

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 800 MBq flortaucipira [^{18}F] na datum i u vrijeme kalibracije (engl. *time of calibration*, ToC).

Aktivnost po bočici kreće se u rasponu od 800 MBq do 12 000 MBq na ToC u volumenu od 1 ml do 15 ml.

Fluor [^{18}F] se raspada na stabilan kisik [^{18}O] uz poluvijek od približno 110 minuta emitiranjem pozitronskog zračenja energije od 634 keV, nakon kojega slijedi fotonsko anihilacijsko zračenje energije od 511 keV.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži do 79 mg etanola i 3,2 mg natrija.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 1900 MBq flortaucipira [^{18}F] na datum i u vrijeme kalibracije (ToC).

Aktivnost po bočici kreće se u rasponu od 1900 MBq do 28 500 MBq na ToC u volumenu od 1 ml do 15 ml.

Fluor [^{18}F] se raspada na stabilan kisik [^{18}O] uz poluvijek od približno 110 minuta emitiranjem pozitronskog zračenja energije od 634 keV, nakon kojega slijedi fotonsko anihilacijsko zračenje energije od 511 keV.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži do 79 mg etanola i 3,4 mg natrija.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).
Bistra, bezbojna otopina.

Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju

Otopina ima pH od 4,5 do 8,0 i osmolalnost od približno 2356 mOsm/kg.

Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju

Otopina ima pH od 6,0 do 8,0 i osmolalnost od približno 2373 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj se lijek koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Flortaucipir [¹⁸F] je radiofarmaceutik indiciran za oslikavanje mozga pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) radi procjene distribucije neurofibrilarnih snopića (engl. *neurofibrillary tangles*, NFT) sačinjenih od nakupina tau proteina u neokorteksu odraslih bolesnika s oštećenjem kognitivne funkcije u kojih se pretraga provodi radi utvrđivanja Alzheimerove bolesti. Flortaucipir [¹⁸F] se koristi kao dopuna kliničkim i drugim dijagnostičkim pretragama.

Za ograničenja primjene vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

PET oslikavanje flortaucipiom [¹⁸F] trebaju zatražiti liječnici s iskustvom u kliničkom liječenju neurodegenerativnih poremećaja.

Snimke dobivene uz primjenu Tauvida smiju interpretirati samo osobe obučene za interpretaciju PET snimaka dobivenih primjenom flortaucipira [¹⁸F] (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena jednokratna intravenska doza flortaucipira [¹⁸F] iznosi 370 MBq u volumenu od ≤ 10 ml za odraslu osobu tjelesne težine 70 kg.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu s obzirom na dob.

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

Flortaucipir [¹⁸F] se nije ispitivao u bolesnika s aktivnom klinički značajnom bubrežnom ili jetrenom bolešću. Budući da je u bolesnika s bubrežnom ili jetrenom bolešću moguća povećana izloženost zračenju, potrebno je pažljivo razmotriti koliku aktivnost primijeniti (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene flortaucipira [¹⁸F] u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju PET oslikavanja mozga radi ocjene distribucije NFT-ova sačinjenih od nakupina tau proteina u neokorteksu, a u svrhu utvrđivanja Alzheimerove bolesti.

Način primjene

Flortaucipir [¹⁸F] smije zaprimiti, čuvati, razrjeđivati i primjenjivati samo ovlašteno osoblje koje ima odgovarajuću obuku i iskustvo. Flortaucipir [¹⁸F] se smije koristiti isključivo u odgovarajućem prostoru odjela nuklearne medicine.

Flortaucipir [¹⁸F] je namijenjen za intravensku primjenu.

Flortaucipir [¹⁸F] dolazi u višedoznoj bočici.

Doza se primjenjuje intravenskom bolus injekcijom, nakon čega slijedi ispiranje s približno 10 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %), čime se osigurava primjena cjelokupne doze lijeka.

Za upute o razrjeđivanje radiofarmaceutika prije primjene vidjeti dio 12. Za pripremu bolesnika vidjeti dio 4.4.

Dobivanje snimke

PET oslikavanje u trajanju od 20 minuta treba započeti približno 80 minuta nakon intravenske injekcije flortaucipira [^{18}F]. 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 treba uključivati korekciju zbog atenuacije. Za anatomsku lokalizaciju preporučuje se u PET snimku integrirati nedavnu snimku dobivenu računalnom tomografijom (engl. *computed tomography*, CT) ili magnetskom rezonancijom (MR) kako bi se dobila kombinirana PET-CT ili PET-MR snimka.

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

Opravdanost koristi/rizika za pojedinog bolesnika

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

Ograničenja primjene

Pozitivan nalaz oslikavanja flortaucipiom [^{18}F] sam po sebi ne može postaviti niti isključiti dijagnozu Alzheimerove bolesti i treba ga koristiti i interpretirati samo u kombinaciji s kliničkim i drugim dijagnostičkim pretragama (vidjeti dio 4.1). Opažena varijabilna specifičnost (dio 5.1) ukazuje na to da su mogući lažno pozitivni nalazi. Negativan nalaz oslikavanja flortaucipiom [^{18}F] ne isključuje dijagnozu Alzheimerove bolesti ni prisutnost ranijih patoloških NFT-ova, primjerice NFT-ova stadija B2.

Uspješnost flortaucipira [^{18}F] u otkrivanju patologije tau proteina ocjenjivala se u bolesnika u terminalnom stadiju bolesti, od kojih je većina imala demenciju uzrokovanu Alzheimerovom bolešću i patološke NFT-ove stadija B3 (vidjeti dio 5.1). Uspješnost flortaucipira [^{18}F] u otkrivanju patologije tau proteina mogla bi biti manja u bolesnika u ranijim patološkim stadijima bolesti.

Dostupni podaci ukazuju na to da flortaucipir [^{18}F] ne pruža relevantne informacije u bolesnika negativnih na amiloidne nakupine, pa se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

Nije ustanovljena djelotvornost flortaucipira [^{18}F] za predviđanje ili praćenje progresije bolesti ili terapijskih učinaka (vidjeti dio 5.1).

Flortaucipir [^{18}F] se veže za neurofibrilarne snopice karakteristične za Alzheimerovu bolest. Sigurnost i učinkovitost flortaucipira [^{18}F] za procjenu distribucije tau proteina kao posljedice kronične traumatske encefalopatije (engl. *chronic traumatic encephalopathy*, CTE), tipova demencije koji nisu uzrokovani Alzheimerovom bolešću ili neurodegenerativnih poremećaja nisu ustanovljene.

Priprema bolesnika

Bolesnik treba biti dobro hidriran prije početka pretrage te ga treba poticati na mokrenje što je češće moguće u prvih nekoliko sati nakon pretrage kako bi se smanjilo zračenje.

Nakon postupka

Treba ograničiti blizak kontakt s dojenčadi i trudnicama tijekom prva 4 sata nakon injekcije.

