

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Amyvid 800 MBq/ml stungulyf, lausn
Amyvid 1.900 MBq/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Amyvid 800 MBq/ml stungulyf, lausn

Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 800 MBq af florbetapir (^{18}F) á kvörðunartíma (date and time of calibration, ToC).

Geislavirkni í hverju hettuglasi er á bilinu 800 MBq til 12.000 MBq á kvörðunartíma.

Amyvid 1.900 MBq/ml stungulyf, lausn

Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 1.900 MBq af florbetapir (^{18}F) á kvörðunartíma.

Geislavirkni í hverju hettuglasi er á bilinu 1.900 MBq til 28.500 MBq á kvörðunartíma.

Flúor (^{18}F) brotnar niður og myndar stöðugt súrefni (^{18}O) með helmingunartíma u.þ.b. 110 mínútur, með því að gefa frá sér jáeindageislun (positron radiation) sem nemur 634 keV, og síðan ljóseindageislun vegna agnaeyðingar (photonic annihilation radiation) sem nemur 511 keV.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur inniheldur allt að 790 mg af etanóli og 37 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lyfið er eingöngu ætlað til sjúkdómsgreiningar.

Amyvid er geislaefni sem ætlað er til notkunar við myndgreiningu með PET-sneiðmynd (Positron Emission Tomography) af β -amyloid skellum í taugavef í heila fullorðinna sjúklinga með skerta vitræna starfsemi (cognitive impairment), sem verið er að meta með tilliti til Alzheimer sjúkdóms og annarra orsaka skertrar vitrænnar starfsemi. Nota á Amyvid samhliða klínísku mati.

Neikvæð sneiðmynd sýnir strjalar eða engar skellur, sem ekki samrýmist greiningu Alzheimer sjúkdóms. Sjá kafla 4.4 og 5.1 varðandi takmarkanir á túlkun jákvæðra sneiðmynda.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Beiðni um PET-sneiðmynd með florbetapir (^{18}F) á að koma frá læknum með sérþjálfun í klínískri umönnun taugarýrnunar sjúkdóma.

Eingöngu þeir sem hlotið hafa þjálfun í túlkun PET-sneiðmynda með florbetapir (^{18}F) eiga að túlka Amyvid sneiðmyndir. Ráðlagt er að sameina myndirnar nýlegri tölvusneiðmynd (CT) eða segulómunarmynd (MR) af sjúklingnum, í samsetta PET-CT eða PET-MR mynd, ef vafi leikur á staðsetningu gráa efnisins eða marka gráa og hvíta efnisins á PET-sneiðmyndinni (sjá kafla 4.4. Túlkun Amyvid sneiðmynda).

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðinn einstakling sem vegur 70 kg er 370 MBq af florbetapir (^{18}F). Rúmmál inndælingarinnar á ekki að vera minna en 1 ml og ekki meira en 10 ml.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun vegna aldurs.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Íhuga á vandlega hve mikla geislavirkni á að gefa, þar sem útsetning fyrir geislun getur verið aukin hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Ekki hafa verið gerðar ítarlegar rannsóknir á skammtabili og skammtaaðlögun fyrir lyfið hjá venjulegum sjúklingum eða sérstökum sjúklingahópum. Lyfjahvörf florbetapir (^{18}F) hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

Börn

Engin viðeigandi not eru fyrir Amyvid hjá börnum.

Lyfjagjöf

Amyvid er til notkunar í bláæð og til fjölskammta notkunar.

Mæla á geislavirkni florbetapir (^{18}F) með virknimæli (skammtakvörðunarmæli) rétt áður en lyfinu er dælt inn.

Lyfinu er dælt inn sem hleðsluskammti (bolus) í bláæð og skolað á eftir með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til að tryggja að öllum skammtinum sé dælt inn.

Gjöf florbetapir (^{18}F) um stuttan bláæðalegg (u.þ.b. 4 cm eða styttri) lágmarkar hættu á að geislavirka efnið loði við æðalegginn.

Florbetapir (^{18}F) skal gefið með inndælingu í bláæð til að forðast geislun í nálæga vefi sem og myndgalla.

Myndataka

Hefja á töku 10 mínútna PET-sneiðmynda u.þ.b. 30 til 50 mínútum eftir að Amyvid er dælt í bláæð. Sjúklingar eiga að liggja láréttir með höfuðið staðsett þannig að heilinn, þ.m.t. litli heilinn, sé miðjaður í myndsviði PET-sneiðmyndataækisins. Nota má límband eða önnur sveigjanleg hjálpartæki til að takmarka höfuðhreyfingar. Beita á leiðréttingu á deyfðu merki (attenuation correction) við byggingu myndarinnar, þannig að punkstærð (pixel sizes) þvert á langás líkamans sé á milli 2,0 og 3,0 mm.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Takmarkanir á notkun

Jákvæð sneiðmynd staðfestir ekki ein sér greiningu Alzheimer sjúkdóms eða annarra vitrænna kvilla, þar sem skellur í gráa efni heilavefs geta verið til staðar hjá einkennalausum öldruðum einstaklingum og við tiltekin vitglöp af völdum taugarýrnunar (neurodegenerative dementias) (Alzheimer sjúkdóm, Lewy body vitglöp, vitglöp af völdum Parkinson sjúkdóms).

Sjá kafla 5.1 varðandi takmarkanir á notkun hjá sjúklingum með væga vitræna skerðingu (mild cognitive impairment, MCI).

Virgni Amyvid til að spá fyrir um þróun Alzheimer sjúkdóms eða fylgjast með svörun við meðferð hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1).

Erfitt getur verið að túlka sumar sneiðmyndir vegna myndsuðs (image noise), rýrnunar með þynningu heilabarkar eða óskýrleika, sem getur valdið villum í túlkun. Ef vafi leikur á staðsetningu gráa efnisins eða marka gráa og hvíta efnisins á PET-sneiðmyndinni og nýleg tölvusneiðmynd (CT) eða segulómunarmynd (MR) er tiltæk á sá sem túlkar myndina að skoða samsetta PET-CT eða PET-MR mynd til að skýra tengsl milli geislavirkni á PET-sneiðmyndinni og byggingar gráa efnisins.

Í einstaka tilvikum hefur orðið vart við aukna upptöku í öðrum vefjum en heila, svo sem munnvatnskirtlum, húð, vöðvum og beini (sjá kafla 5.2). Skoðun langsniða og samstilltra CT eða MR mynda getur komið að gagni við að skilja á milli beins og gráa efnisins í hnakka.

Einstaklingsbundið mat á ávinningi og áhættu

Fyrir hvern sjúkling verður að vera hægt að réttlæta útsetningu hans fyrir geislun með líklegum ávinningi. Geislavirknin sem notuð er á ávallt að vera minnsti skammtur sem dugar til að afla nauðsynlegra upplýsinga til greiningar.

