

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VIZAMYL 400 MBq/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektionsvätska innehåller 400 MBq flutemetamol (^{18}F) vid dag och tidpunkt för kalibrering.

Aktiviteten per flaska varierar mellan 400 MBq och 4000 MBq eller mellan 400 MBq och 6000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering.

Fluor (^{18}F) sönderfaller till stabilt syre (^{18}O) med en halveringstid på omkring 110 minuter genom emission av en positron (strålning 634 keV), följt av fotonisk annihilation (strålning 511 keV).

Hjälpämnen med känd effekt

En ml innehåller 55,2 mg etanol och 4,1 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

VIZAMYL är ett radioaktivt läkemedel för användning vid positronemissionstomografi (PET) för avbildning av neuritiska beta-amyloida plack i hjärnan hos vuxna patienter med kognitiv nedsättning, vilka utreds avseende Alzheimers sjukdom och andra orsaker till den kognitiva nedsättningen. VIZAMYL ska användas i kombination med klinisk bedömning.

En negativ skanning tyder på få eller inga plack, vilket inte är förenligt med diagnosen Alzheimers sjukdom. För begränsningar i tolkningen av positiv skanning, se avsnitt 4.4 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

En PET-skanning med flutemetamol (^{18}F) bör endast ordineras av läkare med erfarenhet av klinisk behandling av neurodegenerativa sjukdomar.

VIZAMYL-bilderna ska endast tolkas av bildgranskare som har erfarenhet av tolkning av PET-bilder med flutemetamol (^{18}F). Vid osäkerhet angående lokaliseringen av den grå substansen och gränsen mellan grå/vit substans i PET-bilden rekommenderas att samtidigt titta på en nyligen tagen datatomografi (DT)- eller magnetisk resonans (MR)-bild av patienten, så att det blir en sammanslagen PET-DT- eller PET-MR-bild (se avsnitt 4.4 Tolkning av VIZAMYL-bilder).

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade aktiviteten för en vuxen är 185 MBq flutemetamol (^{18}F) som administreras intravenöst (som en bolusdos inom cirka 40 sekunder). Injektionsvolymen ska vara minst 1 ml och får inte överstiga 10 ml.

Särskilda patientgrupper

Omfattande dosintervalls- och dosjusteringsstudier av läkemedlet på normala populationer och särskilda populationer har inte genomförts.

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas på grund av ålder.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det har inte utförts några omfattande studier av VIZAMYL hos patienter med signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion. Man måste noga överväga vilken aktivitet som ska administreras eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering hos dessa patienter (se avsnitt 4.4). Farmakokinetiken av flutemetamol (^{18}F) hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte bestämts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av VIZAMYL för den pediatrika populationen.

Administreringssätt

VIZAMYL är avsett för intravenös användning.

Aktiviteten av flutemetamol (^{18}F) måste mätas med en doskalibrator omedelbart före injektion.

Injektion av VIZAMYL genom en kort intravenös kateter (ca 12,5 cm eller kortare) minskar risken för adsorption av den aktiva substansen i katetern.

VIZAMYL är avsett för flerdosanvändning. Läkemedlet får inte spädas.

Dosen administreras som en intravenös bolusinjektion under ca 40 sekunder. Om intravenös kateter används, avsluta med att spola med 5–15 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning, för att säkerställa att hela dosen avgivits.

Injektionen av flutemetamol (^{18}F) måste ges intravenöst för att minska risken för bestrålning via lokal extravasation, samt risken för felaktiga bilder.

Bildtagning

Bildtagning ska inledas 90 minuter efter injektion, med hjälp av en PET-skanner i 3D-läge med lämpliga datainställningar. Patienten ska ligga på rygg med huvudet placerat så att hjärnan, med cerebellum, centreras i PET-kamerans bildfält. Luta patientens huvud så att planet definierat av främre och bakre kommissuren (AC-PC) är vinkelrätt mot PET-kamerans längdaxel och placera huvudet mot ett lämpligt huvudstöd. Huvudrörelser kan begränsas med hjälp av tejp eller andra flexibla huvudstöd.

Iterativ eller filtrerad bakåtprojiceringsrekonstruktion rekommenderas med en snittjocklek på 2–4 mm och en axial matrisstorlek på 128 x 128 med pixelstorlek på cirka 2 mm. Om ett utjämningsfilter används, rekommenderas ett filter med FWHM (FWHM = full width half maximum) på högst 5 mm. Filtrets FWHM ska väljas med avsikt att optimera signal-brusförhållandet samtidigt som skärpan i den rekonstruerade bilden bevaras. Skanningen ska normalt pågå i 20 minuter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner uppstår måste administreringen av läkemedlet avbrytas omedelbart och intravenös behandling sättas in efter behov. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i akutsituationer måste nödvändiga läkemedel och utrustning, såsom endotrakealtub och ventilator, finnas lätt tillgängliga.

Individuell nytta/riskbedömning

Strålningsexponeringen måste för varje patient kunna försvaras med den sannolika nyttan av undersökningen. Den radioaktivitet som administreras ska alltid ha så låg nivå som rimligen kan användas för att erhålla den nödvändiga diagnostiska informationen.

Nedsatt njur- och leverfunktion

För dessa patienter krävs en noggrann bedömning av nytta/risikförhållandet eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering. Flutemetamol (^{18}F) utsöndras huvudsakligen via det hepatobilära systemet och patienter med nedsatt leverfunktion löper risk för ökad strålningsexponering. Se avsnitt 4.2.

Pediatrisk population

För information om användning i den pediatrika populationen, se avsnitt 4.2 eller 5.1.

Tolkning av VIZAMYL-bilder

VIZAMYL-bilder ska endast tolkas av bildgranskare som erhållit erforderlig utbildning i tolkning av PET-bilder med flutemetamol (^{18}F). En negativ skanning indikerar lite eller inga kortikala neuritiska beta-amyloida plack. En positiv skanning indikerar måttligt till rikligt med plack. Bildtolkningsfel har förekommit när det gäller mängden neuritiska beta-amyloida plack i hjärnan, inklusive falskt negativa och falskt positiva resultat.

PET-bilderna bör visas i Sokoloff, Rainbow eller liknande Spectrum färgskala. Användaren ska jämföra signalstyrkan i den kortikala grå substansen med den maximala signalstyrkan i vit substans. Bilderna ska granskas systematiskt (Figur 1) med början vid nivån för pons (**p**) och skrolla upp genom:

- Frontalloberna och anterior cingulum (**f, ac**, axial granskning)
- Bakre cingulum och precuneus (**pc**, sagittal granskning)
- Temporo-parietala plan inklusive Insula (**in**, axial granskning och **tp-in**, koronal granskning)
- Laterala temporal loba (**lt**, axial granskning)
- Striatum (**s**, axial granskning)

Tolkningen av bilderna bygger på en visuell jämförelse mellan aktiviteten i hjärnbarkens grå substans och aktiviteten i intilliggande vit substans.

