

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amyvid 800 MBq/ml soluție injectabilă  
Amyvid 1900 MBq/ml soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Amyvid 800 MBq/ml soluție injectabilă

Fiecare ml de soluție injectabilă conține florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 800 MBq, la data și ora calibrării (DoC). Activitatea asigurată de un flacon variază între 800 MBq și 12000 MBq, la DoC.

### