

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Amyvid 800 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
Amyvid 1900 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Amyvid 800 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ml oppløsning inneholder 800 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) ved referansetidspunktet (time of calibration/ToC).

Aktiviteten per hetteglass varierer mellom 800 MBq og 12000 MBq ved ToC.

### Amyvid 1900 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ml oppløsning inneholder 1900 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) ved ToC.

Aktiviteten per hetteglass varierer mellom 1900 MBq og 28500 MBq ved ToC.

Fluor ( $^{18}\text{F}$ ) henfaller til stabilt oksygen ( $^{18}\text{O}$ ) med en halveringstid på ca. 110 minutter ved å emittere en positronstråling på 634 keV som etterfølges av foton-annihileringsstråling på 511 keV.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver dose inneholder opp til 790 mg etanol og 37 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Amyvid er et radiofarmasøytisk legemiddel indisert for PET-skanning (Positron Emission Tomography) av  $\beta$ -amyloid nevrittisk plakktetthet i hjernen til voksne pasienter som utredes for Alzheimers sykdom og andre årsaker til kognitiv svikt. Amyvid skal brukes i sammenheng med en klinisk evaluering av pasienten.

En negativ skanning indikerer få eller ingen plakk, hvilket ikke er forenlig med en diagnose av Alzheimers sykdom. For begrensinger ved tolkning av positive skanninger (se pkt 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

En PET-skanning med florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) skal rekvireres av leger med klinisk erfaring i behandling av neurodegenerative lidelser.

Amyvid-bilder bør bare tolkes av lesere som er trent i tolkning av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) PET-bilder.

Ved usikkerhet om lokalisering av den den grå substans og avgrensning grå/hvit substans på PET-scanningen, anbefales det å sammenligne PET-CT-bildet eller PET-MR-bildet med en samkjørt, nylig tatt computertomografi-skanning (CT) eller magnetresonanstomografi-skanning (MRI) av pasienten (se pkt. 4.4)

### Dosering

Den anbefalte aktivitet for en voksen som veier 70 kg er 370 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ). Volumet av injeksjonen bør ikke være mindre enn 1 ml og ikke overstige 10 ml.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Dosejustering basert på alder er ikke anbefalt.

#### *Nedsatt lever- og nyrefunksjon*

En nøye vurdering av aktiviteten som administreres er påkrevd, siden en økning i eksponering for radioaktivitet er mulig hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Der er ikke utført omfattende studier av doseintervall og dosejustering med dette legemidlet i normalpopulasjon eller spesielle populasjoner. Farmakokinetikk for florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke beskrevet.

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Amyvid i den pediatrike populasjonen.

### Administrasjonsmåte

Amyvid er til intravenøs bruk og multidose bruk.

Aktiviteten av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) skal måles med et aktivimeter (en dosekalibrator) umiddelbart før injeksjon.

Dosen administreres ved intravenøs bolusinjeksjon, etterfulgt av skylling med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) løsning til injeksjon for å sikre at hele dosen blir gitt.

Injeksjon av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) gjennom et kort intravenøst kateter (ca. 4 cm eller kortere) minimerer risikoen for adsorpsjon av virkestoff til kateteret.

Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) skal injiseres intravenøst for å unngå bestråling som følge av lokal ekstravasasjon, og for å unngå bildeartefakter.

#### *Bildeopptak*

Opptak av et 10 minutters PET-bilde bør starte ca. 30 til 50 minutter etter intravenøs injeksjon av Amyvid. Pasientene skal ligge med hodet posisjonert slik at hjernen, inkludert cerebellum, er sentrert i PET-skannerens synsfelt. Tape eller andre fleksible hodestøtter kan benyttes. Rekonstruksjon bør omfatte korreksjon med resulterende transaksial pikselstørrelse mellom 2,0 og 3,0 mm.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Begrensninger i bruk

En positiv skanning er ikke alene nok til å fastslå diagnosen Alzheimers sykdom eller annen kognitiv lidelse ettersom nevruttiske plakkavlinger kan være til stede hos asymptomatiske eldre og ved visse neurodegenerative demenslidelser (Alzheimers sykdom, Lewylegeme-demens, demens ved Parkinsons sykdom).

For begrensninger ved bruk hos pasienter med mild kognitiv (MCI) svikt, se pkt. 5.1.

Effekten av Amyvid for predikering av utvikling av Alzheimers sykdom eller monitorering av respons på behandling er ikke klarlagt (se pkt 5.1).

Noen skanninger kan være vanskelige å tolke på grunn av bildestøy, atrofi med tynt kortikalt bånd eller uskarphet; faktorer som kan føre til tolkningsfeil. I tilfeller hvor det er usikkerhet knyttet til lokalitet av grå substans og av grense grå/hvit substans i PET-bildet, og hvor et samtidig, nylig opptatt CT- eller MR-bilde er tilgjengelig, skal den ansvarlige for tolkningen undersøke det sammenlignende PET-CT- eller PET-MR-bildet for å klargjøre sammenhengen mellom PET-radioaktiviteten og den grå substansens anatomi.

Økt opptak er i noen tilfeller observert i ekstracerebrale strukturer som spyttkjertler, hud, muskler og skjelett (se pkt. 5.2). Kontroll av sagittalbilder og samkjørte CT- eller MR-bilder kan være til hjelp for å skille oksipitalt ben fra oksipital grå substans.

### Individuell nytte/risiko-vurdering

For hver pasient må eksponering for ioniserende stråling vurderes i forhold til forventet nytte for pasienten. Den administrerte radioaktiviteten må i hvert tilfelle være slik at stråledosen blir så lav som mulig vurdert opp mot behovet for å oppnå det ønskede diagnostiske resultat.

### Nedsatt nyre- og leverfunksjon

En nøye vurdering av forholdet mellom nytte og risiko er påkrevd hos denne pasientpopulasjonen, siden en økt eksponering for radioaktivitet er mulig. Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) skilles hovedsakelig ut gjennom det hepatobiliære systemet og pasienter med nedsatt leverfunksjon kan bli utsatt for økt strålingsdose (se pkt 4.2).

### Pediatrik populasjon

For informasjon om bruk i den pediatrike populasjonen, se pkt. 4.2 eller 5.1

### Tolkning av Amyvid-bilder

Amyvid-bilder bør bare tolkes av lesere som er trent i tolkning av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) PET-bilder. En negativ skanning indikerer lav tetthet av eller ingen kortikale  $\beta$ -amyloide plakk. En positiv skanning indikerer moderat til høy tetthet. Feiltolkning av bilder ved bedømming av  $\beta$ -amyloide nevruttiske plakk i hjernen inkludert falske negative, er observert.

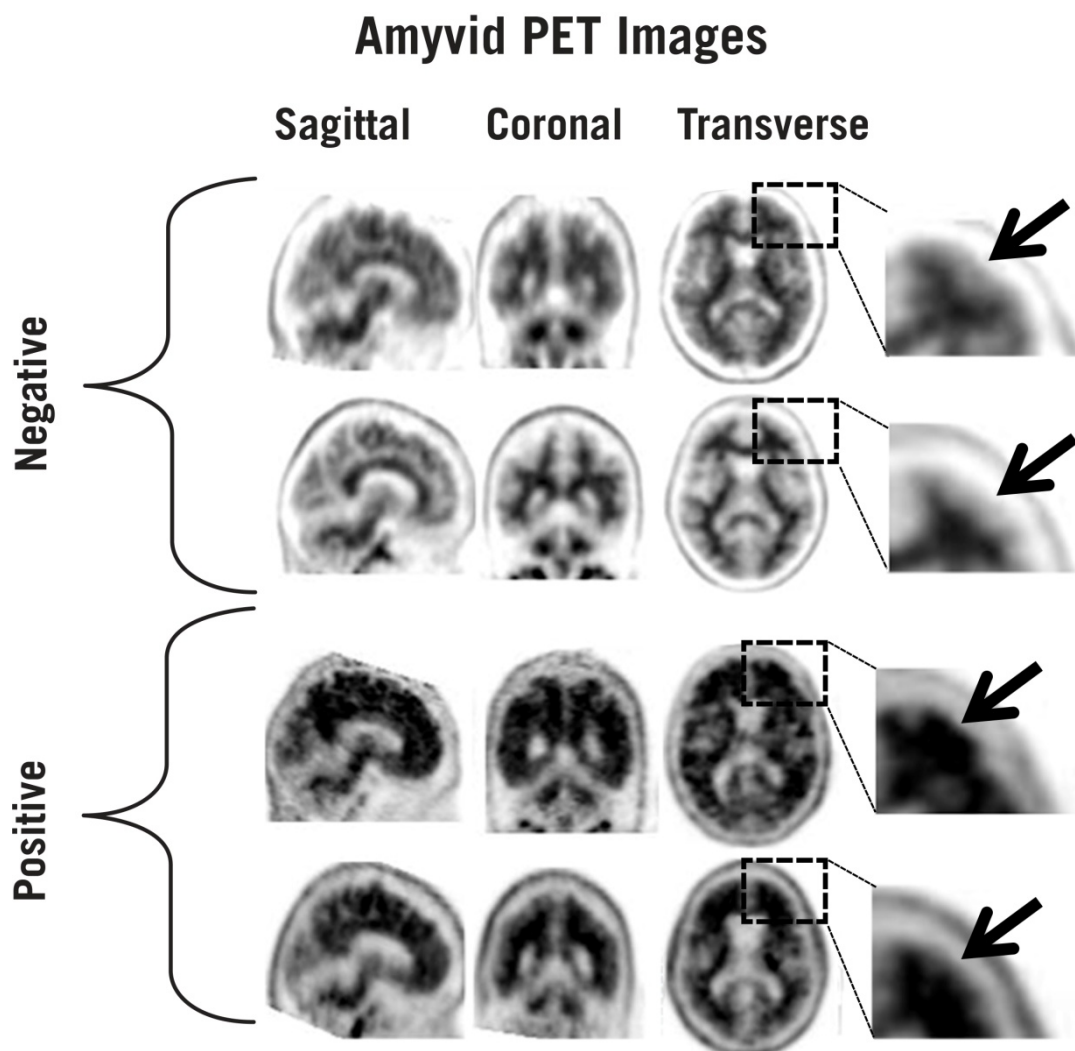
Gjennomgang av bildene skal primært være i transaksial orientering med tilgang som ansett nødvendig til sagittal- og coronalisplanet. Det anbefales at gjennomgangen av bildene omfatter alle transaksiale tverrsnitt av hjernen og at det benyttes en svart-hvitskala hvor maksimumsintensiteten i skalaen er satt til maksimumsintensiteten til alle hjernepiksler.

Tolkningen av bildet som negativt eller positivt gjøres ved visuelt å sammenligne aktiviteten i kortikal grå substans med aktiviteten i tilstøtende hvit substans (se figur 1).

Negative skanninger har mer aktivitet i hvit substans enn i grå substans, noe som danner en klar grå-hvit kontrast. Positive skanninger vil ha enten:

- To eller flere områder i hjernen (hvert større enn en enkelt kortikal gyrus) hvor det er redusert eller fraværende grå-hvit kontrast. Dette er den vanligste egenskapen ved en positiv skanning.  
eller
- Ett eller flere områder hvor aktiviteten i grå substans er intens og klart overgår aktiviteten i tilstøtende hvit substans.

