

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie
Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie

Elke ml oplossing voor injectie bevat 800 MBq flortaucipir (^{18}F) op de datum en het tijdstip van kalibratie (ToC).

De activiteit per flacon varieert van 800 MBq in 1 ml tot 12.000 MBq in 15 ml bij het ToC.

Fluorine (^{18}F) vervalst tot stabiele zuurstof (^{18}O) met een halfwaardetijd van ongeveer 110 minuten door afgifte van een positronstraling van 634 keV, gevolgd door fotonische annihilatiestraling van 511 keV.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml oplossing bevat maximaal 79 mg ethanol en 3,2 mg natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie

Elke ml oplossing voor injectie bevat 1.900 MBq flortaucipir (^{18}F) op de datum en het tijdstip van kalibratie (ToC).

De activiteit per flacon varieert van 1.900 MBq in 1 ml tot 28.500 MBq in 15 ml bij het ToC.

Fluorine (^{18}F) vervalst tot stabiele zuurstof (^{18}O) met een halfwaardetijd van ongeveer 110 minuten door afgifte van een positronstraling van 634 keV, gevolgd door fotonische annihilatiestraling van 511 keV.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml oplossing bevat maximaal 79 mg ethanol en 3,4 mg natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Heldere, kleurloze oplossing.

Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie

De oplossing heeft een pH van 4,5 tot 8,0 en een osmolaliteit van ongeveer 2.356 mOsm/kg.

Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie

De oplossing heeft een pH van 6,0 tot 8,0 en een osmolaliteit van ongeveer 2.373 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Flortaucipir (^{18}F) is een radiofarmacon en geïndiceerd voor positronemissietomografie (PET)-beeldvorming van de neocorticale distributie van geaggregeerde tau-neurofibrillaire kluwens (NFT's) in de hersenen van volwassen patiënten met cognitieve beperking(en) die geëvalueerd worden op de ziekte van Alzheimer (AD). Flortaucipir (^{18}F) is een aanvulling op klinische en andere diagnostische evaluaties.

Voor beperkingen van gebruik, zie rubriek 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een PET-scan met flortaucipir (^{18}F) moet worden aangevraagd door artsen die gekwalificeerd zijn op het gebied van klinische behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen.

Tauvid-beelden dienen alleen geïnterpreteerd te worden door beoordelaars die getraind zijn in de interpretatie van PET-beelden die met flortaucipir (^{18}F) zijn verkregen (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen enkelvoudige intraveneuze dosis is 370 MBq flortaucipir (^{18}F) in een dosismolume van ≤ 10 ml voor een volwassene van 70 kg.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing gebaseerd op leeftijd aanbevolen.

Nier- en leverfunctiestoornis

Flortaucipir (^{18}F) is niet onderzocht bij patiënten met actuele klinisch relevante nier- of leverziekte. Er is een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk bij patiënten met een nier- of leverziekte. Daarom is een zorgvuldige afweging van de toe te dienen activiteit vereist (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van flortaucipir (^{18}F) bij pediatrische patiënten voor de indicatie van PET-beeldvorming van de hersenen om de neocorticale distributie van geaggregeerde tau-NFT's te evalueren op aanwezigheid van AD.

Wijze van toediening

Flortaucipir (^{18}F) mag enkel worden ontvangen, opgeslagen, verdund en toegediend door daarvoor opgeleid en geautoriseerd personeel met de benodigde ervaring. Flortaucipir (^{18}F) mag alleen worden toegepast in een daarvoor bestemde afdeling voor nucleaire geneeskunde.

Flortaucipir (^{18}F) is bestemd voor intraveneus gebruik.

Flortaucipir (^{18}F) wordt gepresenteerd als een injectieflacon met meerdere doses.

De dosis wordt toegediend via intraveneuze bolusinjectie, gevolgd door een spoeling van maximaal ongeveer 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om er zeker van te zijn dat de volledige dosis is toegediend.

Voor instructies over verdunning van het radiofarmacon voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12. Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldopname

Een PET-beeld van 20 minuten moet worden verkregen vanaf ongeveer 80 minuten na intraveneuze injectie van flortaucipir (^{18}F). Patiënten moeten op hun rug liggen met het hoofd zodanig gepositioneerd dat de hersenen, inclusief het cerebellum, in het zichtveld van de PET-scanner zijn gecentreerd. Bewegingen van het hoofd kunnen met plakband of andere flexibele hoofdbanden worden gereduceerd. Reconstructie dient verzwakkingscorrectie te omvatten. Een recente co-geregistreerde computertomografie (CT)-scan of magnetische resonantie (MR)-beeldvorming van de patiënt wordt aanbevolen om een gefuseerd PET-CT- of PET-MR-beeld te verkrijgen voor anatomische lokalisatie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele voordelen-risicoafweging

Voor elke patiënt moet de stralingsblootstelling worden gerechtvaardigd door de mogelijke voordelen. De toegediende activiteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijze mogelijk om de benodigde diagnostische informatie te verkrijgen.

Beperkingen van het gebruik

Een positieve flortaucipit (^{18}F)-scan is op zichzelf onvoldoende om een diagnose van AD vast te stellen of te weerleggen en mag alleen worden gebruikt en geïnterpreteerd in combinatie met klinische en andere diagnostische beoordelingen (zie rubriek 4.1). De waargenomen variabele specificiteit (rubriek 5.1) suggereert dat vals-positieven mogelijk zijn. Een negatieve flortaucipir (^{18}F)-scan sluit de diagnose van AD of de aanwezigheid van vroegere NFT-pathologie, bijvoorbeeld B2-niveau, niet uit.

De werking van flortaucipir (^{18}F) voor het detecteren van tau-pathologie werd beoordeeld bij terminaal zieke patiënten, van wie de meerderheid AD-dementie had met NFT-pathologie op B3-niveau (zie rubriek 5.1). De gevoeligheid van flortaucipir (^{18}F) voor het detecteren van tau-pathologie kan lager zijn bij patiënten in de vroegere stadia van het pathologisch spectrum.

Beschikbare gegevens suggereren dat flortaucipir (^{18}F) niet informatief is bij amyloïd-negatieve patiënten; daarom wordt bij deze patiënten het gebruik van flortaucipir (^{18}F) niet aanbevolen.

De werkzaamheid van flortaucipir (^{18}F) voor het voorspellen of vervolgen van ziekteprogressie of behandelingseffecten is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Flortaucipir (^{18}F) bindt zich aan AD-type neurofibrillaire kluwens. De veiligheid en effectiviteit van flortaucipir (^{18}F) voor het beoordelen van de distributie van tau als gevolg van chronische traumatische encefalopathie (CTE), niet-AD vormen van dementie of neurodegeneratieve aandoeningen zijn niet vastgesteld.

Voorbereiding van de patiënt

De patiënt dient voorafgaand aan het onderzoek goed gehydrateerd te zijn en te worden aangespoord om in de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk te plassen, ter vermindering van de blootstelling aan straling.

Na de procedure

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen dient tot 4 uur na de injectie te worden vermeden.