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

Flortaucipir [^{18}F] se izlučuje putem hepatobilijarnog i bubrežnog sustava. U tih bolesnika treba pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika jer postoji mogućnost povećane izloženosti zračenju (vidjeti dio 4.2).

Interpretacija snimaka dobivenih primjenom flortaucipira [^{18}F]

Snimke dobivene primjenom Tauvida smiju interpretirati samo osobe obučene za interpretaciju PET snimaka dobivenih primjenom flortaucipira [^{18}F].

Svrha očitavanja snimaka jest utvrditi i locirati područja u neokorteksu u kojima je aktivnost flortaucipira [^{18}F] veća od pozadinske aktivnosti (pozadinska se aktivnost definira kao aktivnost do 1,65 puta veća od prosjeka izmjerene u malom mozgu). Za optimalan prikaz treba odabrati skalu boja s brzim izmjenom dviju različitih boja i prilagoditi je tako da ta izmjena nastupi pri graničnoj vrijednosti od 1,65 puta. Potrebno je pregledati posterolateralni dio temporalnog (PLT) režnja te okcipitalni, parijetalni i frontalni režanj u obje moždane polutke. Interpretaciji snimke pridonosi neokortikalna aktivnost u bilo kojoj od dvije polutke. Aktivnost može biti primjetna u bijeloj tvari, supkortikalnim regijama ili regijama izvan mozga (npr. moždanim ovojnicama, kostima), ali ona ne pridonosi interpretaciji snimke. Za lakše određivanje PLT regije može se razmotriti dodatna podjela temporalnog režnja na četiri kvadranta kako je opisano u nastavku. Aktivnost može biti primjetna i u anteriornom te medijalnom dijelu temporalnog režnja, no ona se ne smatra specifičnom za Alzheimerovu bolest pa ne pridonosi interpretaciji obrasca aktivnosti flortaucipira [^{18}F] tipičnog za Alzheimerovu bolest na snimci.

Prikaz i orijentacija snimke

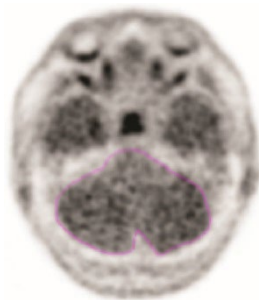
Snimke treba prikazati u transverzalnoj, sagitalnoj i koronalnoj ravnini. Potrebno je prilagoditi orijentaciju snimaka tako da se ukloni nagib glave u transverzalnoj i koronalnoj ravnini. Za poravnanje donjeg pola frontalnog režnja i donjeg pola okcipitalnog režnja u vodoravnoj ravnini treba upotrijebiti sagitalni presjek neposredno uz medijalnu liniju.

Odabir i prilagodba skale boja

Za stvaranje vizualnog praga za pozitivan nalaz potrebno je učiniti sljedeće:

- Is crtati regiju od interesa oko malog mozga u transverzalnoj ravnini.
- Odabrati ravninu koja će prolaziti kroz mali mozak na maksimalnoj presječnoj površini malog mozga.
- Zabilježiti srednju vrijednost aktivnosti ili srednju vrijednost broja registriranih događaja u malom mozgu (engl. *mean cerebellar counts*, MCC). Regiju od interesa treba iscrtati na snimci u sivim tonovima koja prikazuje transverzalnu ravninu, kako je prikazano na Slici 1.

Slika 1: Primjer regije od interesa u malom mozgu



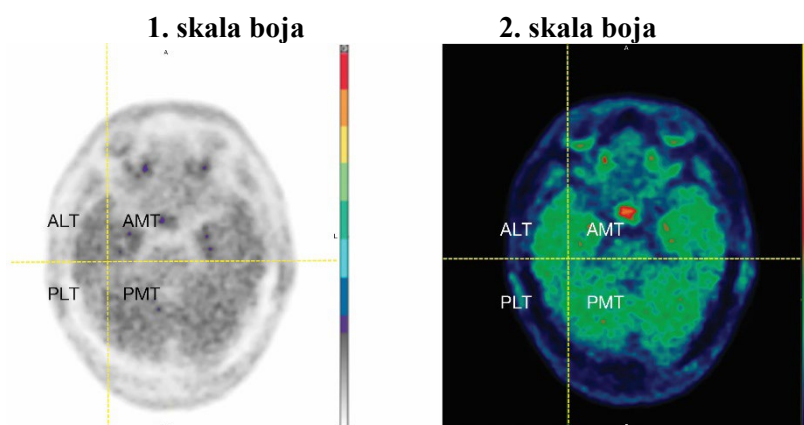
- Odabrati skalu boja za prikaz snimke koja ima brzu izmjenu dviju različitih boja u općem rasponu od 25 % – 60 % maksimalnog intenziteta.
- Postaviti gornju kontrastnu vrijednost (engl. *upper contrast value*, UCV) skale boja. Za postavljanje vizualnog praga od $1,65 \times \text{MCC}$ radi usklađivanja s brzom izmjenom boja koristi se sljedeća formula:

$$\text{UCV} = (\text{MCC} \times 1,65) \times (100 \% / \% \text{ razine izmjene boja})$$

Priprema za interpretaciju snimke

- Prije interpretacije snimke potrebno je pregledati mozak da se utvrdi anatomija režnjeva. Pri interpretaciji snimaka prvo se ocjenjuju temporalni režnjevi, a zatim okcipitalni, parijetalni i frontalni režanj u obje polutke.
- Temporalne režnjeve potrebno je radi ocjene podijeliti na četiri kvadranta smještanjem vodoravnog pravca neposredno iza jezgara moždanog debla, a zatim se spustiti snimkom i smjestiti okomiti pravac kroz najširi dio pola temporalnog režnja, čime se dobivaju anterolateralni temporalni (ALT), anteromedijalni temporalni (AMT), posterolateralni temporalni (PLT) i posteromedijalni temporalni (PMT) kvadrant. Primjer je prikazan na Slici 2 (lijeva i desna slika prikazuju istu snimku u dvije različite skale boja).

Slika 2: Kvadranti temporalnog režnja



Moguće pogreške pri interpretaciji snimaka

Moguće su pogreške pri interpretaciji snimaka dobivenih primjenom flortaucipira [^{18}F]. PET snimke dobivene primjenom flortaucipira [^{18}F] treba interpretirati na temelju obrasca i gustoće radioaktivnog signala unutar neokortikalne sive tvari (ne unutar bijele tvari niti u regijama izvan mozga). Pri interpretaciji snimke treba uzeti u obzir samo nakupljanje lijeka u neokortikalnoj sivoj tvari.