**Figur 1: Amyloid PET-kasuistikker som gir eksempler på negative skanninger (øverste to rader) og positive skanninger (nederste to rader). Kolonner fra venstre til høyre viser sagittale, koronale og transverse PET bildetverrsnitt. Kolonnen til høyre viser et forstørret bilde av hjerneområdet i rektangelet. De øverste to pilene peker på normal grå-hvit kontrast hvor den kortikale aktiviteten er mindre enn den tilstøtende hvite substansen. De nederste to pilene indikerer områder med redusert grå-hvit kontrast hvor økt kortikal aktivitet er sammenlignbar med aktiviteten i tilstøtende hvit substans.**



*Supplerende bruk av kvantitativ informasjon ved tolkning av bilder:*

Supplerende bruk av kvantitativ informasjon ved amyloid PET scan bør bare brukes av lesere som er trent i anvendelse av kvantitativ informasjon som hjelpemiddel til den visuelle tolkningen av bilder, inkludert anbefalinger for valg av passende programvare for å understøtte metodene. Lesernes

nøyaktighet kan forbedres ved å inkorporere kvantitativ informasjon generert fra CE-merket programvare for bildekvantifisering som supplement til den visuelle tolkningsmetoden. Lesere bør tolke skanningen visuelt og deretter utføre kvantifisering i henhold til produsentens brukerveiledning, inkludert kvalitetssjekk av den kvantitative prosessen. Kvantifiseringen av skanningen sammenlignes med intervaller typiske for negative og positive skanninger. Dersom resultatet av kvantifiseringen ikke er i samsvar med den innledende visuelle tolkningen:

1. Kontroller på nytt den spatiale normaliseringen og tilpasningen av skanningen til templatet for å bekrefte nøyaktigheten av plasseringen av «regions of interest» (ROI), søk etter cerebrospinalvæske (CSF) eller knokkel innenfor ROI, og vurder den potensielle innvirkningen atrofi eller ventrikulomegali har på kvantifiseringen.
2. Gå gjennom grunnlaget for den positive eller negative visuelle tolkningen
  - a. Dersom den innledende visuelle tolkningen av amyloid er positiv og kvantifiseringen er negativ, skal legen vurdere om den positive visuelle tolkningen kan være basert på retensjon av sporstoff i områder utenfor ROI som bidrar til det gjennomsnittlige kortikale forholdstallet til standardiserte opptaksverdier (SUVR).
  - b. Dersom den innledende visuelle tolkningen av amyloid er negativ og amyloid kvantifisering er positiv, skal områder tilsvarende ROI med forhøyet SUVR undersøkes for å bestemme om grå-hvit kontrast er redusert i disse områdene.
3. Undersøk området rundt cerebellum for å bekrefte tilpasningen av ROI og nivået av grå-hvit kontrast. Dette utgjør standarden for visuell sammenligning med cortex. Det skal vurderes om mulige strukturelle anomaliteter kan påvirke kvantifiseringen av det cerebellare området.
4. Gjør en avsluttende tolkning av skanningen basert på den avsluttende visuelle tolkningen etter at trinnene 1-3 over er gjennomført.

#### Etter prosedyren

Nær kontakt med spedbarn eller gravide kvinner bør unngås de første 24 timer etter administrasjon.

#### Natrium

Dette legemidlet inneholder opptil 37 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 1,85 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

#### Etanol

Dette legemidlet inneholder 790 mg alkohol (etanol) i hver 10 ml dose og tilsvarer en eksponering på 11,3 mg/kg (gitt til en voksen som veier 70 kg). Mengden i 10 ml av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 20 ml øl eller 8 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjoner er beskrevet hittil. Ingen spesifikke *in vivo* interaksjonsstudier har blitt utført.

*In vitro* bindingsstudier har ikke vist at vanlige legemidler som brukes av pasienter med Alzheimers sykdom interfererer med bindingen av florbetapir (<sup>18</sup>F) til β-amyloide plakk.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner

Når det er nødvendig å administrere radiofarmasøytiske legemidler til kvinner i fertil alder, skal informasjon om mulig graviditet innhentes. En kvinne med uteblitt menstruasjon skal antas å være gravid til det motsatte er bevist. Ved tvil om potensiell graviditet (ved uteblitt eller uregelmessig menstruasjon osv), skal alternative teknikker som ikke omfatter ioniserende stråling (hvis tilgjengelig) tilbys pasienten.

## Graviditet

Nukleærmedisinske undersøkelser av gravide kvinner medfører også stråledoser til fosteret. Nødvendige undersøkelser skal bare utføres når den sannsynlige nytteverdien langt overstiger risikoen påført mor og foster. Ingen studier har blitt utført på gravide kvinner. Det foreligger ingen dyrestudier med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt 5.3).

## Amming

Det er ikke kjent om florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) utskilles i morsmelk. Før radiofarmasøytiske legemidler gis til ammende mødre, skal det vurderes om undersøkelsen kan utsettes til ammeperioden er avsluttet og om det mest hensiktsmessige radioaktive legemidlet er valgt med tanke på sekresjon av radioaktivitet i morsmelk. Hvis administrasjon anses nødvendig, skal amming avbrytes de neste 24 timer og morsmelken kastes.

Nærkontakt med spedbarn bør begrenses de første 24 timene etter injeksjon.

## Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er utført.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Amyvid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen for Amyvid er basert på administrasjon til 2105 individer i kliniske studier

#### Bivirkningstabell

Frekvenser av bivirkninger er definert som følger:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra av tilgjengelige data). Selv om de i realiteten kan opptre i lavere frekvenser enn det som er indikert under, tillater ikke størrelsen på kildedatabasen tildeling av frekvenskategorier lavere enn kategorien ”mindre vanlige” ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Dysgeusi
Karsykdommer		Flushing
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme
Hud og underhudssykdommer		Pruritus, urticaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjon på injeksjonsstedet <sup>a</sup> , utslett på injeksjonsstedet

<sup>a</sup>Reaksjon på injeksjonsstedet inkluderer blødning, irritasjon og smerte på injeksjonsstedet.

