

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amyvid 800 MBq/mL solution injectable
Amyvid 1 900 MBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amyvid 800 MBq/mL solution injectable

Chaque mL de solution injectable contient 800 MBq de florbétapir (^{18}F) à la date et à l'heure de calibration (ToC).

L'activité par flacon varie de 800 MBq à 12 000 MBq à la ToC.

Amyvid 1 900 MBq/mL solution injectable

Chaque mL de solution injectable contient 1 900 MBq de florbétapir (^{18}F) à la ToC.

L'activité par flacon varie de 1 900 MBq à 28 500 MBq à la ToC.

Le fluor (^{18}F) se désintègre en oxygène stable (^{18}O) avec une demi-vie d'environ 110 minutes en émettant un positon (rayonnement de 634 keV), suivi d'un rayonnement d'annihilation photonique de 511 keV.

Excipients à effet notoire :

Chaque dose contient jusqu'à 790 mg d'éthanol et 37 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution transparente, incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Amyvid est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques séniles de β -amyloïde dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive. Amyvid doit être utilisé en complément à l'évaluation clinique.

Un résultat négatif de l'examen TEP indique une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Pour les limites dans l'interprétation des résultats positifs de l'examen TEP, voir les rubriques 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Un examen d'imagerie TEP avec le florbétapir (^{18}F) doit être demandé par des médecins spécialistes en médecine nucléaire ayant l'expérience de la prise en charge clinique des maladies neurodégénératives.

Les images obtenues avec Amyvid ne doivent être interprétées que par des médecins spécialistes en médecine nucléaire formés dans l'interprétation des images TEP avec le florbétapir (^{18}F). Un examen récent de tomодensitométrie (TDM) ou d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du patient est recommandé afin d'obtenir une image de fusion TEP-TDM ou TEP-IRM dans les cas où la localisation de la substance grise ou de la limite substance grise/substance blanche est incertaine sur l'examen TEP (voir rubrique 4.4 Interprétation des images).

Posologie

L'activité recommandée pour un adulte de 70 kg est de 370 MBq de florbétapir (^{18}F). Le volume de l'injection ne doit pas être inférieur à 1 mL ni dépasser 10 mL.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est recommandée sur la base de l'âge.

Insuffisance rénale et hépatique

Il convient d'évaluer attentivement l'activité à administrer car la dose efficace reçue peut être plus élevée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Il n'a pas été conduit d'études exhaustives de détermination et d'ajustement de doses avec le médicament sur des populations normales et particulières. Les caractéristiques pharmacocinétiques du florbétapir (^{18}F) chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été décrites.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Amyvid dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Amyvid s'administre par voie intraveineuse. Utilisation multidose.

L'activité du florbétapir (^{18}F) doit être mesurée à l'aide d'un activimètre (calibreur de dose) immédiatement avant l'injection.

La dose est administrée en bolus par injection intraveineuse, suivie d'un rinçage avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour garantir l'administration complète de la dose.

L'injection du florbétapir (^{18}F) par un cathéter intraveineux court (d'une longueur d'environ 4 cm ou moins) minimise le potentiel d'adsorption de la substance active sur le cathéter.

L'injection du florbétapir (^{18}F) doit être intraveineuse afin d'éviter l'irradiation due à l'extravasation locale ainsi que des artefacts d'imagerie.

Acquisition des images

L'acquisition de l'image TEP doit démarrer environ 30 à 50 minutes après l'injection intraveineuse d'Amyvid et doit durer 10 minutes. Les patients doivent être allongés sur le dos, la tête positionnée afin que le cerveau, y compris le cervelet, soient au centre du champ de vue de la caméra. Il est parfois nécessaire de limiter les mouvements de la tête à l'aide de bandes de contention adhésives ou de tout

autre moyen de contention souple pour la tête. La reconstruction doit inclure une correction de l'atténuation ce qui permet d'obtenir une taille de pixels comprise entre 2,0 et 3,0 mm pour les images axiales.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Limites d'utilisation

Un examen positif ne permet pas d'établir isolément un diagnostic de maladie d'Alzheimer ou d'autres déficiences cognitives puisque des plaques séniles de β -amyloïde peuvent être présentes dans la substance grise de patients atteints d'autres démences neurodégénératives (démence à corps de Lewy, démence associée à la maladie de Parkinson) ainsi que chez des personnes âgées asymptomatiques.

Pour les limites d'utilisation chez les patients ayant un trouble cognitif léger (« Mild Cognitive Impairment », MCI), voir la rubrique 5.1.

L'efficacité d'Amyvid n'a pas été établie pour prédire l'évolutivité de la maladie d'Alzheimer ni pour évaluer la réponse au traitement (voir rubrique 5.1).

Certaines images peuvent être difficiles à interpréter en raison de la présence d'artefacts sur l'image, d'une atrophie avec amincissement du ruban cortical ou d'une image floue, susceptibles de conduire à des erreurs d'interprétation. En cas d'incertitude quant à l'emplacement de la substance grise et de la jonction entre la substance grise et la substance blanche, sur une image réalisée par TEP, et s'il existe une image récente, réalisée par TDM ou IRM, le médecin spécialiste en médecine nucléaire doit analyser l'image fusionnée TEP-TDM ou TEP-IRM afin de préciser les relations entre la fixation du traceur TEP et la localisation de la substance grise.

Dans certains cas, une augmentation de captation du traceur a été identifiée dans des structures extra-cérébrales telles que les glandes salivaires, la peau, les muscles et les os (voir rubrique 5.2). L'évaluation des images TEP sagittales, couplées avec la TDM ou l'IRM, pourrait aider à distinguer l'os occipital de la substance grise occipitale.

Justification du bénéfice / risque individuel

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. La radioactivité administrée doit être telle que l'irradiation qui en résulte soit aussi faible que possible tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique attendue.

Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

Il convient d'évaluer attentivement le rapport bénéfice risque chez ces patients car une exposition accrue aux rayonnements est possible. Le florbétapir (^{18}F) est excrété principalement par le système hépatobiliaire et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il existe un risque potentiel d'exposition accrue aux rayonnements (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Pour toute information sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir les rubriques 4.2 ou 5.1.

Interprétation des images acquises avec Amyvid

Les images obtenues avec Amyvid ne doivent être interprétées que par des médecins spécialistes en médecine nucléaire formés dans l'interprétation des images TEP avec le florbétapir (¹⁸F). Un examen TEP négatif révèle une densité faible voir nulle de plaques de β -amyloïde corticales. Un examen TEP positif indique une densité modérée à importante. Des erreurs d'interprétation de l'estimation de la densité des plaques de β -amyloïde dans le cerveau, notamment des faux négatifs, ont été observées.

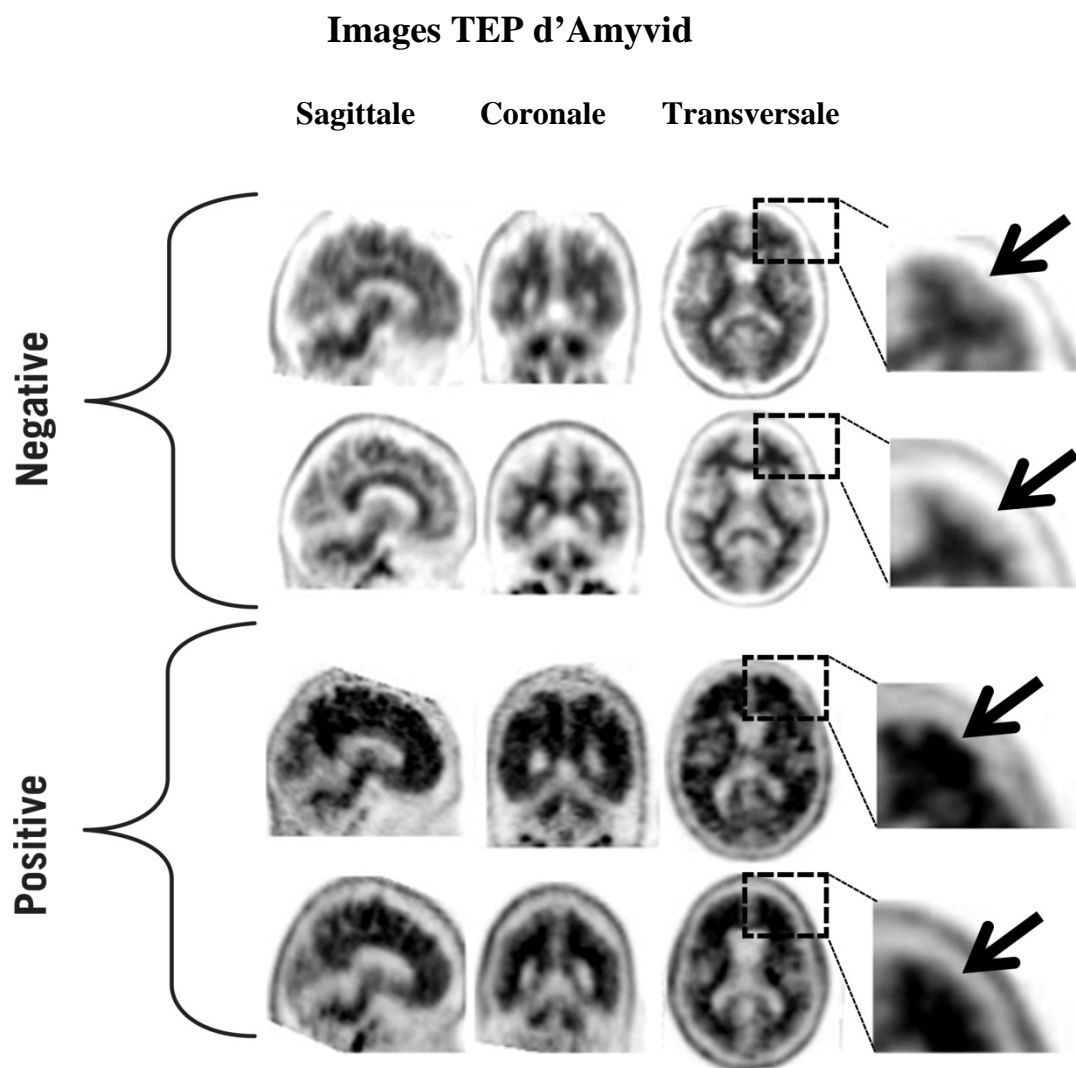
L'examen des images doit se faire principalement selon une orientation axiale avec accès si besoin aux plans sagittal et coronal. Il est recommandé d'inclure dans l'examen des images toutes les coupes axiales du cerveau en utilisant une échelle de blanc-noir, l'intensité maximale de l'échelle correspondant à l'intensité maximale de tous les pixels du cerveau.

L'interprétation de l'image comme positive ou négative est réalisée visuellement en comparant l'activité dans la substance grise corticale avec l'activité dans la substance blanche adjacente (voir Figure 1).

Sur les images négatives, l'activité est plus importante dans la substance blanche que dans la substance grise, ce qui crée un contraste gris-blanc net. Les images positives comporteront :

- a) Deux zones du cerveau ou plus (chacune étant plus grande qu'une seule circonvolution corticale) dans lesquelles le contraste entre substance grise et substance blanche est réduit ou absent. Il s'agit là de l'aspect le plus courant d'une image positive ; ou
- b) Une ou plusieurs zones dans lesquelles l'activité dans la substance grise est intense et nettement supérieure à l'activité dans la substance blanche adjacente.

