

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amyvid 800 MBq/ml injektioneste, liuos
Amyvid 1900 MBq/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amyvid 800 MBq/ml injektioneste, liuos

1 ml injektionestettä sisältää 800 MBq florbetapiiria [^{18}F] kalibroitipäivänä ja –hetkellä (ToC).
Yhden injektiopullon sisältämä aktiivisuus on 800–12000 MBq ToC.

Amyvid 1900 MBq/ml injektioneste, liuos

1 ml injektionestettä sisältää 1900 MBq florbetapiiria [^{18}F] ToC.
Yhden injektiopullon sisältämä aktiivisuus on 1900–28500 MBq ToC.

Fluori (^{18}F) hajoaa stabiiliksi hapeksi (^{18}O) luovuttamalla 634 keV positronisäteilyä, minkä jälkeen vapautuu 511 keV fotonien annihilaatiosäteilyä. Puoliintumisaika on noin 110 minuuttia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi annos sisältää enintään 790 mg etanolia ja 37 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Amyvid on radiofarmaseuttinen valmiste, joka on tarkoitettu aivojen neuriittisten beeta-amyloidiplakkien tiheyden kuvantamiseen positroniemissiotomografialla (PET) aikuispotilailla, joilla on kognitiivista heikentymistä ja joita arvioidaan Alzheimerin taudin ja kognitiivisen heikentymisen muiden syiden varalta. Amyvid-valmistetta on käytettävä yhdessä kliinisen arvion kanssa.

Negatiivinen kuvantamistulos osoittaa, että plakkeja on harvassa tai ei lainkaan, mikä ei sovi Alzheimerin taudin diagnoosiin. Positiivisen kuvantamistuloksen tulkinnan rajoitukset: katso kohdat 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Lähetteen florbetapiirilla [^{18}F] tehtävään PET-kuvaukseen antaa lääkäri, jolla on kokemusta neurodegeneratiivisten sairauksien kliinisestä hoidosta.

Amyvid-kuvantamistulokset saa tulkita vain florbetapiirilla [^{18}F] saatujen PET-kuvien tulkintaan koulutettu tulkitsija. Saatavilla on hyvä olla PET-kuvauksen yhteydessä otetut tuoreet tietokone-tomografiakuvat (TT) tai magneettikuvat (MK), joiden avulla pystytään tuottamaan yhdistetty PET-TT- tai PET-MK-kuva, mikäli harmaan aineen ja harmaan/valkean aineen rajan sijainti PET-kuvissa jää epävarmaksi (ks. kohta 4.4, ”Kuvien tulkinta”).

Annostus

70 kg painoiselle aikuiselle suositeltava aktiivisuus on 370 MBq florbetapiiria [^{18}F]. Injektion tilavuuden on oltava vähintään 1 ml ja enintään 10 ml.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iän perusteella tehtäviä annosmuutoksia ei suositella.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annettavan aktiivisuuden määrä on harkittava tarkoin, sillä näiden potilaiden säteilyaltistus saattaa olla suurentunut. Ks. kohta 4.4.

Valmisteella ei ole tehty laajoja annosväli- ja annosmuutostutkimuksia normaaliväestössä ja erityisryhmillä. Florbetapiirin [^{18}F] farmakokinetiikkaa ei ole karakterisoitu munuaisten eikä maksan vaja-toimintapotilailla.

Pediatriset potilaat

Amyvid-valmisteella ei ole asianmukaista käyttöaihetta pediatrisille potilaille.

Antotapa

Amyvid-valmiste annetaan laskimoon, ja se on useita annoksia varten.

Florbetapiirin [^{18}F] aktiivisuus on mitattava aktiivisuusmittarilla (annoskalibraattorilla) juuri ennen injektiota.

Annos annetaan bolusinjektiona laskimoon, minkä jälkeen laskimoyhteys huuhdellaan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä. Näin varmistetaan, että koko annos on annettu.

Florbetapiirin [^{18}F] injisointi lyhyen (noin 4 cm pituisen tai lyhyemmän) laskimokanyylin kautta minimoi riskin, että vaikuttavaa ainetta adsorboituu kanyyliin.

Florbetapiiri [^{18}F] on injisoitava laskimoon, jotta paikallisen ekstravasaation aiheuttamalta säteilyaltistukselta ja kuvantamisartefaktoilta vältytään.

Kuvantaminen

10 minuutin PET-kuvaus aloitetaan noin 30–50 minuutin kuluttua Amyvid-laskimoinjektion annosta. Potilaan on oltava selinmakuulla, pää asetettuna niin, että aivot (myös pikkuaivot) ovat keskellä PET-laitteen kuvakenttää. Pään liikettä voidaan vähentää tarranauhoilla tai muilla joustavilla päätuilla. Rekonstruktiossa on oltava mukana vaimenemiskorjaus, ja näin saatavan transaksiaalisen pikselikoon on oltava 2,0–3,0 mm.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käytön rajoitukset

Positiivinen kuvantamistulos ei yksinään riitä Alzheimerin taudin tai muun kognitiivisen häiriön toteamiseen. Neuriittisten plakkien kertymistä harmaaseen aineeseen voi näet esiintyä oireettomilla iäkkäillä ja tiettyjen neurodegeneratiivisten dementioiden yhteydessä (Alzheimerin tauti, Lewyn kappale - dementia, Parkinsonin tautiin liittyvä dementia).

Käytön rajallisuudesta potilailla, joilla on lievää kognitiivista heikentymistä, katso kohta 5.1.

Amyvid-valmisteen tehoa Alzheimerin taudin kehittymisen ennustamisessa tai hoitovasteen seurannassa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Joidenkin kuvien tulkinta voi olla vaikeaa kohinan, atrofian ja aivokuorinauhan ohuuden tai kuvan epätarkkuuden vuoksi, mikä voi johtaa tulkintavirheisiin. Jos harmaan alueen tai harmaan ja valkean alueen rajan sijainti PET-kuvassa jää epävarmaksi ja saatavilla on PET-kuvauksen yhteydessä otettu tuore TT- tai MK-kuva, tulkitsijan on tutustuttava yhdistettyihin PET-TT- tai PET-MK-kuviin PET-kuvissa havaittavan radioaktiivisuuden ja harmaan aineen anatomian suhteen tarkentamiseksi.

Joissain tapauksissa on havaittu aineen korostunutta kertymistä aivojen ulkopuolisiin rakenteisiin, esim. sylkirauhasiin, ihoon, lihaksiin tai luustoon (ks. kohta 5.2). Sagittaalisten kuvien ja PET-kuvauksen yhteydessä otettujen TT- tai MK-kuvien tarkastelu voi helpottaa takaraivoluun erottamista takaraivolohkon harmaasta aineesta.