Eksposering for ioniserende stråling er knyttet til kreftinduksjon og potensiell utvikling av arvelige defekter. Ettersom den effektive dosen er 7 mSv når den anbefalte aktiviteten på 370 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) administreres, antas sannsynlighet for at disse bivirkningene skal forekomme å være lav.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Som følge av liten mengde florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) i hver dose er overdosering ikke forventet å gi farmakologiske effekter. I tilfelle strålingsoverdose, anbefales hyppig vannlating og avføring for å øke eliminasjonen av radionukliden og dermed redusere den absorberte stråledosen til pasienten. Det kan være nyttig å estimere den effektive dosen som ble gitt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: diagnostiske radiofarmaka, sentralnervesystemet, ATC kode: V09AX05

#### Virkningsmekanisme

Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) binder seg til  $\beta$ -amyloide nevrittiske plakk. I bindingsstudier hvor det er brukt tradisjonelle nevropatologiske fargingsmetoder i hjerner med Alzheimers sykdom post-mortem, har det blitt demonstrert statistisk signifikante ( $p < 0,0001$ ) korrelasjoner mellom *in vitro* florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )-binding og avleiringer av  $\beta$ -amyloidaggregater. *In vivo* hos terminalpasienter ble korrelasjonen mellom florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )-opptak i kortikal grå substans og samlet  $\beta$ -amyloid-byrde vurdert ved bruk av 4G8 anti-amyloide antistoffer som farger  $\beta$ -amyloid funnet i både nevrittiske og i diffuse plakk. *In vivo*-binding av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) til andre  $\beta$ -amyloide strukturer eller andre hjernestrukturer eller reseptorer er fortsatt ukjent.

#### Farmakodynamiske effekter

Ved de lave konsentrasjonene i Amyvid, har florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) ikke påviselig farmakologisk aktivitet.

I fullførte kliniske utprøvinger ble opptaket av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) i 6 predefinerte kortikale områder i hjernen (precuneus, frontal, anterior cingulate, posterior cingulate, parietal og temporal) målt kvantitativt ved hjelp av standardiserte opptaksverdier (standardised uptake values, SUV). Gjennomsnittlige kortikale SUV-forholdstall (SUVR, relativt til cerebellum) er høyere hos pasienter med Alzheimers sykdom sammenlignet med friske frivillige. De gjennomsnittlige kortikale til cerebellære SUVR-verdier hos pasienter med Alzheimers sykdom viser en kontinuerlig substansiell økning fra null til 30 minutter etter administrasjon, og deretter bare små endringer i opptil 90 minutter etter injeksjon. Ingen endringer i SUVR-resultater ble observert hos pasienter som tok vanlige legemidler mot Alzheimers sykdom, sammenlignet med pasienter som ikke tok disse legemidlene.

#### Klinisk effekt

En pivotal studie med 59 terminale pasienter hadde til hensikt å bestemme Amyvids diagnostiske evne til å påvise kortikal nevrittisk plakktetthet (ingen eller lav vs. moderat til høy). PET-resultatene ble sammenlignet med maksimal nevrittisk plakktetthet målt i snitt av frontal, temporal eller parietal cortex ved obduksjon innen 24 måneder etter PET-skanning. Den kognitive statusen til pasientene kunne ikke måles med sikkerhet. Hos alle 59 pasientene resulterte en blindet PET-bildeevaluering utført av 5 leger med spesialisering innen nukleærmedisin i en majoritetslest sensitivitet på 92 % (95 % CI: 78 – 98 %) og spesifisitet på 100 % (95 % CI: 80-100 %). I en studie med 47 unge (< 40 år),



friske forsøkspersoner som man antok var fri for  $\beta$ -amyloid, var alle Amyvid PET-skanninger negative.

Sensitivitet og spesifisitet av Amyvid for å fastslå kortikal nevrittisk plakktetthet ble videre undersøkt i to studier hvor ulike sett med lesere tolket bilder av noen pasienter fulgt fram til obduksjon i den pivotale studien. Resultatene deres tilsvarte i stor grad resultatene oppnådd i pivotstudien. Konkordansen var også høy for alle studier, med Fleiss kappverdier i intervallet 0,75 til 0,85.

I en kohortstudie ble baseline florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) PET-skanning utført på 142 pasienter (klinisk diagnostisert med MCI, Alzheimers sykdom eller normal kognitiv funksjon) som ble fulgt opp i 3 år for å evaluere samsvar mellom Amyvid-bilder og endringer i diagnostisk status.

Verdier for diagnostisering med florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) PET er vist i tabellform nedenfor:

	<i>Samsvar med baseline MCI- diagnose</i> N=51	<i>Samsvar med baseline klinisk Alzheimerdiagnose</i> N=31
Sensitivitet	19/51 = 37,3 % (95 % CI: 24,1-51,9 %)	21/31 = 67,7 % (95 % CI: 51,3-84,2 %)
Spesifisitet	Tilfeller uten MCI ( <i>kognitiv normal &amp; klinisk Alzheimers sykdom</i> ) 69/100 = 69,0 % (95 % CI: 59,9-78,1 %)	Tilfeller uten Alzheimers sykdom ( <i>kognitiv normal &amp; MCI</i> ) 91/120 = 75,8 % (95 % CI: 68,2-83,5 %)
Positiv sannsynlighetsratio	1,20 (95 % CI: 0,76-1,91)	2,80 (95 % CI: 1,88-4,18)

Av pasientene som hadde klinisk MCI-diagnose ved studiestart var 9 (19 %) endret til klinisk Alzheimers sykdom 36 måneder senere. Av de 17 MCI-pasientene som hadde positive PET-skanninger var 6 (35 %) diagnostisert med mulig klinisk Alzheimers sykdom 36 måneder senere, mot 3 (10 %) av 30 som hadde negative skanninger. Sensitivitet av Amyvid-skanninger mht. å vise grad av MCI utviklet til Alzheimers sykdom for 9 av pasientene var 66,7 % (95 % CI: 35-88 %), spesifisitet hos 38 pasienter som ikke utviklet Alzheimers sykdom var 71,0 % (95 % CI: 55-83 %) og positiv sannsynlighetsratio var 2,31 (95 % CI: 1,2-4,5). Denne studiens design gjør det ikke mulig å estimere risiko for at MCI utvikles til klinisk Alzheimers sykdom.

