

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amyvid 800 MBq/ml otopina za injekciju
Amyvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amyvid 800 MBq/ml otopina za injekciju

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 800 MBq florbetapira (^{18}F) na dan i sat kalibriranja (engl. *time of calibration*, ToC).

Aktivnost po bočici je u rasponu od 800 MBq do 12 000 MBq na ToC.

Amyvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 1900 MBq florbetapira (^{18}F) na ToC.

Aktivnost po bočici je u rasponu od 1900 MBq do 28 500 MBq na ToC.

Fluor (^{18}F) se raspada na stabilan kisik (^{18}O), čiji je poluvijek približno 110 minuta, emisijom pozitronskog zračenja energije 634 keV nakon kojega slijedi fotonsko anihilacijsko zračenje energije 511 keV.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna doza sadrži 790 mg etanola do 37 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Amyvid je radiofarmaceutik indiciran za oslikavanje pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) gustoće β -amiloidnih neuritičkih plakova u mozgu odraslih bolesnika s oštećenjem kognitivne funkcije u kojih se pretraga provodi radi utvrđivanja Alzheimerove bolesti i drugih uzroka oštećenja kognitivne funkcije. Amyvid treba primjenjivati u kombinaciji s kliničkom procjenom.

Negativan nalaz snimki upućuje na malen broj ili nepostojanje plakova, što se ne podudara s dijagnozom Alzheimerove bolesti. Za ograničenja kod interpretacije pozitivnog nalaza oslikavanja vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

PET snimanje uz primjenu florbetapira (^{18}F) mora zatražiti liječnik s iskustvom u kliničkom liječenju neurodegenerativnih poremećaja.

Snimke dobivene uz primjenu lijeka Amyvid smiju interpretirati samo osobe obučene za interpretaciju PET snimaka dobivenih uz primjenu florbetapira (^{18}F). Ako se na PET snimci ne može sa sigurnošću odrediti lokacija sive tvari te granica između sive i bijele tvari, preporučuje se PET snimku fuzionirati s nedavno učinjenim snimkama kompjuterizirane tomografije (CT) ili magnetske rezonancije (MR) kako bi se dobila kombinirana PET-CT ili PET-MR snimka (vidjeti dio 4.4 Interpretacija snimke).

Doziranje

Preporučena aktivnost za odraslu osobu koja teži 70 kg iznosi 370 MBq florbetapira (^{18}F). Volumen injekcije ne smije biti manji od 1 ml niti veći od 10 ml.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu s obzirom na dob.

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

Treba pomno razmotriti koliku aktivnost primijeniti jer je u ovih bolesnika moguća povećana izloženost zračenju (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena sveobuhvatna ispitivanja raspona i prilagodbe doze lijeka u normalnim ni u posebnim populacijama bolesnika. Farmakokinetika florbetapira (^{18}F) u bolesnika s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije nije opisana.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Amyvid u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Amyvid je namijenjen za intravensku i višedoznu primjenu.

Aktivnost florbetapira (^{18}F) mora se izmjeriti mjeračem aktivnosti (kalibratorom doze) netom prije injekcije.

Doza se primjenjuje intravenskom bolus injekcijom, a nakon toga se daje otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) kojom se osigurava primjena cjelokupne doze lijeka.

Injekcija florbetapira (^{18}F) kroz kratki intravenski kateter (duljine približno 4 cm ili manje) smanjuje na minimum vjerojatnost adsorpcije djelatne tvari na kateter.

Injekcija florbetapira (^{18}F) mora se primijeniti intravenski kako bi se izbjeglo ozračivanje kao posljedica lokalne ekstraplacije te pojava artefakata na snimkama.

Dobivanje slike

Desetominutno PET snimanje treba započeti približno 30 do 50 minuta nakon intravenske injekcije lijeka Amyvid. Bolesnici moraju ležati na leđima, glave položene na način da se mozak, uključujući mali mozak, nalazi u središtu vidnog polja PET uređaja. Pomicanje glave može se smanjiti ako se imobilizira trakom ili

nekim drugim elastičnim pomagalom. Rekonstrukcija mora uključivati korekciju zbog atenuacije tako da konačna transaksijalna veličina piksela bude između 2,0 i 3,0 mm.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ograničenja primjene

Pozitivan nalaz oslikavanja sam po sebi ne znači dijagnozu Alzheimerove bolesti ili nekog drugog kognitivnog poremećaja jer stvaranje neuritičkih plakova u sivoj tvari može biti prisutno kod asimptomatske staračke demencije te kod nekih neurodegenerativnih demencija (Alzheimerova bolest, demencija s Lewyjevim tjelešcima, demencija kod Parkinsonove bolesti).

Za ograničenja primjene u bolesnika s blagim oštećenjem kognitivne funkcije (engl. *mild cognitive impairment*, MCI) vidjeti dio 5.1.

Nije ustanovljena djelotvornost lijeka Amyvid u predviđanju razvoja Alzheimerove bolesti niti u praćenju odgovora na liječenje (vidjeti dio 5.1).

Neke snimke može biti teško interpretirati zbog šuma na snimkama, atrofije sa stanjenim slojem korteksa (engl. „cortical ribbon“) ili mutne snimke što može dovesti do pogrešaka u interpretaciji. U slučajevima kada se na PET snimci ne može sa sigurnošću odrediti lokacija sive tvari te granica između sive i bijele tvari, a dostupna je nedavno izrađena relevantna CT ili MR snimka, procjenitelj treba proučiti fuzioniranu PET-CT ili PET-MR snimku kako bi razjasnio odnos između radioaktivnosti na PET snimci i anatomije sive tvari.

U nekim je slučajevima primijećeno pojačano nakupljanje u izvanmoždanim strukturama poput žlijezda slinovnica, kože, mišića i kosti (vidjeti dio 5.2). Pregled sagitalnih snimaka te dostupnih relevantnih CT ili MR snimaka mogao bi olakšati razlikovanje zatiljne kosti od zatiljne sive tvari.

Obrazloženje koristi/rizika za pojedinca

Za svakog se bolesnika izlaganje zračenju mora opravdati izglednom korišću. U svakom se slučaju mora primijeniti najniža moguća aktivnost dostatna za dobivanje potrebnih dijagnostičkih podataka.