Yksilöllinen hyöty-riskiarvio

Todennäköisen hyödyn on oikeutettava säteilyaltistus kunkin potilaan kohdalla. Annettavan aktiivisuuden on oltava aina niin vähäistä kuin kohtuullisesti on mahdollista tarvittavien diagnostisten tietojen saamiseksi.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Valmisteen hyöty-haittariskiä on arvioitava tarkoin näillä potilailla, sillä säteilyaltistus saattaa olla tavanomaista suurempaa. Florbetapiiri [^{18}F] eliminoiduu lähinnä maksan ja sapen kautta, ja säteilyaltistus saattaa suurentua maksan vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Tiedot käytöstä pediatriisilla potilailla, ks. kohdat 4.2 tai 5.1.

Amyvid-kuvien tulkinta

Amyvid-kuvantamistulokset saa tulkita vain florbetapiirilla [^{18}F] saatujen PET-kuvien tulkintaan koulutettu tulkitsija. Negatiivinen kuvantamistulos osoittaa, että beeta-amyloidiplakkeja on aivokuorella harvassa tai ei lainkaan. Positiivinen kuvantamistulos osoittaa, että plakkeja on kohtalaisesti tai tiheästi. Kuvien tulkintavirheitä (virheitä aivojen neuriittisten beeta-amyloidiplakkien tiheyden arvioinnissa, myös väärää negatiivisia tuloksia) on havaittu.

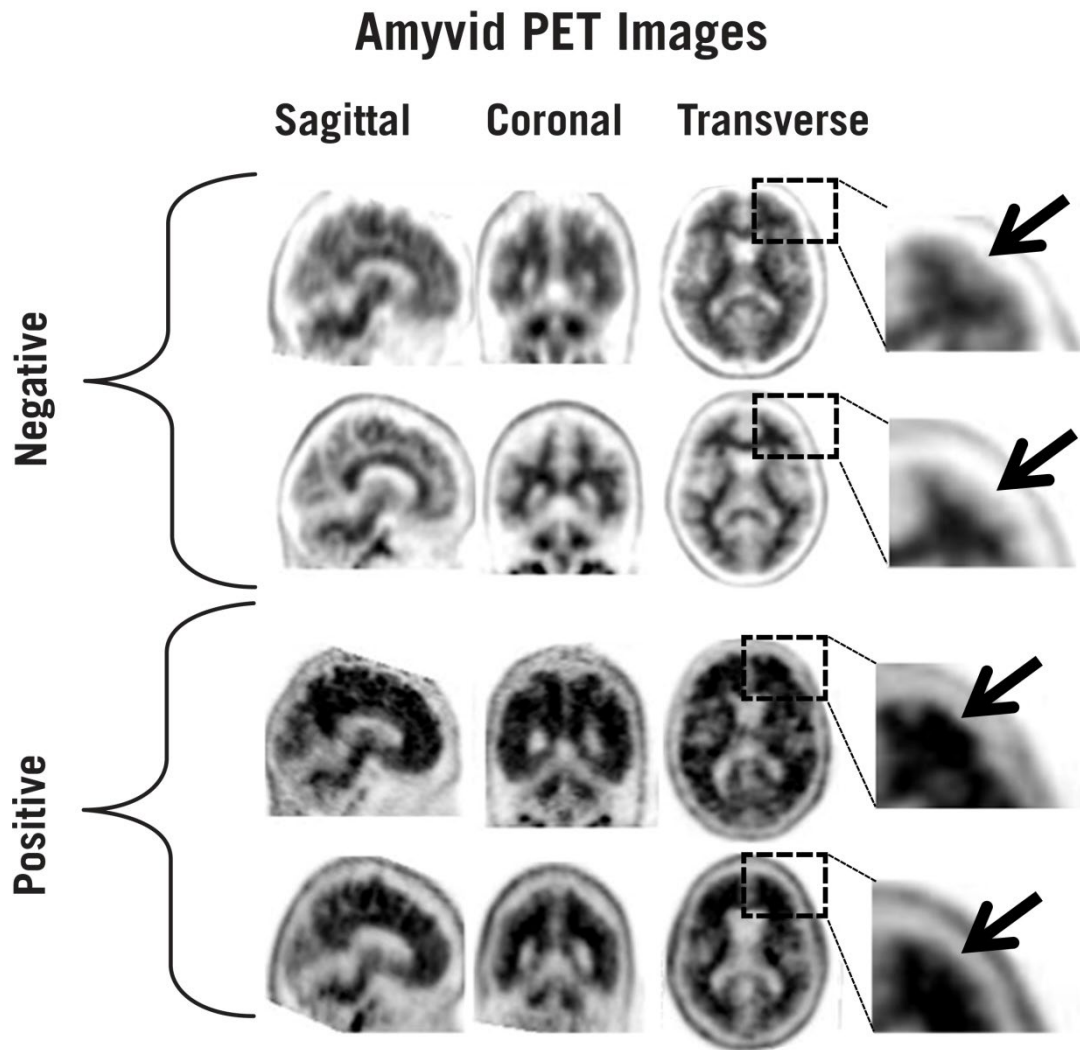
Kuvat tutkitaan ensisijaisesti transaksiaalisesti, ja sagittaali- ja koronaalitasojen kuvien on oltava saatavilla tarvittaessa. On suositeltavaa, että kuvia arvioitaessa käydään läpi kaikki transaksiaaliset aivoleikkeet ja käytetään mustavalkoista asteikkoa, jonka maksimi-intensiteetiksi asetetaan kaikkein intensiivisimmän aivopikselin intensiteetti.

Kuvan tulkinta negatiiviseksi tai positiiviseksi perustuu aivokuoren harmaan aineen aktiivisuuden silmämääräiseen vertailuun viereisen valkean aineen aktiivisuuden kanssa (ks. kuva 1).

Negatiivisissa kuvissa valkean aineen aktiivisuus on suurempi kuin harmaan, ja harmaa–valkea-kontrasti on selvä. Positiivisissa kuvissa on jompikumpi seuraavista:

- a) Vähintään kaksi aivoaluetta (kummatkin suurempia kuin yksi aivokuoripoimu), joissa harmaa–valkea-kontrasti on heikentynyt tai puuttuu. Tämä on yleisin positiivinen kuvatyyppe;
- b) Vähintään yksi alue, jolla harmaan aineen aktiivisuus on voimakasta ja ylittää selvästi viereisen valkean aineen aktiivisuuden.

Kuva 1: Esimerkkejä negatiivisista (kaksi ylintä riviä) ja positiivisista (kaksi alinta riviä) Amyvid-PET-kuvista. Sarakkeissa nähdään vasemmalta oikealle sagittaaliset, koronaaliset ja transversaaliset PET-kuvaleikkeet. Oikeanpuoleisimmassa sarakkeessa on suurennos rajojen osoittaman aivoalueen kuvasta. Kaksi ylintä nuolta osoittavat normaalia, säilynyttä harmaa–valkea-kontrastia alueilla, joilla aivokuoren aktiivisuus on viereisen valkean alueen aktiivisuutta pienempi. Kaksi alinta nuolta osoittavat alueita, joilla harmaa–valkea-kontrasti on heikentynyt, sillä aivokuoren aktiivisuus on suurentunutta ja samaa luokkaa kuin viereisen valkean aineen aktiivisuus.