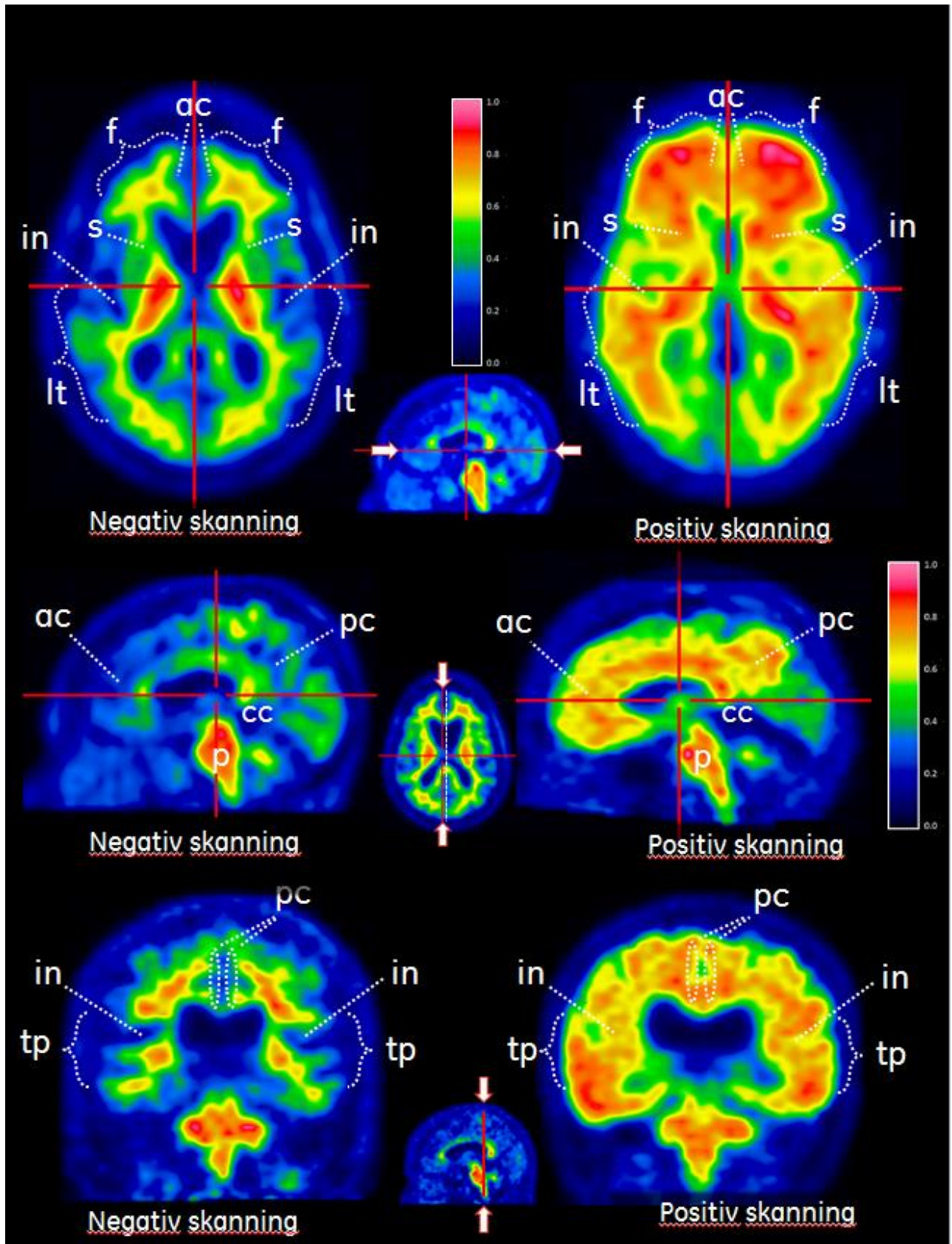
- Ett område betraktas som negativt (normalt) om spårämnessignalen i de kortikala områdena är svag (d.v.s. avsevärt lägre signalintensitet jämfört med intilliggande vit substans och likartad intensitet jämfört med de områden av lillhjärnan som är rika på grå substans). Signalen är inte helt frånvarande i områden med grå substans på bilderna eftersom vit substans med spårämnesupptag i intilliggande områden flyter över i områden med grå substans på grund av upplösningseffekter i den partiella PET-volymen.
- Ett område betecknas som positivt (abnormalt) om det uppvisar ett högt spårämnesupptag i kortikala områden (d.v.s. ungefär samma eller högre signalintensitet som närliggande vit substans och högre än de områden i lillhjärnan som är rika på grå substans).
- Om någon av dessa regioner är tydligt positiv (abnormal) ska bilden klassificeras som positiv (abnormal). Annars ska den klassificeras som negativ (normal).

Atrofi kan förekomma i många områden i hjärnan och kan göra bildtolkningen svårare, eftersom förlust av grå substans resulterar i minskat spårämnesupptag, vilket gör det svårare att identifiera

positiva skanningar. Det rekommenderas starkt att granska MR- eller DT-bilder (i förekommande fall) för att underlätta tolkningen av VIZAMYL-bilden, särskilt vid misstanke om atrofi.

Figur 1

Vizamy PET-skanning som visar exempel på negativa skanningsbilder av flutemetamol (^{18}F) till vänster och positiva bilder till höger. PET-bilderna visas i axial (första bildraden), sagittal (andra raden) och koronal (tredje raden) plan.



Figur 1. Från vänster till höger visas negativa och positiva flutemetamol (^{18}F) skanningsbilder i axiellt (a), sagittalt (b) och koronalt (c) plan. De negativa bilderna visar ett mönster i sulcus/gyrus i den vita substansen. Mönstret i sulcus och gyrus är inte urskiljbara på de positiva bilderna till höger. Notera att intensiteten är högre (>60% av det maximala) i områdena med grå substans på de positiva bilderna i jämförelse med de negativa bilderna och att intensiteten strålar ut som en skarp definierad konvex kant i de laterala projektionerna. De negativa bilderna visar intensitet som gradvis avtar i periferin. Det är också värt att notera att högre intensitet i den grå substansen i de mediala områdena kan ses i de positiva bilderna till höger.

Teckenförklaring: Grå substans- **f** frontal och **ac** anterior cingulum, **pc** bakre cingulum och precuneus, **lt** lateral temporal, **tp** temporo-parietal och **in** insula och **s** striatum. Vit substans- **p** pons och **cc** corpus callosum.

Kvantitativ bedömning av kortikal radioaktiv signalintensitet med validerad och CE-märkt datorprogramvara kan användas för att underlätta den visuella uppskattningen av radioaktiv signalfördelning. Sådan mjukvara tillhandahåller en beräkning av hjärnamyloidbelastning genom att dela den genomsnittliga radioaktiva intensiteten i bilderna av de kortikala regionerna associerade med amyloidavsättning (förhöjda hos AD-patienter) med den genomsnittliga radioaktiva intensiteten i ett referensområde, såsom pons. Mätvärdet kallas för standardupptagningsvärde eller SUVR (Standard Uptake Value ratio). Dikotom visuell bildtolkning för flutemetamol (^{18}F)-undersökningar validerades mot gränsen mellan glesa och måttliga neuritiska plackdensiteter. Ett SUVR-tröskelvärde på 0,59 till 0,61 härrörande från CE-märkt programvara med användning av pons som referens har fastställts ge mycket hög överensstämmelse med visuella bildtolkningar (se avsnitt 5.1) och kan användas som ett komplement till visuell bildtolkning.