Nier- en leverfunctiestoornis

Flortaucipir (^{18}F) wordt uitgescheiden via de hepatobiliaire en renale systemen. Bij deze patiënten is een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's vereist, aangezien een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is (zie rubriek 4.2).

Interpretatie van de flortaucipir (^{18}F)-beelden

Tauvid-beelden dienen alleen geïnterpreteerd te worden door beoordelaars die getraind zijn in de interpretatie van PET-beelden die met flortaucipir (^{18}F) zijn verkregen.

Het doel van de beoordeling is het identificeren en lokaliseren van gebieden van flortaucipir (^{18}F)-activiteit in de neocortex die groter zijn dan de achtergrondactiviteit (achtergrondactiviteit wordt gedefinieerd als tot 1,65 maal het gemeten cerebellair gemiddelde). Selecteer voor een optimale weergave een kleurschaal met een snelle overgang tussen twee verschillende kleuren en pas de schaal aan zodat de overgang plaatsvindt bij de 1,65-voudige drempel. Onderzoek de posterolaterale temporale (PLT), occipitale, pariëtale en frontale regio's bilateraal. Neocorticale activiteit in beide hersenhelften draagt bij aan de interpretatie van de beelden. Er kan activiteit in witte stof, subcorticale gebieden of gebieden buiten de hersenen (bijv. hersenvliezen, bot) worden gezien, maar dit draagt niet bij aan beeldinterpretatie. Om het PLT-gebied te helpen identificeren, kunt u overwegen de temporale kwab te verdelen in vier kwadranten volgens onderstaande instructies. Activiteit in de anterieure en mediale temporale kwab kan ook worden gezien, maar het is niet vastgesteld dat dit specifiek is voor AD en draagt niet bij aan de interpretatie van een flortaucipir (^{18}F)-patroon voor AD.

Beeldweergave en -oriëntatie

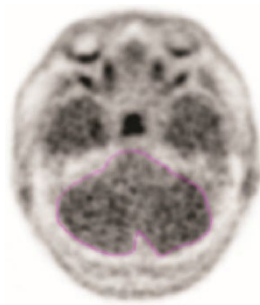
Geef de beelden weer in de transversale, sagittale en coronale vlakken. Heroriënteer de beelden om kanteling van het hoofd in het transversale en coronale vlak te verwijderen. Gebruik een sagittale coupe net buiten de middellijn om de onderste frontale en onderste occipitale polen in het horizontale vlak uit te lijnen.

Selecteer en pas de kleurschaal aan

Om een visuele drempel voor positiviteit te creëren:

- Geef een interessegebied aan rond het cerebellum in het transversale vlak.
- Selecteer het vlak dat door het cerebellum loopt bij het maximale dwarsdoorsnedegebied van het cerebellum.
- Noteer de gemiddelde activiteit of cerebellaire counts (MCC). Het interessegebied moet worden getekend met de scan in grijsschaal en in het transversale vlak, zoals te zien in het voorbeeld in afbeelding 1.

Figuur 1: Voorbeeld van het cerebellair interessegebied



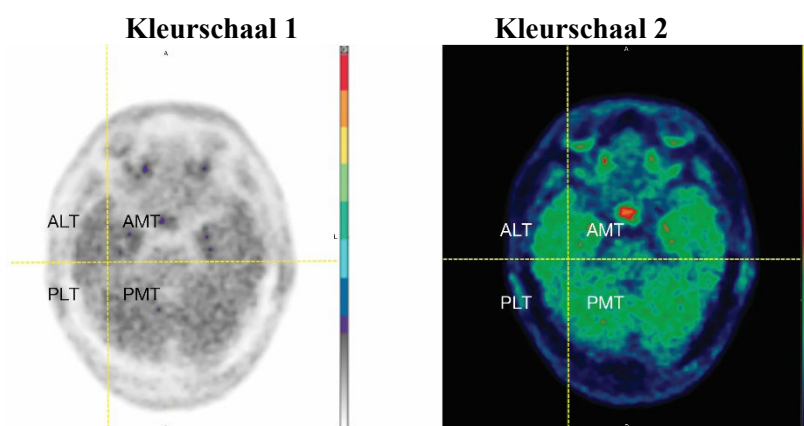
- Selecteer een kleurschaal voor beeldweergave met een snelle overgang tussen twee verschillende kleuren in het algemene bereik van 25% tot 60% van de maximale intensiteit.
- Stel de bovenste contrastwaarde (UCV) van de kleurschaal in. Gebruik de volgende formule om de visuele drempel in te stellen van $1,65 \times \text{MCC}$ om het met de snelle overgang in de kleurschaal overeen te laten stemmen:

$$\text{UCV} = (\text{MCC} \times 1.65) \times (100 \% / \% \text{ niveau van kleurovergang})$$

Voorbereiding voor interpretatie van beeldvorming

- Voordat u het beeld interpreteert, bepaalt u de anatomie van de hersenen op grond van de oriëntatie van de hersenkwabben. Interpreteer de beelden door eerst bilateraal de temporale kwabben te beoordelen, gevolgd door occipitale, pariëtale en frontale kwabben.
- Om de temporale kwabben te beoordelen, maakt u een onderverdeling in vier kwadranten door het horizontale richtkruis onmiddellijk posterieur van de hersenstamkernen te plaatsen en vervolgens inferieur te scrollen om het verticale richtkruis door het breedste deel van de temporale pool te plaatsen, om zo de anterolaterale temporale (ALT), anterieure mesiale temporale (AMT), posterolaterale temporale (PLT) en posterieure mesiale temporale (PMT) kwadranten te verkrijgen. Zie afbeelding 2 voor een voorbeeld (de linker- en rechterbeelden tonen dezelfde scan in twee verschillende kleurschalen).

Figuur 2: Kwadranten slaapkwab



Mogelijke fouten bij de interpretatie van beeldvorming

Fouten in de interpretatie van de beelden kunnen optreden bij beeldvorming met flortaucipir (^{18}F). Interpreteer de PET-flortaucipir (^{18}F)-beelden op basis van het patroon en de dichtheid van het radioactieve signaal binnen de neocorticale grijze stof (niet binnen witte stof of in gebieden buiten de hersenen). Alleen de opname van tracer in neocorticale grijze stof gebieden moet bijdragen aan de interpretatie van de scan.

In de plexus choroideus, het striatum en de kernen van de hersenstam kan off-target binding worden waargenomen. Kleine gebieden van niet-aaneengesloten opname van tracer kunnen leiden tot vals-positieve interpretatie. Scans met geïsoleerde of niet-aaneengesloten, kleine haarden in welk gebied dan ook, moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Sommige scans kunnen moeilijk te interpreteren zijn vanwege ruis of bewegingsartefacten. Voor gevallen met onzekerheid over de locatie van neocorticale opname, moet co-geregistreerde anatomische beeldvorming worden gebruikt om de lokalisatie van opname te verbeteren of voor verzwakkingscorrectie.