Figure 1 : Exemples d'examens négatifs (deux rangs du haut) et d'examens positifs (deux rangs du bas) réalisés en TEP avec Amyvid. Les colonnes de gauche à droite présentent des images TEP en coupes sagittales, coronales et transversales. La colonne à l'extrémité droite présente un agrandissement de l'image de la zone du cerveau délimitée par l'encadré. Les deux flèches du haut indiquent des zones de conservation du contraste gris-blanc normal avec une activité corticale moindre par rapport à l'activité dans la substance blanche adjacente. Les deux flèches du bas indiquent des zones de diminution du contraste gris-blanc avec une activité corticale accrue, comparable à l'activité de la substance blanche adjacente.



Utilisation complémentaire de l'information quantitative pour l'interprétation des images

L'utilisation complémentaire de l'information quantitative obtenue par TEP de la substance amyloïde obtenue avec le florbétapir (¹⁸F) ne doit être faite que par des médecins spécialistes en médecine nucléaire formés dans l'application de l'information quantitative pour aider l'interprétation visuelle des images, ce qui inclut les recommandations du logiciel approprié contenant les méthodes quantitatives. L'utilisation de l'information quantitative générée par le logiciel de quantification des images, marqué CE, en complément de la méthode d'interprétation visuelle peut améliorer la précision de l'interprétation par les médecins spécialistes en médecine nucléaire. Les médecins spécialistes en médecine nucléaire doivent interpréter l'examen visuellement, puis effectuer la quantification d'après les instructions du fabricant, notamment les tests de qualité du processus de quantification, et comparer la quantification de l'examen avec les normes typiques des examens positifs et négatifs. Si le résultat de quantification est incohérent avec l'interprétation visuelle initiale :

1. La normalisation spatiale et le bon recalage de l'examen avec le template doivent être vérifiés à nouveau pour confirmer que les régions d'intérêt sont bien positionnées. Il faut rechercher du liquide céphalo-rachidien ou de l'os au sein des régions d'intérêt, et évaluer l'impact potentiel de l'atrophie ou de la dilatation ventriculaire sur la quantification.
2. Les bases de détermination visuelle d'une image positive ou négative doivent être revues :
 - a. Dans le cas d'une interprétation visuelle initiale positive et d'une quantification négative, le médecin doit déterminer si l'interprétation visuelle positive peut être liée à la rétention du traceur dans les régions hors des régions d'intérêt qui contribuent au ratio des valeurs de fixation normalisées (SUVR, « Standardised Uptake Values Ratio ») moyennes corticales.
 - b. Dans le cas d'une interprétation visuelle initiale négative et d'une quantification positive, les régions correspondant aux régions d'intérêt avec un SUVR élevé doivent être examinées pour déterminer s'il y a une perte du contraste entre substance grise et substance blanche dans ces régions.
3. La région du cervelet doit être examinée pour confirmer le bon positionnement de la région d'intérêt et contrôler le niveau du contraste entre substance grise et substance blanche, qui fournit le standard de l'analyse visuelle de la fixation au niveau du cortex. Les anomalies structurelles possibles qui pourraient influencer la quantification de la région cérébelleuse doivent être considérées.
4. Une interprétation finale de l'examen doit être faite sur la base de l'interprétation visuelle finale après avoir réalisé les étapes 1 à 3 ci-dessus.

Après l'examen

Tout contact étroit avec les jeunes enfants et les femmes enceintes doit être restreint dans les 24 heures suivant l'administration.

Sodium

Ce médicament contient jusqu'à 37 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 1,85 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ethanol

Ce médicament contient 790 mg d'alcool (éthanol) par dose de 10 mL, équivalent à 11,3 mg/kg (administrée à un adulte de 70 kg). La quantité dans 10 mL de ce médicament équivaut à moins de 20 mL de bière ou 8 mL de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée.

Les études de fixation *in vitro* n'ont pas montré d'interférence de la fixation du florbétapir (¹⁸F) sur les plaques de β -amyloïde en présence d'autres médicaments couramment utilisés pour traiter les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez la femme en âge de procréer, toute éventualité de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans l'incertitude d'une éventuelle

grossesse (absence de règles, règles irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (le cas échéant) doivent être envisagées.

Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Seuls les examens impératifs doivent donc être réalisés pendant la grossesse, si le bénéfice attendu excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

Aucune étude n'a été menée chez des femmes enceintes. Aucune étude des effets du florbétapir (^{18}F) sur la reproduction n'a été menée chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le florbétapir (^{18}F) est excrété dans le lait maternel pendant l'allaitement. Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme qui allaite, il faut envisager de retarder l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'assurer, dans le cas contraire, que le produit radiopharmaceutique le plus approprié a été choisi, compte tenu du passage de la radioactivité dans le lait. Si l'administration est considérée comme indispensable, l'allaitement maternel doit être interrompu pendant 24 heures et le lait tiré doit être éliminé.

Tout contact étroit avec les jeunes enfants doit être restreint dans les 24 heures suivant l'administration.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Amyvid n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité d'Amyvid repose sur son administration chez 2 105 sujets dans des essais cliniques.

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Même si des effets indésirables peuvent, en réalité, se produire à des fréquences inférieures à celles indiquées ci-dessous, la taille de la base de données source ne permettait pas d'attribution dans des catégories de fréquence inférieure à la catégorie « peu fréquent » ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Dysgueusie
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices
Affections gastro-intestinales		Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection ^a Erythème au site d'injection

^a Réactions au site d'injection incluent hémorragie, irritation et douleur.