Användare bör utbildas i att använda CE-märkt programvara av tillverkaren och bör ha slutfört utbildning för visuell tolkning av Vizamyl-bilder.

Vid icke samstämmighet av visuellt läs- och kvantifieringsresultat bör följande steg noga övervägas för att komma till en slutlig bedömning.

Bildgranskare skall tolka bilderna visuellt och sedan utföra kvantifieringsanalys enligt tillverkarens instruktioner inklusive kvalitetskontroller för kvantifieringsprocessen. Resultaten av kvantifiering bör jämföras med den visuella tolkningen och uppmärksamma förväntade intervaller för en negativ eller positiv skanning. Om kvantifieringsvärdena är oförenliga med den visuella tolkningen, bör granskaren:

1. Kontrollera placeringen av regioner av intresse (ROI) på bilden. Regionerna bör placeras på hjärnans gråsubstansregioner så att ROIer inte inkluderar cerebrospinalvätska eller betydande områden med vit substans.
2. Undersöka placeringen av referensregionens ROI(er) för att se till att dessa är väl anpassade till regionen. Därefter undersöka referensregionens utseende och leta efter eventuella strukturella avvikelser eller områden med reducerad perfusion.
3. Specifikationer för motsatta visuella och kvantitativa resultat
 - i) I fallet med en visuell amyloid-positiv avläsning och ett amyloid-negativt eller gränsfall av kvantitativt resultat, bör en jämförelse göras mellan de regioner som visar visuell positivitet och det ekvivalenta området som provas med en ROI. I fallet där upptaget av tracern är mycket fokalt kan det vara så att ROI utvärderar ett större område och genomsnittet av ROI ger ett negativt resultat. Vidare kan en visuell avläsning utföras på ett sådant sätt att man undviker atrofierade regioner, medan kvantifiering kan inkludera dessa områden.
 - ii) I fallet med en visuell amyloid-negativ avläsning och ett positivt kvantitativt resultat, bör referensområdet inspekteras och där det finns uppenbara problem med placeringsnoggrannheten för ROI eller minskat upptag, bör en alternativ region användas (mjukvaran kan möjliggöra en antal olika referensregioner). Vidare bör placeringen av de kortikala ROIerna kontrolleras för att bestämma om vit substans utvärderas, vilket kan öka kvantifieringsvärdena.

4. En slutlig tolkning av PET-bilden bör göras på grundval av den visuella bildtolkningen som har genomfört den översyn som beskrivs i steg 1 till 3.

Begränsningar

Ett positivt resultat utgör inte enbart en grund för diagnosen Alzheimers sjukdom eller andra kognitiva sjukdomar. Neuritiska plack i grå substans kan finnas hos asymptomatiska äldre och vid en del neurodegenerativa demenssjukdomar (Alzheimers sjukdom, Lewykroppsdemens och demens vid Parkinsons sjukdom).

När det gäller begränsningar i användningen till patienter med lätt kognitiv svikt (MCI), se avsnitt 5.1.

Hur säkert och effektivt flutemetamol (^{18}F) är för att förutsäga utvecklingen av eller utvärdera behandlingssvaret vid Alzheimers sjukdom har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

En del bilder kan vara svåra att tolka på grund av brus i bilden eller atrofi med uttunnad kortikal linje, eller oskarp bild, vilket kan leda till misstag vid tolkningen. Om lokaliseringen av eller kanten på den grå/vita substansen på PET-bilden är osäker och en DT- eller MR-bild nyligen har tagits, bör bildgranskaren även undersöka den sammanslagna PET-DT- eller PET-MR-bilden för att klargöra förhållandet mellan radioaktivitet respektive den grå substansen på PET-bilden.

Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska minimieras under de första 24 timmarna efter injektionen.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller 7 volymprocent etanol (alkohol), d.v.s. upp till 552 mg (vilket motsvarar cirka 0,7 ml) per dos. Mängden kan vara skadlig för alkoholberoende patienter. Ska beaktas för gravida eller ammande kvinnor samt högriskgrupper som patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Detta läkemedel innehåller upp till 41 mg (eller 1,8 mmol) natrium per dos, vilket motsvarar 2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 gram natrium för vuxna. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

För försiktighetsåtgärder med hänsyn till miljöpåverkan, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts för att kunna fastställa om samtidigt administrerade läkemedel kan påverka resultatet av VIZAMYL-bilder.

Inga specifika interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Vid bindningsstudier *in vitro* har inte någon påverkan på flutemetamols (^{18}F) bindning till beta-amyloida plack påvisats, då andra läkemedel som används av Alzheimerspatienter finns närvarande.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

När radiofarmaka övervägs till en fertil kvinna är det viktigt att fastställa eventuell graviditet. Alla kvinnor med utebliven menstruation ska betraktas som gravida tills motsatsen har bevisats. Om tveksamhet råder avseende eventuell graviditet (om kvinnans menstruation uteblivit, eller om menstruationerna är oregelbundna etc.) ska alternativa metoder där joniserande strålning inte används erbjudas patienten (om sådana finns).

Graviditet

Inga studier har utförts på gravida kvinnor. Inga djurstudier för att undersöka reproduktionseffekterna av flutemetamol (¹⁸F) har utförts (se avsnitt 5.3).

När en gravid kvinna undersöks med radioisotoper utsätts även fostret för en strålningsdos. Under graviditet ska därför bara undersökningar som är absolut nödvändiga utföras och endast om den sannolika nyttan vida överstiger den risk som moder och foster utsätts för.

Amning

Det är okänt om flutemetamol (¹⁸F) utsöndras i bröstmjölk under amning. Innan radioaktiva läkemedel ges till en kvinna som ammar, ska möjligheten att skjuta upp administreringen av radioisotopen tills kvinnan har slutat amma övervägas. Vilka radiofarmaka som är lämpligast, med tanke på utsöndring av radioaktivitet i bröstmjölken, ska också övervägas. Om administreringen bedöms som nödvändig ska ett uppehåll göras i amningen under 24 timmar och all utpumpad mjölk kasseras.

Nära kontakt med spädbarn bör begränsas under de första 24 timmarna efter injektion.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

VIZAMYL har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

VIZAMYL kan dock orsaka övergående yrsel. Därför ska patienter, efter att de fått VIZAMYL, ombes att inte köra bil, använda komplicerade maskiner eller ägna sig åt andra potentiellt riskfyllda aktiviteter tills dessa effekter försvunnit helt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den sammantagna säkerhetsprofilen för VIZAMYL baseras på data från administrering av läkemedlet till 831 försökspersoner.