#### *Supplerende bruk av kvantitativ informasjon ved tolkning av bilder*

Gjennomførbarheten og påliteligheten ved bruk av CE-merket programvare for bildekvantifisering som supplement til kvalitativ klinisk tolkning ble undersøkt i to studier som brukte tre ulike kommersielt tilgjengelige programvarepakker for bildekvantifisering. Lesere som deltok evaluerte først et sett med 96 PET-skanninger, inkludert 46 skanninger med obduksjon som «standard of truth». Visuell kvalitativ analysemetode ble brukt for å fastslå en baseline. Deretter ble de bedt om å evaluere det samme settet med skanninger på nytt med eller uten tilgang til informasjon fra kvantitativ programvare. På tvers av alle lesere som deltok og som hadde tilgang til kvantitativ informasjon, økte gjennomsnittlig lesernøyaktighet av skanningene fra 90,1 % ved baseline til 93,1 % (p-verdi < 0,0001). Obduksjon ble brukt som «standard of truth». Det ble ikke observert reduksjon av sensitivitet eller spesifisitet.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Amyvid i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ettersom det ikke skal anvendes i den pediatrike populasjon.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Distribusjon

Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) distribueres gjennom kroppen i løpet av minutter etter injeksjon og blir deretter raskt metabolisert.

### Organopptak

Maksimalt opptak av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) i hjernen skjer i løpet av minutter etter injeksjon, etterfulgt av en rask clearance i løpet av de første 30 minuttene etter injeksjon. Organene som er mest eksponert er eliminasjonsorganene, hovedsakelig galleblære, lever og tarm.

Friske forsøkspersoner viser relativt lave restnivåer av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) i cortex og cerebellum. Analyser av ulike områder viser noe høyere restnivåer i nucleus caudatus, putamen og hippocampus. Høyeste grad av opptak ses i de områdene som hovedsakelig består av hvit substans (pons og centrum semiovale). Hos Alzheimer-pasienter ses et signifikant høyere opptak i de kortikale regioner og putamen sammenlignet med friske kontrollpersoner. Hos Alzheimer-pasienter, så vel som hos kontrollpersoner, ses lave restnivåer i cerebellum og hippocampus og høye restnivåer i pons og centrum semiovale.

Den biofysiske årsak til restnivåene av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) i den hvite substans i hjernen til levende mennesker kan ikke forklares eksakt. Hypotesen er at langsommere clearance av det radioaktive legemidlet kan bidra til retensjonen i den hvite substans ettersom blodgjennomstrømning i hvit substans er mindre enn halvparten av kortikal blodgjennomstrømning. Opptak er også i noen tilfeller observert i ekstracerebrale strukturer som hodebunn, spyttkjertler, hud, muskler og kranium. Årsak til dette opptaket er ikke kjent, men kan ha sammenheng med akkumulering av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) eller av radioaktive metabolitter eller radioaktivitet i blodet.

### Eliminasjon

Eliminasjon skjer hovedsakelig ved clearance i lever og utskillelse til galleblære og tarm. Noe akkumulering/utskillelse er også observert i urinblæren. Radioaktiviteten i urinen foreligger som polare metabolitter av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ).

### Halveringstid

Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) elimineres raskt fra sirkulasjonen etter intravenøs injeksjon. Mindre enn 5 % av den injiserte  $^{18}\text{F}$ -radioaktiviteten er igjen i blodet 20 minutter etter administrasjon, og mindre enn 2 % er tilstede 45 minutter etter administrasjon. Den gjenværende mengden  $^{18}\text{F}$  i sirkulasjonen i bildeopptaksvinduet på 30-90 minutter foreligger hovedsakelig som polare  $^{18}\text{F}$ -forbindelser. Den radioaktive halveringstiden til  $^{18}\text{F}$  er 110 minutter.

### Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt beskrevet.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

### Toksisitet hos dyr og sikkerhetsfarmakologi

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved enkeltvis og gjentatt dosering hvor florbetapir [ikke radioaktiv form av florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )] ble benyttet. En studie av akutt dosering ble utført med rotter, og NOAEL (No observable adverse effect level) ble beregnet å være minst 100 ganger maksimal dose til mennesker. Potensiell toksisitet ved gjentatte intravenøse injeksjoner med florbetapir i 28 dager ble

testet hos rotter og hunder. Her ble NOAEL funnet å være minst 25 ganger maksimal dose til mennesker.

I reversmutasjonsforsøk med bakterier (Ames test) ble det observert en økning i antallet revertante kolonier i 2 av de 5 stammene som ble eksponert for florbetapir. I en in vitro-studie på kromosomale aberrasjoner i humane perifere lymfocyttkulturer, økte ikke florbetapir prosentandelen celler med strukturelle aberrasjoner ved eksponering i tre timer med eller uten aktivering. 22 timers eksponering medførte imidlertid en økning i strukturelle aberrasjoner for alle testede konsentrasjoner. Florbetapirs potensielle gentoksisitet *in vivo* ble vurdert i en mikronukleustest i rotter. I denne testen økte ikke florbetapir antallet polykromatiske erythrocytter med mikronuklei ved høyest oppnådde dose, 372 µg/kg/dag gitt 2 ganger daglig i tre påfølgende dager. Denne dosen er ca 500 ganger maksimal dose til mennesker og viste ingen tegn på mutagenitet.

Det har ikke blitt gjennomført studier på dyr for å vurdere de potensielle langtidseffekter av florbetapir (<sup>18</sup>F) med hensyn til karsinogenitet, fertilitet eller reproduksjonstoksisitet.

Ingen studier på toksisitet hos dyr og sikkerhetsfarmakologi har blitt utført på florbetapir (<sup>18</sup>F).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Etanol, vannfri  
Natriumaskorbat  
Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

Amyvid 800 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

7,5 timer fra ToC.

