

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8..

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор
Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор

Всеки един ml от инжекционния разтвор съдържа 800 MBq флортауципир (flortaucipir) (^{18}F) към датата и часа на калибриране (time of calibration, ToC).
Активността на флакон е в диапазона от 800 MBq до 12 000 MBq към ToC в 1 ml до 15 ml.

Флуорът (^{18}F) се разпада до стабилен кислород (^{18}O) с полуживот приблизително 110 минути чрез позитронно излъчване с енергия 634 keV, последвано от аниhilационно излъчване на фотони с енергия 511 keV.

d.]

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml от разтвора съдържа до 79 mg етанол и 3,2 mg натрий.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор

Всеки един ml от инжекционния разтвор съдържа 1 900 MBq флортауципир (flortaucipir) (^{18}F) към датата и часа на калибриране (ToC).
Активността на флакон е в диапазона от 1 900 MBq до 28 500 MBq при ToC в 1 ml до 15 ml.

Флуорът (^{18}F) се разпада до стабилен кислород (^{18}O) с полуживот приблизително 110 минути чрез позитронно излъчване с енергия 634 keV, последвано от аниhilационно излъчване на фотони с енергия 511 keV.

Помощни вещества с известно действие

Всеки един ml от разтвора съдържа до 79 mg етанол и 3,4 mg натрий.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Бистър, безцветен разтвор.

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор

Разтворът има pH от 4,5 до 8,0 и осмолалитет приблизително 2 356 mOsm/kg.

Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор

Разтворът има pH от 6,0 до 8,0 и осмолалитет приблизително 2 373 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

Flortaucipir (^{18}F) е радиофармацевтик, показан за позитронно емисионно томографско (ПЕТ) изобразяване на мозъка за оценка на разпределението в неокортекса на агрегирани тау неврофбриларни възли (neurofibrillary tangles, NFTs) при възрастни пациенти с когнитивни нарушения, които са оценявани за болестта на Алцхаймер. Flortaucipir (^{18}F) трябва да се използва, като допълнение към клинични и други диагностични оценки.

За ограниченията при употреба вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ПЕТ-сканиране с флортауципир (^{18}F) трябва да се прилага само от лекари с опит в клиничното лечение на невродегенеративни нарушения.

Изображенията, получени с помощта на Tauvid трябва да се интерпретират само от лекари, обучени да интерпретират ПЕТ изображения с флортауципир (^{18}F) (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната единична интравенозна доза е 370 MBq флортауципир (^{18}F) при обем на една доза $\leq 10\text{ ml}$ за възрастен с тегло 70 kg.

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва адаптиране на дозата в зависимост от възрастта.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Флортауципир (^{18}F) не е проучван при пациенти с настоящо клинично значимо бъбречно или чернодробно заболяване. Възможно е повишаване на експозицията на радиация при пациенти с бъбречно или чернодробно заболяване, поради което е необходимо внимателно преценяване на активността, която ще се прилага (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на флортауципир (^{18}F) в педиатричната популация при показанието ПЕТ- изобразяване на мозъка за оценка на разпределението в неокортекса на агрегирани тау NFTs за оценка на наличието на болест на Алцхаймер.

Начин на приложение

Само упълномощен персонал, квалифициран чрез обучение и притежаващ опит трябва да получава, съхранява, разрежда и прилага флортауципир (^{18}F). Флортауципир (^{18}F) трябва да се използва само в специализирани заведения за нуклеарна медицина.

Флортауципир (^{18}F) е за интравенозно приложение.

Флортауципир (^{18}F) се предлага като многодозов флакон.

Дозата се прилага чрез интравенозна болус инжекция, последвана от промивка с приблизително до 10 ml натриев хлорид инжекционен разтвор 9 mg/ml (0,9 %), за да се осигури доставка на цялата доза.

За указания относно разреждането на радиофармацевтика преди приложение вижте точка 12. За подготовка на пациента вижте точка 4.4.

Получаване на изображение

20-минутно PET изображение трябва да се получи, като се започне приблизително 80 минути след интравенозно инжектиране на флортауципир (^{18}F). Пациентите трябва да са в легнало положение по гръб с глава, позиционирана така, че мозъкът, включително малкият мозък, да е центриран в областта на изображението на PET-скенера. За ограничаване на движението на главата може да се използва лента или други гъвкави ограничители за глава. Реконструкцията трябва да включва корекция на затихването. За анатомична локализация се препоръчва направено по същото време компютърно-томографско (КТ) или магнитно-резонансно (МР) изображение на пациента за получаване на комбинирано PET-КТ или PET-МР изображение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Индивидуална преценка полза/риск

За всеки пациент експозицията на радиация трябва да бъде оправдана от очакваната полза. Във всички случаи приложената активност трябва да бъде възможно най-ниската, достатъчна за получаването на необходимата диагностична информация.

Ограничения за употреба

Положителният резултат при сканиране с флортауципир (^{18}F) не може да установи или отхвърли сам по себе си диагнозата болест на Алцхаймер и трябва да се използва и тълкува само съвместно с клинични и други диагностични оценки (вж. точка 4.1). Наблюдаваната променлива специфичност (вж. точка 5.1) предполага, че са възможни фалшиво положителни резултати. Отрицателният резултат при сканиране с флортауципир не изключва диагнозата болест на Алцхаймер или наличието на по-ранна патология, свързана с NFTs, например ниво B2.

Ефективността на Flortaucipir (^{18}F) за откриване на тау патология е оценена при терминално болни пациенти, повечето от които имат болест на Алцхаймер с деменция с патология, свързана с NFTs на ниво B3 (вж. точка 5.1). Ефективността на Flortaucipir (^{18}F) за откриване на тау патология може да е по-ниска при пациенти в по-ранни стадии на патологичния спектър.

Наличните данни предполагат, че флортауципир (^{18}F) не е информативен при пациенти с отрицателни резултати за амилоид при сканиране, поради което при тези пациенти не се препоръчва употребата на флортауципир (^{18}F).

Ефикасността на флортауципир (^{18}F) за прогнозиране или проследяване на прогресията на заболяването или ефектите от лечението не е установена (вж. точка 5.1).

Флортауципир (^{18}F) се свързва с неврофибриларните възли, присъщи за болестта на Алцхаймер. Безопасността и ефективността на флортауципир (^{18}F) за оценка на разпределението на тау в

резултат на хронична травматична енцефалопатия (ХТЕ), при видове деменция, различна от болест на Алцхаймер, или при невродегенеративни заболявания не са установени.

Подготовка на пациента

Пациентът трябва да бъде добре хидратиран преди началото на изследването и да бъде подканван да уринира възможно най-често през първите часове след изследването, за да се намали радиацията.

