciranje
florbetapir (^{18}F)
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: ToC + 10 h

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot
Št. vial

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

$\leq 28.500 \text{ MBq}$ ob ToC (glejte zunanjo ovojnino).

6. DRUGI PODATKI



Radioaktivni material

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Nemčija

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Francija

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Amyvid 1.900 MBq/ml raztopina za injiciranje Amyvid 800 MBq/ml raztopina za injiciranje florbetapir (^{18}F)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadziral postopek.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Amyvid in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Amyvid
3. Kako uporabljati zdravilo Amyvid
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Amyvid
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Amyvid in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo je radiofarmak, namenjeno samo za diagnostično uporabo.

Zdravilo Amyvid vsebuje učinkovino florbetapir (^{18}F).

Zdravilo Amyvid se daje odraslim, ki imajo težave s spominom, da zdravniki lahko opravijo možgansko preiskavo, imenovano PET-preiskava. Zdravilo Amyvid lahko skupaj z drugimi testi delovanja možganov vašemu zdravniku pomaga ugotoviti vzrok za vaše težave s spominom. PET-preiskava z zdravilom Amyvid lahko vašemu zdravniku pomaga ugotoviti, ali imate v možganih β -amiloidne lehe. β -amiloidne lehe so obloge, ki so prisotne v možganih ljudi z alzheimerjevo boleznijo, lahko pa so prisotne tudi v možganih ljudi z drugimi demencami.

O rezultatih testa se pogovorite z zdravnikom, ki je preiskavo naročil.

Uporaba zdravila Amyvid vključuje izpostavljenost majhnim količinam radioaktivnosti. Vaš osebni zdravnik in zdravnik nuklearne medicine sta pretehtala, da koristi tega postopka z radiofarmakom odtehtajo tveganja zaradi izpostavitve sevanju.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Amyvid

Ne uporabljajte zdravila Amyvid:

- če ste alergični na florbetapir (^{18}F) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Amyvid se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, če:

- imate težave z ledvicami
- imate težave z jetri
- ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči
- dojite

Otroci in mladostniki

Zdravilo Amyvid ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Amyvid

Obvestite zdravnika nuklearne medicine, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, saj bi ta lahko motila interpretacijo slik, pridobljenih s snemanjem možganov.

Nosečnost in dojenje

Preden boste dobili zdravilo Amyvid, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, če obstaja možnost, da ste noseči, če vam zamuja menstruacija ali če dojite. Če ste v dvomih, je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo postopek nadzoroval.

Če ste noseči

Zdravnik nuklearne medicine vam bo to zdravilo med nosečnostjo dal samo, če pričakovane koristi odtehtajo tveganja.

Če dojite

Dojenje morate po injiciranju prekiniti za 24 ur, izčrpano materino mleko pa zavreči. Za ponovno nadaljevanje dojenja se morate dogovoriti z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, preden prejmete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Amyvid ne bo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Amyvid vsebuje etanol in natrij

To zdravilo vsebuje 790 mg alkohola (etanola) na 10 ml odmerka, kar je enako 11,3 mg/kg (dajanje odmerka odrasli osebi s telesno maso 70 kg). Količina v 10 ml tega zdravila je manj kot 20 ml piva ali 8 ml vina. Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela opaznih učinkov.

Zdravilo vsebuje tudi do 37 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na odmerka. To je enako 1,85 % pripročenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Amyvid

Obstajajo strogi zakoni za uporabo, ravnanje in odstranjevanje radiofarmakov.

Zdravilo Amyvid se uporablja samo v posebno nadzorovanih prostorih. Z zdravilom bodo ravnali in vam ga dajali le strokovnjaki, usposobljeni za njegovo varno uporabo. Ti bodo zlasti pozorni na varno uporabo zdravila in vas bodo sproti obveščali o svojem ravnanju.

Odmerek

Zdravnik nuklearne medicine, ki nadzira postopek, bo določil količino zdravila Amyvid, ki bo uporabljena v vašem primeru. To bo najmanjša potrebna količina, s katero bodo pridobili potrebne informacije.

Običajno priporočena količina za odraslega je 370 MBq. Megabequerel (MBq) je enota za izražanje radioaktivnosti.