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

U ovih bolesnika treba pomno razmotriti omjer koristi i rizika jer postoji mogućnost povećane izloženosti zračenju. Florbetapir (^{18}F) se izlučuje prvenstveno putem hepatobilijarnog sustava pa u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije postoji mogućnost povećane izloženosti zračenju (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Za podatke o primjeni u pedijatrijskoj populaciji vidjeti dijelove 4.2 i 5.1.

Interpretacija snimaka dobivenih uz Amyvid

Snimke dobivene uz Amyvid smiju interpretirati samo osobe obučene za interpretaciju PET snimaka dobivenih uz primjenu florbetapira (^{18}F). Negativan nalaz oslikavanja upućuje na mali broj ili nepostojanje β -amiloidnih kortikalnih plakova. Pozitivan nalaz oslikavanja upućuje na umjereno velik do velik broj

plakova. Primijećene su pogreške u interpretaciji snimke kod procjene broja β -amiloidnih neuritičkih plakova u mozgu, uključujući lažno negativne nalaze.

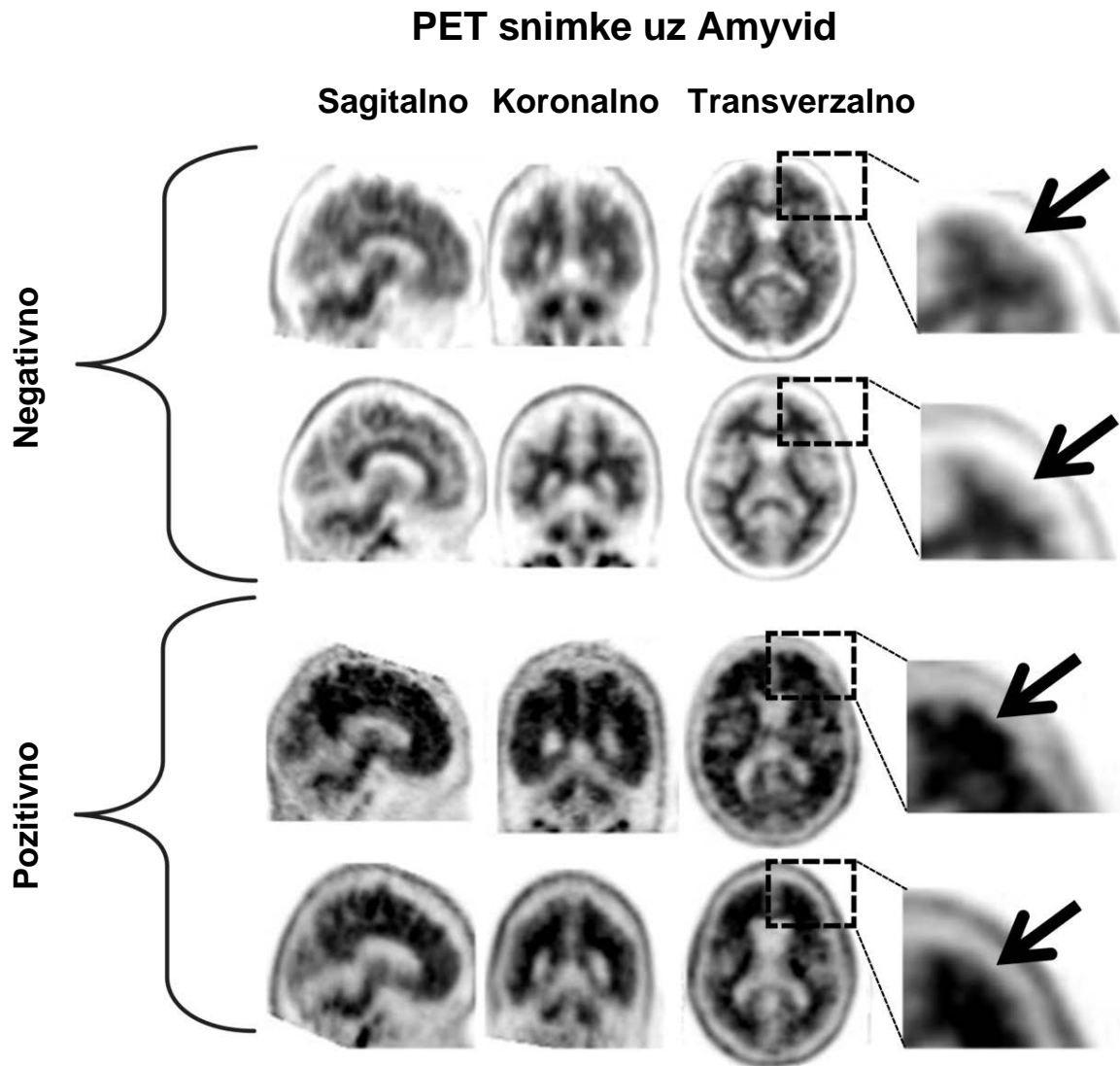
Snimke treba pregledavati prvenstveno u transaksijalnoj orijentaciji, uz pristup sagitalnoj i koronalnoj ravnini po potrebi. Preporučuje se da se u pregled snimke uključe svi transaksijalni presjeci mozga primjenom crno-bijele skale na kojoj je maksimalni intenzitet skale postavljen na maksimalni intenzitet svih piksela mozga.

Snimka se interpretira kao negativna ili pozitivna vizualnom usporedbom aktivnosti u kortikalnoj sivoj tvari s aktivnošću u susjednoj bijeloj tvari (vidjeti Sliku 1).

Negativne snimke imaju veću aktivnost u bijeloj tvari nego u sivoj tvari, čime se stvara jasan sivo-bijeli kontrast. Pozitivne snimke prikazuju jedno od sljedećega:

- a) Dva ili više područja u mozgu (svako od njih veće od jedne moždane vijuge) u kojem je sivo-bijeli kontrast smanjen ili ga uopće nema. Pozitivna snimka najčešće je takvoga izgleda; ili
- b) Jedno ili više područja u kojem je aktivnost sive tvari intenzivna i jasno nadmašuje aktivnost u susjednoj bijeloj tvari.