След процедурата

Близкият контакт с кърмачета и бременни жени трябва да бъде ограничен през първите 4 часа след инжектирането.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Флортауципир (^{18}F) се екскретира през хепатобилиарната система и бъбреците. Необходимо е внимателно преценяване на съотношението полза/риск при тези пациенти, тъй като е възможна повишена експозиция на радиация (вж. точка 4.2).

Интерпретация на изображенията с флортауципир (^{18}F).

Изображенията, получени с Tauvid трябва да се интерпретират само от лекари, обучени да интерпретират ПЕТ изображения с флортауципир (^{18}F).

Целта на интерпретацията е да се идентифицират и локализират зони на активност на флортауципир (^{18}F) в неокортекса, които са по-големи от фоновата активност (фоновата активност се дефинира като до 1,65 пъти по-висока от измерената средна за малкия мозък). За оптимално показване се избира цветова скала с бърз преход между два отделни цвята и скалата се регулира така, че преходът да се извършва при праг от 1,65 пъти. Изследва се постериолатералната темпорална (posterolateral temporal, PLT), окципиталната, париеталната и фронталната зони двустранно. Неокортикалната активност в двете хемисфери допринася за интерпретацията на изображението. Може да се види активност в бялото вещество, субкортикалните зони или зоните, извън мозъка (напр. менингите, костите), но това не допринася за интерпретацията на изображението. За да се подпомогне идентифицирането на PLT зоната, трябва да се обмисли необходимостта от допълнително разделяне на темпоралния лоб на четири квадранта, както е указано по-долу. Също може да се види и активност в предния и медиален темпорален лоб, но не е установено, че тези изменения са специфични за болестта на Алцхаймер, и те не се интерпретират като модел на активност на флортауципир (^{18}F), типичен за болестта на Алцхаймер.

Показване и ориентация на изображението

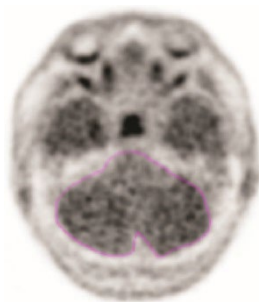
Показването на изображенията трябва да е в напречната, сагитална и коронална равнини. Преориентиране на изображенията е необходимо, за да се премахне наклона на главата в трансверзалната и короналната равнини. Използва се сагитален срез точно от средната линия, за да се подравни долния фронтален и долния окципитален полюс в хоризонтална равнина.

Избор и регулиране на цветовата скала

За да създадете визуален праг за позитивност:

- Очертайте зоните около малкия мозък, представляващи интерес, в напречната равнина.
- Изберете равнината, която да премине през малкия мозък при максимална площ на напречното сечение в малкия мозък.
- Запишете средната активност или броя на зоните в малкия мозък (mean cerebellar counts, MCC). Зоната на интерес трябва да бъде очертана при сканирането в сивата скала и да е в напречната равнина, както се вижда в примера на фигура 1.

Фигура 1: Пример за зона на интерес малък мозък



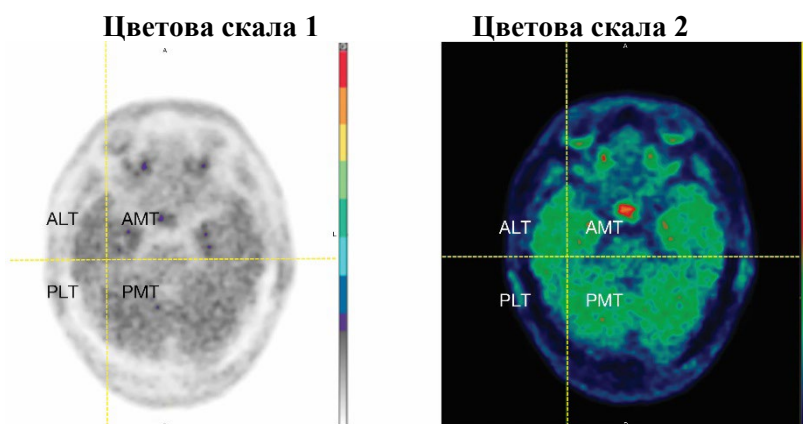
- Изберете цвятова скала за показване на изображение, което има бърз преход между два различни цвята в общия диапазон от 25 % до 60 % от максималния интензитет.
- Задайте прагова стойност на контраста (upper contrast value, UCV) на цвятовата скала. Използвайте следната формула, за да зададете визуалния праг от $1,65 \times \text{MCC}$, за да съответства на бързия преход в цвятовата скала:

$$\text{UCV} = (\text{MCC} \times 1,65) \times (100 \% / \% \text{ ниво на цветен преход})$$

Подготовка за интерпретация на изображението

- Преди да интерпретирате изображението, прегледайте цялото изображение на мозъка, за да определите лобарната анатомия. Интерпретирайте изображенията, като първо оцените темпоралните дялове, последвани от окципиталния, париеталния и фронталния дял двустранно.
- За да оцените темпоралните дялове, разделете ги на четири квадранта, като поставите хоризонталния визирен кръст непосредствено зад ядрата на мозъчния ствол и след това превъртете надолу, за да поставите вертикалния визирен кръст през най-широката част на темпоралния полюс, като по този начин получите антеролатерален темпорален (anterolateral temporal, ALT), преден мезиален темпорален (anterior mesial temporal, AMT), постеролатерален темпорален (posterolateral temporal, PLT) и заден мезиален темпорален (posterior mesial temporal, PMT) квадранти. Като пример, вижте фигура 2 (двете половини на изображението показват едно и също сканиране в две различни цвятови скали).

Фигура 2: Квадранти на темпоралния лоб



Потенциални грешки при интерпретацията на изображението

Грешки при интерпретацията на изображението могат да възникнат при изобразяване с флорауципир (^{18}F). Интерпретирайте ПЕТ изображенията с флорауципир (^{18}F) въз основа на модела и плътността на радиоактивния сигнал в сивото вещество на неокортекса (не в бялото

вещество или в зоните извън мозъка). Само поемането на трейсър в зоните на сивото вещество в неокортекса трябва да допринесе за интерпретацията на сканирането.

Може да се наблюдава неприцелно свързване в хороидния плексус, стриатума и ядрата на мозъчния ствол. Малки огнища, които са поели трейсър и не са съседни, може да доведат до фалшиво положителна интерпретация. Сканирания, които имат изолирани или малки огнища, които не са съседни, във всяка зона, трябва да се тълкуват с повишено внимание. Някои сканирания може да са трудни за интерпретиране поради шум в изображението или изкуствено предизвикана промяна при движение. За случаите, когато има несигурност относно местоположението на неокортикалното поемане, трябва да се използва съвместно регистрирано анатомично изображение за подобряване на локализацията на поемането или за корекция на затихването.