Dajanje zdravila Amyvid in izvedba postopka

Zdravilo Amyvid se daje z injekcijo v veno (intravenska injekcija), ki ji sledi spiranje z raztopino natrijevega klorida, s čimer se zagotovi injiciranje celotnega odmerka.

Za izvedbo preiskave, ki jo potrebuje zdravnik, je običajno dovolj ena injekcija.

Trajanje postopka

Zdravnik nuklearne medicine vam bo povedal, kako dolgo ponavadi traja postopek. Preiskava možganov se ponavadi začne približno 30 do 50 minut po injekciji zdravila Amyvid.

Po prejemu zdravila Amyvid se morate

24 ur po injekciji se izogibajte bližnjim stikom z majhnimi otroki in nosečnicami.

Zdravnik nuklearne medicine vam bo povedal, če morate biti po prejemu tega zdravila na kaj še posebno pozorni. Če imate kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Amyvid, kot bi smeli

Ker boste prejeli samo en odmerek zdravila Amyvid pod strogim nadzorom zdravnika nuklearne medicine, ki nadzira postopek, ni verjetno, da bi dobili prevelik odmerek. Če se to vseeno zgodi, bo zdravnik uvedel primerno zdravljenje. Zdravnik nuklearne medicine, odgovoren za postopek, lahko še zlasti poskrbi za povečano odvajanje urina in blata, da pospešite izločanje radioaktivnosti iz telesa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Amyvid, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki nadzira postopek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinek zdravila Amyvid je **pogost** (lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Naslednji neželeni učinki zdravila Amyvid so **občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- občutek slabosti,
- spremenjen okus,
- vročinski oblivi,
- srbečica,
- izpuščaj, krvavitev ali bolečina na mestu injiciranja ali izpuščaj drugje.

S tem radiofarmakom prejmete majhne količine ionizirajočega sevanja, povezanega z najmanjšim tveganjem za razvoj raka in dednih nenormalnosti (tj. genetskih bolezni). Glejte tudi poglavje 1.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Amyvid

Tega zdravila vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila v ustreznih prostorih je odgovoren specialist. Radiofarmaki se shranjujejo v skladu z nacionalnimi predpisi za radioaktivne materiale.

Naslednje informacije so namenjene samo specialistu.

Zdravila Amyvid ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki zaščite poleg oznake 'EXP'.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Amyvid

- Učinkovina je florbetapir (^{18}F).
Amyvid 1.900 MBq/ml: En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 1900 MBq florbetapirja (^{18}F) ob času kalibracije.
Amyvid 800 MBq/ml: En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 800 MBq florbetapirja (^{18}F) ob času kalibracije.
- Druge sestavine zdravila so brezvodni etanol, natrijev askorbat, natrijev klorid, voda za injekcije (glejte poglavje 2 »Zdravilo Amyvid vsebuje etanol in natrij«).

Izgled zdravila Amyvid in vsebina pakiranja

Zdravilo Amyvid je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje. Na voljo je v 10- ali 15-mililitrski stekleni viali iz prozornega stekla.

Velikosti pakiranja

Amyvid 1.900 MBq/ml: Ena večodmerna viala s prostornino 10 ml vsebuje 1 do 10 ml raztopine, kar ustreza 1.900 do 19.000 MBq ob času kalibracije.

Ena večodmerna viala s prostornino 15 ml vsebuje 1 do 15 ml raztopine, kar ustreza 1.900 do 28.500 MBq ob času kalibracije.

Amyvid 800 MBq/ml: Ena večodmerna viala s prostornino 10 ml vsebuje 1 do 10 ml raztopine, kar ustreza 800 do 8.000 MBq ob času kalibracije.

Ena večodmerna viala s prostornino 15 ml vsebuje 1 do 15 ml raztopine, kar ustreza 800 do 12.000 MBq ob času kalibracije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska

Proizvajalec

Za informacije o proizvajalcu glejte vialo in oznako na zaščiti.

Za vse informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Нидерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/YYYY}.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Amyvid je v celoti podan kot ločen dokument navodil za uporabo zdravila, in sicer z namenom, da zdravstvenemu osebju nudi dodatne znanstvene in praktične informacije o uporabi tega radiofarmaka.

Glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila {Povzetek glavnih značilnosti zdravila mora biti priložen v škatli}.