Slika 1: Primjeri PET snimaka uz Amyvid koji pokazuju negativne nalaze (gornja dva reda) i pozitivne nalaze (donja dva reda). Stupci slijeva nadesno prikazuju PET snimke sagitalnih, koronalnih i transverzalnih presjeka. Posljednji stupac nadesno prikazuje uvećanu sliku područja mozga označenog kvadratićem. Gornje dvije strelice pokazuju normalan, očuvan sivo-bijeli kontrast, iz kojega se vidi da je aktivnost u korteksu manja od one u susjednoj bijeloj tvari. Donje dvije strelice pokazuju područja smanjenog sivo-bijelog kontrasta, iz kojega se vidi da je aktivnost u korteksu pojačana i usporediva s aktivnošću u susjednoj bijeloj tvari.



Dopunska uporaba kvantitativnih informacija za interpretaciju snimaka:

Kvantitativne informacije o nakupljanju amiloida dobivene PET oslikavanjem smiju koristiti samo osobe obučene za primjenu kvantitativnih informacija kao pomoći pri vizualnoj interpretaciji snimaka, uključujući preporuke za odabir odgovarajućeg softvera za potporu tim metodama. Uklapanje kvantitativnih informacija generiranih uz pomoć softvera s oznakom CE za kvantifikaciju snimaka, kao dopune vizualnoj metodi interpretacije, može poboljšati procjeniteljevu točnost. Procjenitelji trebaju interpretirati snimak vizualno, a zatim provesti kvantifikaciju prema uputama proizvođača, uključujući kvalitativne provjere postupka kvantifikacije, te usporediti kvantifikaciju snimka s tipičnim rasponima za negativne i pozitivne snimke. Ako se rezultat kvantifikacije ne podudara s prvobitnom vizualnom interpretacijom:

1. Potrebno je ponovno provjeriti prostornu normalizaciju i preklapanje snimka s predloškom kako bi se potvrdila točnost smještaja regija od interesa, utvrdilo ima li cerebrosposinalne tekućine ili kosti unutar regije od interesa te ocijenio mogući utjecaj atrofije ili ventrikulomegalije na kvantifikaciju.
2. Treba ponovno razmotriti temelj za pozitivan ili negativan nalaz vizualne interpretacije:
 - a. U slučaju pozitivnog prvobitnog vizualnog nalaza nakupljanja amiloida i negativnog nalaza kvantifikacije, liječnik mora razmotriti temelji li se možda pozitivna vizualna interpretacija na zadržavanju obilježivača u područjima izvan regija od interesa, koja pridonose prosječnom omjeru standardiziranih vrijednosti nakupljanja aktivnosti (engl. *standardised uptake value ratio*, SUV_R) u korteksu.
 - b. U slučaju negativnog prvobitnog vizualnog nalaza nakupljanja amiloida i pozitivnog nalaza kvantifikacije, potrebno je pregledati područja koja odgovaraju regijama od interesa s povišenim SUV_R-om kako bi se utvrdilo je li u tim područjima došlo do gubitka sivo-bijelog kontrasta.
3. Potrebno je pregledati regiju malog mozga kako bi se potvrdilo točno preklapanje regije od interesa i razine sivo-bijelog kontrasta, čime se dobiva standard za vizualnu usporedbu s korteksom. Treba razmotriti moguće strukturne anomalije koje bi mogle utjecati na kvantifikaciju regije malog mozga.
4. Konačnu interpretaciju snimka treba temeljiti na završnoj vizualnoj interpretaciji nakon provedbe koraka od 1 do 3.

Nakon postupka

Treba ograničiti blizak kontakt s dojenčadi i trudnicama tijekom prvih 24 sata nakon injekcije.

Natrij

Ovaj lijek sadrži do 37 mg natrija po dozi, što odgovara 1,85% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

Etanol

Ovaj lijek sadrži 790 mg alkohola (etanola) u jednoj dozi od 10 ml, što odgovara količini od 11,3 mg/kg (primijenjenog kod odrasle osobe od 70 kg). Količina alkohola u 10 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 20 ml piva ili 8 ml vina.

Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati uočljiv utjecaj.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*.

Ispitivanja vezivanja *in vitro* nisu pokazala da drugi lijekovi koje uobičajeno uzimaju bolesnici s Alzheimerovom bolešću ometaju vezivanje florbetapira (¹⁸F) za β-amiloidne plakove.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ako se radiofarmaceutik namjerava primijeniti u žene reproduktivne dobi, važno je utvrditi je li trudna. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica treba pretpostaviti da je trudna dok se ne utvrdi suprotno. Ako se sumnja na moguću trudnoću (ako je ženi izostala mjesečnica, ako su joj mjesečnice neredovite itd.), bolesnici treba ponuditi alternativne metode u kojima se ne primjenjuje ionizirajuće zračenje (ako je takva metoda dostupna).

Trudnoća

Radionuklidne pretrage u trudnica podrazumijevaju dozu zračenja i za plod. Stoga tijekom trudnoće treba provoditi samo neophodne pretrage, kada je vjerojatna korist mnogo veća od rizika za majku i plod. Nisu provedena ispitivanja u trudnica. Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ispitali učinci florbetapira (^{18}F) na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se florbetapir (^{18}F) u majčino mlijeko tijekom dojenja. Prije primjene radiofarmaceutika u dojilja treba razmotriti mogućnost odgode primjene radionuklida do prestanka dojenja te odrediti koji je radiofarmaceutik najprikladniji s obzirom na izlučivanje aktivnosti u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra neophodnom, dojenje se mora prekinuti na 24 sata, a izdojeno mlijeko se mora baciti.

Treba ograničiti blizak kontakt s dojenčadi tijekom prvih 24 sata nakon injekcije.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Amyvid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka Amyvid temelji se na njegovoj primjeni u 2105 ispitanika u kliničkim ispitivanjima.