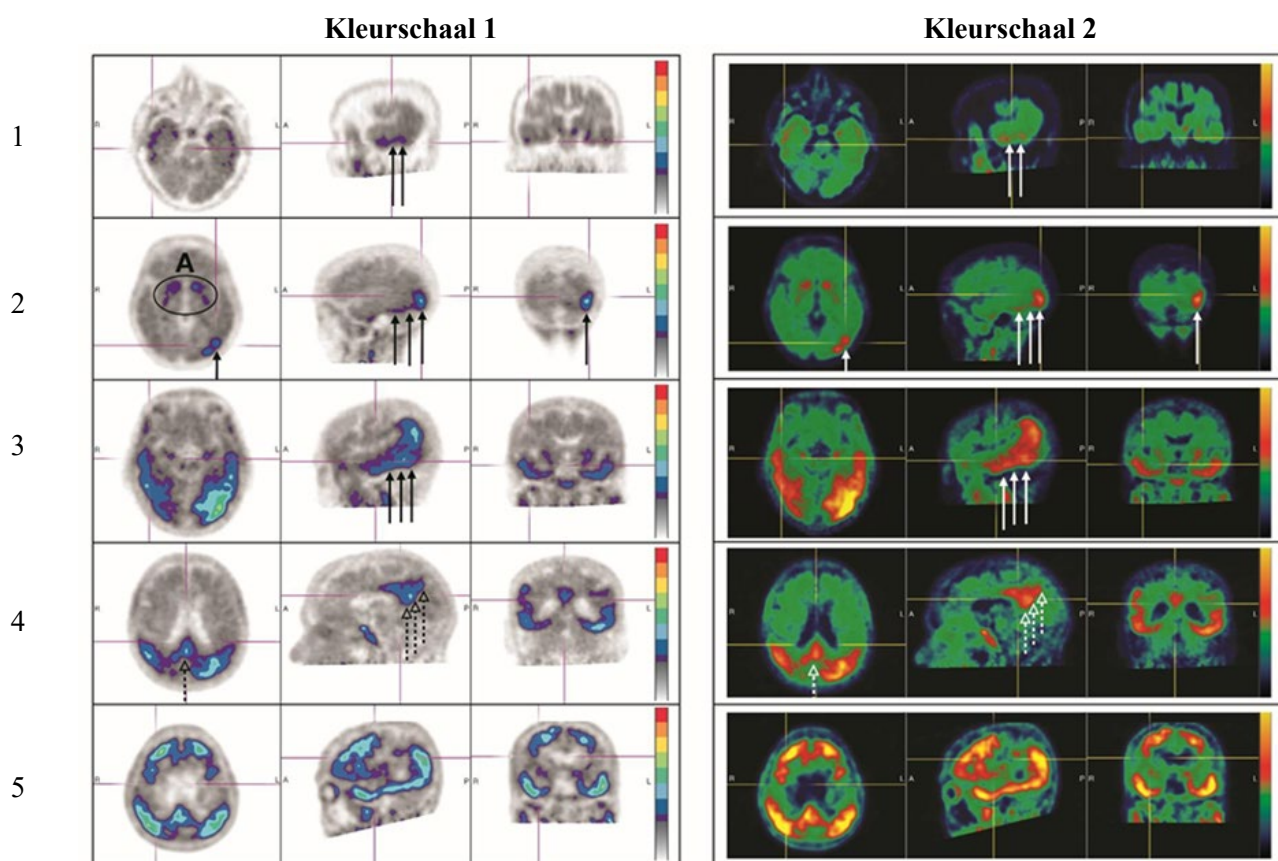
Positieve flortaucipir (^{18}F)-activiteitspatronen die de diagnose van AD ondersteunen

Scans met verhoogde neocorticale activiteit in de posterolaterale temporale kwab (PLT), occipitale of pariëtale/precuneus gebied(en), met of zonder activiteit in frontale gebied(en), geven de aanwezigheid aan van tau B3 NFT's (tau pathologiescore; rubriek 5.1). Een flortaucipir (^{18}F) PET-scan die de aanwezigheid van B3 NFT's aangeeft, ondersteunt een diagnose van AD in combinatie met klinische en andere diagnostische beoordelingen. Neocorticale activiteit in beide hersenhelften kan bijdragen aan identificatie van het patroon.

Positieve flortaucipir (^{18}F) AD-patronen vallen in één van twee categorieën:

- Matig flortaucipir (^{18}F) AD-patroon (figuur 3, rij 1 en 2): verhoogde neocorticale activiteit in PLT of occipitale gebied(en).
- Gevorderd flortaucipir (^{18}F) AD-patroon (figuur 3, rijen 3, 4 en 5): verhoogde neocorticale activiteit in het/de pariëtale/precuneus gebied(en), of verhoogde activiteit in het/de frontale gebied(en) gepaard gaande met toenames in het/de PLT, pariëtale of occipitale gebied(en).

Afbeelding 3. Voorbeelden van diagnostische AD-scans



A: Off-target binding in het striatum.

Rij 1: Voorbeeld van een patiënt met verhoogde opname in PLT (ononderbroken pijlen).

Rij 2: Voorbeeld van een patiënt met verhoogde opname in PLT en occipitale gebieden (ononderbroken pijlen).

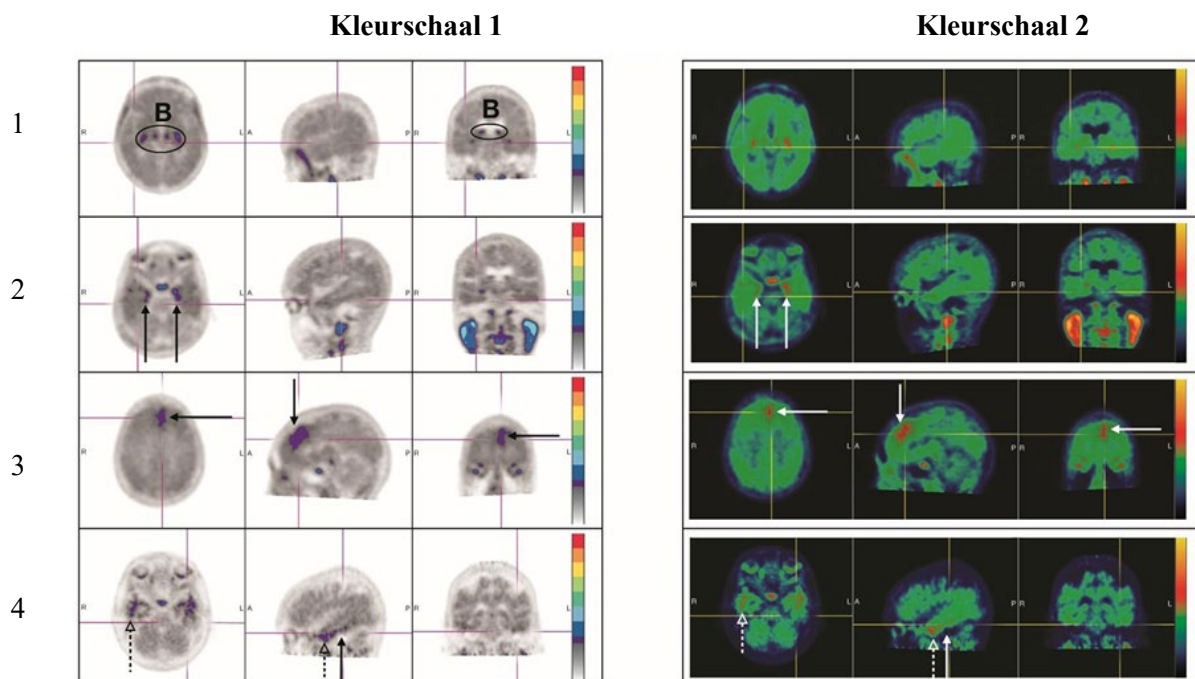
Rij 3 en 4: Voorbeeld van een patiënt met verhoogde neocorticale activiteit in PLT, occipitale kwab (ononderbroken pijlen) en precuneus (stippelpijlen) (rij 3: niveau van temporale kwabben, rij 4: niveau van pariëtaal/precuneus).