L'exposition aux rayonnements ionisants peut entraîner le développement de cancer et d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 7 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 370 MBq de florbétapir (¹⁸F) est administrée, la probabilité de survenue de ces événements indésirables est faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Compte tenu de la faible quantité de florbétapir (¹⁸F) contenue dans chaque dose, un surdosage entraînant des effets pharmacologiques n'est pas attendu. En cas d'administration d'un surdosage de rayonnements, la dose absorbée par le patient doit être réduite en favorisant autant que possible l'élimination du radionucléide par une augmentation de la fréquence des mictions et de l'excrétion fécale. Il peut être utile d'estimer la dose réelle ayant été appliquée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, système nerveux central, Code ATC : V09AX05

Mécanisme d'action

Le florbétapir (¹⁸F) se fixe aux protéines β -amyloïde des plaques séniles. Des études de fixation, utilisant des méthodes de coloration neuropathologique traditionnelle sur des cerveaux post-mortem de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont mis en évidence des corrélations statistiquement significatives ($p < 0,0001$) entre la fixation *in vitro* du florbétapir (¹⁸F) et les dépôts de β -amyloïde sous forme d'agrégats. *In vivo*, la corrélation entre la captation du florbétapir (¹⁸F) dans la substance grise corticale et la charge totale de β -amyloïde a été évaluée chez des patients en fin de vie à l'aide d'anticorps anti-amyloïde 4G8 qui se fixent sur les protéines β -amyloïde présentes dans les plaques séniles diffuses et les plaques neuritiques. La fixation *in vivo* du florbétapir (¹⁸F) à d'autres structures β -amyloïde, à d'autres structures du cerveau ou à d'autres récepteurs reste inconnue.

Effets pharmacodynamiques

Le florbétapir (¹⁸F) n'a aucune activité pharmacologique détectable aux faibles concentrations chimiques présentes dans Amyvid.

Dans les essais cliniques terminés, la captation du florbétapir (^{18}F) dans 6 zones corticales du cerveau préalablement définies (précunéus, cortex frontal, cortex cingulaire antérieur, cortex cingulaire postérieur, cortex pariétal et temporal) a été mesurée quantitativement à l'aide des valeurs de fixation normalisées (SUV, Standardised Uptake Values). Les ratios des SUV moyennes corticales (SUVR, par rapport au cervelet) sont plus élevés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer comparativement à ceux de sujets volontaires sains. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les valeurs SUVR moyennes corticales par rapport au cervelet montrent des augmentations substantielles continues depuis le temps zéro jusqu'à 30 minutes après l'administration, avec par la suite seulement de petits changements jusqu'à 90 minutes après l'injection. Aucune différence n'a été observée dans les résultats des SUVR chez des sujets prenant des médicaments couramment utilisés pour traiter la maladie d'Alzheimer comparativement à ceux ne prenant aucun traitement pour la maladie d'Alzheimer.

Efficacité clinique

Une étude pivot chez 59 patients en fin de vie avait pour objectif d'établir les performances diagnostiques d'Amyvid pour détecter la densité des plaques séniles corticales (rares ou nulles vs modérées ou importantes). Les résultats de l'examen TEP ont été comparés avec la densité maximale de plaques séniles sur les coupes du cortex frontal, temporal et pariétal lors de l'autopsie des patients dans les 24 mois suivant le TEP. Le statut cognitif des sujets n'a pas pu être mesuré de manière fiable. Sur la totalité des 59 sujets, une lecture des images TEP réalisée en aveugle par 5 médecins spécialistes en médecine nucléaire a obtenu une sensibilité de 92 % (IC à 95 % : 78-98 %) et une spécificité de 100 % (IC à 95 % : 80-100 %). Dans une étude menée chez 47 volontaires sains jeunes (< 40 ans), présumés ne pas présenter de plaques de β -amyloïde, toutes les images TEP avec Amyvid ont été négatives.

La sensibilité et la spécificité d'Amyvid pour détecter la densité des plaques séniles corticales ont été étudiées ensuite dans deux études complémentaires dans lesquelles différents groupes de médecins spécialistes en médecine nucléaire ont interprété les images de quelques sujets ayant été suivis jusqu'à leur autopsie dans l'étude pivot. Les résultats de ces études ont été similaires à ceux de l'étude pivot. En utilisant des valeurs des coefficients kappa de Fleiss, la concordance inter-imageur allait de 0,75 à 0,85.

Dans une étude longitudinale, 142 sujets (dont le diagnostic clinique était MCI, maladie d'Alzheimer ou état cognitif normal) ont subi des examens d'imagerie TEP avec le florbétapir (^{18}F), à l'état initial, et ont été suivis pendant 3 ans afin d'évaluer la relation entre l'imagerie avec Amyvid et les modifications du diagnostic.

Les valeurs de performance du diagnostic du TEP avec le florbétapir (^{18}F) sont présentées dans le tableau ci-dessus :

	<i>En accord avec un diagnostic de MCI à l'état initial</i>	<i>En accord avec un diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer à l'état initial</i>
	N = 51	N = 31
Sensibilité	19/51 = 37,3 % (IC à 95 % : 24,1-51,9 %)	21/31 = 67,7 % (IC à 95 % : 51,3-84,2 %)
Spécificité	<i>Utilisation des cas non - MCI (état cognitif normal et maladie d'Alzheimer clinique)</i> 69/100 = 69,0 % (IC à 95 % : 59,9-78,1 %)	<i>Utilisation des cas non - Alzheimer (état cognitif normal et MCI)</i> 91/120 = 75,8 % (IC à 95 % : 68,2-83,5 %)
Ratio de probabilité positive	1,20 (IC à 95 % : 0,76-1,91)	2,80 (IC à 95 % : 1,88-4,18)

Parmi les patients qui ont été cliniquement diagnostiqués avec un MCI à l'entrée dans l'étude, 9 (19 %) ont développé une maladie d'Alzheimer clinique 36 mois plus tard. Parmi les 17 patients ayant un MCI avec un examen TEP positif, 6 (35 %) ont été cliniquement diagnostiqués avec une maladie d'Alzheimer probable, 36 mois plus tard, comparés à 3 (10 %) des 30 ayant eu un examen TEP négatif. La sensibilité des examens TEP avec Amyvid pour montrer le taux de conversion d'un MCI vers une maladie d'Alzheimer chez 9 patients ayant un MCI et ayant développé la maladie d'Alzheimer était de 66,7 % (IC à 95 % : 35-88 %). La spécificité chez 38 patients n'ayant pas développé la maladie d'Alzheimer était de 71,0 % (IC à 95 % : 55-83 %). Le ratio de probabilité positive était de 2,31 (IC à 95 % : 1,2-4,5). Le schéma de l'étude ne permet pas d'estimer le risque de progression d'un MCI vers une maladie d'Alzheimer clinique.

Utilisation complémentaire de l'information quantitative pour l'interprétation des images

La faisabilité et fiabilité de l'utilisation d'un logiciel marqué CE de quantification des images en complément de l'interprétation clinique qualitative ont été étudiées dans deux études utilisant trois packs logiciels de quantification différents disponibles sur le marché. Les médecins spécialistes en médecine nucléaire participants ont tout d'abord évalué comme base de référence un ensemble de 96 examens d'imagerie TEP, dont 46 examens avec un standard de vérité établi par autopsie, en utilisant la méthode d'interprétation qualitative visuelle. Ils ont ensuite réexaminé le même ensemble d'examens avec ou sans accès à l'information des logiciels de quantification. Parmi tous les médecins spécialistes en médecine nucléaire participants qui avaient accès à l'information quantitative, la précision moyenne de l'interprétation des examens ayant un standard de vérité établi par autopsie est passée de 90,1 % pour l'interprétation visuelle de référence à 93,1 % (valeur de $p < 0,0001$), sans qu'une diminution de la sensibilité ou de la spécificité ne soit observée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Amyvid dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique car il n'y a pas d'utilisation destinée à la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le florbétapir (^{18}F) est distribué dans tout l'organisme en quelques minutes après l'injection, puis il est rapidement métabolisé.

Fixation au niveau des organes

La fixation maximale du florbétapir (^{18}F) au niveau du cerveau se produit en quelques minutes suivant l'injection. Elle est suivie d'une clairance cérébrale rapide dans les 30 premières minutes suivant l'injection. Les organes soumis à la plus forte exposition sont les organes d'élimination, principalement la vésicule biliaire, le foie et les intestins.

Chez des sujets témoins sains, les niveaux de fixation du florbétapir (^{18}F) observés dans le cortex et le cervelet sont relativement faibles. Les analyses par régions montrent des niveaux de fixation légèrement plus élevés dans le noyau caudé, le putamen et l'hippocampe. Le niveau de fixation le plus élevé s'observe dans les régions composées essentiellement de substance blanche (pont de Varole et centre ovale de Vieussens). Chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, les régions corticales et le putamen affichent une fixation nettement supérieure comparativement aux sujets témoins. Chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, comme chez les sujets témoins, on observe une faible fixation dans le cervelet et l'hippocampe et une rétention élevée dans le pont de Varole et dans le centre ovale de Vieussens.

Les fondements biochimiques de la fixation du florbétapir (^{18}F) dans la substance blanche du cerveau humain vivant ne peuvent s'expliquer de manière définitive. Il a été émis l'hypothèse qu'une plus

faible clairance du produit radiopharmaceutique dans la substance blanche pourrait contribuer à sa fixation étant donné que le débit sanguin cérébral régional dans la substance blanche est inférieur à la moitié de celui du cortex. La fixation a également été identifiée dans certains cas dans les structures extracérébrales telles que le cuir chevelu, les glandes salivaires, les muscles et les os du crâne. La raison de cette fixation n'est pas connue mais il se peut qu'elle soit due à l'accumulation de florbétapir (^{18}F) ou de tout autre métabolite radioactif du florbétapir (^{18}F) ou à la radioactivité sanguine.

Élimination

L'élimination se fait principalement par clairance hépatique et excrétion dans la vésicule biliaire et les intestins. Une certaine accumulation/excrétion est également observée dans la vessie. Une radioactivité est présente dans l'urine sous forme de métabolites polaires du florbétapir (^{18}F).

Demi-vie

Le florbétapir (^{18}F) est très rapidement éliminé de la circulation sanguine après l'injection intraveineuse. Moins de 5 % de la radioactivité ^{18}F injectée réside dans le sang 20 minutes après l'administration, et moins de 2 % est présente 45 minutes après l'administration. Le ^{18}F résiduel dans la circulation pendant la fenêtre d'imagerie de 30 à 90 minutes est essentiellement présent sous forme d'espèces ^{18}F polaires. La demi-vie physique du ^{18}F est de 110 minutes.

Insuffisance rénale/hépatique

La pharmacocinétique chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie et pharmacologie de sécurité chez l'animal

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée, dans lesquelles le florbétapir [forme non radioactive de florbétapir (^{18}F)] a été utilisé, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une étude de dose aiguë a été menée chez le rat et la dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été établie à une dose au moins égale à 100 fois la dose maximale chez l'homme. La toxicité potentielle de l'administration répétée des injections intraveineuses de florbétapir pendant 28 jours a été testée sur des rats et des chiens, et la dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été établie à une dose au moins égale à 25 fois la dose maximale chez l'homme.

Dans un essai *in vitro* de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), des augmentations du nombre de colonies en réversion ont été observées dans 2 des 5 souches exposées au florbétapir. Dans l'étude d'aberration chromosomique *in vitro* réalisée en utilisant des cultures de cellules lymphocytes périphériques humaines, le florbétapir n'a pas entraîné d'augmentation du pourcentage des cellules présentant des aberrations structurelles lors d'une exposition de 3 heures, avec ou sans système d'activation ; toutefois, une exposition de 22 heures a entraîné une augmentation des aberrations structurelles à toutes les concentrations testées. La génotoxicité potentielle *in vivo* du florbétapir a été évaluée dans un test de détection des micronoyaux chez le rat. Dans ce test, le florbétapir n'a pas entraîné d'augmentation du nombre de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques au plus fort niveau de dose possible, 372 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, lorsqu'il était administré deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs. Cette dose était égale à environ 500 fois la dose maximale chez l'homme, et n'a montré aucun signe de mutagénicité.