Kvantitatiivisen tiedon käyttö kuvien tulkinnan tukena:

Amyloidi-PET-tutkimuksen kvantitatiivisen tiedon käyttö tulkinnan tukena sopii vain arvioijille, jotka ovat saaneet koulutusta kvantitatiivisen tiedon käytöstä kuvien visuaalisen tulkinnan lisänä. Koulutukseen on kuuluttava suosituksia asianmukaisten tietokoneohjelmistojen valinnasta menetelmien tueksi.

CE-merkittyjen kuvankvantitaatio-ohjelmistojen tuottaman kvantitatiivisen tiedon käyttö visuaalisen tulkinnan tukena voi parantaa arviointien osuvuutta. Arvioijan tulee tulkita kuvat visuaalisesti ja suorittaa sitten kvantitaatio valmistajan ohjeiden mukaisesti, mm. kvantitaatioprosessin laaduntarkistuksia käyttäen. Tämän jälkeen kuvien kvantitatiivisia tietoja verrataan negatiivisten ja positiivisten kuvien tyypillisiin vaihteluväleihin. Jos kvantitaatiotulos ei vastaa alkuvaiheen visuaalista tulkintaa, toimitaan seuraavasti:

1. Kuvan spatiaalinen normalisaatio ja sopivuus malliin tarkistetaan uudestaan. Varmistetaan, että mielenkiintoalueet (region of interest, ROI) on asemoitu oikein, tarkistetaan, onko mielenkiintoalueilla likvoria tai luuta, ja arvioidaan atrofian tai aivokammioiden laajentumisen mahdollista vaikutusta kvantitaatiotuloksiin.
2. Positiivisen tai negatiivisen visuaalisen tulkinnan perusteet tarkistetaan:
 - a. Jos alkuvaiheen visuaalinen arviointi on amyloidin suhteen positiivinen mutta kvantitaatiotulos on negatiivinen, lääkärin tulee arvioida, perustuuko positiivinen visuaalinen tulkinta mahdollisesti merkkiaineen retentioon mielenkiintoalueiden ulkopuolelle, mikä selittää osaltaan aivokuoren SUVR-keskiarvon (SUVR = vakioitujen kertymäärvöjen suhde).
 - b. Jos alkuvaiheen visuaalinen arviointi on amyloidin suhteen negatiivinen mutta kvantitaatiotulos on amyloidin suhteen positiivinen, mielenkiintoalueita vastaavia alueita, joiden SUVR-arvo on koholla, tutkitaan ja arvioidaan, onko harmaa–valkea-kontrasti vähentynyt näillä alueilla.
3. Pikkuaivojen alue arvioidaan ja vahvistetaan näin mielenkiintoalueen sopivuus ja harmaa–valkea-kontrasti, joka toimii standardina silmämääräisissä vertailuissa aivokuoren kanssa. Harkitaan, voivatko mahdolliset rakenteelliset anomaliat vaikuttaa pikkuaivojen alueen kvantitaatiotuloksiin.
4. Kun edellä esitetyt kohdat 1–3 on käyty läpi, kuvasta tehdään lopullinen tulkinta, joka perustuu sen lopulliseen visuaaliseen arviointiin.

Toimenpiteen jälkeen

Lähikontaktia imeväisten ja raskaana olevien naisten kanssa on rajoitettava 24 tunnin ajan injektion jälkeen.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 37 mg natriumia per annosyksikkö, joka vastaa 1,85 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 790 mg alkoholia (etanolia) per 10 ml annos, mikä vastaa 11,3 mg/kg (annettuna 70 kg painavalle aikuiselle). Tämä 10 ml:n annos lääkevalmistetta vastaa alle 20 ml olutta tai 8 ml viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämällä pienellä alkoholimäärällä ei ole havaittavaa vaikutusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty *in vivo*.

In vitro -sitoutumistutkimuksissa ei ole todettu, että Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden yleisesti käyttämät muut lääkevalmisteet häiritsisivät florbetapiirin [¹⁸F] sitoutumista beeta-amyloidiplakkeihin.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Jos radiofarmaseuttista valmistetta aiotaan antaa hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, on tärkeää selvittää, onko nainen raskaana. Kuukautisten jäädessä väliin on aina oletettava, että nainen on raskaana, kunnes toisin todistetaan. Jos raskauden mahdollisuus on epäselvä (kuukautiset jääneet väliin, hyvin epäsäännöllinen kuukautiskierto jne.), potilaan kohdalla on käytettävä vaihtoehtoisia menetelmiä, joihin ei liity ionisoivaa säteilyä (mikäli tällaisia on saatavilla).

Raskaus

Raskaana olevalle naiselle tehtävät radionukliditoimenpiteet altistavat myös sikiön säteilylle. Siksi raskausaikana saa tehdä vain täysin välttämättömiä tutkimuksia, joiden mahdollinen hyöty katsotaan selvästi äitiin ja sikiöön kohdistuvia riskejä suuremmaksi.

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty tutkimuksia. Florbetapiirin [^{18}F] vaikutusta lisääntymiseen ei ole tutkittu eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö florbetapiiri [^{18}F] ihmisen rintamaitoon imetyksen aikana. Ennen radiofarmaseuttisen valmisteiden antamista imettävälle äidille on pohdittava, voidaanko radionuklidin antoa lykätä, kunnes imetys on päättynyt, ja mietittävä, mikä radiofarmaseuttinen valmiste on sopivin, kun radioaktiivisuuden erittyminen rintamaitoon otetaan huomioon. Mikäli lääkkeen anto katsotaan välttämättömäksi, imetys on keskeytettävä 24 tunniksi ja tänä aikana pumpattava maito on hävitettävä.

Lähikontaktia imeväisten kanssa on rajoitettava 24 tunnin ajan injektion jälkeen.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Amyvid-valmisteella ei ole tai on merkityksetön vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Amyvid-valmisteiden turvallisuusprofiili perustuu aineistoon, jossa sitä on annettu 2 105 tutkimushenkilölle kliinisissä tutkimuksissa.

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutusten todellinen esiintymistiheys saattaa olla jäljempänä mainittua pienempi, mutta lähdetietokannan koko esti luokkaa ”melko harvinaiset” ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) alempien yleisyysluokkien käytön.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto	päänsärky	makuaistin häiriöt
Verisuonisto		Kuumat aallot
Ruuansulatuselimistö		pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος		kutina nokkosihoittuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		injektiokohdan reaktio ^a infuusiokohdan ihottuma

^a Injektiokohdan reaktio mukaanlukien injektiokohdan verenvuoto, injektiokohdan ärsytys ja injektiokohdan kipu

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän kehittymiseen ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vikoja. Suositusannoksia eli 370 MBq florbetapiiria [¹⁸F] käytettäessä efektiivinen annos on 7 mSv, joten näiden haittavaikutusten todennäköisyys katsotaan pieneksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kussakin annoksessa on vain pieni määrä florbetapiiria [¹⁸F], joten yliannostus ei todennäköisesti aiheuta farmakologisia vaikutuksia. Mikäli potilas saa yliannoksen säteilyä, elimistöön imeytyvää annosta on pyrittävä pienentämään mahdollisuuksien mukaan tehostamalla radionuklidin eliminaatiota tiheästi toistuvan virtsaamisen ja ulostamisen avulla. Annetun efektiivisen annoksen arvioinnista voi olla hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, keskushermosto, ATC-koodi: V09AX05

Vaikutusmekanismi

Florbetapiiri [¹⁸F] sitoutuu neuriittisiin beeta-amyloidiplakkeihin. Sitoutumistutkimuksissa, joissa ruumiin-avauksista saatuja Alzheimerin taudin aivonäytteitä värjättiin tavanomaisin neuropatologisin värjäyksin, todettiin, että florbetapiirin [¹⁸F] sitoutuminen *in vitro* korreloi tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) beeta-amyloidia aggregaattikertymien kanssa. *In vivo* arvioitiin saattohoitopotilailla korrelaatio florbetapiirin [¹⁸F] sitoutumisessa aivokuorialueen harmaaseen aineeseen ja koko beeta-amyloiditaakkaan.

käyttämällä 4G8-anti-amyloidi-vasta-ainetta, joka värjää beeta-amyloidin sekä neuriitti- että diffuusiplakissa. Florbetapiirin [^{18}F] *in vivo* sitoutumista muihin beeta-amyloidirakenteisiin tai muihin aivojen rakenteisiin tai reseptoreihin ei tiedetä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Amyvid-valmisteen sisältäminä pieninä kemiallisina pitoisuuksina florbetapiirilla [^{18}F] ei ole mitään havaittavaa farmakologista vaikutusta.

Päättäneissä kliinisissä tutkimuksissa florbetapiirin [^{18}F] kertymistä kuudelle ennalta määritellylle aivokuorialueelle (precuneus, frontaalialue, pihtipoimun etu- ja takaosat, parietaali- ja temporaalialueet) mitattiin kvantitatiivisesti vakioitujen kertymäärvöjen (standardised uptake value, SUV) perusteella. Aivokuoren keskimääräiset SUV-suhteet (SUVr, suhteessa pikkuaivoihin) ovat Alzheimerin tautia sairastavilla suuremmat kuin terveillä vapaaehtoisilla. Aivokuoren ja pikkuaivojen SUV-suhteen keskiarvot suurenevat Alzheimerin tautia sairastavilla jatkuvasti ja huomattavasti nollahetkestä aina siihen asti, että valmisteen annosta on kulunut 30 minuuttia. Tämän jälkeen tapahtuu enää pieniä muutoksia, kunnes injektioista on kulunut 90 minuuttia. Tavanomaisia Alzheimerin taudin lääkkeitä käyttävien henkilöiden ja näitä lääkkeitä käyttämättömien henkilöiden SUV-suhdearvoissa ei ollut eroja.

Kliininen teho

Saattohoitopotilailla tehdyssä avaintutkimuksessa arvioitiin Amyvid-valmisteen diagnostista hyötyä aivokuoren neuriittisten plakkien tiheyden arvioinnissa (plakkeja ei lainkaan tai harvassa vs. kohtalaisesti tai tiheästi) 59 tutkimushenkilöllä, joille tehtiin Amyvid-PET-kuvaus ja myöhemmin neuropatologinen beeta-amyloidikertymien arvio aivojen ruumiinavausnäytteistä. Ruumiinavauksen yhteydessä otettuja näytteitä verrattiin korkeintaan 24 kuukautta aikaisemmin otettujen PET-kuvien maksimaaliseen neuriittisten plakkien tiheyteen mitattuna frontaali-, temporaali- tai parietaaliaivokuoresta. Tutkimushenkilöiden kognitiivista tilaa ei voitu mitata luotettavasti. Kun 5 isotooppilääkärinä arvioi sokkoutetusti kaikkien 59 tutkimushenkilön PET-kuvat, enemmistön tulkintojen herkkyys oli 92 % (95 %:n luottamusväli [lv] 78–98 %) ja spesifisyys 100 % (95 % lv 80–100 %). Amyvid-kuvaus tehtiin myös 47 terveelle nuorelle vapaaehtoiselle (ikä < 40 v), joilla ei oletettavasti ollut beeta-amyloidikertymiä. Sokkoutetut arvioijat antoivat kaikista Amyvid-kuvista negatiivisen arvion.

Amyvid-kuvausten herkkyyttä ja spesifisyyttä arvioitiin myös kahdessa lisätutkimuksessa, joissa eri arvioijat tulkitsivat ruumiinavaukseen asti seurattujen avaintutkimuksen tutkimushenkilöiden kuvia. Näiden tutkimusten tulokset olivat hyvin samankaltaisia kuin avaintutkimuksenkin. Eri arvioijien arvioiden yhtäläisyys (Fleissin kappa-arvon vaihteluväli) oli 0,75–0,85.

Pitkittäistutkimuksessa 142 tutkimushenkilölle (kliininen diagnoosi: lievä kognitiivinen heikentyminen, Alzheimerin tauti tai normaali kognitio) tehtiin florbetapiirilla [^{18}F] PET-kuvaus. Tutkimushenkilöiden vointia seurattiin 3 vuoden ajan Amyvid-kuvantamistuloksen ja diagnoosistatuksen muutosten välisen yhteyden arvioimiseksi.

Florbetapiiriin (^{18}F) PET diagnostiset suoritusarvot ovat seuraavassa taulukossa.:

	<i>Lähtötason diagnoosi; lievä kognitiivinen heikentyminen</i> N=51	<i>Lähtötason diagnoosi: Alzheimerin tauti</i> N=31
Herkkyys	19/51 = 37,3% (95 %:n luottamusväli [lv]: 24,1-51,9%)	21/31 = 67,7% (95 %:n luottamusväli [lv]: 51,3-84,2%)
Spesifisyys	<i>Tapaukset, joissa kognitio ei lievästi heikentynyt (kognitio normaali & AD)</i> 69/100 = 69,0% (95 %:n lv: 59,9-78,1%)	<i>Ei Alzheimerin tauti - tapaukset (kognitio normaali & lievästi heikentynyt)</i> 91/120 = 75,8% (95 %:n lv: 68,2-83,5%)
Positiivisen tuloksen uskottavuusosamäärä (likelihood ratio)	1,20 (95 %:n lv: 0,76-1,91)	2,80 (95 %:n lv: 1,88-4,18)

Potilaista, joille diagnosoitiin tutkimuksen alussa lievästi heikentynyt kognitio, yhdeksällä (19 %) oireet kehittyivät Alzheimerin taudiksi 3 vuotta myöhemmin. 17:sta potilaasta, joilla oli lievästi heikentynyt kognitio ja joilla oli positiivinen PET-kuvantamistulos, kuudella (35 %) diagnosoitiin kliinisesti todennäköinen Alzheimerin tauti 3 vuotta myöhemmin verrattuna kolmeen tapaukseen (10 %) 30:stä, joilla oli negatiivinen kuvantamistulos. Amyvid-kuvantamisen herkkyys osoittaa lievästi heikentyneen kognition kehittymistä Alzheimerin taudiksi yhdeksällä taudin kehittäneellä oli 66,7 % (95 %:n luottamusväli [lv]: 35-88 %), spesifisyys niille 38:lle, joille ei kehittynyt Alzheimerin tautia oli 71,0 % (95 %:n lv: 55-83 %), ja positiivisen tuloksen uskottavuusosamäärä oli 2,31 (95 %:n lv: 1,2-4,5). Tutkimusasetelman vuoksi ei voida arvioida riskiä lievän kognitiivisen heikentymisen etenemisestä Alzheimerin taudiksi.

Kvantitatiivisen tiedon käyttö kuvien tulkinnan tukena

Kahdessa tutkimuksessa arvioitiin CE-merkittyjen kvantitaatio-ohjelmistojen käyttöä kliinisen kvalitatiivisen tulkinnan lisänä sekä menetelmän toteutettavuutta ja luotettavuutta. Tutkimuksissa käytettiin kolmea kaupallisesti saatavilla olevaa kvantitaatio-ohjelmistopakettia. Tutkimuksiin osallistuneet arvioijat arvioivat ensin 96 PET-kuvauksen kuvat. Mukana oli 46 kuvausta, joiden todellinen tulos tiedettiin ruumiinavauslöydösten pohjalta. Ensimmäinen tehtiin kuvien kvalitatiivinen visuaalinen arviointi. Tämän lähtötasoarvioinnin jälkeen tutkijoita pyydettiin arvioimaan samat kuvat uudelleen joko kvantitaatio-ohjelmiston tuottamaa tietoa käyttäen tai ilman sitä. Kaikkien kvantitatiivista tietoa hyödyntämään päässeiden arvioijien joukossa kuvien arvioinnin keskimääräinen osuvuus suhteessa ruumiinavauslöydöksiin perustuvien todellisiin tuloksiin parani lähtötilanteen 90,1 %:sta 93,1 prosenttiin ($p < 0,0001$). Herkkyyden tai tarkkuuden ei todettu huonontuneen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Amyvidin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa, sillä lääke ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Florbetapiiri [^{18}F] jakautuu kaikkialle elimistöön useiden minuuttien kuluessa injektion antamisesta ja metaboloituu sitten nopeasti.

Kertyminen elimiin

Florbetapiiriin [^{18}F] maksimaalinen kertyminen aivoihin tapahtuu useiden minuuttien kuluessa injektion jälkeen, minkä jälkeen aine puhdistuu nopeasti aivoista injektiota seuraavien 30 minuutin aikana. Altistus on suurinta aineen eliminaatiosta huolehtivissa elimissä eli sappirakossa, maksassa ja suolessa.

Terveillä verrokeilla florbetapiiriin [^{18}F] kertyminen aivokuoreen ja pikkuaivoihin on suhteellisen vähäistä. Aivoalueita verrattaessa havaittiin, että kertyminen on hieman suurempaa nucleus caudatuksen, putamenin ja hippokampuksen alueella. Kertyminen on suurinta alueilla, jotka koostuvat lähinnä valkeasta aineesta (pons ja centrum semiovale). Alzheimerin tautia sairastavilla ainetta kertyy aivokuorelle ja putameniin merkitsevästi runsaammin kuin verrokeilla. Sekä Alzheimerin tautia sairastavilla että verrokeilla ainetta kertyy vähän pikkuaivoihin ja hippokampukseen ja runsaasti ponsin ja centrum semiovalen alueelle.

Florbetapiiri [^{18}F] kertyy elävän ihmisen aivojen valkeaan aineeseen, mutta ilmiön biofysikaalisia perusteita ei tunneta täysin. Erään hypoteesin mukaan radiolääkkeen hitaampi puhdistuma saattaa osaltaan selittää sen kertymisen valkeaan aineeseen, sillä valkeassa aineessa aivojen regionaalinen verenvirtaus on alle puolet aivokuoren vastaavasta. Joissakin tapauksissa kertymistä on myös havaittu aivojen ulkopuolella kuten päänahassa, sylkirauhasissa lihaksissa ja pääkallon luissa. Tämän syytä ei tunneta, mutta se saattaa johtua florbetapiiriin [^{18}F] tai jonkin sen radioaktiivisen metaboliitin kertymisestä tai veren radioaktiivisuudesta.

Eliminaatio

Aine eliminoituu lähinnä puhdistumalla maksan kautta ja erittymällä sappirakkoon ja suoleen. Kertymistä/erittymistä havaitaan myös virtsarakossa. Virtsassa esiintyvä radioaktiivisuus johtuu florbetapiiriin [^{18}F] poolisista metaboliiteista.

Puoliintumisaika

Florbetapiiri [^{18}F] puhdistuu hyvin nopeasti verenkierrosta laskimoinjektion jälkeen. 20 minuutin kuluttua annosta veressä on enää alle 5 % injisoidusta ^{18}F -radioaktiivisuudesta ja 45 minuutin kuluttua annosta alle 2 %. 30–90 minuutin kuvantamisikkunan aikana verenkierrossa jäljellä oleva ^{18}F on lähinnä poolisten ^{18}F -yhdisteiden muodossa. ^{18}F :n radioaktiivisuuden puoliintumisaika on 110 minuuttia.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole karakterisoitu potilailla, jotka sairastavat munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintoksikologia ja farmakologinen turvallisuus

Florbetapiirilla (florbetapiiriin [^{18}F] ei-radioaktiivinen muoto) tehtyjen farmakologista turvallisuutta ja kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotalla tehdyssä akuuttiannostutkimuksessa todettiin, että NOEL-taso (taso, jolla ei esiintynyt havaittavia haittavaikutuksia) oli vähintään 100 kertaa ihmisen maksimiannoksen suuruinen. 28 päivän aikana laskimoon annettujen toistuvien florbetapiiri-injektoiden toksisuutta arvioitiin rotalla ja koirilla ja todettiin, että NOEL-taso oli vähintään 25 kertaa ihmisen maksimiannoksen suuruinen.