Vezivanje izvan ciljane regije može biti primjetno u koroidnom spletu, prugastom tijelu i jezgrama moždanog debla. Mala međusobno razdvojena žarišta nakupljanja lijeka mogu dovesti do interpretacije nalaza kao lažno pozitivnog. Snimke koje u bilo kojoj regiji prikazuju izolirana ili

međusobno razdvojena mala žarišta treba interpretirati uz oprez. Neke je snimke teško interpretirati zbog šuma na snimkama ili artefakata koji nastaju zbog bolesnikova pomicanja. Ako nije moguće sa sigurnošću utvrditi mjesto nakupljanja u neokorteksu, za lakšu lokalizaciju nakupljanja ili korekciju zbog atenuacije treba upotrijebiti integrirane anatomske snimke.

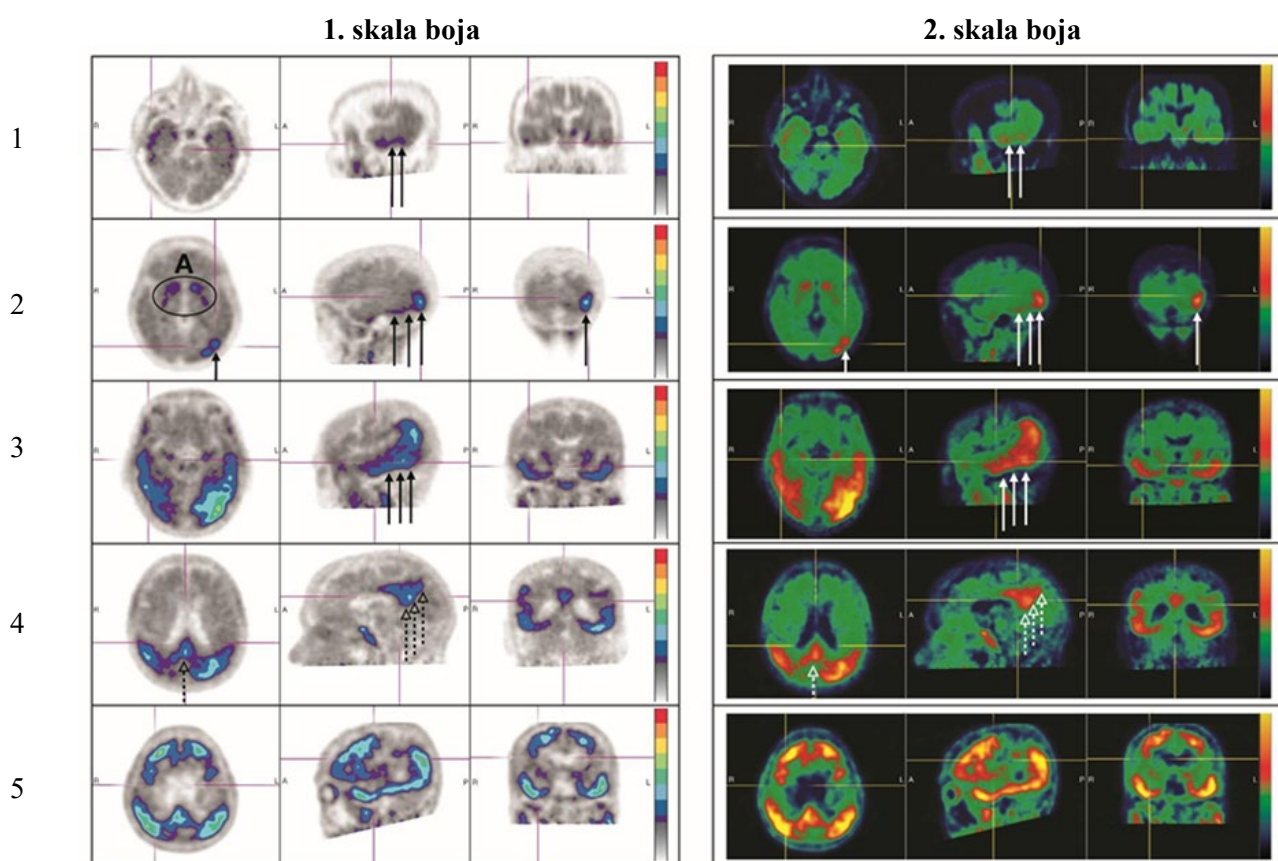
Pozitivni obrasci aktivnosti flortaucipira [^{18}F] koji podupiru dijagnozu Alzheimerove bolesti

Snimke koje prikazuju pojačanu neokortikalnu aktivnost u posterolateralnom dijelu temporalnog režnja (PLT regija), okcipitalnom ili parijetalnom režnju/*precuneusu*, neovisno o aktivnosti u frontalnom režnju, ukazuju na prisutnost NFT-ova sačinjenih od tau proteina stadija B3 (ocjena patologije tau proteina, dio 5.1). PET snimka dobivena primjenom flortaucipira [^{18}F] koja ukazuje na prisutnost NFT-ova stadija B3 potvrđuje dijagnozu Alzheimerove bolesti u kombinaciji s kliničkim i drugim dijagnostičkim pretragama. Prepoznavanju obrasca može pridonijeti neokortikalna aktivnost u bilo kojoj polutki.

Obrasci aktivnosti flortaucipira [^{18}F] koji potvrđuju Alzheimerovu bolest dijele se u dvije kategorije:

- Obrazac umjerene aktivnosti flortaucipira [^{18}F] koji potvrđuje Alzheimerovu bolest (Slika 3, 1. i 2. red): pojačana neokortikalna aktivnost u PLT regiji ili okcipitalnom režnju.
- Obrazac uznapredovale aktivnosti flortaucipira [^{18}F] koji potvrđuje Alzheimerovu bolest (Slika 3, 3., 4. i 5. red): pojačana neokortikalna aktivnost u parijetalnom režnju/*precuneusu* ili pojačana aktivnost u frontalnom režnju praćena porastom aktivnosti u PLT regiji, parijetalnom režnju ili okcipitalnom režnju.

Slika 3. Primjeri snimaka koji ukazuju na dijagnozu Alzheimerove bolesti



A: Vezivanje izvan ciljnog mjesta u prugastom tijelu.

1. red: Primjer bolesnika s pojačanim nakupljanjem u PLT regiji (pune strelice).

2. red: Primjer bolesnika s pojačanim nakupljanjem u PLT regiji i okcipitalnom režnju (pune strelice).