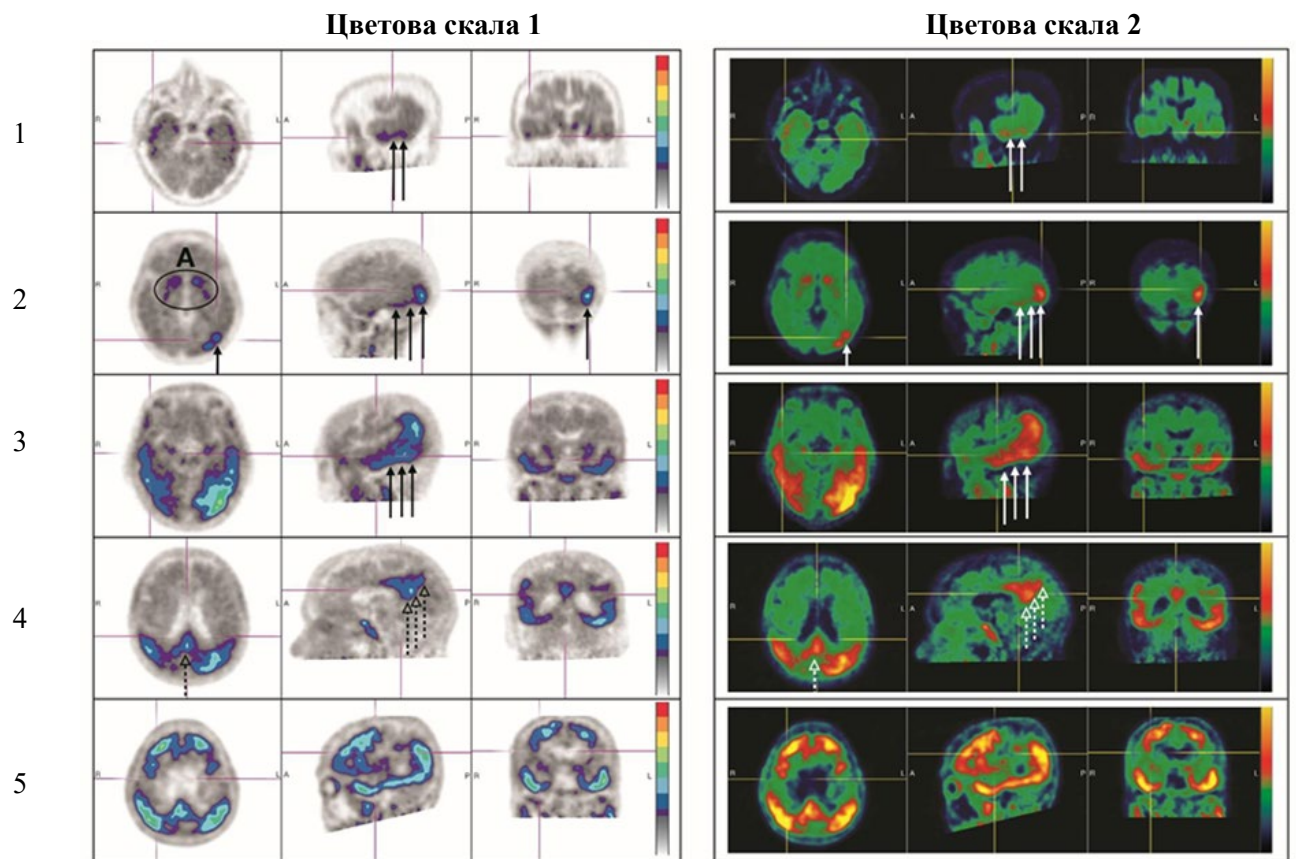
Положителни модели на активност на флортауципир (^{18}F), които подкрепят диагнозата болест на Алцхаймер

Сканиране при повишена неокортикална активност в постеролатералната темпорална (PLT), окципиталната или париеталната/прекунеалната зона(и), със или без активност във фронталната зона(и), показва наличието на тау NFTs ниво B3 (скор за тау патология; точка 5.1). ПЕТ сканиране с флортауципир (^{18}F), което показва наличието на NFTs ниво B3 е в подкрепа на диагнозата болест на Алцхаймер, заедно с клинични и други диагностични оценки. Неокортикалната активност в двете полукълба може да допринесе за установяване на модела.

Положителните модели на активност на флортауципир (^{18}F) при болестта на Алцхаймер попадат в една от двете категории:

- Модел на флортауципир (^{18}F) при умерена степен на болестта на Алцхаймер (фигура 3, редове 1 и 2): повишена неокортикална активност в PLT или окципиталната зона(и).
- Модел на флортауципир (^{18}F) при напреднала болест на Алцхаймер (фигура 3, редове 3, 4 и 5): повишена неокортикална активност в париеталната/прекунеалната област(и) или повишена активност във фронталната(ите) зона(и), придружена от повишаване на PLT , париетална или окципитална зона(и).

Фигура 3. Примери за диагностично сканиране при болест на Алцхаймер



A: Неприцелно свързване в стриатума.

Ред 1: Пример за пациент с повишено поемане на трейсър в PLT (плътни стрелки).

Ред 2: Пример за пациент с повишено поемане на трейсър в PLT и окципиталната зони (плътни стрелки).