Tablični popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Iako se u stvarnosti mogu javiti rjeđe nego što je ovdje navedeno, veličina polazišne baze podataka nije omogućila svrstavanje nuspojava u kategoriju učestalosti manju od "manje često" ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Organski sustav	Često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	disgeuzija
Krvožilni poremećaji		navale crvenila
Poremećaji probavnog sustava		mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus urtikarija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		reakcija na mjestu injekcije ^a osip na mjestu primjene infuzije

^aReakcija na mjestu injekcije uključuje krvarenje na mjestu injekcije, nadraženost na mjestu injekcije i bol na mjestu injekcije

Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s nastankom raka i mogućim razvojem nasljednih oštećenja. Budući da kod primjene preporučene aktivnosti florbetapira (¹⁸F) od 370 MBq efektivna doza zračenja iznosi 7 mSv, pojava navedenih nuspojava smatra se malo vjerojatnom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Zbog male količine florbetapira (¹⁸F) u svakoj dozi ne očekuje se da bi predoziranje moglo imati farmakološke učinke. U slučaju primjene prevelike doze zračenja, dozu koju je bolesnik apsorbirao treba, kad je to moguće, smanjiti ubrzanjem uklanjanja radionuklida iz tijela čestim mokrenjem i defekacijom. Moglo bi biti korisno procijeniti kolika je efektivna doza primijenjena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: dijagnostički radiofarmaceutici, središnji živčani sustav, ATK oznaka: V09AX05

Mehanizam djelovanja

Florbetapir (¹⁸F) se veže za β-amiloidne neuritičke plakove. Ispitivanja vezivanja primjenom tradicionalnih metoda neuropatološkog bojanja mozгова oboljelih od Alzheimerove bolesti *post mortem* pokazala su statistički značajne ($p < 0,0001$) korelacije između vezivanja florbetapira (¹⁸F) *in vitro* i stvaranja nakupina β-amiloida. *In vivo* je u bolesnika u terminalnoj fazi bolesti procijenjena korelacija između nakupljanja florbetapira (¹⁸F) u kortikalnoj sivoj tvari i ukupnog β-amiloidnog opterećenja primjenom 4G8 antiamiloidnog protutijela koje oboji β-amiloidne i u neuritičkim i difuznim plakovima. Vezivanje florbetapira (¹⁸F) za druge β-amiloidne strukture te druge strukture ili receptore u mozgu *in vivo* i dalje je nepoznato.

Farmakodinamički učinci

Pri niskim kemijskim koncentracijama koje su prisutne u lijeku Amyvid, florbetapir (¹⁸F) nema primjetnu farmakološku aktivnost.

U završenim kliničkim ispitivanjima nakupljanje florbetapira (^{18}F) u 6 prethodno definiranih kortikalnih područja mozga (*precuneus*, čeonno, prednji dio cingularne vijuge, stražnji dio cingularne vijuge, tjemeno i sljepoočno) izmjereno je kvantitativno primjenom standardiziranih vrijednosti nakupljanja (engl. *standardized uptake values*, SUV). Prosječni omjeri SUV-a za korteks (u odnosu na mali mozak) viši su u bolesnika s Alzheimerovom bolešću nego u zdravih dobrovoljnih ispitanika. Prosječne vrijednosti omjera SUV-a u korteksu u odnosu na mali mozak u bolesnika s Alzheimerovom bolešću pokazuju kontinuirana značajna povećanja od nulte točke do 30. minute nakon primjene, uz tek male promjene nakon toga, do 90 minuta nakon injekcije. Nisu primijećene razlike između omjera SUV-a u bolesnika koji uzimaju uobičajene lijekove za Alzheimerovu bolest i bolesnika koji ih ne uzimaju.

Klinička djelotvornost

Cilj pivotalnog ispitivanja u kojem je sudjelovalo 59 bolesnika koji se bliže kraju života bio je utvrditi dijagnostičku uspješnost lijeka Amyvid u otkrivanju gustoće kortikalnih neuritičkih plakova (nepostojanje plakova ili mali broj naspram umjerenog ili velikog broja plakova). Rezultati PET oslikavanja uspoređeni su s maksimalnom gustoćom neuritičkih plakova izmjenom na presjecima čeonog, sljepoalnog ili tjemennog korteksa tijekom obdukcije bolesnika unutar 24 mjeseca nakon PET oslikavanja. Kognitivni status ispitanika nije se mogao pouzdano izmjeriti. U svih je 59 ispitanika slijepo očitavanje PET nalaza koje je provelo 5 liječnika specijalista nuklearne medicine većinom pokazalo osjetljivost interpretacije od 92% (95% CI: 78-98%) i specifičnost od 100% (95% CI: 80-100%). U ispitivanju 47 mladih (< 40 godina) zdravih dobrovoljaca za koje se pretpostavilo da nemaju β -amiloidne, nalazi svih PET oslikavanja uz Amyvid bili su negativni.

Osjetljivost i specifičnost lijeka Amyvid u otkrivanju gustoće kortikalnih neuritičkih plakova još je ispitana u dva dodatna ispitivanja u kojima su različite skupine procjenitelja interpretirale snimke nekih od ispitanika koji su u pivotalnom ispitivanju bili praćeni do obdukcije. Njihovi rezultati bili su vrlo slični rezultatima dobivenima u pivotalnom ispitivanju. Slaganje među ocjeniteljima primjenom Fleiss kappa vrijednosti kretalo se u rasponu od 0,75 do 0,85.

U longitudinalnom su ispitivanju 142 ispitanika (s kliničkom dijagnozom blagog oštećenja kognitivne funkcije (MCI), Alzheimerove bolesti (AB) ili normalne kognitivne funkcije) na početku podvrgnuta PET oslikavanju uz primjenu florbetapira (^{18}F) nakon čega su 3 godine praćeni kako bi se ocijenila povezanost između oslikavanja uz primjenu lijeka Amyvid i promjena dijagnostičkog statusa.

Dijagnostičke vrijednosti uspješnosti PET oslikavanja uz primjenu florbetapira (^{18}F) prikazane su u sljedećoj tablici:

	<i>Slaganje s početnom dijagnozom MCI-a</i> N=51	<i>Slaganje s početnom dijagnozom kliničkog AB-a</i> N=31
Osjetljivost	19/51 = 37,3% (95% CI: 24,1-51,9%)	21/31 = 67,7% (95% CI: 51,3-84,2%)
Specifičnost	<i>Primjenom slučajeva koji nisu MCI (normalna kognitivna funkcija i klinički AB)</i> 69/100 = 69,0% (95% CI: 59,9-78,1%)	<i>Primjenom slučajeva koji nisu AB (normalna kognitivna funkcija i MCI)</i> 91/120 = 75,8% (95% CI: 68,2-83,5%)
Omjer pozitivne vjerojatnosti	1,20 (95% CI: 0,76-1,91)	2,80 (95% CI: 1,88-4,18)

Među bolesnicima kojima je na početku ispitivanja klinički dijagnosticiran MCI u njih 9 (19%) je nakon 36 mjeseci dijagnosticiran klinički AB. Od 17 bolesnika s MCI-jem u kojih je nalaz PET oslikavanja bio pozitivan 36 mjeseci kasnije je klinički vjerojatan AB dijagnosticiran u njih 6 (35%), u usporedbi s

3 takve dijagnoze (10%) od 30 bolesnika s negativnim nalazom PET oslikavanja. Osjetljivost oslikavanja uz Amyvid za utvrđivanje stope konverzije iz MCI-ja u AB u 9 bolesnika iznosila je 66,7% (95% CI: 35-88%) dok je specifičnost u 38 bolesnika u kojih nije došlo do konverzije iznosila 71,0% (95% CI: 55-83%), a omjer pozitivne vjerojatnosti 2,31 (95% CI: 1,2-4,5). Dizajn navedenog ispitivanja ne omogućuje procjenu rizika progresije MCI-ja prema kliničkom AB-u.