Rij 5: Voorbeeld van een patiënt met verhoogde neocorticale activiteit in mediale prefrontale/cingulate, laterale prefrontale, PLT, pariëtale, occipitale en precuneusgebieden.

Negatief flortaucipir (^{18}F)-patroon

Scans zonder verhoogde neocorticale activiteit of met verhoogde neocorticale activiteit geïsoleerd in de mesiale temporale, anterolaterotemporale en/of frontale gebieden vertegenwoordigen negatieve flortaucipir (^{18}F)-patronen (afbeelding 4).

Afbeelding 4. Voorbeelden van negatieve scans



B: Off-target binding in de plexus choroideus of de kernen van de hersenstam.

Rij 1: Voorbeeld van een patiënt zonder verhoogde neocorticale activiteit (activiteit is vergelijkbaar in intensiteit met cerebellaire referentieregio).

Rij 2: Voorbeeld van een patiënt met verhoogde activiteit geïsoleerd op MTL (ononderbroken pijlen).

Rij 3: Voorbeeld van een patiënt met verhoogde neocorticale activiteit geïsoleerd op de frontale kwab (ononderbroken pijlen).

Rij 4: Voorbeeld van een patiënt met kleine, geïsoleerde gebieden van niet-aaneengesloten en variabele opname in de PLT (ononderbroken pijlen); verhoogde activiteit in de ALT (stippelpijlen). Dit patroon kan ook worden gezien in het occipitale of pariëtale gebied.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Natrium

Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie bevat maximaal 32 mg natrium per dosis, overeenkomend met minder dan 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie bevat maximaal 34 mg natrium per dosis, overeenkomend met minder dan 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Ethanol

Dit geneesmiddel bevat 790 mg alcohol (ethanol) per dosis van 10 ml, overeenkomend met 11,3 mg/kg (toegediend aan een volwassene met een gewicht van 70 kg). De hoeveelheid in 10 ml van dit geneesmiddel is equivalent aan minder dan 20 ml bier of 8 ml wijn. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen waarneembaar effect.

Voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot gevaar voor het milieu, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen *in vivo* onderzoek naar interacties uitgevoerd.

In vitro studies suggereren dat klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van flortaucipir (^{18}F) onwaarschijnlijk zijn als gevolg van interacties bij cytochroomenzymen of P-glycoproteïne-transporter. Daarnaast wordt niet verwacht dat flortaucipir (^{18}F) de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen zal beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer wordt overwogen om radiofarmaca toe te dienen aan een vrouw die zwanger kan worden, is het belangrijk om te bepalen of zij al dan niet zwanger is. Bij elke vrouw die een menstruatie heeft gemist, moet worden aangenomen dat zij zwanger is tenzij het tegendeel is bewezen. Als er twijfels zijn over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, als zij een onregelmatige cyclus heeft enz.) dienen alternatieve technieken zonder ioniserende straling (als die er zijn) aan de patiënt te worden aangeboden.

Het wordt aanbevolen dat vrouwen die kinderen kunnen krijgen, tenzij ze effectieve anticonceptie gebruiken, zich van geslachtsgemeenschap onthouden gedurende 24 uur (> 10 halfwaardetijden van radioactief verval voor de ^{18}F -isotoop) na toediening van flortaucipir (^{18}F).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van flortaucipir (^{18}F) bij zwangere vrouwen. Er zijn geen reproductieonderzoeken met dieren uitgevoerd met flortaucipir (^{18}F).

Tijdens procedures met radionucliden bij zwangere vrouwen wordt ook de foetus aan straling blootgesteld. Elk radiofarmacon, waaronder flortaucipir (^{18}F), kan mogelijk schade aan de foetus veroorzaken. Gebruik van flortaucipir (^{18}F) wordt niet aanbevolen bij zwangere vrouwen. Daarom mogen alleen essentiële onderzoeken worden uitgevoerd tijdens de zwangerschap, wanneer de waarschijnlijke voordelen veel groter zijn dan het risico voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of flortaucipir (^{18}F) in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voordat radiofarmaca worden toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft, moet uitstel van het onderzoek met radionucliden worden overwogen tot nadat de borstvoeding is gestaakt. Als de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet borstvoeding worden gestaakt gedurende 24 uur en moet de afgekolfde melk worden weggegooid. Het moet worden overwogen welk radiofarmacon het meest geschikt is, rekening houdend met de secretie van activiteit van het middel in de moedermelk. Nauw contact met zuigelingen, peuters, kinderen en zwangere vrouwen dient de eerste 4 uur na de injectie te worden vermeden.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of flortaucipir (^{18}F) enig effect heeft op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tauvid heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen voor flortaucipir (^{18}F) zijn hoofdpijn (0,9%), pijn op de injectieplaats (0,6%) en verhoogde bloeddruk (0,5%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van flortaucipir (^{18}F) is gebaseerd op 4.652 proefpersonen die een of meer injecties kregen in klinische onderzoeken. De bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie, waarbij de meest frequente reacties als eerste worden genoemd. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Bijwerkingen waargenomen met flortaucipir (^{18}F)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie en bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Soms: hoofdpijn Soms: dysgeusie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: pijn op de injectieplaats
Onderzoeken	Soms: verhoogde bloeddruk ^a

^aOmvat hypertensie, systolische bloeddrukverhoging en hypertensieve crisis

Blootstelling aan ioniserende straling is gerelateerd aan inductie van kanker en de mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis 9,6 mSv is wanneer de maximaal aanbevolen activiteit van 370 MBq wordt toegediend, is er naar verwachting een lage kans dat deze bijwerkingen optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Vanwege de kleine hoeveelheid flortaucipir (^{18}F) in elke injectieflacon, zal een overdosis naar verwachting geen farmacologische effecten veroorzaken. In geval van toediening van een stralingsoverdosis dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis waar mogelijk gereduceerd te worden door de eliminatie van radionuclide uit het lichaam te verhogen door frequent urineren en ontlasten. Het kan nuttig zijn om een schatting te maken van de effectieve dosis die is toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diagnostisch radiofarmacon, centraal zenuwstelsel, ATC-code: V09AX07

Werkingsmechanisme

Flortaucipir (^{18}F) bindt zich aan geaggregeerd tau-eiwit. In de hersenen van patiënten met AD vormen gepaarde helixfilamenten (PHF) tau-aggregaten die samen neurofibrillaire klusvormen (NFT's), een vereist onderdeel van de neuropathologische diagnose van AD. *In vitro* bindt flortaucipir (^{18}F) zich aan PHF-tau gezuiverd van hersenhomogenaten van donoren met AD. Zwakke binding en slechte colokalisatie werd waargenomen voor tau-aggregaten van andere niet-AD-tauopathiën. *In vivo* blijft flortaucipir (^{18}F) differentieel achter in neocorticale gebieden die geaggregeerde tau bevatten. Flortaucipir (^{18}F) richt zich niet op amyloïde.