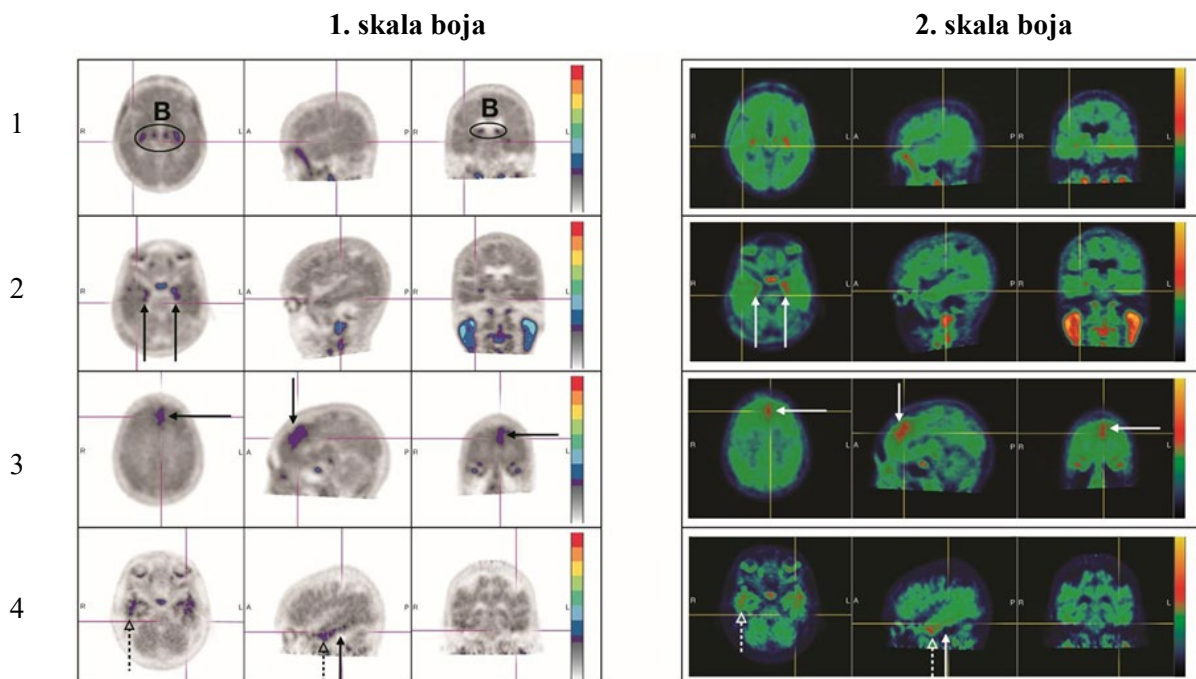
3. i 4. red: Primjer bolesnika s pojačanom neokortikalnom aktivnošću u PLT regiji i okcipitalnom režnju (pune strelice) te *precuneusu* (isprekidane strelice) (3. red: razina temporalnih režnjeva; 4. red: razina parijetalnog režnja/*precuneusa*).

5. red: Primjer bolesnika s pojačanom neokortikalnom aktivnošću u medijalnom prefrontalnom korteksu/cingularnom korteksu, lateralnom prefrontalnom korteksu, PLT regiji, parijetalnom režnju, okcipitalnom režnju i *precuneusu*.

Negativan obrazac aktivnosti flortaucipira [^{18}F]

Snimke koje ne prikazuju pojačanu neokortikalnu aktivnost ili one koje prikazuju izolirana žarišta pojačane neokortikalne aktivnosti u medijalnom dijelu temporalnog režnja, anterolateralnom dijelu temporalnog režnja i/ili frontalnom režnju predstavljaju negativne obrasce aktivnosti flortaucipira [^{18}F] (Slika 4).

Slika 4. Primjeri snimaka koje ukazuju na negativan nalaz



B: Vezivanje izvan ciljnog mjesta u koroidnom spletu ili jezgrama moždanog debla.

1. red: Primjer bolesnika bez pojačane neokortikalne aktivnosti (intenzitet aktivnosti sličan je onoj u referentnoj regiji malog mozga).
2. red: Primjer bolesnika s pojačanom aktivnošću izoliranom na medijalni dio temporalnog režnja (pune strelice).
3. red: Primjer bolesnika s pojačanom neokortikalnom aktivnošću izoliranom na frontalni režanj (pune strelice).
4. red: Primjer bolesnika s malim, izoliranim i međusobno razdvojenim žarištima varijabilnog nakupljanja u PLT regiji (pune strelice); pojačana aktivnost u ALT regiji (isprekidane strelice). Ovaj obrazac može biti primjetan i u okcipitalnom ili parijetalnom režnju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju sadrži do 32 mg natrija po dozi, što odgovara manje od 2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju sadrži do 34 mg natrija po dozi, što odgovara manje od 2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Etanol

Ovaj lijek sadrži 790 mg alkohola (etanol) u dozi od 10 ml, što odgovara 11,3 mg/kg (primjena u odrasle osobe tjelesne težine 70 kg). Količina alkohola u 10 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 20 ml piva ili 8 ml vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Za mjere opreza koje se odnose na opasnost za okoliš vidjeti dio 6.6.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena *in vivo* ispitivanja interakcija.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da klinički značajne promjene u farmakokinetici flortaucipira [^{18}F] zbog interakcija s enzimima citokroma ili prijenosnikom P-glikoproteina nisu vjerojatne. Slično tome, ne očekuje se da će flortaucipir [^{18}F] utjecati na farmakokinetiku drugih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ako se radiofarmaceutik namjerava primijeniti ženi reproduktivne dobi, važno je utvrditi je li ona 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 druge metode u kojima se ne primjenjuje ionizirajuće zračenje (ako su dostupne).

Ako ne koriste učinkovitu kontracepciju, ženama reproduktivne dobi preporučuje se suzdržavanje od spolnih odnosa tijekom 24 sata (> 10 poluvjekova radioaktivnog raspada izotopa ^{18}F) nakon primjene flortaucipira [^{18}F].

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni flortaucipira [^{18}F] u trudnica. Nisu provedena ispitivanja učinaka flortaucipira [^{18}F] na reprodukciju u životinja.

Radionuklidne pretrage u trudnica podrazumijevaju dozu zračenja i za plod. Svaki radiofarmaceutik, uključujući flortaucipir [^{18}F], može naškoditi plodu. Ne preporučuje se primjena flortaucipira [^{18}F] u trudnica. Stoga tijekom trudnoće treba provoditi samo neophodne pretrage kod kojih vjerojatna korist značajno nadmašuje rizik za majku i plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li flortaucipir [^{18}F] u majčino mlijeko. Prije primjene radiofarmaceutika dojiljama 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 treba prekinuti na 24 sata, a izdojeno mlijeko baciti.

Treba ograničiti blizak kontakt s dojenčadi, djecom i trudnicama tijekom prva 4 sata nakon injekcije.

Plodnost

Nije poznato utječe li flortaucipir [^{18}F] na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave flortaucipira [^{18}F] su glavobolja (0,9 %), bol na mjestu injiciranja (0,6 %) i povišen krvni tlak (0,5 %).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil flortaucipira [^{18}F] temelji se na 4652 ispitanika koja su primila jednu ili više injekcija u kliničkim ispitivanjima. Nuspojave u nastavku navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i u padajućem nizu prema učestalosti, koja se definira kako slijedi: 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 ($< 1/10\,000$).