Tabell över biverkningar

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ovanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar redovisas i tabell 1 nedan:

Tabell 1. Lista med biverkningar

Klassificering av organsystem	Vanliga	Ovanliga
Immunsystemet		Anafylaktoid reaktion
Psykiska störningar		Ångest
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk Hypoestesi Hypotoni Smaksinnesrubbingar Darrningar
Ögon		Svullna ögon
Öron och balansorgan		Yrsel
Hjärtat		Hjärtklappning
Blodkärl	Blodvallning	Blekhets
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné Hyperventilation

Klassificering av organsystem	Vanliga	Ovanliga
		Irritation i svalg
Magtarmkanalen		Illamående Kräkningar Dyspepsi Magbesvär Obehag i munhåla
Hud och subkutan vävnad		Ansiktshypoestesi Klåda Utslag Stramande hud Svullnad i ansiktet
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta Muskelspänning Muskuloskeletal smärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Obehag i bröstet Värmekänsla Asteni Matthet Onormal känsla Frusenhet Smärta vid infusionsstället Ödem Feber
Undersökningar	Förhöjt blodtryck	Lågt blodsocker Förhöjd laktathydrogenashalt i blodet Förhöjda neutrofilvärden Ökad andningsfrekvens

Exponering för joniserande strålning innebär risk för cancerinduktion och utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen är ca 5,9 mSv när flutemetamol (^{18}F) administreras med den maximalt rekommenderade aktiviteten på 185 MBq, är den förväntade sannolikheten för dessa biverkningar låg.

Beskrivning av specifika biverkningar

Följande biverkningar kan förekomma som symtom och tecken på en överkänslighetsreaktion mot VIZAMYL eller något av dess hjälpämnen (se avsnitt 6.1): svullna ögon/svullnad i ansikte, blekhet, dyspné, irritation i svalg, kräkningar, hudutslag, klåda, stramande hud, trånghet i bröstet (se även avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter det att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytto-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

På grund av den ringa mängden flutemetamol (^{18}F) i varje dos förväntas inte överdosering ge några farmakologiska effekter. Vid en strålningsöverdos ska den absorberade dosen hos patienten minskas i mesta möjliga mån genom att elimineringen av radioisotopen ur kroppen påskyndas genom frekvent miktion och defekation. Det kan underlätta att beräkna den effektiva dos som har använts.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, centrala nervsystemet, ATC-kod: V09AX04

Verkningsmekanism

Flutemetamol (^{18}F) binder till neuritiska beta-amyloida plack i hjärnan.

In vitro binder flutemetamol (^{18}F) till neuritiska beta-amyloida plack i hjärnan med försumbar bindning till neurofibrillära nystan. Data tyder på att flutemetamol (^{18}F) kan märka in kärn- och diffusa beta-amyloida deponeringar samt neuritiska plack. En fluorescent analog till flutemetamol (6-cyanoflutemetamol) binder starkt till neuritiska plack och mindre starkt till diffusa plack. Det finns inga tecken på att flutemetamol (^{18}F) binder till lösliga former av A β .

In vivo bedömdes korrelationen mellan upptaget av flutemetamol (^{18}F) i kortikal grå substans och den totala beta-amyloid belastningen, för patienter i terminalstadiet, med 4G8 anti-amyloida antikroppar som färgar beta-amyloid, som finns i både neuritiska och diffusa plack. *In vivo*, kan flutemetamol (^{18}F) detektera diffusa beta-amyloida vid riklig mängd. Bindningen *in vivo* till andra beta-amyloida strukturer, eller andra strukturer i hjärnan eller receptorer, är okänd.

Patienter som befann sig i livets slutskede fick sedan genomgå hjärnobduktion bedömdes korrelationen mellan de kvantitativa nivåerna av upptaget av flutemetamol (^{18}F) i den grå substansen med beta -amyloidnivåerna *post mortem*.

Farmakodynamisk effekt

Vid den låga koncentrationen som finns i VIZAMYL har inte flutemetamol (^{18}F) någon detekterbar farmakodynamisk aktivitet.

Hjärnans upptag och distribution av flutemetamol (^{18}F) bedömdes inte i någon specifik studie som avsåg att utvärdera farmakodynamiken. I två liknande studier av biodistribution och en klinisk fas II-studie varierade det kvantitativa upptaget i PET-bilder mellan pAD- och HV- försökspersonerna där de flesta områden i hjärnan undersöktes.

Klinisk effekt

En pivotal studie av 68 patienter i terminalstadiet syftade till att utvärdera det diagnostiska värdet av flutemetamol (^{18}F) genom att detektera densiteten av kortikala neuritiska plack. Resultaten från PET-skanningen jämfördes med maximal mängd neuritiska plack från åtta fördefinierade hjärnregioner vid obduktionen. De histopatologiska regionerna inkluderades men var inte begränsade till CERAD-regionerna. Försökspersonernas kognitiva status kunde inte mätas. För samtliga 68 patienter, gjordes en blindad visuell PET-bedömning på patientnivå av fem bildtolkare. För majoriteten av utvärderarna var sensitiviteten 86% (95% CI: 72% till 95%) och specificiteten 92% (95% CI: 74% till 99%).

Sensitiviteten och specificiteten att upptäcka beta-amyloida deponeringar av flutemetamol (^{18}F) undersöktes ytterligare i en tilläggsstudie där olika grupper av fem utvärderare tolkade bilderna elektroniskt från 68 patienter som följts fram till obduktion i den pivotala studien. Majoriteten av utvärderarna bedömde sensitiviteten och specificiteten vara 93% (95% CI: 81% till 99%) respektive 84% (95% CI: 64% till 96%).

I en ny bedömningsstudie i vilken man ökade patientpopulationen i pivotalstudien till ytterligare 38 patienter vid obduktion (dvs. totalt 106 försökspersoner), var sensitiviteten och specificiteten för detektion av mängden måttliga-rikliga neuritiska beta amyloida plack i den primära analysen 91% (95% CI: 82% till 96%) och 90% (95% CI: 74% till 98%) respektive baserat på majoriteten utvärderarna (dvs. bildgranskningen nådde minst 3 av 5 utvärderare efter elektronisk utbildning). I en sekundär analys där kontroll-standard användes baserat på den region med maximal mängd neuritiska plack som berörs i de tre neokortikala regionerna, ursprungligen rekommenderat av CERAD. Sensitiviteten var 92% (95% CI: 83% till 97%) och specificiteten var 88% (95% CI: 71% till 97%).

I en longitudinell studie undersöktes 232 kliniskt diagnostiserade patienter med amnestisk kognitiv nedsättning (aMCI) med flutemetamol (^{18}F) PET-skanning vid studiens start. Dessa följdes upp under 36 månader för utvärdering av sambandet mellan flutemetamol (^{18}F) avbildning och förändring av diagnostiskt status. Av de 232 patienter hade 98 (42%) abnormala (positiva) flutemetamol (^{18}F)-skanningar. Av de 232 inregistrerade patienter hade minst 224 en granskning efter skanning utförd av en kommitté som inkluderades i analysen. Vid 36-månaders uppföljningen hade 81 (35%) försämrats till klinisk AD. Av de 97 aMCI patienter som hade en positiv PET-skanning och minst en bedömning utförd av kommittén, fick 52 (54%) diagnosen klinisk AD jämfört med 29 (23%) av 127 som hade en negativ skanning. Efter 36 månader, var sensitiviteten för flutemetamol (^{18}F)-skanning att visa omvandling från aMCI till AD hos 81 försämrade patienter 64% (95% CI: 54% till 75%), specificiteten hos 143 personer som inte försämrades var 69% (95% CI: 60% till 76%). Baserat på majoriteten för utvärderarna, var den positiva och negativa sannolikhetskvoten 2,04 respektive 0,52. Utformningen av denna studie gör det inte möjligt att uppskatta risken för progression av MCI till klinisk AD.