Skert nýrnastarfsemi og skert lifrastarfsemi

Íhuga á vandlega ávinning og áhættu hjá þessum sjúklingum, þar sem hugsanlegt er að útsetning fyrir geislun geti verið aukin. Florbetapir (^{18}F) er einkum skilið út um lifur og gall og hugsanlegt er að útsetning fyrir geislun sé aukin hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Börn

Sjá kafla 4.2 og 5.1 varðandi notkun hjá börnum.

Túlkun Amyvid sneiðmynda

Eingöngu þeir sem hlotið hafa þjálfun í túlkun PET-sneiðmynda með florbetapir (^{18}F) eiga að túlka Amyvid sneiðmyndir. Neikvæð sneiðmynd sýnir strjála eða enga þéttni β -amyloid skellna í heilaberki. Jákvæð sneiðmynd sýnir miðlungs eða mikla þéttni. Villur, þ.m.t. falskar neikvæðar niðurstöður, hafa komið fyrir við túlkun sneiðmynda hvað varðar mat á þéttni β -amyloid skellna í taugavef í heila.

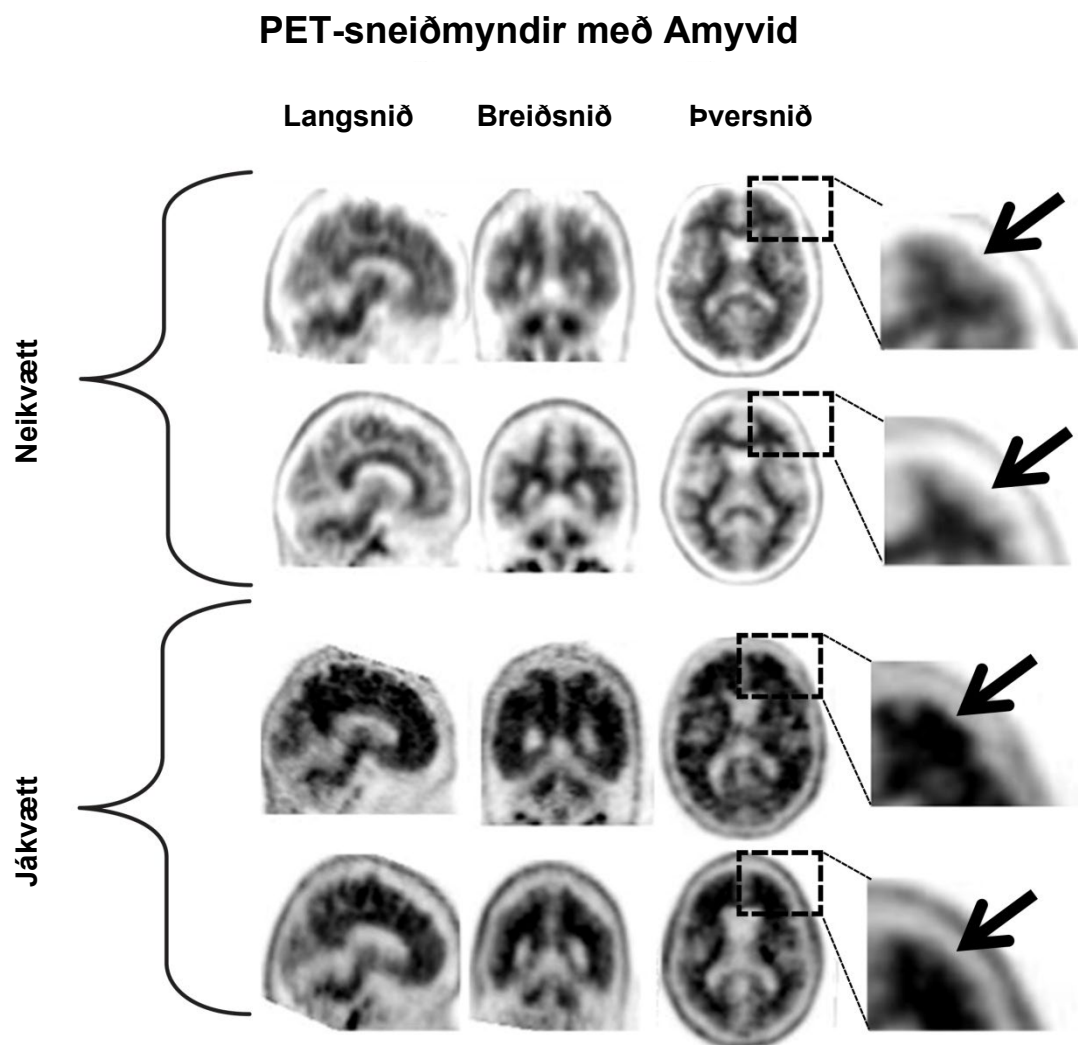
Aðallega á að skoða myndir sem teknar eru í þversniði (transaxial) og bera saman við myndir sem teknar eru í langsniði (sagittal) og breiðsniði (coronal) eftir þörfum. Ráðlagt er að skoða allar myndir sem teknar eru í þversniði af hverjum heila í svart-hvítum litakvarða þar sem hámarksþéttni kvarðans er jöfn hámarksþéttni allra myndpunkta (pixels) í heilanum.

Túlkun sneiðmyndarinnar sem neikvæðrar eða jákvæðrar er fengin með því að bera saman sjónrænt virkni í gráa efni heilabarkarins og virkni í aðlægu hvíta efni (sjá mynd 1).

Á neikvæðum sneiðmyndum er meiri virkni í hvíta efninu en gráa efninu, þannig að skörp skil milli hvíta og gráa efnisins (grey-white contrast) verða. Á jákvæðum sneiðmyndum er annað hvort:

- Tvö eða fleiri heilasvæði (hvert um sig stærra en stök felling í heilaberki) þar sem skerpuskil milli hvíta og gráa efnisins eru minnkuð eða engin. Þetta er algengasta útlit jákvæðra sneiðmynda; eða
- Eitt eða fleiri svæði þar sem virkni í gráa efninu er mikil og greinilega meiri en virkni í aðlægu hvítu efni.

Mynd 1: PET-sneiðmyndir með Amyvid, sem sýna dæmi um neikvæðar sneiðmyndir (tvær efri raðirnar) og jákvæðar sneiðmyndir (tvær neðri raðirnar). Myndirnar sýna PET-sneiðmyndir í langsniði (sagittal), breiðsniði (coronal) og þversniði (transverse), talið frá vinstri til hægri. Yst til hægri er stækkuð mynd af svæðinu innan rammans. Efri örvarnar tvær benda á eðlileg skerpuskil (contrast) milli gráa og hvíta efnisins, þar sem virkni í heilaberki er minni en í aðlægu hvítu efni. Neðri örvarnar tvær benda á svæði með minni skerpuskilum milli gráa og hvíta efnisins og aukinni virkni í heilaberki sem er sambærileg og virkni í aðlægu hvítu efni.