Tablica 1. Nuspojave opažene uz flortaucipir [^{18}F]

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost i nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	manje često: glavobolja manje često: disgeuzija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često: bol na mjestu injiciranja
Pretrage	manje često: povišen krvni tlak ^a

^aUključuje hipertenziju, povišen sistolički krvni tlak i hipertenziju koja zahtijeva hitnu intervenciju

Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s nastankom raka i mogućim razvojem nasljednih oštećenja. Budući da kod primjene maksimalne preporučene aktivnosti od 370 MBq efektivna doza iznosi 9,6 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 flortaucipira [^{18}F] u jednoj bočici, ne očekuje se da bi predoziranje moglo imati farmakoloških učinaka. U slučaju primjene prevelike doze zračenja, dozu koju je bolesnik apsorbirao treba, kad je to moguće, smanjiti ubrzavanjem 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: V09AX07

Mehanizam djelovanja

Flortaucipir [^{18}F] se veže za nakupine tau proteina. U mozgu osoba s Alzheimerovom bolešću tau proteini tvore uparene spiralne niti (engl. *paired helical filament*, PHF) i nakupljaju se u neurofibrilarne snopice (NFT), koji su neizostavni za neuropatološku dijagnozu Alzheimerove bolesti. Flortaucipir [^{18}F] se *in vitro* veže za uparene spiralne niti tau proteina pročišćene iz homogenata mozga donora s Alzheimerovom bolešću. Za nakupine tau proteina kod drugih tauopatija osim Alzheimerove bolesti opaženi su slabo vezanje i loša kolokalizacija. Flortaucipir [^{18}F] se *in vivo* diferencijalno zadržava u neokortikalnim područjima koja sadrže nakupine tau proteina. Flortaucipir [^{18}F] se ne veže ciljano za amiloid.

Farmakodinamički učinci

Čini se da pri kemijskim koncentracijama koje se koriste za dijagnostičke pretrage, flortaucipir [¹⁸F] ne pokazuje nikakvu farmakološku aktivnost.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost oslikavanja flortaucipiom [¹⁸F] ocjenjivale su se u pivotalnom ispitivanju korelacije neuropatoloških nalaza u bolesnika s Alzheimerovom bolešću (Ispitivanje 1) i dodatnom ispitivanju procjeniteljeve interpretacije nalaza (Ispitivanje 2), a podupire ih i objavljena znanstvena literatura.

U Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2 se dijagnostička uspješnost oslikavanja flortaucipiom [¹⁸F] u procjeni distribucije NFT-ova sačinjenih od nakupina tau proteina uspoređivala s *post-mortem* pregledom. U svakom je ispitivanju 5 neovisnih procjenitelja, koji su bili zaslijepljeni za kliničke informacije, interpretiralo snimke dobivene primjenom flortaucipira [¹⁸F] kao pozitivne ili negativne. Neovisni patolozi, koji su bili zaslijepljeni za kliničke informacije i nalaze oslikavanja, kasnije su proveli *post-mortem* pregled mozgova. Patolozi su zabilježili rezultate za NFT-ove prema Braakovoj klasifikaciji od B0 do B3 (Tablica 2).

Tablica 2. Ocjena patologije tau proteina

Ocjena patologije tau proteina	Distribucija NFT-ova sačinjenih od tau proteina u mozgu
B0	Nema NFT-ova
B1	NFT-ovi ograničeni na transentorinalnu moždanu regiju
B2	B1 + NFT-ovi ograničeni na limbičke moždane regije
B3	B2 + NFT-ovi u cijelom neokorteksu

U Ispitivanju 1, procjeniteljeva interpretacija *pre-mortem* snimki mozga dobivenih primjenom flortaucipira [¹⁸F] u 64 bolesnika u terminalnom stadiju bolesti uspoređena je s nalazima *post-mortem* pregleda mozga. Od ta 64 bolesnika, srednja vrijednost dobi iznosila je 83 godine (raspon: 55 – 100); 34 bolesnika bile su žene, 49 ih je imalo demenciju, 1 bolesnik imao je blago oštećenje kognitivne funkcije, a njih 14 nije imalo oštećenje kognitivne funkcije prema kliničkoj ocjeni provedenoj u vrijeme oslikavanja flortaucipiom [¹⁸F]. Nije postavljena formalna neurološka dijagnoza.

U ispitivanju se ocjenjivala uspješnost snimki obrasca aktivnosti flortaucipira [¹⁸F] u razlikovanju patologije tau proteina stadija B3 (stvarno pozitivan nalaz) od patologije stadija B0 – B2 (stvarno negativan nalaz).

Ispitivanje 2 bilo je ispitivanje procjeniteljeve interpretacije nalaza, u kojem se ocjenjivala dijagnostička uspješnost oslikavanja flortaucipiom [¹⁸F] u 82 bolesnika u terminalnom stadiju bolesti (ista 64 bolesnika iz Ispitivanja 1 plus 18 dodatnih bolesnika u terminalnom stadiju bolesti). Osjetljivost i specifičnost ispitivale su se na snimkama bolesnika u terminalnom stadiju bolesti služeći se istim neuropatološkim referentnim nalazima zabilježenima u Ispitivanju 1.

U Tablici 3 prikazana je dijagnostička uspješnost obrasca aktivnosti flortaucipira [¹⁸F] u potvrđivanju prisutnosti NFT-ova povezanih s Alzheimerovom bolešću u oba ispitivanja.

Tablica 3: Dijagnostička uspješnost snimaka dobivenih primjenom flortaucipira [¹⁸F] među obduciranim bolesnicima – Ispitivanja 1 i 2

Referentni standard	Ispitivanje (N)	Osjetljivost (%) (medijan i raspon)	Specifičnost (%) (medijan i raspon)
NFT stadija B3 (Primarna analiza 1)	Ispitivanje 1 (64)	92 (92 – 100)	76 (52 – 92)
	Ispitivanje 2 (82)	89 (87 – 94)	77 (63 – 91)

U Ispitivanju 1 je za sve vizualno interpretirane slučajeve (neovisno o tome je li ili nije provedena obdukcija; n = 105) Fleiss kappa vrijednost za podudarnost interpretacija svih 5 procjenitelja iznosila 0,80 (95 % interval pouzdanosti: 0,74 – 0,86). U Ispitivanju 2 je Fleiss kappa vrijednost za sve interpretirane slučajeve, uključujući snimke obduciranih ispitanika iz Ispitivanja 1 i snimke ispitanika s klinički definiranim blagim oštećenjem kognitivne funkcije i Alzheimerovom bolešću (n = 241), iznosila 0,87 (95 % interval pouzdanosti: 0,83 – 0,91).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tauvid u svim podskupinama pedijatrijske populacije jer se bolest ili stanje za koji je ovaj specifičan lijek namijenjen javlja samo u odraslih osoba (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Flortaucipir [¹⁸F] se brzo distribuira cijelim tijelom i brzo metabolizira. Manje od 10 % injicirane (¹⁸F) radioaktivnosti ostaje u krvi 5 minuta nakon primjene, dok je 10 minuta nakon primjene prisutno manje od 5 % radioaktivnosti.