Kliniska studier som visar adjunktiv användning av kvantitativ information för bildtolkning

Tillförlitligheten att använda kvantitativ information som komplement till visuell inspektion analyserades i två kliniska studier där överensstämmelsen mellan de två metoderna för bildtolkning jämfördes. I båda studierna (totalt $n = 379$) användes CE-märkt amyloidkvantifieringsprogramvara och överensstämmelsen i % mellan visuella avläsningar och kvantifiering var 98,8% till 99%. I studie 1 beräknades trösklarna för kvantifiering av amyloid mot post-mortem bekräftelse av hjärnamyloid som "standard of truth" (från en pivotal klinisk autopsi-kohort $n = 68$) och en frisk kohort av $n = 105$ frivilliga som användes för att definiera referensområdet för normala kvantitativa åtgärder.

De härledda trösklarna användes för att kategorisera en testkohort av 172 bilder (33 troliga AD, 80 personer med MCI i anamnes och 59 friska frivilliga) som negativa eller positiva och jämfördes med kategorisering genom visuell läsning. Överensstämmelsen var 98,8% (170/172 bilder).

I den andra studien, som undersökte effekterna av amyloid PET med flutemetamol (^{18}F) på diagnos och behandlingsstrategi i en kohort av patienter som deltog i en tertiärminnesklinik, hade 207 patienter bilder tolkade genom visuell inspektion eller CE-märkt programvara en överensstämmelse om 99 % (205/207 bilder) mellan de två metoderna .

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för flutemetamol (^{18}F), för alla grupper av den pediatrika populationen, eftersom sjukdomen eller tillståndet för vilken det specifika läkemedlet är avsett endast uppträder hos vuxna (information av pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Flutemetamol (^{18}F) distribueras i hela kroppen inom några minuter efter injektion. Efter 20 minuter finns ca 20 % av den aktiva substansen flutemetamol (^{18}F) kvar i cirkulationen och sjunker till 10 % efter 180 minuter.

Organupptag

Maximalt upptag av flutemetamol (^{18}F) i hjärnan på cirka 7 % av den injicerade dosen uppnås inom två minuter efter administrering. Detta följs av snabb eliminering från hjärnan under de första 90 minuterna (den rekommenderade tiden för skanningsstart) som åtföljs av mer gradvis eliminering. De fem organen/vävnaderna med högsta ackumulerad aktivitet var tunntarmsväggen, levern, urinblåsans vägg, övre tjocktarmsväggen och gallblåsans vägg.

Hos friska kontroller är upptaget av flutemetamol (^{18}F) i hjärnbarken lågt. Den högsta upptagsnivån är i pons och andra områden med vit hjärnsubstans. Hos patienter med AD var upptaget i hjärnbark- och striatumområdena signifikant högre jämfört med hjärnbarkområden hos kontroller. Både hos AD-patienter och hos kontroller var upptaget högt i pons och andra områden med vit hjärnsubstans.

Den biofysiska grunden till att flutemetamol (^{18}F) lagras i den vita substansen i den mänskliga hjärnan, kan inte förklaras slutgiltigt. Det antas att lösligheten av radiofarmaka i lipiderna som finns i hjärnan kan bidra till upptaget i vit substans.

Eliminering och halveringstid

Flutemetamol (^{18}F) elimineras snabbt från blodomloppet (via avföring och urin). Vid 20 minuter post-injektion, förekom 75 % av radioaktiviteten i plasma som polära metaboliter. Vid 180 minuter förekom 90 % av radioaktiviteten i plasma som polära metaboliter. Eliminering av flutemetamol (^{18}F) sker till cirka 37 % i njurarna och till 52 % i lever och gallblåsa. Den skenbara halveringstiden är 4,5 timmar medan den radioaktiva halveringstiden för flutemetamol (^{18}F) är 110 minuter.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte beskrivits.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar ingen särskild risk för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering.

Flutemetamol (^{18}F) var positivt vid genotoxicitetstester *in vitro* på bakterier och däggdjursceller, men negativt vid tre olika *in vivo*-studier med tillräckligt höga doser. Potentialen för kliniskt relevant mutagen betraktas därför som mycket osannolik.

Inga karcinogenicitets- och reproduktionstoxicitetsstudier har utförts med flutemetamol (^{18}F).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Etanol, vattenfri
Polysorbat 80
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumvätefosfatdodekahydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Åtta timmar efter kalibrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaring av radiofarmaka ska ske i enlighet med nationella regelverk för radioaktiva produkter.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

VIZAMYL levereras i 10 ml- och 15 ml-flerdosflaskor i glas av typ I med halobutylgummiproppar och aluminiumförsegling.

Skillnader i tillverkningsprocessen gör att det finns en risk för att injektionsflaskor från vissa produktionsbatcher har punkterade gummiproppar.

Förpackningsstorlek

En flerdosinjektionsflaska som rymmer 10 ml innehåller 1–10 ml lösning, motsvarande 400–4000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering.

En flerdosinjektionsflaska som rymmer 15 ml innehåller 1–15 ml lösning, motsvarande 400–6000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska dras upp under aseptiska förhållanden. Flaskorna får inte öppnas förrän gummiproppen desinficerats. Lösningen ska sedan dras upp via gummiproppen med hjälp av antingen en engångsspruta försedd med lämpligt strålskydd samt en steril kanyl för engångsbruk eller med ett godkänt automatiskt tillförselsystem. Om flaskan inte är intakt ska läkemedlet inte användas.

Allmän varning

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av auktoriserade personer i en klinisk miljö avsedd för ändamålet. För mottagande, förvaring, användning, transport och destruktion gäller regelverk och/eller tillämpliga licenser utfärdade av behöriga officiella organisationer.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålskyddskrav och farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder bör vidtas.

VIZAMYL är ett radioaktivt läkemedel som avger positroner, vilka annihileras med elektroner så att gammastrålar produceras, och säkerhetsåtgärder måste vidtas vid hanteringen för att minimera strålningsexponering för sjukvårdspersonal och patienter. VIZAMYL ska användas av, eller under kontrollerade former, av behörig läkare som genomgått särskild utbildning och har erfarenhet av säker användning och hantering av radionuklider och vars erfarenhet och utbildning har godkänts av behörig myndighet som utfärdat tillstånd för användning av radioaktiva läkemedel. För att minimera strålningsdosen till urinblåsan ska patienten uppmanas att dricka före och efter administrering av VIZAMYL så att urinblåsan töms frekvent. Uppmana patienten att tömma urinblåsan före och efter skanning med VIZAMYL och därefter så ofta det går under de efterföljande 24 timmarna.

Om injektionsflaskan skadas under iordningställandet ska den inte användas.

Administrering ska ske på ett sätt som minimerar kontamineringsrisken för läkemedlet och strålningsrisken för användarna. Tillräcklig avskärmning är ett absolut krav.

Administrering av radiofarmaka innebär risker för andra personer från extern strålning eller kontaminering av urin, kräkning etc. Nationella regler avseende strålskyddsåtgärder måste därför följas.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/941/001

EU/1/14/941/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 25 juli 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

I tabell 2 nedan finns information om absorberad dos och effektiv dos, beräknad med hjälp av programvaran OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling). De uppskattade absorberade strålningsdoserna för vuxna efter intravenös injektion av VIZAMYL redovisas i tabell 2. Värdena har beräknats under antagande att urinblåsan töms med 3,5 timmars intervaller och humana biodistributionsdata med hjälp av programvaran OLINDA/EXM.