In vitro tehdyssä bakteerien käänteismutaatiokokeessa (Amesin testi) havaittiin käänteismutatoituvien kolonioiden määrän suurenemista 2:ssa 5:stä florbetapiirille altistetusta kannasta. Ihmisen ääreisveren lymfosyyttiviljelmän soluilla tehdyssä *in vitro* -kromosomianomaliakokeessa florbetapiiri ei suurentanut rakenteellisesti poikkeavien solujen prosenttiosuutta 3 tunnin altistuksen yhteydessä, käytettiin

aktivaatiota tai ei. 22 tunnin altistus johti kuitenkin rakenteellisten poikkeavuuksien lisääntymiseen kaikilla tutkituilla pitoisuuksilla. Florbetapiirin *in vivo* -geenitoksisuutta arvioitiin mikrotumakokeessa rotalla. Tässä kokeessa florbetapiiri ei suurentanut mikrotumallisten polykromaattisten punasolujen määrää suurimmalla saavutettavissa olevalla annostasolla (372 mikrog/kg/vrk), kun valmistetta annettiin kahdesti vuorokaudessa 3 perättäisenä päivänä. Tämä annos on noin 500 kertaa ihmisen maksimiannoksen suuruinen, eikä sillä havaittu näyttöä mutageenisuudesta.

Eläintutkimuksissa ei ole arvioitu florbetapiirin [^{18}F] mahdollista pitkän aikavälin karsinogeenisuutta eikä sen vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen.

Florbetapiirilla [^{18}F] ei ole tehty toksikologiaa eikä farmakologista turvallisuutta koskevia eläintutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön
Natriumaskorbaatti
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Amyvid 800 MBq/ml injektioneste, liuos

7,5 tuntia ToC.

Amyvid 1900 MBq/ml injektioneste, liuos

10 tuntia ToC.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on säilytettävä radioaktiivisia aineita koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Amyvid on pakattu kirkkaasta tyypin I borosilikaattilasista valmistettuihin 10 ml:n tai 15 ml:n injektiopulloihin, joissa on FluroTec-pinnoitettu klorobutyylilastomeeritulppa ja alumiinisinetti.

Amyvid 800 MBq/ml injektioneste, liuos

Yksi 10 ml:n moniannosinjektiopullo sisältää 1–10 ml liuosta vastaten 800–8 000 MBq ToC.

Yksi 15 ml:n moniannosinjektiopullo sisältää 1–15 ml liuosta vastaten 800–12 000 MBq ToC.

Amyvid 1900 MBq/ml injektioneste, liuos

Yksi 10 ml:n moniannosinjektiopullo sisältää 1–10 ml liuosta vastaten 1 900–19 000 MBq ToC.

Yksi 15 ml:n moniannosinjektiopullo sisältää 1–15 ml liuosta vastaten 1 900–28 500 MBq ToC.

Valmistusprosessin erojen vuoksi joidenkin valmiste-erien injektiopullojen kumitulpat on saatettu läpäistä jo ennen jakeluvaihetta.

Ulkoisen säteilyaltistuksen minimoimiseksi jokainen injektiopullo on pakattu asianmukaisen paksuiseen suojasäiliöön.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Yleinen varoitusta

Vain valtuutetut henkilöt saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa radiofarmaseuttisia valmisteita, ja käsittelyn on tapahduttava tähän tarkoitukseen varatuissa tiloissa. Valmisteiden vastaanotossa, säilytyksessä, käytössä, kuljetuksessa ja hävittämisessä on noudatettava toimivaltaisten viranomaisten antamia määräyksiä ja/tai asianmukaisia lupia.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden valmistuksessa on huomioitava sekä säteilyturvallisuus että farmaseuttiset laatuvaatimukset. Asianmukaista aseptiikkaa on noudatettava.

Jos injektiopullo on rikkoutunut tai auennut, sitä ei saa käyttää.

Valmistetta annettaessa on minimoitava lääkevalmisteen kontaminaation riski ja käyttäjään kohdistuvan säteilyn riski. Asianmukaisten suojavarusteiden käyttö on välttämätöntä.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden antoon mahdollisesti liittyvät säteilyvuodot tai virtsan, oksennuksen tms. välityksellä tapahtuva kontaminaatio voivat olla vaaraksi ulkopuolisille (myös raskaana olevalle terveydenhuoltohenkilöstölle). Säteilysuojausta koskevia kansallisia määräyksiä on siis noudatettava.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/805/001

EU/1/12/805/002

EU/1/12/805/003

EU/1/12/805/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. tammikuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11. DOSIMETRIA

Seuraavassa taulukossa esitetään aikuisen keskivertopotilaan (70 kg) elimiin ja kudoksiin absorboituva arvioitu säteilyannos 370 MBq florbetapiiriannosta [¹⁸F] kohti tavanomaisilla dosimetrialaskenta-menetelmillä laskettuna (ICRP Volume 30). Virtsarakon tyhjentämistä ei otettu huomioon.

Elin/kudos	Imeytyvän annoksen osuus annetusta aktiivisuudesta (μGy/MBq)
	Keskiarvo
Lisämunuaiset	13,6
Aivot	10,0
Rinnat	6,2
Sappirakon seinämä	143,0
Paksusuolen alaosan seinämä	27,8
Ohutsuoli	65,5
Mahalaukun seinämä	11,7
Paksusuolen yläosan seinämä	74,4
Sydämen seinämä	12,7
Munuaiset	13,0
Maksa	64,4
Keuhkot	8,5
Lihas	8,6
Munasarjat	17,6
Haima	14,4
Punainen luuydin	14,3
Osteogeeniset solut	27,6
Iho	5,9
Perna	8,9
Kivekset	6,8
Kateenkorva	7,3
Kilpirauhanen	6,8
Virtsarakon seinämä	27,1
Kohtu	15,6
Koko elimistö	11,6
Efektiivinen annos [μSv/MBq]^a	18,6

^a Imeytyvän annoksen muuntamisessa efektiiviseksi ¹⁸F-annokseksi on oletettu, että laatutekijä (Q) on 1.

Kun 70 kg painoiselle aikuiselle annetaan 370 MBq annos, efektiivinen annos on noin 7 mSv. Jos PET-toimenpiteen yhteydessä tehdään myös TT-kuvaus, altistus ionisoivalle säteilylle suurenee TT-kuvantamisasetuksista riippuen. Kun annettava aktiivisuus on 370 MBq, kohde-elinten (aivojen) tyypillinen säteilyannos on 3,7 mGy.

Kun annettava aktiivisuus on 370 MBq, kriittisten elinten tyypillisesti saamat säteilyannokset ovat seuraavat: sappirakko, 53 mGy; paksusuolen yläosan seinämä, 27,5 mGy; paksusuolen alaosan seinämä, 10,3 mGy; ohutsuoli, 24,2 mGy; maksa, 23,8 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmistelutapa

Pakkaus on tarkistettava ennen käyttöä, ja aktiivisuus on mitattava aktiivisuusmittarilla.

Valmiste vedetään injektiopullosta aseptisesti. Injektiopullon saa avata vasta kun tulppa on desinfioitu. Liuos vedetään injektiopullosta tulpan kautta kerta-annosruiskulla, jossa on sopiva suojaus ja kerta-käyttöinen, steriili neula. Myös hyväksyttyä automaattista antolaitetta voidaan käyttää. Vain polypropeeni-/HDPE-ruiskuja saa käyttää. Jos injektiopullo on rikkoutunut tai auennut, valmistetta ei saa käyttää.