Farmacodynamische effecten

Bij de chemische concentraties die worden gebruikt voor diagnostische onderzoeken, lijkt flortaucipir (^{18}F) geen farmacologische activiteit te hebben.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van flortaucipir (^{18}F)-beeldvorming werden beoordeeld in een registratieonderzoek naar de AD-neuropathologische correlatie (onderzoek 1) en een aanvullend onderzoek door beoordelaars (onderzoek 2), en werd ondersteund door de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur.

In onderzoek 1 en onderzoek 2 werd de diagnostische prestatie van flortaucipir (^{18}F)-beeldvorming om de distributie van geaggregeerde tau-NFT's te schatten, vergeleken met post-mortem onderzoek. In elk onderzoek interpreteerden 5 onafhankelijke beoordelaars, die geblindeerd waren voor klinische informatie, flortaucipir (^{18}F)-beeldvorming als positief of negatief. Onafhankelijke pathologen, die geblindeerd waren voor klinische en beeldvormingsresultaten, voerden vervolgens post-mortem onderzoek uit van de hersenen. De pathologen registreerden tau-NFT-scores afgeleid van Braak-stadiëring variërend van B0 tot B3 (tabel 2).

Tabel 2. Tau-pathologiescore

Tau-pathologiescore	Distributie van tau-NFT's in de hersenen
B0	Geen NFT's
B1	NFT's beperkt tot trans-entorinaal hersengebied
B2	B1 + NFT's beperkt tot limbische hersengebieden
B3	B2 + NFT's verspreid over de neocortex

In onderzoek 1 werd de interpretatie van pre-mortem flortaucipir (^{18}F)-scans van 64 terminaal zieke patiënten vergeleken met de bevindingen van post-mortem hersenonderzoeken. Van de 64 patiënten was de gemiddelde leeftijd 83 jaar (variërend van 55 tot 100); 34 waren vrouw; 49 hadden dementie, 1 had lichte cognitieve stoornissen en 14 hadden geen cognitieve stoornissen bij klinische beoordeling rond de tijd van beeldvorming met flortaucipir (^{18}F). Er werd geen formele neurologische diagnose gesteld.

Het onderzoek beoordeelde de prestaties van AD flortaucipir (^{18}F)-patroonskans voor het onderscheiden van B3 (waarheid-positief) van B0-B2 (waarheid-negatief) taupathologie.

Onderzoek 2 was een beoordelaaronderzoek waarin de diagnostische prestaties van flortaucipir (^{18}F)-beeldvorming bij 82 terminaal zieke patiënten werden beoordeeld (dezelfde 64 patiënten uit onderzoek 1, plus 18 terminaal zieke patiënten extra). Gevoeligheid en specificiteit werden onderzocht

in scans van de terminaal zieke patiënten met gebruikmaking van dezelfde neuropathologie standaard waarheidsresultaten, vastgelegd in onderzoek 1.

De diagnostische prestatie van een flortaucipir (^{18}F) AD-patroon om de aanwezigheid van de AD-gerelateerde NFT's te bevestigen uit beide studies wordt weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Diagnostische prestaties van flortaucipir (^{18}F)-scan bij autopsiepatiënten – onderzoek 1 en 2

Waarheid standaard	Onderzoek (N)	Sensitiviteit (%) (mediaan en spreiding)	Specificiteit (%) (mediaan en spreiding)
B3 NFT (Primaire analyse 1)	Onderzoek 1 (64)	92 (92 – 100)	76 (52 – 92)
	Onderzoek 2 (82)	89 (87 – 94)	77 (63 – 91)

In onderzoek 1 was Fleiss' kappa voor overeenstemming tussen de aflezers over de 5 aflezers voor alle gevallen met een visuele beoordeling (ongeacht of de patiënt al dan niet tot een autopsie kwam; n=105) 0,80 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,74 tot 0,86). In onderzoek 2 was de kappa van Fleiss voor alle gelezen gevallen, waaronder zowel scans van proefpersonen met autopsie in onderzoek 1 als scans van proefpersonen met klinisch gedefinieerde MCI en AD (n=241), 0,87 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,83 tot 0,91).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tauvid in alle subgroepen van pediatrische patiënten, omdat de ziekte of aandoening waarvoor het specifieke geneesmiddel is bedoeld alleen bij volwassenen voorkomt (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Flortaucipir (^{18}F) wordt snel gedistribueerd en gemetaboliseerd door het hele lichaam. Minder dan 10% van de geïnjecteerde (^{18}F) radioactiviteit blijft gedurende 5 minuten na toediening in het bloed; minder dan 5% is 10 minuten na toediening nog aanwezig.

Opname in organen

Maximale opname van radioactiviteit in de hersenen vindt plaats binnen enkele minuten na injectie, gevolgd door geleidelijke gebiedsspecifieke klaring in de hersenen voordat ongeveer 80 minuten na injectie een pseudo-equilibrium wordt benaderd.

Gezonde controlepersonen tonen relatief lage retentieniveaus van flortaucipir (^{18}F) in de cortex en het cerebellum. Bij proefpersonen met amyloïdpositieve AD en MCI tonen de corticale gebieden een aanzienlijk grotere opname in vergelijking met cognitief normale controlepersonen. Bij proefpersonen met AD en MCI is er, net als bij controlepersonen, een lage retentie in het cerebellum. Bij oudere controlepersonen die amyloïd-negatief zijn, is een hoge retentie in de plexus choroideus, striatum en hersenstamkernen waargenomen en wordt aangenomen dat de binding in deze gebieden off-target is.

Eliminatie

Het resterende flortaucipir (^{18}F) in circulatie tijdens het venster van 80 tot 100 minuten voor beeldvorming bestaat uit ongeveer 28%-34% van het oorspronkelijke product met de rest als metabolieten.

Klaring treedt voornamelijk op door hepatobiliaire en renale excretie.

Halfwaardetijd

Flortaucipir (^{18}F) wordt na een intraveneuze injectie zeer snel uit de circulatie geklaard.

Plasmaradioactiviteit (inclusief ouder-flortaucipir (^{18}F) en alle metabolieten ervan) is lager dan 10% van de theoretische maximale concentratie 5 minuten na de dosis. De radioactieve halfwaardetijd van flortaucipir (^{18}F) is 110 minuten.