Viðbótarnotkun á meginðlegum upplýsingum í túlkun á niðurstöðum myndatöku:

Eingöngu þeir sem hafa hlotið þjálfun í að nota meginðlegar upplýsingar til að bæta túlkun myndupplýsinga eiga að greina viðbótarupplýsingar um amyloid-skellur sem fengnar eru með sneiðmyndatöku (PET). Þetta á einnig við um ráðleggingar um val á viðeigandi hugbúnaði til að styðja þær aðferðir sem notaðar eru. Innlimun meginðlegra upplýsinga sem fást með CE-merktum myndgreiningarhugbúnaði sem viðbót við túlkun myndupplýsinga getur gefið nákvæmari niðurstöður. Fyrst ætti að skoða myndirnar sjónrænt og síðan ætti að framkvæma greiningu í samræmi við leiðbeiningar framleiðanda, þar á meðal gæðamat af greiningarferlinu, og bera greiningu myndarinnar

saman við dæmigerð mörk jákvæðra og neikvæðra sneiðmynda. Ef niðurstaða greiningarinnar er ekki í samræmi við upphaflega sjónræna túlkun:

1. Athuga skal hvort staðsetning í rými sé innan eðlilegra marka og hversu vel myndin passar við sniðmátið til að staðfesta rétta legu þeirra svæða sem sérstaklega á að skoða (e. regions of interest, ROI), leitið eftir heila- og mænuvökva eða beinmassa innan ROI og metið hugsanleg áhrif rýrnunar eða vikkunar heilahólfa á greininguna.
2. Endurmeta skal rökstuðning fyrir ákvörðun um jákvæða eða neikvæða túlkun.
 - a. Ef myndin er upphaflega metin sjónrænt sem jákvæð fyrir amyloid-skellum en greiningin er neikvæð skal lækinnur íhuga hvort jákvæð sjónræn túlkun gæti verið byggð á smávægilegri uppsöfnun á svæðum utan ROI sem eru vegna staðlaðs upptökuhlutfalls (e. standardised uptake value ratio, SUVR) í heila.
 - b. Ef myndin er upphaflega metin sjónrænt sem neikvæð en greiningin er jákvæð fyrir amyloid-skellum skal skoða sérstaklega svæðin sem samsvara ROI með hækkuðu SUVR til að meta hvort skörpum skilum milli hvíta og grúa efnisins á þessum svæðum hafi fækkað.
3. Skoða skal svæði litla heila (e. cerebellum) til að staðfesta að ROI sé rétt metið og hve mikið má sjá af skörpum skilum milli hvíta og grúa efnisins, þetta gerir kleift að bera svæðið sjónrænt saman við heilabörkinn. Íhuga skal hvort hugsanlega geti verið frávik í uppbyggingu sem gætu haft áhrif á greiningu svæðisins í litla heila.
4. Framkvæma skal lokatúlkun á sneiðmyndinni með hliðsjón af sjónrænu lokamati eftir að búið er að framkvæma skref 1-3 hér að ofan.

Eftir giöf lyfsins

Takmarka á nána snertingu sjúklings við ungbörn og þungaðar konur fyrstu 24 klukkustundirnar eftir að lyfið er gefið.

Natríum

Lyfið inniheldur allt að 37 mg af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 1,85% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Etanól

Lyfið inniheldur 790 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum 10 ml skammti, sem samsvarar 11,3 mg/kg (sé lyfið gefið fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg). Magnið í 10 ml af lyfinu samsvarar allt að 20 ml bjórs eða 8 ml léttvíns.

Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum *in vivo*.

Rannsóknir á bindingu lyfsins *in vitro* hafa ekki sýnt röskun á bindingu florbetapir (^{18}F) við β -amyloid skellur í nærveru annarra algengra lyfja sem sjúklingar með Alzheimer sjúkdóm taka.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Þegar íhugað er að gefa konu á barneignaraldri geislavirk lyf er mikilvægt að ganga úr skugga um hvort hún er þunguð. Gera á ráð fyrir að kona sem hefur sleppt úr tíðum sé þunguð, þar til sýnt er fram á annað. Ef vafi leikur á þungun (ef konan hefur sleppt úr tíðum, ef tíðir eru mjög óreglulegar o.s.frv.) á að gefa sjúklingunum kost á öðrum aðferðum sem ekki nýta jónandi geislun, séu þær tiltækar.

Meðganga

Notkun geislavirkra efna hjá þunguðum konum felur einnig í sér að fósttrið verður fyrir geislun. Því á eingöngu að gera slíkar rannsóknir á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til og líklegur ávinningur vegur mun þyngra en hætta fyrri móður og fóstur.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun lyfsins á meðgöngu. Engar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif florbetapir (^{18}F) á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort florbetapir (^{18}F) skilst út í brjóstamjólki við brjóstagjöf. Áður en móður með barn á brjósti eru gefin geislavirk efni á að íhuga möguleika á að fresta gjöf efnisins þar til hún hefur hætt brjóstagjöf og hvaða geislavirku lyf henta best með tilliti til útskilnaðar geislavirkni í brjóstamjólki. Ef gjöf lyfsins er talin nauðsynleg á að gera 24 klukkustunda hlé á brjóstagjöf og farga brjóstamjólki sem til fellur á þeim tíma.

Takmarka á nána snertingu sjúklings við ungbörn fyrstu 24 klukkustundirnar eftir að lyfið er gefið.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum lyfsins á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Amyvid hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggisupplýsingar um Amyvid byggja á gjöf þess hjá 2.105 sjúklingum í klínískum rannsóknum.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðniflokkar aukaverkana eru skilgreindir sem mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Þó aukaverkanir komi í raun fyrir með lægri tíðni en sýnt er hér að neðan leyfði stærð gagnagrunnsins ekki notkun minni tíðni en „sjaldgæfar“ ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Bragðtruflanir
Æðar		Roðapöt
Meltingarfæri		Ógleði
Húð og undirhúð		Klái Ofsaklái
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Viðbrögð á stungustað ^a Útbrot á innrennslisstað

^aMeðal viðbragða á stungustað eru blæðing á stungustað, ónot á stungustað og verkur á stungustað

Útsetning fyrir jónandi geislun tengist myndun krabbameins og hugsanlegri þróun erfðagalla. Þar sem virkur skammtur er 7 mSv þegar ráðlagður 370 MBq skammtur af florbetapír (^{18}F) er gefinn eru litlar líkur á slíkum aukaverkunum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Vegna lítills magns af florbetapír (^{18}F) í hverjum skammti er ekki gert ráð fyrir að ofskömmtnun geti leitt til lyfjafræðilegra áhrifa. Ef gefinn er skammtur sem gefur frá sér of mikla geislun á að draga úr áhrifunum eins og kostur er með því að örva brotthvarf geislavirka efnisins úr líkamanum með tíðum þvaglátum og hægðum. Gagnlegt getur verið að áætla hve stór virkur skammtur var gefinn.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geislavirk lyf til sjúkdómsgreininga, miðtaugakerfi, ATC-flokkur: V09AX05.