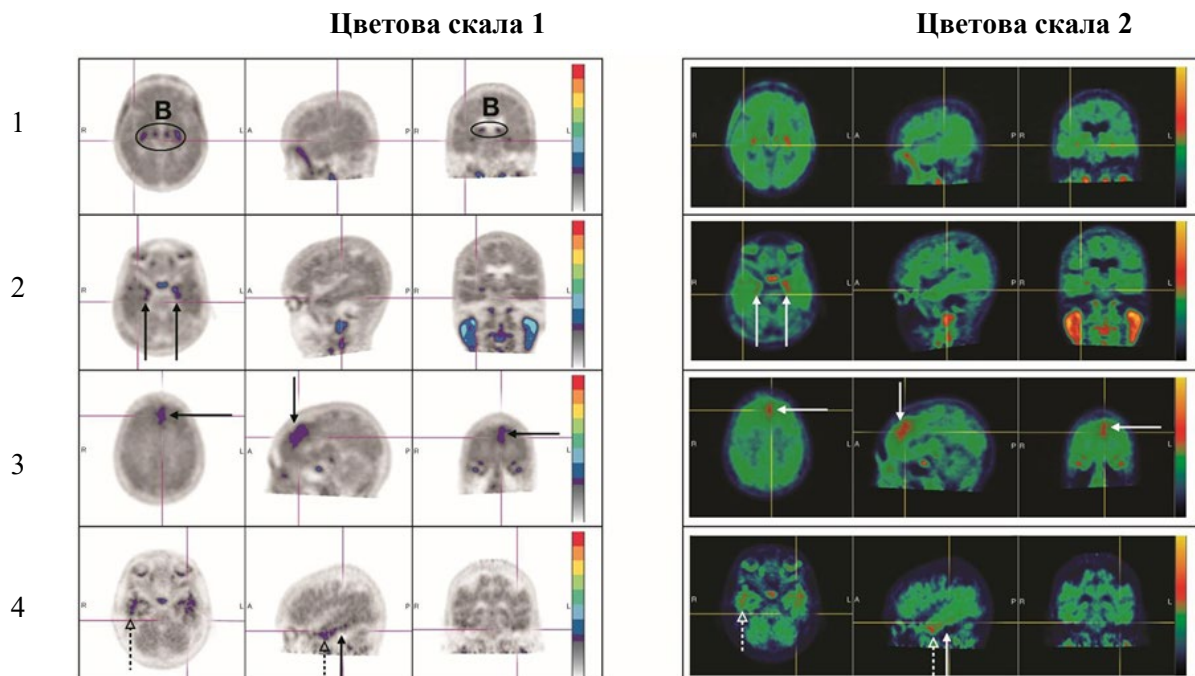
Ред 3 и 4: Пример за пациент с повишена неокортикална активност в PLT, окципитален лоб (плътни стрелки) и прекунеус (пунктирани стрелки) (ред 3: ниво на темпоралните лобове, ред 4: ниво на париедална зона/прекунеус) .

Ред 5: Пример за пациент с повишена неокортикална активност в медиалната префронтална/цингуларна, латерална префронтална, PLT, париедална, окципитална и прекунеална зони.

Отрицателен модел на флортауципир (^{18}F).

Сканирания без повишена неокортикална активност или с повишена неокортикална активност, изолирана към мезиалната темпорална, антеролатерална темпорална и/или фронтална области, представляват отрицателни модели на активност на флортауципир (^{18}F) (фигура 4).

Фигура 4. Примери за отрицателен резултат при сканиране



В: Неприцелно свързване в хориония плексус или ядрата на мозъчния ствол.

Ред 1: Пример за пациент без повишена неокортикална активност (активността е подобна по интензитет на референтната зона на малкия мозък).

Ред 2: Пример за пациент с повишена активност, изолирана в МТЛ (плътни стрелки).

Ред 3: Пример за пациент с повишена неокортикална активност, изолиран към фронталния лоб (плътни стрелки).

Ред 4: Пример за пациент с малки, изолирани огнища на несвързано -и променливо поемане на трейсър в РЛТ (плътни стрелки); повишена активност в АЛТ (пунктирни стрелки). Този модел може да се види и в окципиталната или париеталната зона.

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор съдържа до 32 mg натрий на доза, които са еквивалентни на по-малко от 2 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор съдържа до 34 mg натрий на доза, които са еквивалентни на по-малко от 2 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

Етанол

Този лекарствен продукт съдържа 790 mg алкохол (етанол) във всяка доза от 10 ml, което е еквивалентно на 11,3 mg/kg (приложени на възрастен с тегло 70 kg). Количеството в 10 ml от този лекарствен продукт е еквивалентно на по-малко от 20 ml бира или 8 ml вино. Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт няма да има никакви забележими ефекти.

За предпазни мерки по отношение на опасността за околната среда вижте точка 6.6.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействията.

In vitro проучвания предполагат, че клинично значими промени във фармакокинетиката на флортауципир (^{18}F) поради взаимодействия с цитохромните ензими или Р-гликопротеиновия транспортер, са малко вероятни. По подобен начин не се очаква флортауципир (^{18}F) да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Когато е планирано приложение на радиофармацевтик на жена с детероден потенциал, важно е да се установи, дали жената е бременна или не. Всяка жена с пропусната менструация трябва да се приема за бременна, докато не се докаже противното. Ако има съмнение за потенциална бременност (ако жената има пропусната менструация, ако менструалният цикъл е нередовен и т.н.), на пациентката трябва да се предложат алтернативни техники без използването на йонизираща радиация (ако има такива).

Препоръчва се жените с репродуктивен потенциал, освен ако не използват ефективен метод за контрол на раждаемостта, да се въздържат от полов контакт за 24 часа (> 10 полуживота на радиоактивното разпадане за изотопа ^{18}F) след прилагане на флортауципир (^{18}F).

Бременност

Липсват данни за употребата на флортауципир (^{18}F) при бременни жени. Не са провеждани проучвания при животни за изследване на ефектите на флортауципир (^{18}F) върху репродукцията.

Радионуклидните процедури, извършвани при бременни жени, включват също радиационна доза за фетуса. Всеки радиофармацевтик, включително флортауципир (^{18}F), има потенциал да причини увреждане на фетуса. Употребата на флортауципир (^{18}F) не се препоръчва при бременни жени. Затова по време на бременност трябва да се провеждат само крайно необходими изследвания, когато вероятната полза далеч надхвърля риска, на който са изложени майката и фетуса.

Кърмене

Не е известно дали флортауципир (^{18}F) се екскретира в кърмата. Преди да се прилагат радиофармацевтици на майка, която кърми, трябва да се обмисли възможността за отлагане на приложението на радионуклида, докато майката спре да кърми, и доколко е направен най-подходящият избор на радиофармацевтик, като се има предвид отделянето на радиоактивен материал в кърмата. Ако се прецени, че приложението е необходимо, кърменето трябва да се прекъсне за 24 часа и изцедената кърма да се изхвърля.

Близкият контакт с кърмачета, малки деца, деца и бременни жени трябва да бъде ограничен през първите 4 часа след инжектирането.