Nakupljanje u organima

Maksimalno nakupljanje radioaktivnosti u mozgu događa se unutar nekoliko minuta od injekcije, zatim slijedi postupan klirens iz specifičnih regija mozga i naposljetku se doseže pseudoravnotežno stanje približno 80 minuta nakon injekcije.

U zdravih kontrolnih ispitanika primijećene su relativno niske razine zadržavanja flortaucipira [¹⁸F] u korteksu i malom mozgu. U osoba s Alzheimerovom bolešću i blagim oštećenjem kognitivne funkcije pozitivnih na amiloidne nakupine bilježi se značajno veće nakupljanje u kortikalnim regijama nego u kontrolnih ispitanika s normalnom kognitivnom funkcijom. U osoba s Alzheimerovom bolešću i blagim oštećenjem kognitivne funkcije, baš kao i u kontrolnih ispitanika, bilježi se niska razina zadržavanja u malom mozgu. U starijih kontrolnih ispitanika negativnih na amiloidne nakupine opažena je visoka razina zadržavanja u koroidnom spletu, prugastom tijelu i jezgrama moždanog debla, a pretpostavlja se da se u tim regijama radi o vezivanju izvan ciljnog mjesta.

Eliminacija

Rezidualni flortaucipir [¹⁸F] u cirkulaciji tijekom razdoblja oslikavanja od 80 do 100 minuta nakon primjene čini približno 28 % – 34 % ishodišnog spoja, dok ostatak čine metaboliti. Klirens se prvenstveno odvija izlučivanjem putem hepatobilijarnog i bubrežnog sustava.

Poluvijek

Flortaucipir [¹⁸F] se nakon intravenske injekcije vrlo brzo eliminira iz cirkulacije. Radioaktivnost u plazmi (uključujući ishodišni flortaucipir [¹⁸F] i sve njegove metabolite) 5 minuta nakon primjene doze

manja je od 10 % teoretske maksimalne koncentracije. Radioaktivni poluvijek flortaucipira [^{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

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, mutagenosti ili genotoksičnosti.

In vitro, flortaucipir [^{18}F] blokirao je hERG kanal, ali s IC_{50} približno 340 puta iznad maksimalnih teoretskih vršnih koncentracija u ljudskoj plazmi. Flortaucipir [^{18}F] nije uzrokovao produljenje QTc intervala u pasa.

U *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test) primijećeno je povećanje broja kolonija revertanata u 4 od 5 sojeva izloženih flortaucipiru [^{18}F]. U *in vitro* ispitivanju kromosomskih aberacija na stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) flortaucipir [^{18}F] je povećao postotak stanica sa strukturnim aberacijama pri trosatnom izlaganju, neovisno o aktivaciji. Izloženost u trajanju od 20 sati bez aktivacije dovela je do povećanja broja strukturnih aberacija pri svim ispitivanim koncentracijama.

Potencijalna genotoksičnost flortaucipira *in vivo* ocijenjena je mikronukleusnim ispitivanjem na štakorima. U tom testu flortaucipir [^{18}F] nije povećao broj mikronukleusnih polikromatskih eritrocita pri najvećoj mogućoj razini doze (1600 $\mu\text{g/kg}$ na dan) kad se primjenjivao tijekom 2 uzastopna dana.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ispitala potencijalna kancerogenost flortaucipira [^{18}F] ili njegovi učinci na plodnost i reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju

etanol, bezvodni
natrijev klorid
voda za injekcije

Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju

dinatrijev fosfat (za podešavanje pH)
kloridna kiselina, razrijeđena
etanol, bezvodni
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim s otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).

6.3 Rok valjanosti

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine u primjeni dokazana je tijekom 7,5 sati (Tauvid 800 MBq/ml) odnosno 10 sati (Tauvid 1900 MBq/ml) na temperaturi od 25 °C. Lijek razrijeđen u skladu s uputama za pripremu navedenima u dijelu 12. mora se primijeniti unutar 3 sata od razrjeđivanja, a prije isteka roka valjanosti radiofarmaceutika, što god nastupi prije.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah, osim ako metoda otvaranja ili razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se lijek ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

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

Tauvid dolazi u bočici od 15 ml od prozirnog borosilikatnog stakla tipa I s klorobutilnim ili fluoropolimerom obloženim elastomernim čepom i aluminijskim zatvaračem.

Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju

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

Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju

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

Zbog razlike u proizvodnim postupcima, bočice iz nekih proizvodnih serija lijeka mogu biti isporučene s probušenim gumenim čepom.

Svaka bočica nalazi se u posebno zaštićenom 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

Općenito upozorenje

Radiofarmaceutike trebaju preuzeti, čuvati, razrijediti i primijeniti samo ovlaštene osobe u za to namijenjenim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, primjena, prijenos i zbrinjavanje podliježu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnog službenog tijela.

Radiofarmaceutike treba pripremiti na način koji zadovoljava i zahtjeve zaštite od zračenja i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Treba poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Ako se u bilo kojem trenutku tijekom pripreme ovog radiofarmaceutika bočica ošteti, ne smije se upotrijebiti.

Postupci primjene moraju se provesti tako da se rizik od kontaminacije radiofarmaceutika 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. Stoga se moraju poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1799/001
EU/1/24/1799/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMETRIJA

Primjena flortaucipira^[18F] zahtijeva izlaganje bolesnika zračenju. U nastavku se navode doze zračenja koje se apsorbiraju u pojedini organ i efektivne doze, utvrđene na temelju biodistribucije flortaucipira^[18F] u ljudskom tijelu. Izračuni apsorbirane doze zračenja za referentne odrasle muškarce i žene uzimaju u obzir težinske faktore (zračenje i tkivo) u skladu s preporukama navedenima u ICRP Publikaciji 103. Zbog razlike u strukturama gastrointestinalnog trakta vremenski integrirana aktivnost u gastrointestinalnim strukturama utvrđena je na temelju modela gastrointestinalnog trakta iz ICRP Publikacije 100, koristeći računalni program OLINDA. Krivulje vremenski integrirane aktivnosti za sve druge ishodišne organe ostale su nepromijenjene. Efektivna doza za referentnu osobu izračunata je na temelju ekvivalentnih doza za referentnu osobu primjenom jednadžbe B.3.9.