Dopunska uporaba kvantitativnih informacija za interpretaciju snimaka

Primjenjivost i pouzdanost uporabe softvera s oznakom CE za kvantifikaciju snimaka kao dopune kliničkoj kvalitativnoj interpretaciji ispitivale su se u dva ispitivanja uz primjenu tri različita komercijalno dostupna kvantitativna softverska paketa. Procjenitelji koji su sudjelovali u ispitivanjima najprije su ocijenili skup od 96 PET snimaka, uključujući 46 snimaka za koje je postojao obdukcijski nalaz kao standard istine, primjenom metode vizualne kvalitativne interpretacije kako bi se dobili polazni parametri, a zatim je zatraženo da ponovno ocijene isti skup snimaka uz pristup kvantitativnim informacijama generanim softverom ili bez pristupa takvim informacijama. Među svim procjeniteljima koji su imali pristup kvantitativnim informacijama, prosječna točnost očitavanja snimaka za koje je postojao obdukcijski nalaz kao standard istine poboljšala se s 90,1% pri početnoj interpretaciji na 93,1% (p-vrijednost < 0,0001), pri čemu nije opaženo smanjenje ni osjetljivosti ni specifičnosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Amyvid u svim podskupinama pedijatrijske populacije jer se lijek ne namjerava primjenjivati u pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Florbetapir (¹⁸F) se raspodjeljuje po cijelom tijelu unutar nekoliko minuta od injekcije, nakon čega se brzo metabolizira.

Nakupljanje u organima

Maksimalno nakupljanje florbetapira (¹⁸F) u mozgu događa se unutar nekoliko minuta od injekcije, a nakon toga slijedi brzi klirens iz mozga tijekom prvih 30 minuta nakon injekcije. Organi u kojima je izloženost najveća su oni putem kojih se lijek izlučuje, prvenstveno žučni mjehur, jetra i crijeva.

U zdravih kontrolnih ispitanika primijećene su relativno niske razine retencije florbetapira (¹⁸F) u korteksu i malome mozgu. Analize po regijama pokazuju nešto veće razine retencije u *nucleus caudatusu*, putamenu i hipokampusu. Najveće nakupljanje primijećeno je u regijama koje uglavnom sačinjava bijela tvar (*pons* i *centrum semiovale*). U ispitanika s Alzheimerovom bolešću primijećeno je značajno veće nakupljanje u kortikalnim regijama i putamenu u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. U ispitanika s Alzheimerovom bolešću, kao i u kontrolnih ispitanika, razina retencije u malom mozgu i hipokampusu je niska, dok *pons* i *centrum semiovale* imaju visoku razinu retencije.

Biofizikalna osnova retencije florbetapira (¹⁸F) u bijeloj tvari živog ljudskog mozga ne može se sa sigurnošću objasniti. Pretpostavlja se da sporiji klirens radiofarmaceutika može pridonijeti retenciji lijeka u bijeloj tvari jer je regionalni cerebralni krvotok u bijeloj tvari više nego upola manji od onoga u korteksu. U nekim je slučajevima primijećeno nakupljanje lijeka i u izvanmoždanim strukturama poput tjemena, žlijezda slinovnica, mišića i kostiju lubanje. Razlozi zbog kojih dolazi do tog nakupljanja nisu poznati, no moguće je da je ono posljedica akumulacije florbetapira (¹⁸F), nekog od njegovih radioaktivnih metabolita ili radioaktivnosti u krvi.

Eliminacija

Lijek se eliminira prvenstveno klirensom kroz jetru i izlučivanjem u žučni mjehur te crijeva. Akumulacija/izlučivanje u manjoj je mjeri primijećeno i u mokraćnom mjehuru. Radioaktivnost je u mokraći prisutna u obliku polarnih metabolita florbetapira (^{18}F).

Poluvijek

Florbetapir (^{18}F) se iz cirkulacije uklanja vrlo brzo nakon intravenske injekcije. Manje od 5% injicirane ^{18}F radioaktivnosti ostaje u krvi 20 minuta nakon primjene, dok je 45 minuta nakon primjene prisutno manje od 2% radioaktivnosti. Rezidualni ^{18}F u cirkulaciji tijekom razdoblja oslikavanja od 30-90 minuta prvenstveno se javlja u obliku polarnih vrsta ^{18}F . Radioaktivni poluvijek ^{18}F iznosi 110 minuta.

Oštećenje bubrežne/jetrene funkcije

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije nije opisana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija i sigurnosna farmakologija u životinja

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije te toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza u kojima je primijenjen florbetapir [neradioaktivan oblik florbetapira (^{18}F)]. Provedeno je ispitivanje akutne doze na štakorima u kojem je utvrđeno da je NOAEL (razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci) najmanje 100 puta veći od najveće doze u ljudi. Potencijalna toksičnost ponovljenih intravenskih injekcija florbetapira primijenjenih tijekom 28 dana ispitana je na štakorima i psima, pri čemu je utvrđeno da je NOAEL najmanje 25 puta veći od najveće doze u ljudi.