Nier- en leverfunctiestoornis

De kenmerken van de farmacokinetiek bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis zijn niet bepaald.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, mutageniciteit of genotoxiciteit.

Flortaucipir (^{19}F) blokkeerde het hERG-kanaal *in vitro*, maar met een IC_{50} die de maximale theoretische piekconcentraties in menselijk plasma ongeveer 340 keer overschreed. Flortaucipir (^{19}F) induceerde geen QTc-verlenging bij honden.

In een *in vitro* bacteriële omgekeerde mutatietest (Ames-test) werden toenames waargenomen in het aantal revertante kolonies in 4 van de 5 stammen die werden blootgesteld aan flortaucipir (^{19}F). In een *in vitro* chromosomale aberratiestudie met ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO), verhoogde flortaucipir (^{19}F) het percentage cellen met structurele aberraties na 3 uur blootstelling met of zonder activering. Blootstelling na twintig uur zonder activering leidde tot een toename van structurele afwijkingen bij alle geteste concentraties.

Mogelijke *in vivo* genotoxiciteit van flortaucipir werd geëvalueerd in een micronucleusonderzoek bij ratten. In deze test verhoogde flortaucipir (^{19}F) het aantal micronucleaire polychromatische erythrocyten niet op het hoogst haalbare dosisniveau, 1.600 $\mu\text{g/kg/dag}$, wanneer het gedurende 2 opeenvolgende dagen werd toegediend.

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd om de mogelijke carcinogeniteit op lange termijn, effecten op de vruchtbaarheid of op de reproductie van flortaucipir (^{18}F) te onderzoeken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie

Watervrij ethanol

Natriumchloride

Water voor injecties

Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie

Dinatriumfosfaat (voor pH-aanpassing)
Verdund zoutzuur
Watervrij ethanol
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met geneesmiddelen anders dan natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 7,5 uur (Tauvid 800 MBq/ml) en gedurende 10 uur (Tauvid 1.900 MBq/ml) bij 25°C. Product, verdund volgens de bereiding beschreven in rubriek 12, moet binnen 3 uur na verdunning en voorafgaand aan de vervaldatum van het radiofarmacon worden gebruikt, afhankelijk van wat het eerst komt.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode voor het openen of verdunnen het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities na ingebruikname de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Radiofarmaceutische producten dienen in overeenstemming met nationale wet- en regelgeving voor radioactief materiaal te worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tauvid wordt geleverd in een doorzichtige 15 ml injectieflacon van type I boorsilicaatglas met chlorobutyl of fluropolymeer gecoatete elastomeer stoppen en aluminium verzegeling.

Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie

Eén injectieflacon met meerdere doses met een capaciteit van 15 ml bevat 1 tot 15 ml oplossing overeenkomend met 800 tot 12.000 MBq bij ToC.

Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie

Eén injectieflacon met meerdere doses met een capaciteit van 15 ml bevat 1 tot 15 ml oplossing overeenkomend met 1.900 tot 28.500 MBq bij ToC.

Ten gevolge van verschillen tijdens de fabricage is het mogelijk dat injectieflacons van sommige partijen van het product worden gedistribueerd met rubber stoppen met een doorprikgaatje.

Elke injectieflacon zit in een beschermende container van geschikte dikte om externe blootstelling aan straling te minimaliseren.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca dienen alleen door geautoriseerde personen in daarvoor bestemde klinische omgevingen te worden ontvangen, opgeslagen, verdund en toegediend. Hun ontvangst, bewaring, gebruik, overdracht en verwijdering zijn onderworpen aan de voorschriften en/of desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radiofarmaceutische producten dienen te worden bereid op een manier die voldoet aan zowel stralingsveiligheid als farmaceutische kwaliteitseisen. Er dienen de juiste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Als de integriteit van de injectieflacon op enig moment bij bereiding van dit radiofarmacon wordt aangetast, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.

Toedieningsprocedures dienen zodanig te worden uitgevoerd dat het risico op verontreiniging van het radiofarmacon en blootstelling van gebruikers aan straling tot een minimum worden beperkt. Goede afscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca brengt risico's voor andere personen met zich mee (waaronder zwangere zorgverleners) door uitwendige straling of verontreiniging door gemorste urine, braaksel, enz. Daarom moeten er in overeenstemming met nationale wet- en regelgeving maatregelen voor stralingsveiligheid worden genomen.

Al het ongebruikte radiofarmacon of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

Het gebruik van flortaucipir (^{18}F) vereist blootstelling van de patiënt aan straling. Op basis van biodistributie van flortaucipir (^{18}F) in het menselijk lichaam worden de door organen geabsorbeerde dosis straling en de effectieve dosis hieronder weergegeven. Bij de berekening van de geabsorbeerde dosis voor de referentie volwassen man en vrouw wordt rekening gehouden met de wegingsfactoren (straling en weefsel) volgens de aanbevelingen van ICRP-publicatie 103. Vanwege een verschil in de structuren van het maagdak kanaal werd de tijd-geïntegreerde activiteit in de gastro-intestinale structuren bepaald met behulp van het ICRP Publication 100 GI-kanaalmodel in OLINDA. Tijd-geïntegreerde activiteitscurven voor alle andere bronorganen bleven ongewijzigd. Equivalente doses van referentiepersonen werden gebruikt om een effectieve dosis van een referentiepersoon te berekenen met behulp van vergelijking B.3.9.

Tabel 4. Geschatte geabsorbeerde dosis straling van flortaucipir (^{18}F)

Doelorgaan	mGy/MBq	
	Referentie Volwassen Man	Referentie Volwassen Vrouw
Bijnieren	0,02362	0,0242
Hersenen	0,00828	0,00946
Borsten	--	0,00890
Slokdarm	0,01344	0,01631
Ogen	0,0057	0,00702
Galblaaswand	0,04668	0,04749
Linker dikke darm	0,05478	0,04606
Dunne darm	0,10391	0,12426
Maagwand	0,01388	0,01669
Rechter dikke darm	0,13027	0,12983
Endeldarm	0,01963	0,01831
Hartwand	0,03124	0,03731
Nieren	0,04102	0,04726
Lever	0,06203	0,07666
Longen	0,03047	0,03728
Eierstokken	--	0,01617
Alvleesklier	0,02217	0,02616
Prostaat	0,01208	--
Speekselklieren	0,00671	0,00767
Rood merg	0,00950	0,01186
Osteogene cellen	0,00846	0,00967
Milt	0,01148	0,01494
Testes	0,00654	--
Thymus	0,01093	0,01393
Schildklier	0,00855	0,00968
Urineblaaswand	0,03757	0,04341
Baarmoeder	--	0,01867
Totaal lichaam	0,01079	0,01506
Effectieve dosis 0,02598 mSv/MBq		

De effectieve dosis als gevolg van de toediening van een (maximaal aanbevolen) activiteit van 370 MBq voor een volwassene van 70 kg is daarom ongeveer 9,6 mSv. Als gelijktijdig een computertomografie (CT)-scan wordt uitgevoerd als onderdeel van de PET-procedure zal de blootstelling aan ioniserende straling toenemen met een hoeveelheid die afhangt van de instellingen die bij het verkrijgen van de CT-scan gebruikt worden. Voor een toegediende activiteit van 370 MBq is de kenmerkende stralingsdosis voor het doelorgaan [hersenen] 3,1 mGy en de typische stralingsdosis/doses voor het kritieke orgaan/organen [rechter dikke darm, dunne darm, lever] respectievelijk 48,2 mGy, 38,4 mGy en 23,0 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

De verpakking moet vóór gebruik gecontroleerd worden en de activiteit moet gemeten worden met een activimeter.