Verkunarháttur

Florbetapír (^{18}F) binst við β -amyloid skellur í taugavef. Hefðbundin vefjafræðileg litun á taugavef í heila úr látnum sjúklingum með Alzheimer sjúkdóm sýndi fram á tölfræðilega marktæka ($p < 0,0001$) samsvörun milli bindingar florbetapír (^{18}F) *in vitro* og útfellingar β -amyloid kekkja. Tengsl milli upptöku florbetapír (^{18}F) í gráa efni heilabarkar og heildarálags af völdum β -amyloid voru metin *in vivo* hjá sjúklingum við ævilok með því að nota 4G8 and-amyloid mótefni sem litar β -amyloid bæði í skellum í taugavef og dreifðum skellum. Binding florbetapír (^{18}F) við aðrar β -amyloid myndanir eða önnur efni eða viðtaka í heila *in vivo* er enn ekki þekkt.

Lyfhrif

Við þá lágu þéttni sem til staðar er í Amyvid hefur florbetapír (^{18}F) engin greinanleg lyfjafræðileg áhrif.

Í klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið var upptaka florbetapír (^{18}F) á 6 fyrir fram skilgreindum svæðum í heilaberki (forfleyg (precuneus), ennisblaði (frontal), fremri gyrðilsfellingu (anterior cingulate), aftari gyrðilsfellingu (posterior cingulate), hvirfilblaði (parietal) og gagnaugablaði (temporal)) mæld í stöðluðum upptökugildum (standardised uptake values, SUV). Meðalgildi hlutfallslegra SUV gilda í heilaberki (miðað við SUV gildi fyrir litla heila) eru hærri hjá sjúklingum með Alzheimer sjúkdóm en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Meðalgildi hlutfalls SUV gilda í heilaberki og litla heila hjá sjúklingum með Alzheimer sjúkdóm hækka samfellt og umtalsvert á fyrstu 30 mínútum eftir gjöf lyfsins, en eftir það verða aðeins minni háttar breytingar fram að 90 mínútum eftir gjöf lyfsins. Enginn munur sást á hlutfallslegum SUV gildum hjá sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð við Alzheimer sjúkdómi og sjúklingum sem ekki fengu slíka meðferð.

Verkun

Gerð var lykilrannsókn á 59 sjúklingum við ævilok með því markmiði að meta hæfni Amyvid til að greina þéttni skellna í taugavef í heilaberki (engar eða strjálur skellur borið saman við miðlungi tíðar eða tíðar skellur). Niðurstöður úr PET-sneiðmyndum voru bornar saman við hámarksþéttu skellna í taugavef sem mæld var í sneiðum af heilaberki úr ennisblaði, gagnaugablaði og hvirfilblaði við

krufningu sjúklingsins, innan 24 mánaða eftir að PET-sneiðmyndin var tekin. Ekki var unnt að meta vitrænt ástand sjúklinga með áreiðanlegum hætti. 5 geislalæknar túlkuðu PET-sneiðmyndir allra 59 sjúklinga á blindaðan hátt og var greiningarnæmi meirihluta þeirra 92% (95% öryggismörk: 78-98%) og sértæknin var 100% (95% öryggismörk: 80-100%). Í rannsókn á 47 ungum (<40 ára), heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem taldir voru lausir við β -amyloid, voru allar Amyvid PET-sneiðmyndir neikvæðar.

Næmi og sértækni Amyvid til að greina þéttni skellna í taugavef í heilaberki var rannsakað frekar í tveimur viðbótarrannsóknum, þar sem mismunandi hópar túlkenda túlkuðu myndir frá sumum sjúklingum sem fylgt var fram að krufningu í lykilrannsókninni. Niðurstöður þeirra fylgdu náið niðurstöðum úr lykilrannsókninni. Samsvörun milli túlkenda, metin með Fleiss' kappa gildum, var á bilinu 0,75 til 0,85. Í langsniðsrannsókn (longitudinal study) voru teknar florbetapir (^{18}F) PET-sneiðmyndir við upphaf rannsóknarinnar af 142 sjúklingum (sem höfðu verið klínískt greindir með væga vitræna skerðingu (mild cognitive impairment, MCI), Alzheimer sjúkdóm eða eðlilegt vitrænt ástand) og var þeim fylgt eftir í 3 ár til að meta tengsl milli Amyvid sneiðmynda og breytinga á greiningu.

Greiningarhæfni PET-sneiðmynda sem teknar voru með florbetapir (^{18}F) er sýnd í töflunni hér að neðan:

	Samsvörun við upphaflega greiningu á vægri vitrænni skerðingu N=51	Samsvörun við upphaflega greiningu á klínískum Alzheimer sjúkdómi N=31
Næmi	19/51 = 37,3% (95% CI: 24,1-51,9%)	21/31 = 67,7% (95% CI: 51,3-84,2%)
Sértækni	Sjúklingar sem ekki voru með væga vitræna skerðingu (heilbrigðir og með klínískan Alzheimer sjúkdóm) 69/100 = 69,0% (95% CI: 59,9-78,1%)	Sjúklingar sem ekki voru með Alzheimer sjúkdóm (heilbrigðir og með væga vitræna skerðingu) 91/120 = 75,8% (95% CI: 68,2-83,5%)
Jákvætt líkindahlutfall	1,20 (95% CI: 0,76-1,91)	2,80 (95% CI: 1,88-4,18)

Af sjúklingum sem höfðu verið klínískt greindir með væga vitræna skerðingu við inntöku í rannsóknina breyttist greining í klínískan Alzheimer sjúkdóm hjá 9 (19%) 36 mánuðum síðar. Af 17 sjúklingum með væga vitræna skerðingu og jákvæða PET-sneiðmynd greindust 6 (35%) með líklegan klínískan Alzheimer sjúkdóm 36 mánuðum síðar, borið saman við 3 (10%) af 30 sjúklingum með neikvæða sneiðmynd. Næmi Amyvid-sneiðmynda til að sýna breytingu greiningar úr vægri vitrænni skerðingu í Alzheimer sjúkdóm, hjá 9 sjúklingum sem það átti við um, var 66,7% (95% CI: 35-88%), sértækni hjá 38 sjúklingum þar sem greining breyttist ekki var 71,0% (95% CI: 55-83%) og jákvætt líkindahlutfall var 2,31 (95% CI: 1,2-4,5). Uppsetning rannsóknarinnar leyfði ekki mat áhættu fyrir breytingu greiningar úr úr vægri vitrænni skerðingu í klínískan Alzheimer sjúkdóm.