U *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test) primijećeno je povećanje broja kolonija revertanata u 2 od 5 sojeva izloženih florbetapiru. U *in vitro* ispitivanju kromosomskih aberacija na kulturama humanih limfocitnih stanica iz periferne krvi florbetapir nije povećao postotak stanica sa strukturnim aberacijama pri trosatnom izlaganju s aktivacijom ili bez nje, međutim, izloženost u trajanju od 22 sata dovela je do povećanja broja strukturnih aberacija pri svim ispitivanim koncentracijama. Potencijalna genotoksičnost florbetapira *in vivo* procijenjena je mikronukleusnim ispitivanjem na štakorima. U tom testu florbetapir nije povećao broj mikronukleusnih polikromatskih eritrocita pri najvećoj mogućoj dozi, 372 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na dan, kada je primjenjivan dvaput na dan tijekom 3 uzastopna dana. Navedena doza je približno 500 puta veća od najveće doze u ljudi, a nije pokazala mutagenost.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ispitala moguća dugoročna kancerogenost florbetapira (^{18}F) te njegov učinak na plodnost i reprodukciju.

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti ni sigurnosne farmakologije florbetapira (^{18}F).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

etanol, bezvodni
natrijev askorbat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Amyvid 800 MBq/ml otopina za injekciju

7,5 sati od ToC-a.

Amyvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju

10 sati od ToC-a.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Radiofarmaceutike treba čuvati u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Amyvid dolazi u bočici od 10 ml ili 15 ml od prozirnog borosilikatnog stakla tipa I s čepom od klorbutil elastomera obloženog FluroTec-om te aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

Amyvid 800 MBq/ml otopina za injekciju

Jedna višedozna bočica od 10 ml sadrži 1 do 10 ml otopine, što odgovara 800 do 8000 MBq na ToC.

Jedna višedozna bočica od 15 ml sadrži 1 do 15 ml otopine, što odgovara 800 do 12 000 MBq na ToC.

Amyvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju

Jedna višedozna bočica od 10 ml sadrži 1 do 10 ml otopine, što odgovara 1900 do 19 000 MBq na ToC.

Jedna višedozna bočica od 15 ml sadrži 1 do 15 ml otopine, što odgovara 1900 do 28 500 MBq na ToC.

Zbog razlika u proizvodnom postupku bočice iz nekih proizvodnih serija lijeka mogu biti isporučene s probušenim gumenim čepom.

Svaka bočica se nalazi u posebnom zaštitnom spremniku odgovarajuće debljine kako bi se vanjsko zračenje svelo na minimum.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće upozorenje

Radiofarmaceutike smiju preuzeti, upotrijebiti i primijeniti samo ovlaštene osobe u za to namijenjenim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, primjena, prijenos i zbrinjavanje podložni su propisima i/ili odgovarajućim dozvolama koje izdaje nadležna službena organizacija.

Radiofarmaceutici se moraju pripremiti na način koji zadovoljava i zahtjeve sigurnosti kod zračenja i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Treba poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza.

Ako je bočica oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti.

Postupci primjene moraju se provesti tako da se rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja osoblja svede na najmanju moguću mjeru. Obavezna je uporaba odgovarajuće zaštitne opreme.

Primjena radiofarmaceutika rizična je za druge osobe (uključujući trudne zdravstvene radnice) jer može doći do vanjskog zračenja ili kontaminacije uslijed prolijevanja mokraće, povraćanja itd. Zbog toga se moraju poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21 rujan 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMETRIJA

Procijenjene doze zračenja koje se apsorbiraju u organe i tkiva prosječnog odraslog bolesnika (70 kg) kod primjene 370 MBq florbetapira (^{18}F) izračunate standardnim metodama za izračunavanje dozimetrije (ICRP, svezak 30) navedene su u sljedećoj tablici. Nema pretpostavki o pražnjenju mokraćnog mjehura.

Organ/tkivo	Apsorbirana doza po primijenjenoj aktivnosti ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
	Prosjek
Nadbubrežna žlijezda	13,6
Mozak	10,0
Dojke	6,2
Stijenka žučnog mjehura	143,0
Stijenka donjeg dijela debelog crijeva	27,8
Tanko crijevo	65,5
Stijenka želuca	11,7
Stijenka gornjeg dijela debelog crijeva	74,4
Stijenka srca	12,7
Bubrezi	13,0
Jetra	64,4
Pluća	8,5
Mišić	8,6
Jajnici	17,6
Gušterača	14,4
Crvena koštana srž	14,3
Osteogene stanice	27,6
Koža	5,9
Slezena	8,9
Testisi	6,8
Timus	7,3
Štitnjača	6,8
Stijenka mokraćnog mjehura	27,1
Maternica	15,6
Cijelo tijelo	11,6
Efektivna doza [$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$]^a	18,6

^a Pretpostavljen faktor kvalitete (Q) vrijednosti 1 za konverziju apsorbirane doze u efektivnu dozu za ^{18}F .

Efektivna doza nakon primjene doze od 370 MBq u odrasle osobe težine 70 kg iznosi približno 7 mSv. Ako se istovremeno provodi CT oslikavanje kao dio PET pretrage, izloženost ionizirajućem zračenju povećat će se u mjeri koja ovisi o postavkama primijenjenima za CT oslikavanje. Kod primjene aktivnosti od 370 MBq uobičajena doza zračenja za ciljni organ (mozak) iznosi 3,7 mGy.

Kod primjene aktivnosti od 370 MBq uobičajene doze zračenja u kritičnim organima su sljedeće: 53 mGy za žučni mjehur, 27,5 mGy za stijenku gornjeg dijela debelog crijeva, 10,3 mGy za stijenku donjeg dijela debelog crijeva, 24,2 mGy za tanko crijevo i 23,8 mGy za jetru.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Način pripreme

Prije uporabe treba pregledati pakiranje i izmjeriti aktivnost uređajem za mjerenje aktivnosti.

Lijek se iz bočice mora izvlačiti u aseptičkim uvjetima. Prije otvaranja bočice čep se mora dezinficirati, a zatim se otopina iz bočice izvlači kroz čep uz pomoć jednodozne štrcaljke opremljene odgovarajućim zaštitnim pokrovom i sterilne igle za jednokratnu uporabu ili pak uz pomoć odobrenog automatiziranog sustava za primjenu. Smiju se koristiti samo polipropilenske/HDPE štrcaljke. Ako je bočica oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti.

Amyvid se razrjeđuje u aseptičkim uvjetima otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u omjeru od najviše 1:5. Razrijeđeni lijek mora se upotrijebiti u roku od 4 sata nakon razrjeđivanja.

Kontrola kvalitete

Otopinu prije uporabe treba vizualno pregledati. Smije se upotrijebiti samo bistra otopina u kojoj nema vidljivih čestica.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka na tržište u svakoj državi članici nositelj odobrenja će s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti konačan edukacijski program.