Amyvid 1900 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

10 timer fra ToC.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevaring må skje i henhold til gjeldende lokale krav for radioaktivt materiale.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Amyvid leveres enkeltpakket i et 10 ml eller 15 ml klart Type 1 (borsilikat) hetteglass med FluroTec®-belagt klorbutylelastomerpropp og beskyttelseshette i aluminium.

### Amyvid 800 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Et multidosehetteglass på 10 ml inneholder 1 til 10 ml med oppløsning, tilsvarende 800 til 8000 MBq ved ToC.

Et multidosehetteglass på 15 ml inneholder 1 til 15 ml med oppløsning, tilsvarende 800 til 12000 MBq ved ToC.

### Amyvid 1900 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Et multidosehetteglass på 10 ml inneholder 1 til 10 ml med oppløsning, tilsvarende 1900 til 19000 MBq ved ToC.

Et multidosehetteglass på 15 ml inneholder 1 til 15 ml med oppløsning, tilsvarende 1900 til 28500 MBq ved ToC.

På grunn av forskjeller i fremstillingsprosessen kan hetteglass fra visse produksjonsbatcher distribueres med perforerte gummipropper.

Hvert hetteglass leveres i en skjermet beholder av passende tykkelse for å minimere ekstern strålingseksponering.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

### Generell advarsel

Radiofarmasøytiske legemidler skal bare mottas, brukes og administreres av autorisert personell i en egnet klinisk setting. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og kassering må skje i henhold til bestemmelser og/eller aktuelle lisenser fra kompetente offentlige organer.

Radiofarmaka skal tilberedes slik at både sikkerhet mht. stråling og farmasøytisk kvalitet ivaretas. Forholdsregler mht. aseptiske forhold skal tas.

Hvis hetteglassets integritet på noe tidspunkt i tilberedningsprosessen er kompromittert, skal produktet ikke benyttes.

Administrasjon skal utføres på en måte som både minimerer risikoen for kontaminering av produktet og strålingseksponering overfor operatøren. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk.

Man må ta forholdsregler med hensyn til strålevern i samsvar med nasjonalt regelverk, ettersom administrasjon av radiofarmasøytiske legemidler medfører risiko for andre personer (inkludert helsepersonell som er gravide). Dette gjelder ekstern stråling eller kontaminering fra urinsøl, oppkast osv.

Ikke anvendt legemiddel, samt avfall, skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2013

Dato for siste fornyelse: 21. september 2017

## 10. OPPDATERINGSDATO

## 11. DOSIMETRI

Den beregnede absorberte stråledosen [bruk av standardmetoder for dosimetriberegning (ICRP Volume 30)] til organer og vev i en gjennomsnittlig voksen pasient (70 kg) per 370 MBq florbetapir (<sup>18</sup>F) er angitt i tabellen nedenfor. Verdiene er estimert uten forutsetning om blæretømming.

Organ/vev	Absorbert stråledose per enhet administrert aktivitet (μGy/MBq)
	Gjennomsnitt
Binyrer	13,6
Hjerne	10,0
Bryst	6,2
Galleblærevegg	143,0
Nedre tykktarmsvegg	27,8
Tynntarm	65,5
Magesekkvegg	11,7
Øvre tykktarmsvegg	74,4
Hjertevegg	12,7
Nyrer	13,0
Lever	64,4
Lunger	8,5
Muskler	8,6
Eggstokker	17,6
Bukspyttkjertel	14,4
Rød benmarg	14,3
Osteogene celler	27,6
Hud	5,9
Milt	8,9
Testikler	6,8
Tymus	7,3
Skjoldbruskkjertel	6,8
Urinblærevegg	27,1
Livmor	15,6
Hele kroppen	11,6
<b>Effektiv dose (μSv/MBq)<sup>a</sup></b>	<b>18,6</b>

<sup>a</sup> Antatt kvalitetsfaktor (Q) på 1 for konvertering av absorbert dose til effektiv dose for <sup>18</sup>F.

Den effektive dosen ved administrasjon av en dose på 370 MBq til en voksen som veier 70 kg er omtrent 7 mSv. Dersom en CT-skanning gjennomføres samtidig, som del av PET-prosedyren, vil grad av eksponering for ioniserende stråling øke avhengig av forholdene ved CT-opptak. Ved en administrert dose på 370 MBq er den typiske strålingsdosen til målorganet (hjernen) 3,7 mGy.

Ved en administrert dose på 370 MBq er den typiske strålingsdosen til kritiske organer; galleblære, øvre tykktarmvegg, nedre tykktarmvegg, tynntarm og lever hhv. 53 mGy, 27,5 mGy, 10,3 mGy, 24,2 mGy og 23,8 mGy.

## **12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA**

### Tilberedning

Pakningen skal kontrolleres før bruk og aktiviteten skal måles med et egnet system for måling av radioaktivitet.

Opptrekk skal utføres under aseptiske forhold. Hetteglassene må ikke åpnes før gummiproppen er desinfisert. Oppløsningen trekkes opp gjennom gummiproppen med sterile engangskanyler og sterile engangssprøyter med egnet avskjerming eller ved bruk av godkjent automatisk applikasjonsutstyr. Bruk kun sprøyter laget av polypropylen/HDPE. Dersom det er noen form for usikkerhet knyttet til innhold i hetteglasset skal produktet ikke brukes.

Amyvid kan fortynnes aseptisk med natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) til maksimal fortynning 1:5. Fortynnet legemiddel skal brukes innen 4 timer etter fortynningen.

### Kvalitetskontroll

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Kun klare løsninger uten synlige partikler skal brukes.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);



- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelse (MT-innehaver) samarbeide med nasjonal legemiddelmyndighet om utvikling av endelig opplæringsprogram.

MT-innehaver skal sikre at etter diskusjon og enighet med nasjonal myndighet i hvert enkelt medlemsland der Amyvid markedsføres, skal ved lansering og etter lansering alle leger som forventes å benytte Amyvid ha tilgang til opplæring for å sikre korrekt og pålitelig tolkning av PET-bildene.