Tabell 2 Beräknade absorberade doser vid intravenös injektion av VIZAMYL (vuxna)

Målorgan/vävnad	Absorberad dos per administrerad aktivitet] (mGy/MBq)
Binjurar	0,013
Hjärna	0,011
Bröst	0,005
Gallblåsa	0,287
Hjärta	0,014
Njurar	0,031
Lever	0,057
Nedre tjocktarmsväggen	0,042
Lungor	0,016
Muskler	0,009
Osteogena celler	0,011
Äggstockar	0,025
Bukspottkörtel	0,015
Röd benmärg	0,013
Hud	0,005
Tunntarm	0,102
Mjälte	0,015
Magsäck	0,012
Testiklar	0,008
Tymus	0,006
Sköldkörtel	0,006
Övre tjocktarmsvägg	0,117
Blåsa	0,145
Livmoder	0,025
Övriga organ	0,012
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,032

Den effektiva dosen för en vuxen som väger 70 kg vid administrering av en dos med maximal rekommenderad aktivitet på 185 MBq är ca 5,9 mSv. Vid en administrerad aktivitet på 185 MBq är den typiska strålningsdosen till målorganet (hjärnan) 2,0 mGy. Om en DT-skanning samtidigt

genomförs som ett led i PET-undersökningen, kommer exponering för joniserande strålning att öka beroende på de specifika inställningar som användes vid DT-undersökningen.

Vid en administrerad aktivitet på 185 MBq är de typiska strålningsdoser som tillförs de kritiska organen följande: gallblåsan 53,1 mGy; urinblåseväggen 26,8 mGy; övre tjocktarmsväggen 21,6 mGy; nedre tjocktarmsväggen 7,8 mGy; tunntarmen 18,9 mGy och levern 10,5 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Förberedelse

Förpackningen måste undersökas före användning och aktiviteten måste mätas med hjälp av en aktivitetsmätare.

Se särskilda anvisningar för destruktion och hantering i avsnitt 6.6.

Flutemetamol (^{18}F) får inte spädas.

Kvalitetskontroll

Lösningen ska granskas visuellt före användning. Endast klar lösning fri från synliga partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 6.6).

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

AAA, Troyes
Advanced Accelerator Applications
Technopole de l'Aube
14 rue Gustave Eiffel
10430 Rosières près Troyes
Frankrike

AAA, Forli
Advanced Accelerator Applications S.r.l
Via Piero Maroncelli 40
47014 Meldola (FC)
Italien

Curium Pharma Spain, S.A.,
C/Manuel Bartolome Cossio 10
28040 Madrid
Spanien

Seibersdorf Laboratories, Seibersdorf
Seibersdorf Labor GmbH
Grundstück Nr. 482/2 EZ98 KG
2444 Seibersdorf
Österrike

AAA, Zaragoza
Advanced Accelerator Applications Ibérica S.L.
Polígono Industrial la Cuesta3, Parcelas 1 y 2
50100 La Almunia de Doña Godina
Zaragoza
Spanien

Catalana De Dispensación Sau
Josep Anselm Clavé 100
Esplugues de Llobregat
Barcelona, 08950
Spain

Nucleis SA
Allée du Six-Août, 8
4000 Liège
Belgien

MAP, Helsinki
MAP Medical Technologies Oy
Saukonpaadenranta 2
Helsinki, FI-00180
Finland

ITEL, Ruvo di Puglia
ITEL Telecomunicazioni S.r.l.
Via Antonio Labriola Zona industriale, SNC
70037, Ruvo di Puglia (BA)
Italien

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V.
Zentrum für Radiopharmazeutische Tumorforschung
Bautzner Landstraße 400
01328 Dresden
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom sex månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan lansering i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännande för försäljning (MAH) komma överens med den nationella behöriga myndigheten om det slutgiltiga utbildningsprogrammet. MAH ska se till att, efter diskussioner och överenskommelse med de nationella behöriga myndigheterna i varje medlemsstat där Vizamyl marknadsförs, vid lansering och efter lansering, alla läkare som förväntas använda Vizamyl har tillgång till utbildning för att säkerställa korrekt och tillförlitlig tolkning av PET-bilderna.

Utbildningen för sjukvårdspersonal bör innehålla följande huvudämnen:

- Information om amyloid patologi i Alzheimers sjukdom; relevant information om Vizamyl som beta-amyloid PET tracer, inklusive godkänd indikation enligt produktresumén, begränsningar i användandet av Vizamyl.
- Översyn av PET-tolkningskriterier, inklusive metod för bildgranskning, tolkningskriterier samt bilder som visar den binära tolkningsmetodiken.
- Utbildningsmaterialet bör innehålla Vizamyl-PET-fall som visar korrekt PET-bildstolkning av erfaren granskare; Vizamyl-PET-bilder för självbedömning; och ett självkvalificeringsprogram som ska erbjudas varje person i fråga. Utbildningen bör omfatta ett tillräckligt antal klart positiva och negativa fall såväl som gränzsönsfall. Om möjligt bör fallen bekräftas histopatologiskt.
- Man bör säkerställa expertis och kvalifikation hos utbildarna oavsett om utbildningen sker i elektroniskt format eller av personen själv.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE ETIKETT / 10 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VIZAMYL 400 MBq/ml injektionsvätska, lösning
flutemetamol (¹⁸F)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller flutemetamol (¹⁸F) 400 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfri etanol, polysorbat 80, natriumklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumvätefosfatdodekahydrat, vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
Volym: xx,x ml
Aktivitet: 400 MBq/ml vid {tt:mm} {tidszon} den {dd-mm-åååå}
Aktivitet: YYYY MBq vid tt:mm {tidszon} den dd-mm-åååå

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

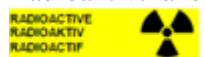
För intravenös användning.
Flerdosflaska
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Radioaktivt läkemedel



8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat: {tt:mm} {tidszon} den {dd-mm-åååå}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaring i enlighet med nationell lagstiftning rörande radioaktiva läkemedel

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

Tillverkare:

Advanced accelerator Applications, 47014 Meldola (FC), Italien

Advanced Accelerator Applications, Technopole de l'Aube, 10430 Rosières près Troyes, Frankrike

Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Österrike

Curium Pharma Spain, SA, 28040 Madrid, Spanien

Advanced Accelerator Applications, 50100 La Almunia de Doña Godina, Zaragoza, Spanien

Catalana De Dispensación Sau, Josep Anselm Clavé 100, 08950 Barcelona, Spain

Nucleis SA, Allée du Six-Août, 8, 4000 Liège, Belgien

MAP Medical Technologies, Saukonpaadenranta 2, 00180 Helsinki, Finland

ITEL Telecomunicazioni, Via Antonio Labriola Zona Industriale SNC, 70037, Ruvo di Puglia, Italien

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Zentrum für Radiopharmazeutische Tumorforschung, Bautzner Landstraße 400, 01328 Dresden, Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/941/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:
Injektionsflaska nr: xxx