Фертилитет

Не е известно дали флортауципир (^{18}F) има някакъв ефект върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tauvid не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции за флортауципир (^{18}F) са главоболие (0,9 %), болка на мястото на инжектиране (0,6 %) и повишено кръвно налягане (0,5 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност на флортауципир (^{18}F) се базира на неговото приложение на 4 652 участници, получили една или повече инжекции в клинични изпитвания. Нежеланите реакции са изброени по-долу по СОК (системо-органен клас) и по честота, като се започва от най-честите реакции, дефинирани по следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 1. Нежелани реакции, наблюдавани при флортауципир (^{18}F)

Системо-органен клас	Честота и нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести: главоболие Нечести: дисгеузия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести: болка на мястото на инжектиране
Изследвания	Нечести: повишаване на кръвното налягане ^a

^a Включва хипертония, повишено систолно кръвно налягане и спешни хипертонични състояния

Експозицията на йонизираща радиация е свързана с индуциране на рак и потенциал за развитие на наследствени дефекти. Тъй като ефективната доза е 9,6 mSv, когато се прилага максималната препоръчителна активност 370 MBq, вероятността от поява на тези нежелани реакции се очаква да е малка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Поради малкото количество флортауципир (^{18}F) във всеки флакон, не се очаква предозирането да доведе до фармакологични ефекти. В случаи на приложение на свръхдоза радиоактивност, абсорбираната доза от пациента трябва да се намали, когато е възможно, посредством

повишаване на елиминирането на радионуклида от организма чрез предизвикване на често уриниране и дефекация. Може да е полезно да се оцени ефективната доза, която е приложена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: радиофармацевтични диагностични средства, централна нервна система, АТС код: V09AX07

Механизъм на действие

Флортауципир (^{18}F) се свързва с агрегирания тау протеин. В мозъка на пациенти с болест на Алцхаймер, вдвоените спирални нишки (paired helical filament, PHF) на тау протеина образуват агрегати, които допълнително се свързват, за да образуват неврофибриларни възли (NFTs), необходим компонент на невропатологичната диагноза на болестта на Алцхаймер. *In vitro*, флортауципир (^{18}F) се свързва с тау PHF, пречистен от мозъчни хомогенати на донори с болест на Алцхаймер. Слабо свързване и лоша колокализация се наблюдават по отношение на тау агрегати, свързани с други тауопатии, различни от болестта на Алцхаймер. *In vivo*, флортауципир (^{18}F) се поема различно в зоните на неокортекса, които съдържат агрегиран тау. Флортауципир (^{18}F) не се свързва с амилоид.

Фармакодинамични ефекти

При химичните концентрации, използвани за диагностични изследвания, флортауципир (^{18}F) не изглежда да има някаква фармакологична активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на образната диагностика с флортауципир (^{18}F) са оценени в основно невропатологично корелационно проучване на болестта на Алцхаймер (Проучване 1) и допълнително проучване, в което изследователи интерпретират изображенията (Проучване 2) и е подкрепено от публикуваната научна литература.

В Проучване 1 и Проучване 2 диагностичната ефективност на изображенията с флортауципир (^{18}F) за оценка разпределението на агрегирани тау NFTs е сравнена с резултатите от аутопсия. Във всяко проучване 5 независими изследователи, които са заслепени за клиничната информация, интерпретират изображенията с флортауципир (^{18}F) като положителни или отрицателни. Независими патолози, които са заслепени за клиничните и образните резултати, впоследствие са извършили изследване на мозъка *post mortem*. Патолозите са записали получените скорове за тау NFTs, според стадирането по Braak, които варират от B0 до B3 (Таблица 2).

Таблица 2. Скор на тау патология

Скор за тау патология	Разпределение на тау NFTs в мозъка
B0	без NFTs
B1	NFTs са ограничени до трансенториална зона на мозъка
B2	B1 + NFTs, ограничени до лимбичните зони на мозъка
B3	B2 + NFTs, разпределени в неокортекса

В Проучване 1, интерпретацията на изображенията с флортауципир (^{18}F) на 64 терминално болни пациенти е сравнена с находките от мозъчните изследвания след смъртта им. От 64-те пациенти средната възраст е 83 години (диапазон от 55 до 100); 34 са жени; 49 са имали деменция, 1 е имал леко когнитивно увреждане, а 14 са нямали когнитивно увреждане при клиничната оценка по време на сканирането с флортауципир (^{18}F). Не е поставена официална неврологична диагноза.

Проучването оценява до колко моделът на активност на флортауципир (^{18}F) при сканирането, типичен за болестта на Алцхаймер, е ефективен да разграничи ниво В3 (истински положителен) от нива В0 -В2 тау патология (истински отрицателен).

Проучване 2 е проучване, в което изследователи интерпретират изображенията, като се оценява диагностичната ефективност на образната диагностика с флортауципир (^{18}F) при 82 терминално болни пациенти (същите 64 пациенти от Проучване 1 плюс 18 допълнителни терминално болни пациенти). Чувствителността и специфичността са изследвани при сканиране на терминално болни пациенти, като се използват същите резултати, определени по невропатологичните стандарти за истина, получени в Проучване 1.

Диагностичната ефективност на модел на активност с флортауципир (^{18}F) за потвърждаване на наличието на невропатология при болест на Алцхаймер от двете проучвания е представена в Таблица 3.

Таблица 3: Диагностична ефективност на сканиране с флортауципир (^{18}F) при пациенти след аутопсия - Проучвания 1 и 2

Стандарт на истината	Проучване (N)	Чувствителност (%) (медиана и диапазон)	Специфичност (%) (медиана и диапазон)
В3 NFTs (Първичен анализ 1)	Проучване 1 (64)	92 (92 – 100)	76 (52 – 92)
	Проучване 2 (82)	89 (87 – 94)	77 (63 – 91)

В Проучване 1, за всички случаи с визуално интерпретиране на резултатите (независимо дали пациентът е подлежал на аутопсия; n=105), Fleiss' карпа стойността е 0,80 (95 % доверителен интервал 0,74 до 0,86). В Проучване 2, Fleiss' карпа стойностите за всички интерпретирани случаи, включително сканирания на пациенти след аутопсия в Проучване 1, така и сканирания от пациенти, диагностицирани клинично с леко когнитивно нарушение (mild cognitive impairment, MCI) и болест на Алцхаймер (n=241) е 0,87 (95 % доверителен интервал 0,83 до 0,91).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tauvid във всички подгрупи на педиатричната популация, тъй като заболяването или състоянието, за което е предназначен конкретният лекарствен продукт, се среща само при възрастни (вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията) .

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Флортауципир (^{18}F) се разпределя и метаболизира бързо в организма. По-малко от 10 % от инжектираната (^{18}F) радиоактивност остава в кръвта 5 минути след приложението и по-малко от 5 % присъства 10 минути след приложението.

Поглъщане на радиоактивност от органи

Максималното поглъщане на радиоактивност от мозъка настъпва в рамките на няколко минути след инжектирането, последвано от постепенен, специфичен за зоната мозъчен клирънс, преди достигане на псевдоравновесие приблизително 80 минути след инжектирането.

Здравите контроли показват относително ниски нива на поемане на флортауципир (^{18}F) в кората и малкия мозък. При участници с болест на Алцхаймер и MCI с положителен резултат за амилоид, кортикалните зони показват значително по-голямо поемане в сравнение с контролите с нормални когнитивни способности. При участници с болест на Алцхаймер и MCI, както и при контролите, има слабо поемане в малкия мозък. При по-възрастни контроли, които са отрицателни за амилоид, е наблюдавано по-голямо поемане в хориодния плексус, стриатума и ядрата на мозъчния ствол и се предполага, че свързването в тези зони е неприцелно.