Viðbótarnotkun á megindegum upplýsingum í túlkun á niðurstöðum myndatöku

Hagkvæmni og áreiðanleiki þess að nota CE-merkta greiningarhugbúnað sem viðbót við klíníska eigindlega túlkun var skoðað í tveimur rannsóknum þar sem þrír mismunandi hugbúnaðarpakkar til meginlegrar greiningar sem fáanlegir eru á almennum markaði voru notaðir. Þátttakendur sem lásu úr gögnum mátu í byrjun 96 sneiðmyndatökur, þar af voru 46 sneiðmyndatökur þar sem greining hafði verið fengin með krufningu (e. autopsy standard of truth). Aðferðin sem notuð var fólst í því að sjónræn eigindleg túlkun var notuð til að finna upphafsgildi og síðan voru sömu myndir metnar með eða án þess að nota meginlegar upplýsingar sem fengnar voru með hugbúnaði. Hjá öllum þátttakendum sem lásu úr gögnum og höfðu aðgang að megindegum upplýsingum jókst hlutfall réttar greiningar (í þeim tilfellum þar sem greining hafði verið fengin með krufningu) úr 90,1% við upphaf í 93,1% (p-gildi <0,0001), án þess að hægt væri að sjá að næmi eða sértækni minnkaði.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Amyvid hjá öllum undirhópum barna þar sem engar áætlanir liggja fyrir um notkun lyfsins handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Florbetapir (¹⁸F) dreifist um allan líkamann innan nokkurra mínútna frá gjöf og er síðan brotið hratt niður.

Upptaka í líffæri

Hámarks upptaka florbetapir (¹⁸F) í heila verður innan nokkurra mínútna eftir gjöf lyfsins og er það síðan hreinsað fljótt úr heila á fyrstu 30 mínútum eftir að það er gefið. Mest útsetning fyrir lyfinu er í þeim líffærum sem sinna úthreinsun þess, einkum gallblöðru, lifur og þörmum.

Hjá heilbrigðum einstaklingum situr tiltölulega lítið af florbetapir (^{18}F) eftir í heilaberki og litla heila. Svæðisbundin greining sýnir að lítillaga meira situr eftir í rófu (caudate), gráhyði (putamen) og dreka (hippocampus). Mest er upptakan í svæðum sem einkum eru úr hvítu efni (brú (pons) og svæði undir gráa efni heilabarkar (centrum semiovale)). Hjá sjúklingum með Alzheimer sjúkdóm er upptaka marktækt meiri í svæðum í heilaberki og gráhyði en hjá samanburðareinstaklingum. Eins og hjá samanburðareinstaklingum er upptaka lítil í litla heila og dreka en mikil í brú og svæði undir gráa efni heilabarkar (centrum semiovale) hjá sjúklingum með Alzheimer sjúkdóm.

Ekki er hægt að útskýra til fulls eðlisfræðilegar ástæður þess að florbetapir (^{18}F) situr eftir í hvíta efninu í lifandi mannsheila. Því hefur verið haldið fram að hægari útskilnaður geislavirka lyfsins eigi þátt í því að það situr eftir í hvíta efninu, þar sem svæðisbundið blóðflæði í hvíta efninu er minna en helmingur þess sem er í heilaberki. Í einstaka tilvikum hefur upptaka einnig sést í vefjum utan heilans, svo sem hársverði, munnvatnskirtlum, vöðvum og höfuðkúpubeinum. Ástæða þessarar upptöku er óþekkt, en hún getur stafað af uppsöfnun florbetapir (^{18}F) eða geislavirkra niðurbrotsefna þess eða af geislavirkni í blóði.

Brotthvarf

Brotthvarf verður einkum við úthreinsun um lifur og útskilnað í gallblöðru og þörmum. Nokkur uppsöfnun/útskilnaður sést einnig í þvágblöðru. Geislavirkni í þvagi er til staðar í skautuðum niðurbrotsefnum florbetapir (^{18}F).

Helmingunartími

Florbetapir (^{18}F) er hreinsað mjög hratt úr blóðrás eftir inndælingu í bláæð. Minna en 5% af þeirri ^{18}F geislavirkni sem dælt er inn er enn til staðar í blóðrás 20 mínútum eftir gjöf lyfsins og minna en 2% 45 mínútum eftir gjöf lyfsins. Það ^{18}F sem enn er eftir í blóðrás á 30-90 mínútna tímaglugganum þegar sneiðmyndin er tekin er einkum til staðar sem skautuð efnasambönd sem innihalda ^{18}F . Helmingunartími geislunar ^{18}F er 110 mínútur.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif hjá dýrum og lyfjafræðilegt öryggi

Niðurstöður úr hefðbundnum forklínískum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi og eituráhrifum stakra og endurtekinnna skammta, þar sem florbetapir [ógeislavirkt form florbetapir (^{18}F)] var notað, hafa ekki leitt í ljós sérstaka hættu fyrir menn. Rannsókn á bráðaskömmtun hjá rottum leiddi í ljós að stærstu skammtar sem ekki höfðu skaðleg áhrif (no observable adverse effect level, NOAEL) voru a.m.k. 100 sinnum hámarksskammtur handa mönnum. Hugsanleg eituráhrif af endurteknum inndælingum florbetapir í bláæð hjá rottum og hundum í 28 daga voru rannsökuð og var NOAEL a.m.k. 25 sinnum hámarksskammtur handa mönnum.

Í viðsnúnu stökkbreytingaprófi hjá bakteríum *in vitro* (Ames prófi) sást aukning í fjölda viðsnúinna þyrpinga (revertant colonies) hjá 2 af 5 stofnum sem útsettir voru fyrir florbetapir. Í rannsókn á litningabrenslun í ræktuðum eitlifrumum úr útæðablóði manna *in vitro* jók florbetapir ekki hlutfall frumna með litningabrenslun við 3 klukkustunda útsetningu, með eða án virkjunar, en 22 klukkustunda útsetning olli aukningu á litningabrenslun við alla styrkleika sem prófaðir voru. Hugsanleg eituráhrif florbetapir á erfðaefni *in vivo* voru metin í örkjarnaprófi hjá rottum. Stærsti skammtur af florbetapir sem náðist í því prófi, 372 $\mu\text{g/kg/dag}$, jók ekki fjölda smákjörnóttra ófullþroska rauðra blóðkorna (micronucleated polychromatic erythrocytes) þegar hann var gefinn tvisvar á dag í 3 daga í röð. Sá skammtur er u.þ.b. 500 sinnum hámarksskammtur handa mönnum, og sýndi hann engin merki um stökkbreytandi áhrif.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta langtímaáhrif florbetapir (^{18}F) á krabbameinsmyndun, frjósemi eða æxlun.