Amyvid voidaan laimentaa aseptisesti 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä. Laimennussuhde on enintään 1:5. Laimennettu valmiste on käytettävä 4 tunnin kuluessa laimentamisesta.

Laadunvalvonta

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Advanced Accelerator Applications Saksa GmbH
Saime-Genc-Ring 18
53121 Bonn
Saksa

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan tulee ennen tämän lääkevalmisteen kauppaantuontia sopia paikallisen lääkevalvontaviranomaisen kanssa koulutusohjelmasta.

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että kussakin jäsenmaassa Amyvid-valmisteen kauppaantuonnin yhteydessä ja sen jälkeen paikallisen lääkevalvontaviranomaisen kanssa sovittu koulutuspaketti on saatavilla kaikille lääkäreille, jotka mahdollisesti käyttävät Amyvid-valmistetta. Näin voidaan varmistaa PET-kuvien tarkka ja luotettava tulkinta.

Lääkärien koulutuksen pitää sisältää seuraavat avainasiat:

- Tietoa amyloidien patologiasta Alzheimerin taudissa; asiaankuuluva tieto Amyvid-valmisteesta beeta-amyloidi-PET-merkkiaineena, myös valmisteyhteenvedon mukainen hyväksytty käyttöaihe, käytön rajoitukset, virhetulkinnat, turvallisuustieto ja Amyvidin kliiniset, diagnostisen käytön tutkimustulokset.
- PET-tulkintakriteerien tarkastelu, mukaan lukien kuvien tarkastelun menetelmät, tulkintakriteerit sekä kuvat, jotka osoittavat binaarista lukumetodologiaa.
- Materiaalin tulee sisältää Amyvid-PET-esimerkkitapauksia, joissa PET-kuvat on tulkittu oikein kokeneen asiantuntijan toimesta, Amyvid-PET-kuvia itsearviointiin ja tarjota jokaiselle koulutettavalle itseopiskelumenetelmä. Koulutusohjelman tulee sisältää riittävä määrä selvästi positiivisia ja negatiivisia tapauksia sekä niiden väliin jääviä tapauksia. Tapaukset tulisi varmistaa histopatologisesti, jos mahdollista.
- Kouluttajien asiantuntemus ja pätevyys tulee varmistaa, sekä elektronista että henkilökohtaista koulutusta annettaessa.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SUOJAUKSEN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amyvid 800 MBq/ml injektioneste, liuos
florbetapiiri [¹⁸F]

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml injektionestettä sisältää 800 MBq florbetapiiria [¹⁸F] kalibroitipäivänä ja –hetkellä (ToC).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Etanoli (vedetön), natriumaskorbaatti, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo
Tilavuus: {Z} ml
Aktiivisuus: {Y} MBq {Z}ml:ssa
ToC: {pp.kk.vvvv} {tt.mm} {aikavyöhyke}
Injektiopullo nro

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon
Useita annoksia

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN



Radioaktiivista ainetta

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Saksa

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Ranska

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {pp.kk.vvvv} {tt.mm} {aikavyöhyke}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön materiaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIHAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Amyvid 800 MBq/ml injektioneste, liuos
florbetapiiri [¹⁸F]
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: ToC + 7,5 h

4. ERÄNUMERO

Lot
Injektiopullo nro

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

≤ 12 000 MBq ToC (ks. ulkopakkaus)

6. MUUTA



Radioaktiivista ainetta

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Saksa

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Ranska

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SUOJAUKSEN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amyvid 1 900 MBq/ml injektioneste, liuos
florbetapiiri [^{18}F]

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml injektionestettä sisältää 1 900 MBq florbetapiiria [^{18}F] kalibroitipäivänä ja –hetkellä (ToC).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Etanoli (vedetön), natriumaskorbaatti, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo Tilavuus: {Z} ml
Aktiivisuus: {Y} MBq {Z} ml:ssa
ToC: {pp.kk.vvvv} {tt.mm} {aikavyöhyke}
Injektiopullo nro

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon
Useita annoksia

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN



Radioaktiivista ainetta

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Saksa

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Ranska

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {pp.kk.vvvv} {tt.mm} {aikavyöhyke}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön materiaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Amyvid 1 900 MBq/ml injektioneste, liuos
florbetapiiri [¹⁸F]
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: ToC + 10 h

4. ERÄNUMERO

Lot
Injektionipullo nro

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

≤ 28 500 MBq ToC (ks. ulkopakkaus)

6. MUUTA



Radioaktiivista ainetta

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Saksa

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Ranska

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Amyvid 1 900 MBq/ml injektioneste, liuos Amyvid 800 MBq/ml injektioneste, liuos florbetapiiri [¹⁸F]

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny isotooppilääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Amyvid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Amyvid-valmistetta käytetään
3. Miten Amyvid-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Amyvid-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Amyvid on ja mihin sitä käytetään

Amyvid on radiolääke, joka on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Amyvid-valmisteen vaikuttava aine on florbetapiiri [¹⁸F].

Amyvid-valmistetta annetaan aikuisille, joilla on muistiongelmia. Valmiste mahdollistaa PET-kuvauksen eli tietyn aivokuvauksen toteuttamisen. Amyvid, yhdessä muiden aivotointakokeiden avulla, saattaa auttaa lääkäriäsi löytämään syyn muistiongelmiisi. Amyvid-PET-kuvaus voi auttaa lääkäriäsi määrittämään, onko aivoissasi beeta-amyloidiplakkeja vai ei. Beeta-amyloidiplakkeja esiintyy aivoissa henkilöillä, jotka sairastavat Alzheimerin tautia, mutta niitä saattaa esiintyä myös henkilöillä, joilla on muun tyyppistä dementiaa.

Sinun tulee käydä kuvauksen tulokset läpi kuvaukseen lähettäneen lääkärin kanssa.

Amyvid-valmisteen käyttö aiheuttaa altistuksen pienille määrille radioaktiivisuutta. Oma lääkärisi ja isotooppilääkäri ovat arvioineet, että radiolääkkeellä tehtävän toimenpiteen edut ylittävät säteilyaltistuksen haitat.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Amyvid-valmistetta käytetään

Amyvid-valmistetta ei saa käyttää

- jos olet allerginen florbetapiirille [¹⁸F] tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele isotooppilääkärin kanssa ennen kuin saat Amyvid-valmistetta jos:

- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on maksavaivoja
- olet tai epäilet olevasi raskaana
- imetät.

Lapset ja nuoret

Amyvid-valmiste ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille eikä nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Amyvid

Kerro isotooppilääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä, sillä ne saattavat vaikuttaa aivokuvauksesta saatujen kuvien tulkintaan.

Raskaus ja imetys

Kerro isotooppilääkärille ennen kuin saat Amyvid-valmistetta, jos saatat olla raskaana, kuukautiset ovat jääneet väliin tai imetät. Jos olet epävarma asiasta, on tärkeää keskustella toimenpidettä valvovan isotooppilääkärin kanssa.