Nakon razgovora i dogovora s nacionalnim nadležnim tijelima u svakoj državi članici na čijem se tržištu Amyvid nalazi, nositelj odobrenja će osigurati da u vrijeme i nakon stavljanja lijeka u promet svi liječnici za koje se očekuje da će primjenjivati Amyvid prođu obuku kako bi se osigurala točna i pouzdana interpretacija PET snimaka.

Obuka liječnika mora obuhvatiti sljedeće ključne elemente:

- Informacije o patološkom nakupljanju amiloida u Alzheimerovoj bolesti; relevantne podatke o lijeku Amyvid kao obilježivaču β -amiloida na PET snimkama, uključujući odobrenu indicaciju u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka, ograničenja primjene lijeka Amyvid, pogreške pri interpretaciji, podatke o sigurnosti primjene i rezultate kliničkih ispitivanja koji daju informacije o dijagnostičkoj primjeni lijeka Amyvid.
- Pregled kriterija za interpretaciju PET snimaka, uključujući metodu pregleda snimke, kriterije za interpretaciju i snimke na kojima se može pokazati metodologija binarnog očitavanja
- Materijal mora sadržavati primjere slučajeva PET oslikavanja uz primjenu lijeka Amyvid s priloženom ispravnom interpretacijom PET snimke od strane iskusnog procjenitelja, PET snimke dobivene uz primjenu lijeka Amyvid za samostalnu procjenu te postupak samoosposobljavanja koji mora biti ponuđen svakom polazniku obuke. Obuka mora obuhvatiti dovoljan broj slučajeva s jasnim pozitivnim i jasnim negativnim nalazima, kao i slučajeve s dvojbenim nalazima. Slučajevi bi, ako je to moguće, trebali biti histopatološki potvrđeni.
- Obuku moraju provoditi stručne i kvalificirane osobe, bilo da se ona provodi elektroničkim putem ili uživo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA ZAŠTITNOM SPREMNIKU

1. NAZIV LIJEKA

Amyvid 800 MBq/ml otopina za injekciju
florbetapir (^{18}F)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 800 MBq florbetapira (^{18}F) na dan i sat kalibriranja (ToC).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Etanol, bezvodni, natrijev askorbat, natrijev klorid, voda za injekcije.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica
Volumen: {Z} ml
Aktivnost: {Y} MBq u {Z} ml
ToC: {DD/MM/GGGG} {ss:mm} {Vremenska zona}
Broj bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu u venu.
Višedozno pakiranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO



Radioaktivan materijal

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Njemačka

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italija

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Španjolska

PETNET Solutions SAS, 91090 Lisses, Francuska

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {DD/MM/GGGG} {ss:mm} {Vremenska zona}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Amyvid 800 MBq/ml otopina za injekciju
florbetapir (¹⁸F)
Za primjenu u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: ToC + 7,5 h

4. BROJ SERIJE

Broj serije
Broj bočice

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

≤ 12 000 MBq na ToC (vidjeti vanjsko pakiranje)

6. DRUGO



Radioaktivan materijal

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Njemačka

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italija

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Španjolska

PETNET Solutions SAS, 91090 Lisses, Francuska

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA ZAŠTITNOM SPREMNIKU

1. NAZIV LIJEKA

Amyvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju
florbetapir (^{18}F)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 1900 MBq florbetapira (^{18}F) na dan i sat kalibriranja (ToC).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Etanol, bezvodni, natrijev askorbat, natrijev klorid, voda za injekcije.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica
Volumen: {Z} ml
Aktivnost: {Y} MBq u {Z} ml
ToC: {DD/MM/GGGG} {ss:mm} {Vremenska zona}
Broj bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu u venu.
Višedozno pakiranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO



Radioaktivan materijal

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Njemačka

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italija

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Španjolska

PETNET Solutions SAS, 91090 Lisses, Francuska

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {DD/MM/GGGG} {ss:mm} {Vremenska zona}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Amyvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju
florbetapir (¹⁸F)
Za primjenu u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: ToC + 10 h

4. BROJ SERIJE

Broj serije
Broj bočice

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

≤ 28 500 MBq na ToC (vidjeti vanjsko pakiranje)

6. DRUGO



Radioaktivan materijal

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Njemačka

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Italija

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Španjolska

PETNET Solutions SAS, 91090 Lisses, Francuska

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Amyvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju Amyvid 800 MBq/ml otopina za injekciju florbetapir (¹⁸F)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se specijalistu nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti specijalista nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Amyvid i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Amyvid
3. Kako se primjenjuje Amyvid
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Amyvid
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Amyvid i za što se koristi

Ovaj lijek je radiofarmaceutik koji se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Amyvid sadrži djelatnu tvar florbetapir (¹⁸F).

Amyvid se daje odraslim osobama koje imaju tegoba s pamćenjem kako bi liječnici mogli provesti oslikavanje mozga koje se naziva PET oslikavanjem. Amyvid, zajedno s drugim testovima moždane funkcije, može pomoći Vašem liječniku da otkrije zašto imate tegoba s pamćenjem. PET oslikavanje primjenom lijeka Amyvid liječnicima pomaže utvrditi imate li u mozgu β-amiloidne naslage. β-amiloidne naslage su talozi koji se javljaju u mozgu ljudi s Alzheimerovom bolešću, ali mogu biti prisutni i u mozgu ljudi koji boluju od drugih oblika demencije.

O nalazima pretrage trebate razgovarati s liječnikom koji je zatražio oslikavanje.

Primjena lijeka Amyvid podrazumijeva izlaganje malim količinama radioaktivnosti. Vaš liječnik i specijalist nuklearne medicine zaključili su da prednosti ove pretrage u kojoj se primjenjuje radiofarmaceutik nadmašuju rizik od izlaganja zračenju.

2. Što morate znati prije nego primite Amyvid

Amyvid se ne smije primijeniti

- ako ste alergični na florbetapir (¹⁸F) ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se specijalistu nuklearne medicine prije nego primite Amyvid:

- ako imate tegoba s bubrezima
- ako imate tegoba s jetrom
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni
- ako dojite.

Djeca i adolescenti

Amyvid nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Amyvid

Obavijestite liječnika specijalista nuklearne medicine ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove jer oni mogu utjecati na interpretaciju snimaka dobivenih oslikavanjem mozga.