Елиминиране

Остатъчният флортауципир (^{18}F), който циркулира по време на прозореца за изобразяване от 80 до 100 минути, се състои от приблизително 28 %-34 % от основния продукт, а останалата част са метаболити.

Клирънсът се осъществява главно чрез хепатобилиарна и бъбречна екскреция.

Полуживот

Флортауципир (^{18}F) след интравенозно инжектиране се очиства много бързо от циркулацията. Плазмената радиоактивност (включително на основното съединение флортауципир (^{18}F) и всички негови метаболити) е под 10 % от теоретичната максимална концентрация 5 минути след прилагане на дозата. Радиоактивният полуразпад на флортауципир (^{18}F) е 110 минути.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Фармакокинетиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е охарактеризирана.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, мутагенност или генотоксичност.

In vitro флортауципир (^{19}F) блокира канала на hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene), но със стойности на IC_{50} превишаващи приблизително 340 пъти максималните теоретични пикови плазмени концентрации при хора. Флортауципир (^{19}F) не индуцира удължаване на QTc интервала при кучета.

При *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames) е наблюдавано увеличение на броя на ревертиралите колонии при 2 от 5 щамове, които са с експозиция на флортауципир (^{19}F). При *in vitro* тест за хромозомни аберации с клетки от яйчник на китайски хамстер (chinese hamster ovary, CHO), флортауципир (^{19}F) увеличава процента на клетките със структурни

аберации след 3-часова експозиция със или без активация. Двадесетчасовата експозиция без активация води до увеличаване на структурните аберации при всички тествани концентрации.

Потенциалната генотоксичност на флортауципир *in vivo* е оценена чрез микронуклеарен тест при плъхове. При този тест флортауципир (^{19}F) не увеличава броя на микронуклеарните полихроматични еритроцити при най-високото постижимо ниво на дозата 1 600 $\mu\text{g/kg/ден}$, при приложение за 2 последователни дни.

Не са провеждани проучвания при животни за изследване на възможните ефекти на флортауципир (^{18}F) по отношение на канцерогенност, фертилитет или репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор

Етанол, безводен
Натриев хлорид
Вода за инжекции

Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор

Динатриев фосфат (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина, разредена
Етанол, безводен
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор на натриев хлорид.

6.3 Срок на годност

Химичната и физичната стабилност са доказани при употреба за 7,5 часа (Tauvid 800 MBq/ml) и за 10 часа (Tauvid 1 900 MBq/ml) при 25°C. Продуктът, разреден в съответствие с начина на приготвяне, описан в точка 12, трябва да се използва в рамките на 3 часа след разреждането и преди изтичане на срока на годност на радиофармацевтика, което от двете настъпи по-рано.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне или разреждане изключва риска от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранението на радиофармацевтици трябва да бъде в съответствие с националните разпоредби за радиоактивните материали.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Tauvid се предлага в 15 ml флакон от прозрачно боросиликатно стъкло тип I с еластомерна запушалка, с хлоробутилово или флуорополимерно покритие, и алуминиева обкатка.

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор

Един многодозов флакон с вместимост 15 ml съдържа 1 до 15 ml разтвор, съответстващ на 800 до 12 000 MBq към ToC.

Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор

Един многодозов флакон с вместимост 15 ml съдържа 1 до 15 ml разтвор, съответстващ на 1 900 до 28 500 MBq към ToC.

В резултат на разликите в процеса на производство е възможно флаконите от някои партии на продукта да са доставени с пунктирани гумени запушалки.

Всеки флакон е затворен в екраниращ контейнер с подходяща дебелина, за да се сведе до минимум външната радиационна експозиция.

Опаковка: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общо предупреждение

Радиофармацевтиците трябва да се получават, съхраняват, разреждат и прилагат само от упълномощени лица в предназначени за това клинични условия. Тяхното получаване, съхранение, използване, пренасяне и изхвърляне са предмет на разпоредби и/или съответни лицензи от официалните компетентни органи.

Радиофармацевтиците трябва да се приготвят по начин, който отговаря както на изискванията за радиационна безопасност, така и на фармацевтичните изисквания за качество. Трябва да бъдат взети подходящи мерки за спазване на асептични условия на работа. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

Ако в който и да е момент от приготвянето на този радиофармацевтик целостта на флакона е нарушена, той не трябва да се използва.

Процедурите, свързани с приложението, трябва да се провеждат по такъв начин, че да се сведе до минимум рискът от контаминация на радиофармацевтика и облъчване на обслужващите лица. Задължително е адекватното екраниране.

Приложението на радиофармацевтици създава рискове за други хора (включително медицински специалисти, които са бременни) от външна радиация или контаминация от разливане на урина, повърнати материи и други. По тази причина трябва да се вземат мерки за предпазване от радиация в съответствие с националните разпоредби.

Всеки неизползван радиофармацевтик или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1799/001

EU/1/24/1799/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Употребата на флортауципир (^{18}F) налага радиационна експозиция на пациента. Въз основа на биоразпределението на флортауципир (^{18}F) в човешкото тяло, абсорбираната доза на радиация от органите и ефективната доза са показани по-долу. При изчисляването на абсорбираната доза за референтния възрастен мъж или жена се вземат предвид тегловните коефициенти (радиация и тъкан) съгласно препоръките на ICRP Publication 103. Поради разлика в структурата на стомашно-чревния тракт, интегрираната във времето активност в стомашно-чревните структури се определя с помощта на модела на ICRP Publication 100 GI в OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment). Интегрираните във времето криви на активност за всички други органи остават непроменени. Еквивалентните дози на референта са използвани за изчисляване на ефективната доза на референта, като се използва уравнение В.3.9.