Jos olet raskaana

Isotooppilääkäri antaa lääkettä raskauden aikana vain, jos sen hyötyjen odotetaan ylittävän valmisteen käytön riskit.

Jos imetät

Imetys on lopetettava 24 tunnin ajaksi pistoksen jälkeen, ja mahdollisesti pumpattava äidinmaito on heitettävä pois. Imetyksen mahdollisesta jatkamisesta tämän jälkeen on sovittava toimenpidettä valvovan isotooppilääkärin kanssa.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy isotooppilääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Amyvid ei vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Amyvid sisältää etanolia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 790 mg alkoholia (etanolia) per 10 ml annos, mikä vastaa 11,3 mg/kg (annettuna 70 kg painavalle aikuiselle). Tämä 10 ml:n annos lääkevalmistetta vastaa alle 20 ml olutta tai 8 ml viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämällä pienellä alkoholimäärällä ei ole havaittavaa vaikutusta.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 37 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per annos. Tämä vastaa 1,85 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Amyvid-valmistetta käytetään

Radiolääkkeiden käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä säätelevät tiukat lait.

Amyvid-valmistetta käytetään vain erikseen valvotuilla alueilla. Lääkettä käsittelevät ja antavat vain henkilöt, joilla on sen turvalliseen käyttöön tarvittava koulutus ja pätevyys. He huolehtivat erityisen tarkasti lääkkeen turvallisesta käytöstä ja kertovat sinulle, miten toimivat.

Annos

Toimenpidettä valvova isotooppilääkäri päättää, miten suurta Amyvid-annosta tutkimuksessasi käytetään. Saat pienimmän määrän, joka riittää haluttujen tietojen hankkimiseen.

Aikuisen tavanomainen suositusannos on 370 MBq. Megabecquerel (MBq) on radioaktiivisuuden yksikkö.

Amyvid-valmisteen anto ja toimenpiteen toteutus

Amyvid annetaan pistoksena laskimoon, minkä jälkeen laskimoyhteys huuhdellaan natriumkloridiliuoksella. Näin varmistetaan, että koko annos on annettu.

Yleensä yksi pistos riittää lääkärin tarvitseman kuvauksen toteuttamiseen.

Toimenpiteen kesto

Isotooppilääkäri kertoo, miten kauan toimenpide yleensä kestää. Aivot kuvannetaan yleensä noin 30–50 minuuttia Amyvid-pistoksen antamisen jälkeen.

Toimi näin Amyvid-valmisteen annon jälkeen:

Vältä lähikontaktia pikkulasten ja raskaana olevien kanssa 24 tunnin ajan pistoksen jälkeen.

Isotooppilääkäri kertoo sinulle, onko lääkkeen saamisen jälkeen ryhdyttävä erityisiin varotoimiin. Ota yhteys isotooppilääkäriin, jos sinulla on kysyttävää.

Jos sinulle annetaan enemmän Amyvid-valmistetta kuin pitäisi

Yliannostus on epätodennäköinen, sillä saat vain yhden Amyvid-annoksen ja toimenpidettä valvova isotooppilääkäri tarkistaa annoksen huolellisesti. Yliannostustapauksessa saat kuitenkin asianmukaista hoitoa. Toimenpiteestä vastaava isotooppilääkäri saattaa etenkin järjestää virtsaneritystä ja suolen toimintaa tehostavia hoitoja, jotta radioaktiivisuus poistuisi tehokkaammin elimistöstä.

Jos sinulla on kysymyksiä Amyvid-valmisteen käytöstä, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääkäriin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraava Amyvid-valmisteen haittavaikutus on **yleinen** (enintään 1 potilaalla 10:stä):

- päänsärky

Seuraavat Amyvid-valmisteen haittavaikutukset ovat **melko harvinaisia** (enintään 1 potilaalla 100:sta):

- pahoinvointi
- makuaistin muutokset
- kuumat aallot
- kutina
- ihottuma, verenvuoto tai kipu pistoksen antopaikassa tai ihottumaa muualla.

Tästä radiolääkkeestä vapautuu pieniä määriä ionisoivaa säteilyä, johon liittyy pieni syövän ja perinnöllisten poikkeavuuksien (perinnöllisten sairauksien) riski. Ks. myös kohta 1.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä isotooppilääkärille. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Amyvid-valmisteen säilyttäminen

Sinun ei tarvitse säilyttää lääkettä. Erikoislääkäri vastaa lääkkeen säilyttämisestä asianmukaisissa tiloissa. Radiolääkkeet säilytetään radioaktiivisia aineita koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain erikoislääkärille.

Amyvid-valmistetta ei saa käyttää suojauksen etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP, Käyt. viim.) jälkeen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Amyvid sisältää

- Vaikuttava aine on florbetapiiri [¹⁸F].

- Amyvid 1900 MBq/ml injektioneste sisältää 1900 MBq/ml florbetapiiria [¹⁸F] kalibroituspäivänä ja -hetkellä.
- Amyvid 800 MBq/ml injektioneste sisältää 800 MBq/ml florbetapiiria [¹⁸F] kalibroituspäivänä ja -hetkellä.
- Muut aineet ovat etanoli (vedetön), natriumaskorbaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, ”Amyvid sisältää etanolia ja natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Amyvid on kirkas, väritön injektioneste, liuos, joka on pakattu kirkkaaseen 10 ml tai 15 ml injektiopulloon.

Pakkauskoot

Amyvid 1900 MBq/ml: Yksi 10 ml:n moniannosinjektiopullo sisältää 1–10 ml liuosta vastaten 1 900–19 000 MBq kalibraatiopäivänä ja -hetkellä.

Yksi 15 ml:n moniannosinjektiopullo sisältää 1–15 ml liuosta vastaten 1900–28 500 MBq kalibraatiopäivänä ja -hetkellä.

Amyvid 800 MBq/ml: Yksi 10 ml:n moniannosinjektiopullo sisältää 1–10 ml liuosta vastaten 800–8 000 MBq kalibraatiopäivänä ja -hetkellä.

Yksi 15 ml:n moniannosinjektiopullo sisältää 1–15 ml liuosta vastaten 800–12000 MBq kalibraatiopäivänä ja -hetkellä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistajat

Katso tiedot suojauksen ja injektiopullon etiketistä.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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-ΛΙΑΛΥ 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 Pārštāvniecība 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 (0) 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <KK.VVVV>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.-----
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Amyvid-valmisteen täydellinen valmisteyhtenveto on erillisenä asiakirjana lääkevalmisteen pakkauksessa. Tavoitteena on tarjota terveydenhuoltohenkilöstölle tämän radiofarmaseuttisen valmisteen antoa ja käyttöä koskevaa tieteellistä ja käytännönläheistä lisätietoa.

Tutustu valmisteyhtenvetoon {rasiassa on oltava valmisteyhtenveto}.