Tablica 4. Procijenjena apsorbirana doza zračenja nakon primjene flortaucipira^[18F]

Ciljni organ	mGy/MBq	
	Referentna vrijednost za odrasle muškarce	Referentna vrijednost za odrasle žene
Nadbubrežne žlijezde	0,02362	0,0242
Mozak	0,00828	0,00946
Dojke	--	0,00890
Jednjak	0,01344	0,01631
Oči	0,0057	0,00702
Stijenka žučnog mjehura	0,04668	0,04749
Lijevi kolon	0,05478	0,04606
Tanko crijevo	0,10391	0,12426
Stijenka želuca	0,01388	0,01669
Desni kolon	0,13027	0,12983
Rektum	0,01963	0,01831

Ciljni organ	mGy/MBq	
	Referentna vrijednost za odrasle muškarce	Referentna vrijednost za odrasle žene
Stijenka srca	0,03124	0,03731
Bubrezi	0,04102	0,04726
Jetra	0,06203	0,07666
Pluća	0,03047	0,03728
Jajnici	--	0,01617
Gušterača	0,02217	0,02616
Prostata	0,01208	--
Žlijezde slinovnice	0,00671	0,00767
Crvena koštana srž	0,00950	0,01186
Osteogene stanice	0,00846	0,00967
Slezena	0,01148	0,01494
Testisi	0,00654	--
Timus	0,01093	0,01393
Štitnjača	0,00855	0,00968
Stijenka mokraćnog mjehura	0,03757	0,04341
Maternica	--	0,01867
Cijelo tijelo	0,01079	0,01506
Efektivna doza 0,02598 mSv/MBq		

Dakle, efektivna doza nakon primjene (maksimalne preporučene) aktivnosti od 370 MBq za odraslu osobu tjelesne težine 70 kg iznosi približno 9,6 mSv. Ako se kao dio PET pretrage istodobno provodi oslikavanje računalnom tomografijom (CT), 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 3,1 mGy, a uobičajena(e) doza(e) zračenja za kritični(e) organ(e) [desni kolon, tanko crijevo, jetra] iznosi(e) 48,2 mGy, 38,4 mGy, odnosno 23,0 mGy.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Prije uporabe mora se 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 odgovarajućom zaštitom od zračenja i sterilne igle za jednokratnu uporabu ili uz pomoć odobrenog automatiziranog sustava za primjenu. Ako je cjelovitost ove bočice ugrožena, lijek se ne smije upotrijebiti. Za posebne mjere opreza pri rukovanju vidjeti dio 6.6.

Način pripreme

Ako je u vrijeme primjene doze potreban veći volumen, otopina flortaucipira^[18F] za injekciju može se prije primjene aseptički razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) u omjeru od najviše 1:5, npr. kombiniranjem 0,5 ml otopine flortaucipira^[18F] i 2 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Razrijeđeni lijek mora se upotrijebiti unutar 3 sata nakon razrjeđivanja, a prije isteka valjanosti radiofarmaceutika, što god nastupi prije.

Kontrola kvalitete

Dozu radiofarmaceutika treba izmjeriti odgovarajućim sustavom za mjerenje radioaktivnosti, a radiofarmaceutik prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li vidljive čestice i je li promijenio boju. 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 <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) 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. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Curium Pet France
14 Rue De La Grange Aux Belles
75010 Pariz
Francuska

Alliance Medical RP Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4
12489 Berlin
Njemačka

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstraße 9
53119 Bonn
Njemačka

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) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

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;
- prilikom 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).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA ZAŠTITNOM SPREMNIKU

1. NAZIV LIJEKA

Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju
flortaucipir[¹⁸F]

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 800 MBq flortaucipira[¹⁸F] na datum i u vrijeme kalibracije (ToC).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: bezvodni etanol, natrijev klorid, voda za injekcije.
Za dodatne informacije pročitajte 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} {hh:mm} {vremenska zona}
Broj bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Višedozna bočica
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena

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

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



Radioaktivan materijal

8. ROK VALJANOSTI

EXP {DD/MM/GGGG} {hh:mm} {vremenska zona}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Radiofarmaceutike treba čuvati u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

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., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nizozemska.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1799/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje 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

Tauvid 800 MBq/ml za injekciju
flortaucipir [¹⁸F]
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Višedozna bočica

3. ROK VALJANOSTI

EXP: ToC + 7,5 h

4. BROJ SERIJE

Lot
Broj bočice

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

≤ 12 000 MBq na ToC (vidjeti vanjsko pakiranje)

6. DRUGO



Curium Pet France, 75010, Pariz, Francuska

Alliance Medical RP Berlin GmbH, 12489, Berlin, Njemačka

Alliance Medical RP GmbH, 53119, Bonn, Njemačka

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA ZAŠTITNOM SPREMNIKU****1. NAZIV LIJEKA**

Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju
flortaucipir[¹⁸F]

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 1900 MBq flortaucipira[¹⁸F] na datum i u vrijeme kalibracije (ToC).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: dinatrijev fosfat (za podešavanje pH), razrijeđena kloridna kiselina, bezvodni etanol, natrijev klorid, voda za injekcije.

Za dodatne informacije pročitajte 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} {hh:mm} {vremenska zona}

Broj bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Višedozna bočica

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Radioaktivan materijal

8. ROK VALJANOSTI

EXP {DD/MM/GGGG} {hh:mm} {vremenska zona}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Radiofarmaceutike treba čuvati u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

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., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nizozemska.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1799/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje 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

Tauvid 1900 MBq/ml za injekciju
flortaucipir [¹⁸F]
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Višedozna bočica

3. ROK VALJANOSTI

EXP: ToC + 10 h

4. BROJ SERIJE

Lot
Broj bočice

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

≤ 28 500 MBq na ToC (vidjeti vanjsko pakiranje)

6. DRUGO



Curium Pet France, 75010, Pariz, Francuska

Alliance Medical RP Berlin GmbH, 12489, Berlin, Njemačka

Alliance Medical RP GmbH, 53119, Bonn, Njemačka

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju flortaucipir [¹⁸F]

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika 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 Tauvid i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Tauvid
3. Kako se Tauvid primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tauvid
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tauvid i za što se koristi

Ovaj lijek je radiofarmaceutik (radioaktivan lijek) koji se koristi samo u dijagnostičke svrhe. Tauvid sadrži djelatnu tvar flortaucipir [¹⁸F].

Tauvid se daje odraslim osobama koje imaju tegoba s pamćenjem i u kojih se sumnja na Alzheimerovu bolest, kako bi liječnici mogli provesti oslikavanje mozga koje se naziva PET (pozitronska emisijska tomografija) oslikavanjem. PET oslikavanje, zajedno s drugim testovima moždane funkcije, može pomoći Vašem liječniku da otkrije zašto imate tegoba s pamćenjem. Tauvid može liječniku pomoći utvrditi imate li u mozgu abnormalne oblike tau proteina. Abnormalni oblici tau proteina prisutni su u mozgu osoba s Alzheimerovom bolešću.

Primjena lijeka Tauvid podrazumijeva izlaganje radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik specijalist nuklearne medicine zaključili su da klinička korist koju ćete imati od ovog postupka s radiofarmaceutikom nadmašuje rizik od izlaganja zračenju (pogledajte dio 3.).