Таблица 4. Прогнозна доза на абсорбирана радиация от флортауципир (^{18}F)

Прицелен орган	mGy/MBq	
	Референтен възрастен мъж	Референтен възрастен жена
Надбъбречни жлези	0,02362	0,0242
Мозък	0,00828	0,00946
Млечни жлези	--	0,00890
Хранопровод	0,01344	0,01631
Очи	0,0057	0,00702
Стена на жлъчния мехур	0,04668	0,04749
Лява част на дебелото черво	0,05478	0,04606
Тънко черво	0,10391	0,12426
Стена на стомаха	0,01388	0,01669
Дясна част на дебелото черво	0,13027	0,12983
Ректум	0,01963	0,01831
Стена на сърцето	0,03124	0,03731
Бъбреци	0,04102	0,04726
Черен дроб	0,06203	0,07666
Бели дробове	0,03047	0,03728
Яйчници	--	0,01617
Панкреас	0,02217	0,02616

Простата	0,01208	--
Слюнчени жлези	0,00671	0,00767
Червен костен мозък	0,00950	0,01186
Остеогенни клетки	0,00846	0,00967
Далак	0,01148	0,01494
Тестиси	0,00654	--
Тимус	0,01093	0,01393
Щитовидна жлеза	0,00855	0,00968
Стена на пикочния мехур	0,03757	0,04341
Матка	--	0,01867
Цялото тяло	0,01079	0,01506
Ефективна доза 0.02598 mSv/MBq		

По този начин ефективната доза в резултат на прилагане на (максимална препоръчителна) активност от 370 MBq за възрастен с тегло 70 kg е около 9,6 mSv. Ако едновременно се извършва КТ-сканиране, като част от ПЕТ-процедурата, експозицията на йонизиращо лъчение ще нарасне в размер, който зависи от настройките, използвани за получаване на КТ-изображението. За приложена активност от 370 MBq обичайната радиационна доза за прицелния орган [мозък] е 3,1 mGy, а обичайната радиационна доза/доза за важния/те орган/органи [тена на дебело черво в горните отдели, стена на тънкото черво, черен дроб] е/са съответно 35 mGy, 31 mGy и 21 mGy.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

Преди употреба опаковката трябва да бъде проверена и да се измери активността посредством активиметър.

Изтеглянето трябва да се извършва при асептични условия. Флаконите не трябва да се отварят преди дезинфекциране на запушалката, разтворът трябва да се изтегли през запушалката с помощта на еднородова спринцовка, която е снабдена с подходяща екранираща защита, и стерилна игла за еднократна употреба или като се използва одобрена за употреба автоматизирана система за приложение. Ако целостта на флакона е нарушена, продуктът не трябва да се използва. Вижте специалните предпазни мерки за безопасност при работа в точка 6.6.

Начин на приготвяне

Ако е необходим по-голям обем по време на приложение на дозата, флортауципир (^{18}F) инжекционен разтвор може да се разрежда асептично с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) до максимално разреждане 1:5 преди приложение, например може да се комбинира 0,5 ml разтвор на флортауципир (^{18}F) и 2 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Разрежденият продукт трябва да се използва в рамките на 3 часа след разреждането и преди изтичане на срока на годност на радиофармацевтика, което от двете настъпи по-рано.

Контрол на качеството

Дозата радиофармацевтик трябва да се измери с подходяща система за измерване на радиоактивността и да се провери за наличие на частици или промяна в цвета преди приложение. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu> .

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Curium Pet France
14 Rue De La Grange Aux Belles
75010 Paris,
Франция

Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4
12489 Berlin
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА ЕКРАНИРАЩИЯ КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор
флортауципир (^{18}F)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от инжекционния разтвор съдържа 800 MBq флортауципир (^{18}F) към датата и часа на калибриране (ToC).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: безводен етанол, натриев хлорид, вода за инжекции.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон
Обем: {Z} ml
Активност: {Y} MBq в {Z} ml
ToC: {ДД/ММ/ГГГГ} {чч:мм} {часова зона}
Флакон №

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Многодозов флакон
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО



Радиоактивен материал

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP.: {ДД/ММ/ГГГГ} {чч:мм} {часова зона}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранението на радиофармацевтици трябва да бъде в съответствие с националното законодателство за радиоактивни материали.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всеки неизползван материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1799/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор
флортауципир (^{18}F)
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Многодозов флакон

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP. ToC + 7,5 часа

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot
Флакон №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

$\leq 12\,000\text{ MBq}$ към ToC (вижте външната опаковка)

6. ДРУГО



Curium Pet France, 75010, Paris, Франция

Life Radiopharma Berlin GmbH, 12489, Berlin, Германия

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА ЕКРАНИРАЩИЯ КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор
флортауципир (^{18}F)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от инжекционния разтвор съдържа 1 900 MBq флортауципир (^{18}F) към датата и часа на калибриране (ToC).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат (за корекция на pH), разредена хлороводородна киселина, безводен етанол, натриев хлорид, вода за инжекции.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон
Обем: {Z} ml
Активност: {Y} MBq в {Z} ml
ToC: {ДД/ММ/ГГГГ} {чч:мм} {часова зона}
Флакон №:

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Многодозов флакон
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО



Радиоактивен материал

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP. {ДД/ММ/ГГГГ} {чч:мм} {часова зона}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранението на радиофармацевтици трябва да бъде в съответствие с националното законодателство за радиоактивни материали.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всеки неизползван материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1799/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор
флортауципир (^{18}F)
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Многодозов флакон

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP. ToC + 10 часа

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot
Флакон №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

$\leq 28\,500\text{ MBq}$ към ToC (вижте външната опаковка)

6. ДРУГО



Curium Pet France, 75010, Paris, Франция

Life Radiopharma Berlin GmbH, 12489, Berlin, Германия

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор флортауципир (^{18}F) (flortaucipir (^{18}F))

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ще ръководи процедурата.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар по нуклеарна медицина. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tauvid и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да се използва Tauvid
3. Как ще се използва Tauvid
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Tauvid
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tauvid и за какво се използва

Това лекарство е радиофармацевтичен продукт (радиоактивно лекарство) само за диагностични цели. Tauvid съдържа активното вещество флортауципир (^{18}F).

Tauvid се прилага при възрастни, които имат проблеми с паметта и които се оценяват за болестта на Алцхаймер, така че лекарите да могат да извършат вид сканиране на мозъка, наречено позитронно-емисионно томографско сканиране (ПЕТ). ПЕТ-сканирането, заедно с други функционални изследвания на мозъка, може да помогне на лекаря да открие причината за проблемите с паметта. Tauvid може да помогне на лекаря да определи дали има необичайни форми на тау протеин в мозъка. Необичайни форми на тау протеин присъстват в мозъка на хора с болестта на Алцхаймер.

Употребата на Tauvid включва излагане на радиоактивност. Вашият лекар и лекарят по нуклеарна медицина са преценили, че клиничната полза, която ще получите от процедурата с радиофармацевтика, превишава риска, дължащ се на радиация (вижте точка 3).

2. Какво трябва да знаете, преди да се използва Tauvid

Tauvid не трябва да се използва

- ако сте алергични към флортауципир (^{18}F) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Tauvid

- ако имате проблеми с черния дроб или бъбреците, тъй като е възможно повишаване на радиационната експозиция
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- ако кърмите . Вижте бременност, кърмене и фертилитет.

Преди приложението на Tauvid Вие трябва

Да пиете много вода преди началото на изследването, за да уринирате възможно най-често през първите часове след изследването.