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour étudier le potentiel carcinogène à long terme du florbétapir (^{18}F) ainsi que ses effets sur la fécondité ou la reproduction.

Aucune étude de toxicologie et de pharmacologie n'a été menée chez l'animal avec le florbétapir (^{18}F).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Éthanol anhydre
Ascorbate de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Amyvid 800 MBq/mL solution injectable

7,5 heures à compter de la ToC.

Amyvid 1 900 MBq/mL solution injectable

10 heures à compter de la ToC.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Le stockage des radiopharmaceutiques doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Amyvid est conditionné en flacon de 10 mL ou de 15 mL en verre borosilicate, incolore, de type I, fermés par un bouchon en caoutchouc chlorobutylé, revêtu d'un film de protection FluroTec et scellé par une capsule en aluminium.

Amyvid 800 MBq/mL solution injectable

Un flacon multidose d'une capacité de 10 mL contient de 1 à 10 mL de solution, soit 800 MBq à 8 000 MBq à la ToC.

Un flacon multidose d'une capacité de 15 mL contient de 1 à 15 mL de solution, soit 800 MBq à 12 000 MBq à la ToC.

Amyvid 1 900 MBq/mL solution injectable

Un flacon multidose d'une capacité de 10 mL contient 1 à 10 mL de solution, correspondant à 1 900 MBq à 19 000 MBq à la ToC.

Un flacon multidose d'une capacité de 15 mL contient 1 à 15 mL de solution, soit 1 900 MBq à 28 500 MBq à la ToC.

En raison de différences de processus de fabrication, il est possible que certains lots de produits soient distribués dans des flacons avec des bouchons en caoutchouc percés.

Chaque flacon est enfermé dans un conteneur blindé et ayant une épaisseur appropriée pour minimiser l'exposition au rayonnement externe.

Taille de l'emballage : 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un service clinique agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et aux autorisations appropriées des autorités officielles compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire aux exigences en matière de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les conditions d'asepsie appropriées doivent être prises.

Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à minimiser le risque de contamination de ce médicament et l'irradiation des opérateurs. Une protection adéquate est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour les autres personnes (y compris pour les femmes enceintes parmi les professionnels de santé), en raison des rayonnements externes ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc. Des mesures de protection contre les rayonnements doivent donc être prises, conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 janvier 2013
Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

Les doses de rayonnements absorbées par les différents organes et tissus d'un patient adulte moyen (70 kg) pour 370 MBq de florbétapir (¹⁸F), estimées à l'aide des méthodes standard des calculs de dosimétrie (Volume 30 de la Commission Internationale de Protection Radiologique, CIPR) sont présentées dans le tableau ci-dessous. Aucune hypothèse n'a été formulée sur la vidange de la vessie.

Organe/tissu	Dose absorbée par activité administrée (μ Gy/MBq)
	Moyenne
Surrénales	13,6
Cerveau	10,0
Seins	6,2
Paroi de la vésicule biliaire	143,0
Paroi du côlon descendant	27,8
Intestin grêle	65,5
Paroi gastrique	11,7
Paroi du côlon ascendant	74,4
Paroi cardiaque	12,7
Reins	13,0
Foie	64,4
Poumons	8,5
Muscle	8,6
Ovaires	17,6
Pancréas	14,4
Moelle rouge	14,3
Cellules ostéogéniques	27,6
Peau	5,9
Rate	8,9
Testicules	6,8
Thymus	7,3
Thyroïde	6,8
Paroi de la vessie	27,1
Utérus	15,6
Corps entier	11,6
Dose efficace (μSv/MBq)^a	18,6

^a On suppose un facteur de qualité (Q) de 1 pour la conversion de la dose absorbée en dose efficace pour ¹⁸F.

La dose efficace résultant de l'administration d'une dose de 370 MBq pour un adulte de 70 kg est d'environ 7 mSv. Si une TDM est réalisée simultanément dans le cadre d'un examen TEP, l'exposition aux radiations ionisantes augmentera selon le paramétrage utilisé lors de l'acquisition des images TDM. Pour une activité administrée de 370 MBq, la dose type de rayonnement délivrée à l'organe cible (cerveau) est de 3,7 mGy.

Pour une activité administrée de 370 MBq, les doses types de rayonnement délivrées aux organes critiques sont de 53 mGy pour la vésicule biliaire, 27,5 mGy pour la paroi du côlon ascendant, 10,3 mGy pour la paroi du côlon descendant, 24,2 mGy pour l'intestin grêle et de 23,8 mGy pour le foie.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Méthode de préparation

Avant utilisation, le conditionnement doit être vérifié et l'activité mesurée à l'aide d'un activimètre.

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions d'asepsie. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant désinfection du bouchon ; la solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue à dose unique munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou à l'aide d'un système d'application automatisé autorisé. Utiliser uniquement des seringues en polypropylène/polyéthylène haute densité. Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Amyvid peut être dilué aseptiquement avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) jusqu'à une dilution maximale de 1:5. Le produit dilué doit être utilisé dans les 4 heures suivant la dilution.

Contrôle qualité

Un contrôle visuel de la solution doit être effectué avant utilisation. Seules les solutions limpides et dépourvues de particules visibles pourront être utilisées.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Noms et adresses des fabricants responsables de la libération des lots

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

Advanced Accelerator Applications (Italy), S.r.l.
Via Piero Maroncelli 40
47014 Meldola (FC)
Italie

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.
Polígono Industrial la Cuesta-Sector 3. Parcelas 1 y 2
La Almunia de Doña Godina, 50100 Saragosse
Espagne

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra convenir d'un programme d'éducation final en accord avec l'Autorité Compétente nationale.

Suite aux discussions et aux accords conclus avec l'Autorité Compétente nationale de chaque Etat Membre où Amyvid est commercialisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer, au moment du lancement et après le lancement, de l'accès au programme de formation de chaque médecin susceptible d'utiliser Amyvid afin de garantir une interprétation exacte et fiable des images TEP.

Le programme de formation des médecins doit contenir les éléments clé suivants :

- L'information relative à la pathologie amyloïde dans la maladie d'Alzheimer ; toute information pertinente sur Amyvid en tant que traceur TEP β -amyloïde, notamment l'indication approuvée selon le RCP, les limites d'utilisation, les erreurs d'interprétation, les informations relatives à la tolérance ainsi que l'information provenant des résultats des essais cliniques sur l'utilisation diagnostique d'Amyvid.
- La revue des critères de lecture TEP, notamment la méthode de lecture des images, les critères d'interprétation ainsi que les images illustrant la méthodologie de la lecture binaire.
- Le matériel doit inclure des cas de démonstration de TEP avec Amyvid avec une interprétation correcte des images TEP par un médecin spécialiste en médecine nucléaire expérimenté ; des images TEP avec Amyvid pour une auto-évaluation ; et une procédure d'auto-qualification doit être proposée à chaque participant à la formation. La formation doit inclure un nombre suffisant de cas clairement positifs et négatifs ainsi que des cas de niveau intermédiaire. Les cas doivent être histopathologiquement confirmés, si possible.
- L'expertise et la qualification des formateurs doivent être garanties aussi bien lors de la formation électronique que présentielle.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amyvid 800 MBq/mL solution injectable
florbétapir (¹⁸F)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution injectable contient 800 MBq de florbétapir (¹⁸F) à la date et à l'heure de calibration (ToC).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Éthanol anhydre, ascorbate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon
Volume : {Z} mL
Activité : {Y} MBq dans {Z} mL
ToC : {JJ/MM/AAAA} {hh:mm}{Fuseau horaire}
Flacon N°

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse
Multidose

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE



Produit radioactif

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Allemagne

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italie

Advanced Accelerator Applications, 50100, Saragosse, Espagne

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, France

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA} {hh:mm}{Fuseau horaire}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout matériel non utilisé doit être détruit conformément à la réglementation locale.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Non applicable.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETAGE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Amyvid 800 MBq/mL solution injectable
florbétapir (¹⁸F)
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : ToC + 7,5 h

4. NUMÉRO DU LOT

Lot
Flacon N°

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

≤ 12 000 MBq au ToC (voir emballage extérieur)

6. AUTRE



Produit radioactif

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Allemagne

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italie

Advanced Accelerator Applications, 50100, Saragosse, Espagne

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, France

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amyvid 1 900 MBq/mL solution injectable
florbétapir (¹⁸F)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution injectable contient 1 900 MBq de florbétapir (¹⁸F) à la date et à l'heure de calibration (ToC).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Éthanol anhydre, ascorbate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon
Volume : {Z} mL
Activité : {Y} MBq dans {Z} mL
ToC : {JJ/MM/AAAA} {hh:mm}{Fuseau horaire}
Flacon N°

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse
Multidose

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE



Produit radioactif

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Allemagne

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italie

Advanced Accelerator Applications, 50100, Saragosse, Espagne

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, France

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA} {hh:mm} {Fuseau horaire}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout matériel non utilisé doit être détruit conformément à la réglementation locale.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Non applicable.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Amyvid 1 900 MBq/mL solution injectable
florbétapir (¹⁸F)
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP. : ToC + 10 h

4. NUMÉRO DU LOT

Lot
Flacon N°

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

≤ 28 500 MBq au ToC (voir emballage extérieur)

6. AUTRE



Produit radioactif

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Allemagne

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italie

Advanced Accelerator Applications, 50100, Saragosse, Espagne

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, France

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Amyvid 1 900 MBq/mL solution injectable Amyvid 800 MBq/mL solution injectable florbétapir (¹⁸F)

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'Amyvid et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Amyvid soit utilisé
3. Comment Amyvid sera-t-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment Amyvid est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Amyvid et dans quels cas est-il utilisé

Ce médicament est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique uniquement.

Amyvid contient la substance active florbétapir (¹⁸F).

Amyvid est administré aux adultes ayant des problèmes de mémoire pour permettre aux médecins d'effectuer un examen d'imagerie cérébrale dénommé Tomographie par Emission de Positons (TEP). Amyvid, associé à d'autres tests du fonctionnement cérébral, peut aider votre médecin à trouver la raison à vos problèmes de mémoire. Un examen TEP avec Amyvid peut aider votre médecin à déterminer si vous avez ou non des plaques β -amyloïde au niveau de votre cerveau. Les plaques β -amyloïde sont des dépôts présents dans les cerveaux des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, mais elles peuvent aussi être présentes dans le cerveau des personnes atteintes d'autres types de démences.

Il convient de discuter des résultats avec le médecin qui a demandé cet examen.

L'utilisation d'Amyvid implique une exposition à de petites quantités de radioactivité. Votre médecin et le médecin spécialiste en médecine nucléaire ont considéré que le bénéfice de cet examen avec le produit radiopharmaceutique est supérieur au risque d'exposition aux rayonnements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Amyvid soit utilisé

Amyvid ne doit pas être utilisé

- si vous êtes allergique au florbétapir (¹⁸F) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin spécialiste en médecine nucléaire avant de recevoir Amyvid si vous :

- avez des problèmes rénaux
- avez des problèmes hépatiques
- êtes enceinte ou si vous pensez que vous pouvez l'être

- allaitez

Enfants et adolescents

Amyvid n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Amyvid

Informez le médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament car ils sont susceptibles d'interférer avec l'interprétation des images obtenues à partir de l'examen d'imagerie cérébrale.