Engar dýrannsóknir hafa verið gerðar á eituráhrifum eða lyfjafræðilegu öryggi florbetapir (^{18}F).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Etanól, vatnsfrítt
Natríum askorbat
Natríum klóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Amyvid 800 MBq/ml, stungulyf, lausn

7,5 klukkustundir frá kvörðunartíma.

Amyvid 1.900 MBq/ml, stungulyf, lausn

10 klukkustundir frá kvörðunartíma.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluhitastig lyfsins.

Geymsla geislavirkra lyfja á að vera samkvæmt gildandi reglum um geislavirk efni.

6.5 Gerð fláts og innihald

Amyvid er í 10 ml eða 15 ml hettuglösum úr glæru bórsílikatgleri af tegund I með FluroTec-húðuðum töppum úr klóróbútýl fjölíðu og álhettu.

Amyvid 800 MBq/ml stungulyf, lausn

Eitt fjölskammta 10 ml hettuglas inniheldur 1 til 10 ml af lausn, sem samsvarar 800 til 8.000 MBq á kvörðunartíma.

Eitt fjölskammta 15 ml hettuglas inniheldur 1 til 15 ml af lausn, sem samsvarar 800 til 12.000 MBq á kvörðunartíma.

Amyvid 1.900 MBq/ml stungulyf, lausn

Eitt fjölskammta 10 ml hettuglas inniheldur 1 til 10 ml af lausn, sem samsvarar 1.900 til 19.000 MBq á kvörðunartíma.

Eitt fjölskammta 15 ml hettuglas inniheldur 1 til 15 ml af lausn, sem samsvarar 1.900 til 28.500 MBq á kvörðunartíma.

Vegna mismunandi framleiðsluferla er hugsanlegt að hettuglös með sumum lotum séu afhent með götuðum gúmmítöppum.

Hvert hettuglas er í varnarumbúðum af viðeigandi þykkt til að lágmarka útsetningu næsta umhverfis fyrir geislun.

Pakkningastærð: 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almenn varnaðarorð

Aðeins þeir sem hafa til þess tilskilin leyfi eiga að taka við, nota og gefa geislavirk lyf, við tilteknar klínískar aðstæður. Viðtaka, geymsla, notkun, flutningur og förgun slíkra efna eru háð reglugerðum og/eða viðeigandi leyfum þar til bærri yfirvalda.

Útbúa á geislavirk lyf með hætti sem fullnægir kröfum um bæði geislunaröryggi og lyfjafræðileg gæði. Viðhafa á viðeigandi smitgát.

Ef hettuglas er ekki heilt á ekki að nota það.

Lyfjagjöf á að haga með hætti sem lágmarkar hættu á því að lyfið mengist eða að þeir sem hana annast verði fyrir geislun af lyfinu. Viðhafa á fullnægjandi varnir gegn geislun.

Gjöf geislavirkra lyfja veldur hættu fyrir aðra (þ.m.t. þungaða heilbrigðisstarfsmenn) vegna ytri geislunar eða mengunar af völdum þvags, uppkasta o.s.frv. Því skal viðhafa geislunarvarnir samkvæmt gildandi reglum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. janúar 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. september 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. GEISLUNARMÆLINGAR

Áætlaður geislunarskammtur sem tekinn er upp í líffæri og vefi hjá fullorðnum meðalsjúklingi (70 kg) við gjöf 370 MBq af florbetapir (^{18}F), fundinn með hefðbundnum skammtaútreikningum (ICRP rúmmál 30) er sýndur í töflunni hér að neðan. Engar forsendur voru gefnar varðandi tæmingu þvagblöðru.

Líffæri/vefur	Skammtur sem tekinn er upp fyrir gefinn skammt geislavirkni ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
	Meðaltal
Nýrnahettur	13,6
Heili	10,0
Brjóst	6,2
Gallblöðruveggur	143,0
Neðri ristilveggur	27,8
Smáþarmar	65,5
Magaveggur	11,7
Efri ristilveggur	74,4
Hjartaveggur	12,7
Nýru	13,0
Lifur	64,4
Lungu	8,5
Vöðvar	8,6
Eggjastokkar	17,6
Bris	14,4
Blóðmyndandi beinmergur	14,3
Beinmyndandi frumur	27,6
Húð	5,9
Milta	8,9
Eistu	6,8
Hóstarkirtill	7,3
Skjaldkirtill	6,8
Þvagblöðruveggur	27,1
Leg	15,6
Líkaminn alls	11,6
Virkur skammtur [$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$]^a	18,6

^a Áætlaður gæðastuðull (assumed quality factor (Q)) var 1 við breytingu upptekins skammts í virkan skammt af ^{18}F .

Virkur skammtur eftir gjöf 370 MBq skammts hjá fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg er u.þ.b. 7 mSv. Ef tölvusneiðmynd (CT) er tekin samtímis PET-sneiðmyndinni eykst útsetning fyrir jónandi geislun um magn sem ræðst af stillingum sem notaðar eru fyrir töku CT-sneiðmyndarinnar. Fyrir gefinn skammt sem nemur 370 MBq er dæmigerður geislunarskammtur á marklíffæri (heila) 3.7 mGy.

Fyrir gefinn skammt sem nemur 370 MBq er dæmigerður geislunarskammtur á mest útsettu líffærin sem hér segir: 53 mGy á gallblöðru, 27,5 mGy á efri ristilvegg, 10,3 mGy á neðri ristilvegg, 24,2 mGy á smáþarma og 23,8 mGy á lifur.

12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

Undirbúningur

Aðgæta á umbúðir fyrir notkun og mæla geislavirkni með virknimæli.

Draga á lausnina upp að viðhafðri smitgát. Ekki má opna hettuglösina nema sótthreinsa fyrst tappann. Síðan er lausnin dregin upp gegnum tappann í einnota sprautu með sæfðri einnota nál, sem búin er viðeigandi geislavörn, eða með viðurkenndum sjálfvirkum inndælingarbúnaði. Aðeins má nota sprautur úr pólýprópýleni/HDPE. Ekki má nota innihald hettuglása sem ekki eru heil.

Þynna má Amyvid með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar að viðhafðri smitgát, að hámarki í þynninguna 1:5. Þynnta lausn verður að nota innan 4 klukkustunda frá þynningu.