Trudnoća i dojenje

Morate obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine prije nego primite Amyvid ako postoji mogućnost da ste trudni, ako Vam je izostala mjesečnica ili ako dojite. Ako niste sigurni, važno je da razgovarate sa specijalistom nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.

Ako ste trudni

Liječnik specijalist nuklearne medicine dat će Vam ovaj lijek u trudnoći samo ako je očekivana korist veća od rizika.

Ako dojite

Ne smijete dojitijekom 24 sata nakon injekcije, a izdvojeno mlijeko morate baciti. O nastavku dojenja morate se dogovoriti sa specijalistom nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Amyvid ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Amyvid sadrži etanol i natrij

Ovaj lijek sadrži do 790 mg alkohola (etanola) u jednoj dozi od 10 ml, što odgovara 11,3 mg/kg (primijenjenog kod odrasle osobe od 70 kg). Količina alkohola u 10 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 20 ml piva ili 8 ml vina.

Količina alkohola u ovom lijeku neće imati uočljiv učinak.

Ovaj lijek također sadrži do 37 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi. To odgovara 1,85% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se primjenjuje Amyvid

Postoje strogi zakoni o uporabi, rukovanju i odlaganju radiofarmaceutika.

Amyvid se primjenjuje samo u posebno kontroliranim prostorima. Ovaj lijek će primijeniti i njime rukovati samo osobe obučene za njegovu sigurnu primjenu. Te će osobe biti posebno oprezne kako bi lijek primijenile na siguran način i govorit će Vam što u pojedinom trenutku rade.

Doza

Liječnik specijalist nuklearne medicine koji će nadzirati postupak odredit će količinu lijeka Amyvid primjerenu u Vašem slučaju. Bit će to najniža količina lijeka potrebna za dobivanje željenih informacija.

Uobičajena preporučena količina u odraslih je 370 MBq. Megabecquerel (MBq) je jedinica kojom se izražava radioaktivnost.

Primjena lijeka Amyvid i provedba postupka

Amyvid se primjenjuje u obliku injekcije u venu (intravenska injekcija) nakon koje se daje otopina natrijeva klorida kojom se osigurava primjena cjelokupne doze.

Jedna injekcija obično je dovoljna za oslikavanje koje je liječniku potrebno.

Trajanje postupka

Liječnik specijalist nuklearne medicine reći će Vam koliko postupak obično traje. Oslikavanje mozga provodi se približno 30-50 minuta nakon primjene injekcije lijeka Amyvid.

Nakon primjene lijeka Amyvid morate

Izbjegavati blizak kontakt s malom djecom i trudnicama tijekom 24 sata nakon injekcije.

Liječnik specijalist nuklearne medicine reći će Vam morate li poduzeti posebne mjere opreza nakon što primite ovaj lijek. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine.

Ako primite više lijeka Amyvid nego što ste trebali

Predoziranje nije vjerojatno jer ćete primiti samo jednu dozu lijeka Amyvid, i to pod strogim nadzorom liječnika specijalista nuklearne medicine koji će nadgledati postupak. Međutim, u slučaju predoziranja primiti ćete odgovarajuće liječenje. Konkretno, liječnik specijalist nuklearne medicine koji provodi postupak može primijeniti određene metode kojima se povećava učestalost mokrenja i obavljanja nužde kako bi se ubrzalo uklanjanje radioaktivnosti iz tijela.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka Amyvid, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine koji nadgleda postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeća nuspojava lijeka Amyvid je **česta** (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja

Sljedeće nuspojave lijeka Amyvid su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- mučnina,
- izmijenjen osjet okusa,
- navale crvenila,
- svrbež,
- osip, krvarenje ili bol na mjestu primjene injekcije ili osip na nekom drugom mjestu.

Ovaj radiofarmaceutik izlaže bolesnika malim količinama ionizirajućeg zračenja koje se povezuje s minimalnim rizikom od razvoja raka i nasljednih poremećaja (tj. genetskih bolesti). Vidjeti i dio 1.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Amyvid

Vi nećete morati čuvati ovaj lijek. Za čuvanje ovog lijeka u za to namijenjenom prostoru odgovoran je liječnik specijalist. Radiofarmaceutike treba čuvati u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječniku specijalistu.

Amyvid se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na zaštitnom spremniku iza oznake „Rok valjanosti“.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Amyvid sadrži

- Djelatna tvar je florbetapir (^{18}F).
Amyvid 1900 MBq/ml: 1 ml otopine za injekciju sadrži 1900 MBq florbetapira (^{18}F) na dan i sat kalibriranja.
Amyvid 800 MBq/ml: 1 ml otopine za injekciju sadrži 800 MBq florbetapira (^{18}F) na dan i sat kalibriranja.
- Drugi sastojci su etanol, bezvodni, natrijev askorbat, natrijev klorid, voda za injekcije (vidjeti dio 2. „Amyvid sadrži etanol i natrij“).

Kako Amyvid izgleda i sadržaj pakiranja

Amyvid je bistra i bezbojna otopina za injekciju. Dolazi u prozirnoj staklenoj bočici od 10 ml ili 15 ml.

Veličine pakiranja

Amyvid 1900 MBq/ml: Jedna višedozna bočica od 10 ml koja sadrži 1 do 10 ml otopine, što odgovara 1900 do 19 000 MBq na dan i sat kalibriranja.

Jedna višedozna bočica od 15 ml koja sadrži 1 do 15 ml otopine, što odgovara 1900 do 28 500 MBq na dan i sat kalibriranja.

Amyvid 800 MBq/ml: Jedna višedozna bočica od 10 ml koja sadrži 1 do 10 ml otopine, što odgovara 800 do 8000 MBq na dan i sat kalibriranja.

Jedna višedozna bočica od 15 ml koja sadrži 1 do 15 ml otopine, što odgovara 800 do 12 000 MBq na dan i sat kalibriranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Za informacije o proizvođaču pogledajte naljepnicu na bočici i zaštitnom spremniku.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Cjeloviti Sažetak opisa svojstava lijeka za Amyvid priložen je pakiranju lijeka kao zaseban dokument, a cilj mu je zdravstvenim radnicima pružiti dodatne znanstvene i praktične informacije o primjeni i uporabi ovoga radiofarmaceutika.

Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka {Sažetak opisa svojstava lijeka mora se priložiti u kutiji}.