2. Što morate znati prije nego primite Tauvid

Tauvid se ne smije primijeniti

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tauvid

- ako imate tegoba s jetrom ili bubrezima jer može doći povećane izloženosti zračenju
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni
- ako dojite (pogledajte dio 2 „Trudnoća, dojenje i plodnost“).

Što trebate učiniti prije primjene lijeka Tauvid

Prije početka pretrage pijte puno vode kako biste mokrili što je češće moguće tijekom prvih nekoliko sati nakon pretrage.

Djeca i adolescenti

Nema relevantne primjene lijeka Tauvid u djece i adolescenata jer je on namijenjen za primjenu u odraslih osoba koje imaju tegoba s pamćenjem i u kojih se pretraga provodi radi utvrđivanja Alzheimerove bolesti.

Drugi lijekovi i Tauvid

Obavijestite svog liječnika specijalista nuklearne medicine ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

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.

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

Ako ste trudni

Svaki radiofarmaceutik, uključujući Tauvid, može naškoditi nerođenu djetetu. Ne preporučuje se primjena lijeka Tauvid u trudnica. Liječnik specijalist nuklearne medicine dat će Vam ovaj lijek u trudnoći samo ako se očekuje korist koja bi nadmašila rizik.

Ako dojite

Ne preporučuje se primjena lijeka Tauvid tijekom dojenja. Morate prestati dojiti na 24 sata nakon injekcije, a izdvojeno mlijeko baciti. Pitajte liječnika specijalista nuklearne medicine kada možete nastaviti dojiti (pogledajte dio 3. „Nakon primjene lijeka Tauvid morate“).

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Tauvid utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Tauvid 800 MBq/ml i 1900 MBq/ml sadrži etanol

Ovaj lijek sadrži 790 mg alkohola (etanola) po dozi, što je usporedivo s manje od 20 ml piva ili 8 ml vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Tauvid sadrži natrij

Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju sadrži do 32 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi. To odgovara 1,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju sadrži do 34 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi. To odgovara 1,7 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako se Tauvid primjenjuje

Postoje strogi zakoni o uporabi, rukovanju i zbrinjavanju radiofarmaceutika. Tauvid će se primjenjivati samo u posebno kontroliranim uvjetima. Ovim će lijekom rukovati i primjenjivati ga samo osobe obučene i kvalificirane za njegovu sigurnu primjenu. Kvalificirane će osobe biti posebno oprezne kako bi radiofarmaceutik primijenile na siguran način i govorit će Vam što u pojedinom trenutku rade.

Liječnik specijalist nuklearne medicine koji će nadzirati postupak odredit će količinu lijeka Tauvid koja će se primijeniti u Vašem slučaju. Bit će to najmanja količina lijeka potrebna za dobivanje

željenih informacija iz PET snimke. Uobičajena preporučena količina za odraslu osobu je 370 MBq. Megabekerel (MBq) je jedinica kojom se izražava radioaktivnost.

Primjena lijeka Tauvid i provedba postupka

Prije početka pretrage pijte puno vode kako biste mokrili što je češće moguće tijekom prvih nekoliko sati nakon pretrage. Tauvid se primjenjuje injekcijom u venu, nakon koje se u venu daje još jedna injekcija s otopinom natrijeva klorida kojom se osigurava primjena cijele doze lijeka Tauvid.

Jedna injekcija flortaucipira [¹⁸F] dovoljna je za oslikavanje mozga.

Trajanje postupka

Liječnik specijalist nuklearne medicine reći će Vam koliko postupak obično traje. Oslikavanje mozga traje 20 minuta, a obično se provodi približno 80 – 100 minuta nakon primjene lijeka Tauvid.

Nakon primjene lijeka Tauvid morate:

- Izbjegavati blizak kontakt s dojenčadi, djecom i trudnicama tijekom 4 sata nakon injekcije.

Liječnik specijalist nuklearne medicine preporučit će Vam da u prvih nekoliko sati nakon pretrage mokrite što je češće moguće kako biste smanjili zračenje. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine.

Ako primite više lijeka Tauvid nego što ste trebali

Predoziranje nije vjerojatno jer ćete primiti samo jednu dozu lijeka Tauvid, i to pod strogim nadzorom liječnika specijalista nuklearne medicine koji će nadgledati postupak. Međutim, u slučaju predoziranja primit ćete odgovarajuće liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka Tauvid, 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.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- glavobolja
- disgeuzija (poremećen osjet okusa)
- bol na mjestu primjene injekcije
- povišen krvni tlak

Ovaj radiofarmaceutik izlaže bolesnika malim količinama ionizirajućeg zračenja koje se povezuje s minimalnim rizikom od razvoja raka i nasljednih poremećaja (pogledajte dio 1. „Što je Tauvid i za što se koristi“).

Prijavljivanje nuspojava

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 nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tauvid

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.

Tauvid se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na zaštitnom spremniku i naljepnici bočice iza oznake „EXP“.

Tauvid se ne smije primijeniti ako se u njemu opaze vidljive čestice ili promjena boje.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tauvid sadrži

- Djelatna tvar je flortaucipir [^{18}F].
Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju: 1 ml otopine za injekciju sadrži 800 MBq flortaucipira [^{18}F] na datum i vrijeme kalibracije (ToC).
Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju: 1 ml otopine za injekciju sadrži 1900 MBq flortaucipira [^{18}F] na datum i vrijeme kalibracije.
- Drugi sastojci su:
Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju: bezvodni etanol, natrijev klorid, voda za injekcije (pogledajte odlomak „Tauvid sadrži etanol i natrij“ u dijelu 2.).
Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju: bezvodni etanol, dinatrijev fosfat (za podešavanje pH), razrijeđena kloridna kiselina, natrijev klorid, voda za injekcije (pogledajte odlomak „Tauvid sadrži etanol i natrij“ u dijelu 2.).

Kako Tauvid izgleda i sadržaj pakiranja

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

Tauvid 800 MBq/ml otopina za injekciju (injekcija): Jedna višedozna bočica volumena 15 ml koja sadrži 1 – 15 ml otopine, što odgovara 800 – 12 000 MBq na datum i u vrijeme kalibracije.

Tauvid 1900 MBq/ml otopina za injekciju (injekcija): Jedna višedozna bočica volumena 15 ml koja sadrži 1 – 15 ml otopine, što odgovara 1900 – 28 500 MBq na datum i vrijeme kalibracije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nizozemska

Proizvođač

Curium Pet France
14 Rue De La Grange Aux Belles
75010 Pariz
Francuska

Alliance Medical RP Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4
12489 Berlin
Njemačka

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstraße 9
53119 Bonn
Njemačka

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Irska

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Potpun sažetak opisa svojstava lijeka za Tauvid priložen je pakiranju lijeka, a cilj mu je zdravstvenim radnicima pružiti druge dodatne znanstvene i praktične informacije o primjeni i uporabi ovog radiofarmaceutika. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka [sažetak opisa svojstava lijeka treba biti priložen u kutiji].