Gæðaeftirlit

Skoða á lausnina fyrir notkun. Aðeins má nota tæra lausn, lausa við sýnilegar agnir.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni..

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- ### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu skal markaðsleyfishafi ákveða endanlega þjálfunaráætlun í samráði við yfirvöld.

Byggt á samskiptum og í samvinnu við yfirvöld í hverju aðildarlandi fyrir sig þar sem Amyvid er markaðssett skal markaðsleyfishafi tryggja að við markaðssetningu og eftir markaðssetningu verði

öllum sérfræðingum sem munu nota Amyvid veitt þjálfun sem tryggir rétta notkun lyfsins og áreiðanlega túlkun PET-sneiðmynda.

Þjálfunaráætlun fyrir sérfræðinga skal innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Upplýsingar um meinafræði amyloid í Alzheimer sjúkdómi, notkun Amyvid til greiningar á β -amyloid skellum í PET-sneiðmyndum auk upplýsinga um greiningu á viðurkenndri ábendingu í samræmi við upplýsingar í SmPC, takmarkanir við notkun Amyvid, villur í túlkun, öryggisupplýsingar og niðurstöður úr klínískum rannsóknum þar sem Amyvid er notað við sjúkdómsgreiningu.
- Yfirlit yfir skilyrði fyrir úrlestur á PET-sneiðmyndum, þar með talið aðferð sem nota á við skoðun mynda, skilyrði fyrir túlkun og myndir sem sýna aðferð við úrlestur út frá tveimur þáttum.
- Efnið skal innihalda PET-sneiðmyndir þar sem Amyvid hefur verið notað til sjúkdómsgreiningar ásamt upplýsingum með réttri túlkun reynds sérfræðings, PET-sneiðmyndir þar sem Amyvid hefur verið notað og hægt er að nota við sjálfsmat auk aðferðar sem notandi getur fylgt við eigið hæfnismat. Þjálfun á að innihalda hæfilegt magn af skýrt jákvæðum og neikvæðum tilfellum sem og tilfellum sem ekki er eins auðvelt að túlka, öll tilfelli skal staðfesta með vefjafræðilegum aðferðum ef það er mögulegt.
- Tryggja að sérfræðipækking og hæfni þess sem þjálfar sé til staðar, bæði hvað varðar rafræna þjálfun og einstaklingsþjálfun.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á VARNARUMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Amyvid 800 MBq/ml stungulyf, lausn
florbetapir (^{18}F)

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 800 MBq af florbetapir (^{18}F) á kvörðunartíma (ToC).

3. HJÁLPAREFNI

Vatnsfrítt etanól, natríum askorbat, natríum klóríð, vatn fyrir stungulyf
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.
1 hettuglas
Rúmmál: {Z} ml
Geislavirkni: {Y} MBq í {Z} ml
ToC: {DD/MM/YYYY} {hh:mm} {Tímabelti}
Hettuglas nr.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð
Fjölskammta

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



Geislavirkt efni

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Þýskaland

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frakkland

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {DD/MM/YYYY} {hh:mm} {Tímabelti}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Amyvid 800 MBq/ml stungulyf, lausn
florbetapir (^{18}F)
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: ToC + 7,5 klst

4. LOTUNÚMER

Lot
Hettuglas nr.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

$\leq 12.000 \text{ MBq á ToC (sjá ytri umbúðir)}$

6. ANNÐ



Geislavirkt efni

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Þýskaland

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frakkland

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á VARNARUMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Amyvid 1.900 MBq/ml stungulyf, lausn
florbetapir (^{18}F)

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 1.900 MBq af florbetapir (^{18}F) á kvörðunartíma (ToC).

3. HJÁLPAREFNI

Vatnsfrítt etanól, natríum askorbat, natríum klóríð, vatn fyrir stungulyf
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.
1 hettuglas
Rúmmál: {Z} ml
Geislavirkni: {Y} MBq í {Z} ml
ToC: {DD/MM/YYYY} {hh:mm} {Tímabelti}
Hettuglas nr.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð
Fjölskammta

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



Geislavirkt efni

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Þýskaland

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frakkland

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {DD/MM/YYYY} {hh:mm} {Tímabelti}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Amyvid 1.900 MBq/ml stungulyf, lausn
florbetapir (¹⁸F)
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: ToC + 10 klst

4. LOTUNÚMER

Lot
Hettuglas nr.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

≤ 28.500 MBq á ToC (sjá ytri umbúðir)

6. ANNÐ



Geislavirkt efni

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Þýskaland

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frakkland

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Amyvid 1.900 MBq/ml stungulyf, lausn

Amyvid 800 MBq/ml stungulyf, lausn
florbetapir (^{18}F)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til geislalæknisins sem annast meðferðina ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið geislalækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Amyvid og til hvers það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Amyvid
3. Hvernig nota á Amyvid
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Amyvid
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Amyvid og við hverju það er notað

Þetta lyf er geislavirkt efni sem eingöngu er notað til sjúkdómsgreiningar.

Amyvid inniheldur virka efnið florbetapir (^{18}F).

Amyvid er gefið fullorðnum með minnisvandamál, svo læknirinn geti tekið tiltekna tegund sneiðmyndar af heila sem nefnist PET-sneiðmynd. Amyvid getur ásamt öðrum prófum á heilastarfsemi gert lækni þínum kleift að finna orsök minnisvandamála. PET-sneiðmynd með Amyvid getur gert lækni þínum kleift að ákvarða hvort þú ert með β -amyloid skellur í heilanum. β -amyloid skellur eru útfellingar í heilum Alzheimers sjúklinga, en geta einnig sést í heilum sjúklinga með annars konar vitræna skerðingu.

Þú skalt ræða niðurstöður rannsóknarinnar við lækninn sem bað um að sneiðmyndin yrði tekin.

Við notkun Amyvid verður þú fyrir lítils háttar geislavirkni. Læknir þinn og geislalæknirinn telja að ávinningur af notkun þessa geislavirka lyfs vegi þyngra en hættan sem stafar af geisluninni.

2. Áður en byrjað er að nota Amyvid

Ekki má nota Amyvid

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir florbetapir (^{18}F) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu við geislalækninn áður en þér er gefið Amyvid ef þú:

- ert með nýrnakvilla
- ert með lifrarkvilla
- ert eða grunar að þú sért þunguð
- ert með barn á brjósti

Börn og unglingar

Amyvid er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Amyvid

Látið geislalækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar sem þau geta haft áhrif á túlkun sneiðmyndanna sem teknar voru af heilanum.