Het optrekken moet onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd. De injectieflacons mogen niet worden opengemaakt vóór het desinfecteren van de stop. De oplossing moet via de stop worden opgezogen met behulp van een injectiespuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van een geschikte beschermende afscherming en een steriele wegwerpnaald of met behulp van een geautoriseerd geautomatiseerd toedieningssysteem. Als de integriteit van deze injectieflacon is aangetast, mag het product niet worden gebruikt. Voor speciale voorzorgsmaatregelen voor hantering, zie rubriek 6.6.

Bereidingsmethode

Als een groter volume nodig is op het moment van toediening van de dosis, kan de flortaucipir (^{18}F) oplossing voor injectie aseptisch worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie tot een maximale verdunning van 1:5 voorafgaand aan toediening, bijv. een combinatie van 0,5 ml flortaucipir (^{18}F) oplossing en 2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Verdund product moet worden gebruikt binnen 3 uur na verdunning en voorafgaand aan de radiofarmaceutische vervaldatum, afhankelijk van wat eerst is.

Kwaliteitscontrole

De radiofarmaceutische dosis moet worden gemeten met een geschikt meetsysteem voor radioactiviteit en dient voorafgaand aan toediening gecontroleerd te worden op deeltjes of verkleuring. Alleen heldere oplossingen die geen zichtbare deeltjes bevatten, mogen worden gebruikt.

Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Curium Pet France
14 Rue De La Grange Aux Belles
75010 Parijs,
Frankrijk

Alliance Medical RP Berlin GmbH
Max-Planck-Strasse 4
12489 Berlijn
Duitsland

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstraße 9
53119 Bonn
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET OP BESCHERMENDE VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie
flortaucipir (^{18}F)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing voor injectie bevat 800 MBq flortaucipir (^{18}F) op de datum en het tijdstip van kalibratie (ToC).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij ethanol, natriumchloride, water voor injecties.
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon
Volume: {Z} ml
Activiteit: {Y} MBq in {Z} ml
ToC: {DD/MM/JJJJ} {uu:mm} {tijdzone}
Injectieflaconnr.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Multidose injectieflacon
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Radioactief materiaal

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD/MM/JJJJ} {uu:mm} {tijdzone}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Radiofarmaceutische producten dienen in overeenstemming met nationale wet- en regelgeving voor radioactief materiaal te worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte materiaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1799/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tauvid 800 MBq/ml injectie
flortaucipir (^{18}F)
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Multidose injectieflacon

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: ToC + 7,5 uur

4. PARTIJNUMMER

Lot
Injectieflaconnr.

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

≤ 12.000 MBq bij ToC (zie buitenverpakking)

6. OVERIGE



Curium Pet France, 75010, Parijs, Frankrijk

Alliance Medical RP Berlin GmbH, 12489, Berlijn, Duitsland

Alliance Medical RP GmbH, 53119, Bonn, Duitsland

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET OP BESCHERMENDE VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie
flortaucipir (^{18}F)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing voor injectie bevat 1.900 MBq flortaucipir (^{18}F) op de datum en het tijdstip van kalibratie (ToC).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaat (voor pH-aanpassing), verdund zoutzuur, watervrij ethanol, natriumchloride, water voor injecties.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon

Volume: {Z} ml

Activiteit: {Y} MBq in {Z} ml

ToC: {DD/MM/JJJJ} {uu:mm} {tijdzone}

Injectieflaconnr.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Multidose injectieflacon

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Radioactief materiaal

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD/MM/JJJJ} {uu:mm} {tijdzone}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Radiofarmaceutische producten dienen in overeenstemming met nationale wet- en regelgeving voor radioactief materiaal te worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte materiaal dient te worden vernietigd overeenkomstig met lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1799/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tauvid 1.900 MBq/ml injectie
flortaucipir (^{18}F)
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Multidose injectieflacon

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: ToC + 10 uur

4. PARTIJNUMMER

Lot
Injectieflaconnr.

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

$\leq 28.500 \text{ MBq}$ bij ToC (zie buitenverpakking)

6. OVERIGE



Curium Pet France, 75010, Parijs, Frankrijk

Alliance Medical RP Berlin GmbH, 12489, Berlijn, Duitsland

Alliance Medical RP GmbH, 53119, Bonn, Duitsland

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie flortaucipir (¹⁸F)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige die zal toezien op de procedure.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tauvid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tauvid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel is een radiofarmaceutisch product (radioactief middel), dat alleen gebruikt wordt voor hulp bij het stellen van een diagnose. Tauvid bevat de werkzame stof flortaucipir (¹⁸F).

Tauvid wordt gegeven aan volwassenen met geheugenproblemen die worden onderzocht op de ziekte van Alzheimer, zodat artsen een soort hersenscan kunnen uitvoeren die PET-scan (positron-emissietomografie) genoemd wordt. Een PET-scan, samen met andere tests van de hersenfuncties, kan uw arts helpen bepalen wat de reden is van uw geheugenproblemen. Tauvid kan uw arts helpen bepalen of u al dan niet afwijkende vormen van tau-eiwit in uw hersenen heeft. Afwijkende vormen van tau-eiwit zijn aanwezig in de hersenen van mensen met de ziekte van Alzheimer.

Het gebruik van Tauvid omvat blootstelling aan radioactiviteit. Uw arts en de nucleair geneeskundige zijn van mening dat het klinisch voordeel van deze procedure met een radioactief geneesmiddel groter is dan het risico van blootstelling aan straling (zie rubriek 3).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Praat met uw arts of verpleegkundige voordat u Tauvid toegediend krijgt

- als u problemen heeft met uw lever of nieren, omdat een toename van de blootstelling aan straling hierdoor mogelijk is
- als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn

- als u borstvoeding geeft (zie rubriek 2, ‘zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’).

Voordat Tauvid wordt toegediend, moet u rekening houden met het volgende

Drink, voordat het onderzoek begint, veel water, zodat u zo vaak mogelijk kunt plassen in de eerste uren na het onderzoek.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van Tauvid bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het bedoeld is voor gebruik bij volwassenen met geheugenproblemen die worden beoordeeld op de ziekte van Alzheimer.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tauvid middel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw nucleair geneeskundige.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige voordat dit geneesmiddel bij u wordt toegediend.