Деца и юноши

Tauvid не е прилаган при деца и юноши, тъй като е предназначен за употреба при възрастни с проблеми с паметта, които се оценяват за болестта на Алцхаймер.

Други лекарства и Tauvid

Трябва да кажете на Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приема други лекарства .

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар по нуклеарна медицина , преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Трябва да уведомите Вашия лекар по нуклеарна медицина преди да Ви бъде приложен Tauvid, ако е възможно да сте бременна, ако имате закъснение на месечния цикъл или ако кърмите. Когато се съмнявате, е важно да се консултирате с Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ще ръководи процедурата.

Ако сте бременна

Всеки радиофармацевтик, включително Tauvid, има потенциал да увреди все още нероденото бебе. Употребата на Tauvid не се препоръчва при бременни жени. Лекарят по нуклеарна медицина ще Ви приложи това лекарство по време на бременността само, ако очакваната полза надвишава рисковете.

Ако кърмите

Не се препоръчва употребата на Tauvid по време на кърмене. Трябва да спрете да кърмите за 24 часа след инжектирането и изцедената кърма трябва да се изхвърли. Моля, попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина кога можете да възобновите кърменето. Вижте точка 3 за информация, свързана с близък контакт с малки деца след инжектирането.

Шофиране и работа с машини

Счита се, че е малко вероятно Tauvid да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Tauvid 800 MBq/ml и 1 900 MBq/ml съдържат етанол

Това лекарство съдържа 790 mg алкохол (етанол) на доза, което е еквивалентно на по-малко от 20 ml бира или 8 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има забележими ефекти.

Tauvid съдържа натрий

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор съдържа до 32 mg натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол) във всяка доза. Това количество е еквивалентно на 1,6 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор съдържа до 34mg натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол) във всяка доза. Това количество е еквивалентно на 1,7 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как ще се използва Tauvid

Съществуват строги законови разпоредби относно употребата, работата със и изхвърлянето на радиофармацевтици. Tauvid ще се използва само в специализирани контролирани зони. С това лекарство ще работят и ще Ви го приложат само хора, които са обучени и квалифицирани да го използват безопасно. Квалифицираният персонал ще положи специални грижи за безопасната употреба на това лекарство и ще Ви информира за своите действия.

Лекарят по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата, ще реши какво количество Tauvid да се използва във Вашия случай. Това ще бъде най-малкото количество, което е необходимо, за да се получи желаната информация от ПЕТ-сканирането. Обикновено препоръчителното количество за възрастен е 370 MBq. Мегабекерел (MBq) е единицата, използвана за измерване на радиоактивност.

Приложение на Tauvid и провеждане на процедурата

Пийте много вода преди началото на изследването, за да уринирате възможно най-често през първите часове след изследването. Tauvid се прилага като инжекция във вената Ви, последвана от друга инжекция във вената с разтвор на натриев хлорид, за да се гарантира, че получавате пълната доза Tauvid.

Една инжекция флортауципир (18F) е достатъчна за извършване на мозъчно сканиране.

Продължителност на процедурата

Вашият лекар по нуклеарна медицина ще Ви информира за обичайната продължителност на процедурата. Сканирането на мозъка продължава 20 минути и обикновено се прави около 80 до 100 минути след като Ви бъде приложен Tauvid.

След приложение на Tauvid трябва:

- Избягвайте всякакъв близък контакт с бебета, прохождащи деца, деца и бременни жени в продължение на 4 часа след инжектирането.

Лекарят по нуклеарна медицина ще Ви препоръча да уринирате възможно най-често през първите часове след изследването, за да намалите радиацията. Свържете се с Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако имате въпроси.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Tauvid

Предозиране е малко вероятно, тъй като ще получите само една доза Tauvid, прецизно контролирана от лекаря по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата. Въпреки това, в случай на предозиране, ще получите подходящо лечение.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на Tauvid, моля, попитайте лекаря по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- главоболие
- променен вкус (дисгеузия)
- болка на мястото на инжектиране

- повишено кръвно налягане

Този радиофармацевтик ще освободи малки количества йонизираща радиация, свързана с най-малкия риск от рак и наследствени аномалии (вижте точка 1).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар по нуклеарна медицина. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно, чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Tauvid

Няма да Ви се налага да съхранявате това лекарство. За съхранението на това лекарство в подходящи помещения носи отговорност специалист. Съхранението на радиофармацевтици ще бъде в съответствие с националните разпоредби за радиоактивните материали.

Посочената по-долу информация е предназначена само за специалиста.

Tauvid не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху етикета на екраниращия контейнер и етикета на флакона след „Годен до:“.

Tauvid не трябва да се прилага, ако се забележат видими частици или промяна в цвета.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tauvid

- Активното вещество е флортауципир (^{18}F).
Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор: 1 ml инжекционен разтвор съдържа 800 MBq флортауципир (^{18}F) към датата и часа на калибриране.
Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор: 1 ml инжекционен разтвор съдържа 1 900 MBq флортауципир (^{18}F) към датата и часа на калибриране.
- Другите съставки са
Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор: безводен етанол, натриев хлорид, вода за инжекции (вижте точка 2 „Tauvid съдържа етанол и натрий”).
Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор: безводен етанол, динатриев фосфат (за корекция на pH), разредена хлороводородна киселина, натриев хлорид, вода за инжекции (вижте точка 2 „Tauvid съдържа етанол и натрий”).

Как изглежда Tauvid и какво съдържа опаковката

Tauvid е бистър, безцветен инжекционен разтвор. Предлага се в прозрачен стъклен флакон от 15 ml.

Tauvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор (инжекция): Един многодозов флакон с вместимост 15 ml, съдържащ 1 до 15 ml разтвор, съответстващ на 800 до 12 000 MBq към датата и часа на калибриране.

Tauvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор (инжекция): Един многодозов флакон с вместимост 15 ml, съдържащ 1 до 15 ml разтвор, съответстващ на 1 900 до 28 500 MBq към датата и часа на калибриране.

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD 78, Utrecht, Нидерландия

Производитель

Curium Pet France

14 Rue De La Grange Aux Belles

75010 Paris,

Франция

Life Radiopharma Berlin GmbH

Max-Planck-Straße 4

12489 Berlin

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

България

ТП "Ели Лили Недерланд" 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

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu> .

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Пълната кратка характеристика на продукта (КХП) на Tauvid е предоставена в опаковката на продукта, с цел да се осигури на медицинските специалисти друга допълнителна научна и практическа информация относно приложението и употребата на този радиофармацевтик. Моля, направете справка с КХП [КХП трябва да е включена в кутията].