Opplæringen skal inneholde følgende hovedelementer:

- Informasjon om amyloidpatologi ved Alzheimers sykdom; relevant informasjon om Amyvid som middel til å spore  $\beta$ -amyloid ved PET, inkludert godkjent indikasjon iflg. SmPC, begrensninger i Amyvidbruk, tolkningsfeil, sikkerhetsinformasjon og resultater fra kliniske studier med informasjon om diagnostisk bruk av Amyvid.
- Gjennomgang av PET lesekriterier, inkludert metode for bildegjennomgang, kriterier for tolkning, og bilder som viser binær lesemetode.
- Materiellet bør inkludere Amyvid PET-demonstrasjoner av korrekte tolkninger av PET-skanninger gjennomført av en erfaren leser; Amyvid-PET-skanninger til egenvurdering; og en prosedyre for egenkvalifisering skal tilbys hver deltaker. Opplæringen bør inkludere tilstrekkelig antall klart positive og negative tilfeller så vel som tvilstilfeller. Tilfellene bør om mulig bekreftes histopatologisk.
- Det må sørges for at personer som er ansvarlig for opplæring både mht. bruk av elektronikk og undervisning har nødvendig ekspertise og kvalifikasjoner.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### BESKYTTELSESETIKETT

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Amyvid 800 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
florbetapir (<sup>18</sup>F)

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 800 MBq florbetapir (<sup>18</sup>F) ved referansetidspunktet (ToC), dato og klokkeslett.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vannfri etanol, natriumskorbat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass  
Volum: {Z} ml  
Aktivitet: {Y} MBq i {Z}ml  
ToC: {DD/MM/ÅÅÅÅ} {tt:mm} {tidssone}  
Htgl nr

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk.  
Multidose

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER



Radioaktivt materiale

Advanced Accelerator Applications, 53121 Bonn, Tyskland

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italia

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Spania

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frankrike

## 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {DD/MM/ÅÅÅÅ} {tt:mm} {tidssone}

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

## 10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt materiale skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL OPPGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS-ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Amyvid 800 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
florbetapir (<sup>18</sup>F)  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP ToC + 7.5 t

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot  
Htgl nr

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

≤ 12000 MBq ved ToC (se ytre emballasje)

**6. ANNET**



Radioaktivt materiale

Advanced Accelerator Applications, 53121 Bonn, Tyskland

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italia

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Spania

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frankrike

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### BESKYTTELSESETIKETT

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Amyvid 1900 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
florbetapir (<sup>18</sup>F)

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 1900 MBq florbetapir (<sup>18</sup>F) ved referansetidspunktet (ToC), dato og klokkeslett.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vannfri etanol, natriumaskorbat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass  
Volum: {Z} ml  
Aktivitet: {Y} MBq i {Z}ml  
ToC: {DD/MM/ÅÅÅÅ} {tt:mm} {tidssone}  
Htgl nr

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk.  
Multidose

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER



Radioaktivt materiale

Advanced Accelerator Applications, 53121 Bonn, Tyskland



Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italia

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Spania

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frankrike

## 8. UTLØPSDATO

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ} {tt:mm} {tidssone}

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt materiale skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL OPPGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS-ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Amyvid 1900 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
florbetapir (<sup>18</sup>F)  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP: ToC+ 10 t

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot  
Htgl nr

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

≤ 28500 MBq ved ToC (se ytre emballasje)

**6. ANNET**



Radioaktivt materiale

Advanced Accelerator Applications, 53121 Bonn, Tyskland

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italia

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Spania

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frankrike

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Amyvid 1900 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning Amyvid 800 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning florbetapir (<sup>18</sup>F)**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt legen som har ansvar for prosedyren dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Amyvid er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Amyvid
3. Hvordan Amyvid brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Amyvid oppbevares
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva Amyvid er og hva det brukes mot**

Dette legemidlet er et radiofarmasøytisk produkt kun for diagnostisk bruk.

Amyvid inneholder virkestoffet florbetapir (<sup>18</sup>F).

Amyvid gis til voksne med hukommelsesproblemer slik at leger kan foreta en type hjerneskanning som kalles PET-skanning. Amyvid kan, sammen med andre hjernefunksjonstester, hjelpe legene med å finne årsaken til dine hukommelsesproblemer. Et Amyvid PET-skann kan hjelpe legene til å finne ut om du har eller ikke har  $\beta$ -amyloid plakk i hjernen din.  $\beta$ -amyloid plakk er avleiringer i hjernen hos mennesker som har Alzheimers sykdom, men kan også være tilstede i hjernen hos mennesker med annen type demens. Du bør diskutere testresultatene med legen som rekvirerte skanningen.

Bruk av Amyvid innebærer eksponering for små mengder radioaktivitet. Legen din har vurdert det slik at nytten ved bruken av dette radiofarmasøytiske legemidlet er større enn risikoen forbundet med strålingseksponeringen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Amyvid**

##### **Bruk ikke Amyvid**

- dersom du er allergisk overfor florbetapir (<sup>18</sup>F) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Amyvid hvis du:

- har nyreproblemer
- har leverproblemer
- er gravid eller tror du kan være gravid
- ammer

##### **Barn og ungdom**

Amyvid er ikke beregnet til bruk hos barn og ungdom

### **Andre legemidler og Amyvid**

Snakk med legen dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi disse kan påvirke tolkningen av bildene fra hjerneskannet.

### **Graviditet og amming**

Det er viktig at du sier fra til legen før du gis Amyvid hvis det er en mulighet for at du er gravid, hvis menstruasjonen er uteblitt eller hvis du ammer. Hvis du er i tvil, er det viktig at du konsulterer legen som har ansvar for prosedyren.

Hvis du er gravid

Legen vil gi deg dette legemidlet kun hvis den forventede nytten ved bruken er større enn risikoen.