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE ETIKETT / 15 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VIZAMYL 400 MBq/ml injektionsvätska, lösning
flutemetamol (¹⁸F)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller flutemetamol (¹⁸F) 400 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfri etanol, polysorbat 80, natriumklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumvätefosfatdodekahydrat, vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Volym: xx,x ml

Aktivitet: 400 MBq/ml vid {tt:mm} {tidszon} den {dd-mm-åååå}

Aktivitet: YYYY MBq {vid tt:mm} {tidszon} den {dd-mm-åååå}

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Flerdosflaska

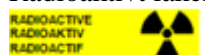
Läs bipacksedel före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Radioaktivt läkemedel



8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat: {tt:mm} {tidszon} den {dd-mm-åååå}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaring i enlighet med nationell lagstiftning rörande radioaktiva läkemedel

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

Tillverkare:

Advanced accelerator Applications, 47014 Meldola (FC), Italien

Advanced Accelerator Applications, Technopole de l'Aube, 10430 Rosières près Troyes, Frankrike

Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Österrike

Curium Pharma S.A. 28040 Madrid, Spanien

Advanced Accelerator Applications, 50100 La Almunia de Doña Godina, Zaragoza, Spanien
Catalana De Dispensación Sau, Josep Anselm Clavé 100, 08950 Barcelona, Spain

Nucleis SA, Allée du Six-Août, 8, 4000 Liège, Belgien

MAP Medical Technologies, Saukonpaadenranta 2, 00180 Helsinki, Finland

ITEL Telecomunicazioni, Via Antonio Labriola Zona Industriale SNC, 70037, Ruvo di Puglia, Italien

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Zentrum für Radiopharmazeutische Tumorforschung,
Bautzner Landstraße 400, 01328 Dresden, Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/941/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:
Injektionsflaska nr: xxx

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INRE ETIKETT / 10 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

VIZAMYL 400 MBq/ml injektionsvätska, lösningflutemetamol (¹⁸F)
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat: kalibreringstidpunkt +8 h

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

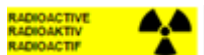
Lot:
Injektionsflaska nr: xxx

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

xx,x ml YYYY MBq vid referenstidpunkt

6. ÖVRIGT

Radioaktivt material.



Advanced accelerator Applications, 47014 Meldola (FC), Italien

Advanced Accelerator Applications, Technopole de l'Aube, 10430 Rosières près Troyes, Frankrike

Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Österrike

Curium Pharma S.A. 28040 Madrid, Spanien

Advanced Accelerator Applications, 50100 La Almunia de Doña Godina, Zaragoza, Spanien

Catalana De Dispensación Sau, Josep Anselm Clavé 100, 08950 Barcelona, Spain

Nucleis SA, 4000 Liège, Belgien

MAP Medical Technologies, Saukonpaadenranta 2, 00180 Helsinki, Finland

ITEL Telecomunicazioni, Via Antonio Labriola Zona Industriale SNC, 70037, Ruvo di Puglia, Italien

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Zentrum für Radiopharmazeutische Tumorforschung,
01328 Dresden, Tyskland

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INRE ETIKETT / 15 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

VIZAMYL 400 MBq/ml injektionsvätska, lösning
flutemetamol (¹⁸F)
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat: kalibreringstidpunkt +8 h

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

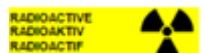
Lot:
Injektionsflaska nr: xxx

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

xx,x ml YYYY MBq vid referenstidpunkt

6. ÖVRIGT

Radioaktivt material.



Advanced accelerator Applications, 47014 Meldola (FC), Italien

Advanced Accelerator Applications, Technopole de l'Aube, 10430 Rosières près Troyes, Frankrike

Seibersdorf Labor GmbH, 2444 Seibersdorf, Österrike

Curium Pharma S.A., 28040 Madrid, Spanien

Advanced Accelerator Applications, 50100 La Almunia de Doña Godina, Zaragoza, Spanien

Catalana De Dispensación Sau, Josep Anselm Clavé 100, 08950 Barcelona, Spain

Nucleis SA, 4000 Liège, Belgien

MAP Medical Technologies, Saukonpaadenranta 2, 00180 Helsinki, Finland

ITEL Telecomunicazioni, Via Antonio Labriola Zona Industriale SNC, 70037, Ruvo di Puglia, Italien

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Zentrum für Radiopharmazeutische Tumorforschung,
01328 Dresden, Tyskland

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

VIZAMYL 400 MBq/ml injektionsvätska, lösning flutemetamol (¹⁸F)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till specialisläkaren i nuklearmedicin (isotopläkaren) som ska leda undersökningen.
- Om du får biverkningar, tala med isotopläkaren. Detta gäller eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad VIZAMYL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får VIZAMYL
3. Hur VIZAMYL används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur VIZAMYL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad VIZAMYL är och vad det används för

VIZAMYL innehåller det verksamma ämnet flutemetamol (¹⁸F) och används för att hjälpa till att diagnostisera Alzheimers sjukdom och andra orsaker till minnesförlust. Detta läkemedel är en radiofarmaceutisk produkt som används för att ställa en diagnos.

VIZAMYL används för att hjälpa till att diagnostisera Alzheimers sjukdom och andra orsaker till minnesförlust och ges till vuxna med minnesproblem, innan de genomgår en typ av hjärnundersökning, så kallad positronemissionstomografi (PET-skanning). Denna undersökning, kombinerat med andra tester av hjärnans funktioner, kan hjälpa din läkare att avgöra om du kan ha beta-amyloida plack i hjärnan. Beta-amyloida plack är avlagringar som ibland finns närvarande i hjärnan hos personer med demens (såsom Alzheimers sjukdom).

Du bör diskutera resultatet av undersökningen med den läkare som ordinerade skanningen.

Användning av Vizamyl innefattar att man utsätts för små mängder radioaktivitet.

Läkaren och nukleärmedicinaren har bedömt att fördelen med undersökningen med det radioaktiva ämnet överväger risken med att utsättas för dessa små mängder av strålning.

2. Vad du behöver veta innan du får VIZAMYL

VIZAMYL får inte användas:

- Om du är allergisk mot flutemetamol (¹⁸F) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med isotopläkaren innan du får VIZAMYL om du:

- har njurproblem
- har leverproblem
- är gravid eller tror att du kan vara gravid

- ammar.

Barn och ungdomar

VIZAMYL är inte avsett för barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och VIZAMYL

Tala om för nukleärmedicinaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel eftersom de kan påverka bilderna som erhållits från hjärnskanningen.

Graviditet och amning

Det är viktigt att du talar om för isotopläkaren innan du får VIZAMYL om det finns någon möjlighet att du är gravid, om menstruationen uteblivit eller om du ammar. Om du är osäker är det viktigt att du diskuterar med isotopläkaren som kommer att leda undersökningen.

Om du är gravid

Isotopläkaren kommer endast ge dig detta läkemedel under graviditeten om den förväntade nyttan överväger riskerna.

Om du ammar

Du måste göra ett uppehåll i amningen i 24 timmar efter injektionen. Pumpa ur bröstmjölken under denna period och kassera den. Fråga isotopläkaren om råd innan du får detta läkemedel.