Grossesse et allaitement

S'il existe une possibilité pour que vous soyez enceinte, si vous n'avez pas eu vos règles ou si vous allaitez, vous devez informer le médecin spécialiste en médecine nucléaire avant qu'Amyvid ne vous soit administré. En cas de doute, il est important de consulter le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen.

Si vous êtes enceinte

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire ne donnera ce produit pendant la grossesse seulement si un bénéfice est attendu et qui serait supérieur aux risques.

Si vous allaitez

Vous devez interrompre l'allaitement pendant 24 heures après l'injection d'Amyvid et le lait tiré pendant cette période devra être éliminé. Veuillez demander au médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen à quel moment vous pouvez reprendre l'allaitement.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil au médecin spécialiste en médecine nucléaire avant de recevoir ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Amyvid n'aura pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Amyvid contient de l'éthanol et du sodium

Ce médicament contient 790 mg d'alcool (éthanol) par dose de 10 mL, équivalent à 11,3 mg/kg (administrée à un adulte de 70 kg). La quantité dans 10 mL de ce médicament équivaut à moins de 20 mL de bière ou 8 mL de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient également jusqu'à 37 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 1,85 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Amyvid sera-t-il utilisé

Il existe des réglementations strictes concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des substances radioactives.

Amyvid ne sera utilisé que dans des services spécialisés contrôlés. Il ne peut être manipulé et injecté que par un personnel formé et qualifié pour l'utiliser en toute sécurité. Ce personnel vous expliquera tout ce que vous devez faire pour une utilisation sans risque de ce médicament.

Dose

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise l'examen décidera de la quantité d'Amyvid à utiliser dans votre cas. Il s'agit de la quantité minimale nécessaire pour obtenir les informations souhaitées.

La quantité habituellement recommandée pour un adulte est de 370 MBq. Le Mégabecquerel (MBq) est l'unité utilisée pour exprimer la radioactivité.

Administration d'Amyvid et déroulement de l'examen

Amyvid est administré par injection dans une veine (injection intraveineuse) suivie du rinçage par une solution de chlorure de sodium pour garantir l'administration complète de la dose.

Une injection est généralement suffisante pour effectuer l'examen dont votre médecin a besoin.

Durée de l'examen

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle de l'examen. Un examen d'imagerie cérébrale est habituellement réalisé 30 à 50 minutes environ après l'injection d'Amyvid.

Après l'administration d'Amyvid, vous devez

Éviter tout contact étroit avec les jeunes enfants et les femmes enceintes dans les 24 heures suivant l'injection.

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire vous indiquera si vous devez prendre des précautions spéciales après avoir reçu ce médicament. Veuillez contacter le médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous avez des questions à poser.

Si vous avez reçu plus d'Amyvid que vous n'auriez dû

Un surdosage est peu probable car vous ne recevrez qu'une seule dose d'Amyvid contrôlée avec précision par le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise l'examen. Cependant, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié. En particulier, le médecin spécialiste en médecine nucléaire en charge de l'examen pourra fournir des moyens d'augmenter l'élimination des urines et des selles afin d'aider à éliminer la radioactivité de votre corps.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation d'Amyvid, demandez plus d'informations au médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise l'examen.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables **fréquents** d'Amyvid (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) sont les suivants :

- maux de tête

Les effets indésirables **peu fréquents** d'Amyvid (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) sont les suivants :

- nausées,
- goût altéré,
- bouffées de chaleur,
- démangeaisons,
- éruption cutanée, saignement ou douleur au niveau du point d'injection ou éruption cutanée à d'autres endroits.

Ce produit radiopharmaceutique émettra de faibles quantités de rayonnements ionisants, correspondant à un risque très faible d'induction de cancer et de survenue d'anomalies congénitales (c'est-à-dire de maladies génétiques). Voir aussi la rubrique 1.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment Amyvid sera-t-il conservé

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Ce médicament est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. Les produits radiopharmaceutiques seront conservés conformément à la réglementation nationale relative aux matières radioactives.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement au spécialiste.

Amyvid ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Amyvid

- La substance active est le florbétapir (^{18}F).
Amyvid 1 900 MBq/mL : 1 mL de solution injectable contient 1 900 MBq de florbétapir (^{18}F) à la date et à l'heure de calibration.
Amyvid 800 MBq/mL : 1 mL de solution injectable contient 800 MBq de florbétapir (^{18}F) à la date et à l'heure de calibration.
- Les autres composants sont : éthanol anhydre, ascorbate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable (voir rubrique 2 « Amyvid contient de l'éthanol et du sodium »).

Comment se présente Amyvid et contenu de l'emballage extérieur

Amyvid est une solution pour injection limpide, incolore. Il est fourni dans un flacon en verre transparent de 10 mL ou de 15 mL.

Taille de l'emballage

Amyvid 1 900 MBq/mL : Un flacon multidose d'une capacité de 10 mL contient 1 à 10 mL de solution, correspondant à 1 900 à 19 000 MBq à la date et à l'heure de calibration.

Un flacon multidose d'une capacité de 15 mL contient 1 à 15 mL de solution, correspondant à 1 900 à 28 500 MBq à la date et à l'heure de calibration.

Amyvid 800 MBq/mL : Un flacon multidose d'une capacité de 10 mL contient 1 à 10 mL de solution, correspondant à 800 à 8 000 MBq à la date et à l'heure de calibration.

Un flacon multidose d'une capacité de 15 mL contient 1 à 15 mL de solution, correspondant à 800 à 12 000 MBq à la date et à l'heure de calibration.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

Fabricant

Pour des informations sur le fabricant, voir le flacon et l'emballage extérieur.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) complet d'Amyvid figure sous la forme d'un document séparé dans l'emballage du produit, afin de fournir aux professionnels de la santé des informations scientifiques complémentaires et d'ordre pratique sur l'administration et l'utilisation de ce produit radiopharmaceutique.

Veuillez vous reporter au RCP.