Hvis du ammer

Du skal ikke amme de første 24 timene etter injeksjonen, og morsmelk som pumpes ut må kastes. Oppstart av amming bør skje i overensstemmelse med legen som har ansvaret for prosedyren.

Snakk med legen før du blir gitt dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Amyvid påvirker ikke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Amyvid inneholder etanol og natrium**

Dette legemidlet inneholder 790 mg alkohol (etanol) i hver 10 ml dose. Dette tilsvarer 11,3 mg/kg (gitt til en voksen som veier 70 kg). Mengden i 10 ml av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 20 ml øl eller 8 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Dette legemidlet inneholder også opptil 37 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 1,85 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

## **3. Hvordan Amyvid brukes**

Det er strenge lover for bruk, håndtering og kassering av radioaktivt materiale. Amyvid vil bli brukt bare i spesielt kontrollerte lokaler. Det vil bli håndtert og gitt til deg kun av personale som er opplært og kvalifisert til å bruke det på en sikker måte. De vil ta de nødvendige forholdsregler og fortelle deg alt du trenger å gjøre for sikker bruk av dette legemidlet.

### **Dosering**

Legen bestemmer hvilken dose Amyvid som er best for deg. Mengden som gis vil være den minste nødvendige dose for å kunne innhente ønsket informasjon.

Vanlig mengde radioaktivitet som anbefales for en voksen er 370 MBq. Megabecquerel (MBq) er enheten som benyttes for å angi radioaktivitet.

### **Hvordan Amyvid gis og prosedyren gjennomføres**

Amyvid gis til deg som en injeksjon i en blodåre (intravenøs injeksjon), etterfulgt av skylling med fysiologisk saltvann for å sikre at du får hele dosen.

En enkelt injeksjon er vanligvis tilstrekkelig for å få fullført skanningen legen din trenger å gjennomføre.

### **Prosedyrens varighet**

Legen din vil opplyse deg om hvor lenge prosedyren vil vare. En skanning av hjernen tas vanligvis omtrent 30 til 50 minutter etter at du har fått injeksjonen med Amyvid.

### **Etter at du har fått Amyvid, bør du**

Unngå nærkontakt med små barn og gravide kvinner i 24 timer etter injeksjonen.

Legen din vil informere deg om eventuelle forholdsregler du må ta etter at du har fått dette legemidlet. Kontakt legen hvis du har spørsmål.

### **Dersom du har fått for mye Amyvid**

En overdose er lite sannsynlig ettersom du bare vil få en enkeltdose Amyvid nøyaktig kontrollert av legen ansvarlig for din behandling. Ved en eventuell overdose vil du få behandling tilpasset dette. Det kan være at legen som er ansvarlig for din behandling, vil sørge for raskere passering av urin og avføring for å bidra til å fjerne radioaktivitet fra kroppen din.

Spør legen som har ansvar for prosedyren, dersom du har noen spørsmål om bruken av Amyvid.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De følgende bivirkningene av Amyvid er **vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- hodepine

De følgende bivirkningene av Amyvid er **mindre vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- kvalme,
- smaksforstyrrelse,
- sterk rødming og varmfølelse i huden,
- kløe,
- utslett, blødning eller smerte på injeksjonsstedet eller utslett andre steder.

Dette radiofarmasøytiske legemidlet vil avgi en liten mengde ioniserende stråling. Mengden som gis er forbundet med den minste mulige risiko for kreft og arvelige sykdommer (dvs. genetiske sykdommer). Se også avsnitt 1.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan Amyvid oppbevares**

Du trenger ikke oppbevare dette legemidlet. Spesialtrenet helsepersonell har ansvaret for oppbevaring i egnede lokaler. Oppbevaring av radiofarmasøytiske legemidler skjer i henhold til lokale regler for radioaktivt materiale.

Den følgende informasjonen er kun beregnet på spesialtrenet helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetningen av Amyvid**

- Virkestoffet er florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ).  
Amyvid 1900 MBq/ml: 1 ml oppløsning inneholder 1900 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) referansetidspunktet (ToC).

Amyvid 800 MBq/ml: 1 ml oppløsning inneholder 800 MBq florbetapir (<sup>18</sup>F) referansetidspunktet (ToC).

- Andre innholdsstoffer er vannfri etanol, natriumskorbat, natriumklorid, vann til injeksjonsløsninger (se pkt. 2 «Amyvid inneholder etanol og natrium»).

### **Hvordan Amyvid ser ut og innholdet i pakningen**

Amyvid er en klar, fargeløs oppløsning til injeksjon. 10 ml eller 15 ml klart hetteglass.

#### ***Pakningsstørrelse***

Amyvid 190 MBq/ml:

Et 10 ml multidose hetteglass inneholder 1 – 10 ml oppløsning tilsvarende 1900 til 19000 MBq ved referansetidspunktet (ToC).

Et 15 ml multidose hetteglass inneholder 1 – 15 ml oppløsning tilsvarende 1900 til 28500 MBq ved referansetidspunktet (ToC).

Amyvid 800 MBq/ml:

Et 10 ml multidose hetteglass inneholder 1 – 10 ml oppløsning tilsvarende 800 til 8000 MBq ved referansetidspunktet (ToC).

Et 15 ml multidose hetteglass inneholder 1 – 15 ml oppløsning tilsvarende 800 til 12000 MBq ved referansetidspunktet (ToC).

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Innehaver av markedsføringstillatelse: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

### **Tilvirker**

Tilvirker: Se hetteglass og beskyttelsesetikett for informasjon om tilvirker.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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



**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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/YYYY}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Informasjonen nedenfor er beregnet kun på helsepersonell:

Den fullstendige preparatomtalen for Amyvid er vedlagt som et separat dokument i legemiddelpakningen. Hensikten er å gi helsepersonell ytterligere vitenskapelig og praktisk informasjon rundt bruken og administrasjonen av dette radiofarmasøytiske legemidlet.

Se preparatomtale (SmPC). {SmPC bør ligge i pakningen}