Meðganga og brjóstgjöf

Áður en þér er gefið Amyvid verður þú að láta geislalækninn vita ef hugsanlegt er að þú sért þunguð, ef þú hefur sleppt úr tíðum eða ef þú ert með barn á brjósti. Mikilvægt er að þú ræðir við geislalækninn sem annast gjöf lyfsins ef þú ert í vafa.

Ef þú ert þunguð

Geislalæknirinn mun aðeins gefa þetta lyf á meðgöngu ef talið er að ávinningur vegi þyngra en áhætta.

Ef þú ert með barn á brjósti

Hætta þarf brjóstgjöf í 24 klukkustundir eftir gjöf lyfsins og farga þeirri brjóstamjólki sem mjólkuð er úr brjóstunum. Hefja á brjóstgjöf á ný í samráði við geislalækninn sem annast gjöf lyfsins.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá geislalækninum áður en þér er gefið lyfið.

Akstur og notkun véla

Amyvid hefur ekki áhrif á færni þína til aksturs og notkunar véla.

Amyvid inniheldur etanól og natríum

Lyfið inniheldur 790 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum 10 ml skammti, sem samsvarar 11,3 mg/kg (sé lyfið gefið fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg). Magnið í 10 ml af lyfinu samsvarar allt að 20 ml bjórs eða 8 ml léttvíns.

Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

Lyfið inniheldur einnig allt að 37 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum skammti. Þetta jafngildir 1,85% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Amyvid

Strangar reglur gilda um notkun, meðhöndlun og förgun geislavirkra lyfja.

Amyvid verður aðeins notað í rými sem ætlað er til þess. Lyfið verður eingöngu meðhöndlað og gefið af starfsfólki sem hlotið hefur þjálfun og leyfi til öruggrar notkunar þess. Þetta starfsfólk mun sýna sérstaka aðgát við örugga notkun lyfsins og upplýsa þig um allar aðgerðir sínar.

Skammtur

Geislalæknirinn sem annast gjöf lyfsins mun ákveða hve stóran skammt af Amyvid þú átt að fá.

Notaður verður minnsti skammtur sem dugur til að afla æskilegra upplýsinga.

Venjulegur ráðlagður skammtur fyrir fullorðinn einstakling er 370 MBq. Megabecquerel (MBq) er mælieining fyrri geislavirkni.

Gjöf Amyvid

Amyvid er gefið sem inndæling í bláæð og skolað á eftir með natríumklóríðlausn til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Ein inndæling er yfirleitt nóg til að taka þær sneiðmyndir sem lækinn þarfnast.

Lengd aðgerðar

Geislalæknirinn mun upplýsa þig um hvað aðgerðin tekur yfirleitt langan tíma. Sneiðmynd af heila er yfirleitt tekin 30 til 50 mínútum eftir gjöf Amyvid.

Eftir gjöf Amyvid ættir þú að

Forðast nána snertingu við ungbörn og þungaðar konur í 24 klukkustundir eftir gjöf lyfsins.

Geislalæknirinn mun upplýsa þig um hvort þú þarft að viðhafa sérstakar varúðarráðstafanir eftir að þú færð lyfið. Hafðu samband við geislalækinn ef frekari spurningar vakna.

Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Amyvid

Þar sem þú færð aðeins einn skammt af Amyvid, sem er reiknaður út af geislalæknum sem annast gjöf lyfsins, er ólíklegt að þér verði gefinn of stór skammtur. Samt sem áður, ef þú færð of stóran skammt mun þér verða veitt viðeigandi meðferð. Geislalæknirinn sem annast gjöf lyfsins mun einkum beita aðferðum til að auka þvagmyndun og hægðalosun, til að fjarlægja geislavirknina úr líkama þínum.

Leitið til geislalæknisins sem annast meðferðina ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirtaldar aukaverkanir Amyvid eru **algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

- höfuðverkur

Eftirtaldar aukaverkanir Amyvid eru **sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):

- ógleði
- breytingar á bragðskyni
- roðapöt
- kláði
- útbrot, blæðing eða verkur á stungustað eða útbrot annars staðar.

Þetta geislavirka lyf gefur frá sér lítið magn af jónandi geislun, sem tengist mjög lítilli hættu á krabbameini og arfgengum kvillum (þ.e. erfðasjúkdómum). Sjá einnig kafla 1.

Tilkynning aukaverkana

Látið geislalækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Amyvid

Þú þarft ekki að geyma lyfið. Lyfið er geymt á viðeigandi stað á ábyrgð sérfræðingsins. Geymsluaðstæður lyfsins eru samkvæmt gildandi reglum um geislavirk efni.

Eftirtaldar upplýsingar eru aðeins fyrir sérfræðinginn:

Ekki má nota Amyvid eftir fyrningardagsetningu sem er á varnarumbúðunum á eftir EXP.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Amyvid inniheldur

- Virka innihaldsefnið er florbetapír (^{18}F).
Amyvid 1.900 MBq/ml: 1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 1.900 MBq af florbetapír (^{18}F) á kvörðunartíma (date and time of calibration).
Amyvid 800 MBq/ml: 1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 800 MBq af florbetapír (^{18}F) á kvörðunartíma (date and time of calibration).

- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrítt etanól, natríum askorbat, natríum klóríð, vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Amyvid inniheldur etanól og natríum“).

Lýsing á útliti Amyvid og pakkingastærðir

Amyvid er tær, litlaus lausn til inndælingar. Lyfið er í 10 ml eða 15 ml hettuglasi úr glæru gleri.

Pakkingastærð

Amyvid 1.900 MBq/mL: Eitt fjölskammta 10 ml hettuglas sem inniheldur 1 til 10 ml af lausn, samsvarandi 1.900 til 19.000 MBq á kvörðunartíma (date and time of calibration).

Eitt fjölskammta 15 ml hettuglas sem inniheldur 1 til 15 ml af lausn, samsvarandi 1.900 til 28.500 MBq á kvörðunartíma (date and time of calibration).

Amyvid 800 MBq/mL: Eitt fjölskammta 10 ml hettuglas sem inniheldur 1 til 10 ml af lausn, samsvarandi 800 til 8.000 MBq á kvörðunartíma (date and time of calibration).

Eitt fjölskammta 15 ml hettuglas sem inniheldur 1 til 15 ml af lausn, samsvarandi 800 til 12.000 MBq á kvörðunartíma (date and time of calibration).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Upplýsingar um framleiðanda, sjá merkimiða á hettuglasi og varnarumbúðum.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærðurÍtarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Amyvid er í heild sinni í pakkningunni með lyfinu, í þeim tilgangi að veita heilbrigðisstarfsfólki viðbótarupplýsingar um eiginleika geislavirka lyfsins, ásamt leiðbeiningum um gjöf þess og notkun.

Sjá nánar í Samantekt á eiginleikum lyfs {á að vera í pakkningunni}.