Du bör undvika nära kontakt med små barn i 24 timmar efter injektionen.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli med barn, rådfråga nukleärmedicinaren innan du får detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

VIZAMYL kan orsaka övergående yrsel vilket kan påverka din körförmåga eller förmåga att använda maskiner. Du bör undvika att köra bil, använda maskiner eller ägna dig åt andra riskfyllda aktiviteter tills dessa effekter försvunnit helt.

VIZAMYL innehåller alkohol (etanol) och natrium

Detta läkemedel innehåller alkohol (etanol). Varje dos innehåller upp till 552 mg alkohol, motsvarande ungefär 14 ml öl eller 6 ml vin. Detta kan vara skadligt för personer som är alkoholberoende. Det bör beaktas för gravida och ammande kvinnor samt personer med leverproblem eller epilepsi.

VIZAMYL innehåller högst 41 mg natrium (huvudsaklig komponent i bordssalt) per dos. Detta motsvarar ca 2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur VIZAMYL används

Det finns strikta bestämmelser om användning, hantering och destruktion av radiofarmaka.

VIZAMYL kommer endast att användas inom särskilt kontrollerade utrymmen. Denna produkt hanteras och ges till dig av personer som är utbildade och kvalificerade för att använda den på ett säkert sätt. De kommer att ge dig nödvändig information angående undersökningen.

Din isotopläkare kan be dig att dricka mycket vatten före undersökningstiden och de 24 timmarna efter studien för att du skall urinera så ofta som möjligt, vilket hjälper dig att ta bort läkemedlet från din kropp snabbare.

Dos

Isotopläkaren som leder undersökningen bestämmer hur stor mängd VIZAMYL du ska få. Läkaren kommer att använda den minsta mängd som behövs.

Den mängd som oftast rekommenderas till en vuxen person är 185 MBq (megabecquerel, den enhet som används för att mäta radioaktivitet).

Hur VIZAMYL ges och hur undersökningen går till

VIZAMYL ges som injektion i en ven (intravenös injektion), åtföljt av koksaltlösning så att hela dosen säkert avges.

En injektion är tillräckligt för den undersökning som din läkaren behöver.

Undersökningens längd

Efter VIZAMYL-injektionen tar det omkring 90 minuter innan man kan göra en hjärnskanning. Isotopläkaren kommer att informera dig om hur länge undersökningen vanligen brukar pågå.

När du har fått VIZAMYL-injektionen ska du:

Undvika nära kontakt med små barn och gravida kvinnor under 24 timmar efter injektionen.

Isotopläkaren talar om för dig om måste vidta några särskilda försiktighetsåtgärder när du fått detta läkemedel. Kontakta isotopläkaren om du har några frågor.

Om du har fått för stor mängd av VIZAMYL

Det är osannolikt att du får en överdos, eftersom du endast får en dos VIZAMYL av isotopläkaren under kontrollerade förhållanden.

Om en överdos trots allt skulle inträffa, kommer du att få lämplig behandling. Behandlingen innebär att man påskyndar passagen av urin och avföring, för att radioaktiviteten ska försvinna så fort som möjligt från din kropp.

Om du har ytterligare frågor om VIZAMYL, vänd dig till isotopläkaren som leder undersökningen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

Allvarliga biverkningar

Berätta direkt för läkaren om du märker av något av följande eftersom det kan hända att du behöver akut medicinsk behandling:

- Allergiska reaktioner – symptom kan vara svullnad i ansikte eller ögon, blek, kliande eller stram hud eller utslag, andnöd, trånghetskänsla i bröstet, irritation i svalget eller kräkningar. Dessa biverkningar är mindre vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare.

Berätta direkt för läkaren om du märker av något av tecknen ovan.

Andra biverkningar

Vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Rodnad
- Förhöjt blodtryck

Mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare. Det kan hända att du upplever följande mindre vanliga biverkningar:

- Huvudvärk
- Yrsel
- Oroskänsla
- Illamående
- Obehag i bröstet
- Lågt blodsocker (symtom: hunger och huvudvärk)

- Ryggsmärta
- Feberkänsla eller att känna sig frusen
- Ökad andningsfrekvens
- Smärta vid injektionsstället
- Bultande hjärta (hjärtklappningar)
- Smärta i muskler eller skelett
- Darrningar (tremor)
- Svullen hud
- Feber
- Förhöjd andning (hyperventilation)
- Smakförändringar
- Känsla av yrsel
- Försämrad känsel eller känsla av avtrubning
- Trötthet eller svaghet
- Oförmåga att få eller bibehålla erektion
- Matsmältningsbesvär, magont eller ont i munnen
- Kräkningar
- Försämrad känsel eller känslighet, särskilt i hud eller ansikte
- Förhöjda värden för laktatdehydrogenas eller neutrofiler i blodprover
- Stramande hud

Detta radiofarmaka avger låga mängder joniserande strålning, vilket är förknippat med mycket låg risk för cancer och gendefekter (dvs. genetiska sjukdomar).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur VIZAMYL ska förvaras

Du behöver inte själv förvara detta läkemedel. Isotopläkaren ansvarar för att läkemedlet förvaras på lämplig plats. Förvaring av radiofarmaka sker i enlighet med nationella regler om radioaktiva material.

Följande uppgifter är endast avsedda för isotopläkaren.

VIZAMYL får inte användas efter det utgångsdatum som anges på skyddsbehållarens etikett efter ”Utg.dat.”

VIZAMYL ska inte användas om flaskan inte är intakt eller om lösningen innehåller partiklar eller är missfärgad.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är flutemetamol (^{18}F). 1 ml lösning innehåller flutemetamol (^{18}F) 400 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid och vattenfritt etanol, polysorbit 80, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumvätefosfatdodekahydrat och vatten för injektionsvätskor, se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- VIZAMYL är en klar, färglös till svagt gul lösning för injektion.
- VIZAMYL tillhandahålls i 10 ml- eller 15 ml-injektionsflaska i glas som förvaras i en behållare.

- Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

Tillverkare

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

Advanced Accelerator Applications
Technopole de l'Aube
14 rue Gustave Eiffel
10430 Rosières près Troyes
Frankrike

Seibersdorf Labor GmbH
Grundstück. Nr. 482/2 EZ98 KG
2444 Seibersdorf
Österrike

Curium Pharma Spain, S.A.
C/Manuel Bartolome Cossio 10
28040 Madrid
Spanien

Catalana De Dispensación Sau
Josep Anselm Clavé 100
Esplugues de Llobregat
Barcelona, 08950
Spain

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

MAP Medical Technologies Oy
Saukonpaadenranta 2
Helsinki, FI-00180
Finland

Nucleis SA
Allée du Six-Août, 8
4000 Liège
Belgien

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V.
Zentrum für Radiopharmazeutische
Tumorforschung
Bautzner Landstraße 400
01328 Dresden
Tyskland

ITEL Telecomunicazioni S.r.l.
Via Antonio Labriola Zona industriale, SNC
70037, Ruvo di Puglia (BA)
Italien

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.

Den fullständiga produktresumén för VIZAMYL tillhandahålls som ett separat dokument i produktförpackningen för att ge hälso- och sjukvårdspersonal ytterligare vetenskaplig och praktisk information om administrering och användning av detta radioaktiva läkemedel.

Var god läs produktresumén.