U moet de nucleair geneeskundige vóór de toediening van Tauvid informeren als er een kans bestaat dat u zwanger bent, als u uw menstruatie heeft gemist of als u borstvoeding geeft. Bij twijfel is het belangrijk dat u met uw nucleaire geneeskundige overlegt die toezicht zal houden op de procedure.

Als u zwanger bent

Elk radioactief geneesmiddel, waaronder Tauvid, kan schade toebrengen aan de ongeboren baby. Gebruik van Tauvid wordt niet aanbevolen bij zwangere vrouwen. De nucleair geneeskundige zal dit product alleen toedienen tijdens zwangerschap als het voordeel naar verwachting groter is dan het risico.

Als u borstvoeding geeft

Het gebruik van Tauvid wordt afgeraden tijdens het geven van borstvoeding. U moet stoppen met het geven van borstvoeding gedurende 24 uur na de injectie en afgekolfd moedermelk moet worden weggegooid. Vraag uw nucleair geneeskundige wanneer u de borstvoeding kunt voortzetten (zie rubriek 3, ‘Houd rekening met het volgende na de toediening van Tauvid’.)

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat Tauvid van invloed is op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te gebruiken.

Tauvid 800 MBq/ml en 1.900 MBq/ml bevat ethanol

Dit geneesmiddel bevat 790 mg alcohol (ethanol) per dosis, overeenkomend met minder dan 20 ml bier of 8 ml wijn. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen merkbare effecten.

Tauvid bevat natrium

Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie bevat maximaal 32 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke dosis. Dit komt overeen met 1,6% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie bevat maximaal 34 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per dosis. Dit komt overeen met 1,7% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Er zijn strikte wetten voor het gebruik, de verwerking en vernietiging van radiofarmaceutische producten. Tauvid wordt alleen gebruikt in speciale gecontroleerde ruimtes. Dit geneesmiddel zal alleen worden gehanteerd en aan u worden gegeven door personen die speciaal zijn getraind en gekwalificeerd om het veilig te gebruiken. Gekwalificeerd personeel zal speciale voorzorgen voor een veilig gebruik van dit radiofarmaceutisch middel nemen en zullen u op de hoogte houden van wat zij doen.

De nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure zal beslissen welke hoeveelheid Tauvid in uw geval gebruikt gaat worden. Het zal de kleinste hoeveelheid zijn die nodig is om de gewenste informatie te krijgen van de PET-scan. De gebruikelijke aanbevolen hoeveelheid voor een volwassene is 370 MBq. Megabecquerel (MBq) is de eenheid die wordt gebruikt om radioactiviteit uit te drukken.

Toediening van Tauvid en uitvoering van de procedure

Drink voordat het onderzoek begint veel water, zodat u zo vaak mogelijk kunt plassen in de eerste uren na het onderzoek. Tauvid wordt gegeven als injectie in één van uw aderen (intraveneuze injectie) gevolgd door een injectie in diezelfde ader met natriumchlorideoplossing om er zeker van te zijn dat u de volledige dosis Tauvid krijgt.

Eén injectie van flortaucipir (^{18}F) is voldoende om de hersenscan uit te voeren.

Duur van de procedure

De arts van nucleaire geneeskunde zal u informeren over de gebruikelijke duur van de procedure. Een hersenscan duurt 20 minuten en wordt meestal uitgevoerd ongeveer 80 tot 100 minuten nadat u Tauvid heeft gekregen.

Houd rekening met het volgende na de toediening van Tauvid,:

- Vermijd nauw contact met baby's, peuters, kinderen en zwangere vrouwen gedurende 4 uur na de injectie.

De nucleair geneeskundige zal u aanraden om tijdens de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk te plassen om straling te verminderen. Neem contact op met de nucleair geneeskundige als u vragen heeft.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Een overdosis is onwaarschijnlijk omdat u slechts één dosis Tauvid krijgt toegediend die nauwkeurig wordt gecontroleerd door de nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure. In het geval van een overdosis zult u echter de juiste behandeling krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Tauvid? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen gebruikers):

- hoofdpijn
- dysgeusie (veranderde smaak, eten en drinken smaakt u anders dan normaal)
- pijn op de plaats waar de injectie wordt gegeven
- verhoogde bloeddruk

Dit radioactieve geneesmiddel zal het lichaam blootstellen aan lage niveaus van ioniserende straling, wat leidt tot een zeer kleine kans op kanker en erfelijke afwijkingen (zie rubriek 1, ‘Wat is Tauvid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?’).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

U hoeft dit middel niet te bewaren. Dit middel wordt onder de verantwoordelijkheid van de specialist in een daarvoor bestemde ruimte bewaard. Het bewaren van radioactieve geneesmiddelen moet gebeuren in overeenstemming met nationale regelgeving voor radioactieve materialen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor de specialist.

Gebruik Tauvid niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de beschermende buitenverpakking en het etiket op de injectieflacon na EXP.

Tauvid mag niet worden toegediend als u deeltjes of verkleuring ziet.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is flortaucipir (^{18}F).
Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie: 1 ml oplossing voor injectie bevat 800 MBq flortaucipir (^{18}F) op de datum en tijd van kalibratie.
Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie: 1 ml oplossing voor injectie bevat 1.900 MBq flortaucipir (^{18}F) op de datum en tijd van kalibratie.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie: watervrij ethanol, natriumchloride, water voor injecties (zie rubriek 2 ‘Tauvid bevat ethanol en natrium’).
Tauvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie: watervrij ethanol, dinatriumfosfaat (voor pH-aanpassing), verdund zoutzuur, natriumchloride, water voor injecties (zie rubriek 2 ‘Tauvid bevat ethanol en natrium’).

Hoe ziet Tauvid eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tauvid is een heldere en kleurloze oplossing voor injectie. Het wordt geleverd in een doorzichtige glazen injectieflacon van 15 ml.

Tauvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie (injectie): één injectieflacon met meerdere doses met een capaciteit van 15 ml met 1 tot 15 ml oplossing, wat overeenkomt met 800 tot 12.000 MBq op datum en tijdstip van kalibratie.

Tauvid 1 900 MBq/ml oplossing voor injectie (injectie): één injectieflacon met meerdere doses met een capaciteit van 15 ml met 1 tot 15 ml oplossing, wat overeenkomt met 1.900 tot 28.500 MBq op datum en tijdstip van kalibratie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Curium Pet France
14 Rue De La Grange Aux Belles
75010 Parijs,
Frankrijk

Alliance Medical RP Berlin GmbH
Max-Planck-Strasse 4
12489 Berlijn
Duitsland

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstraße 9
53119 Bonn
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП "ЕЛИ ЛИЛИ НЕДЕРЛАНД" Б.В. -
БЪЛГАРИЯ
Тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De volledige Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van Tauvid wordt als een apart document in de verpakking van het product meegeleverd, met het doel om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van overige aanvullende wetenschappelijke en praktische informatie over de toediening en het gebruik van dit radiofarmaceutische middel te voorzien. Raadpleeg de SmPC [SmPC moet in de verpakking te zijn bijgesloten].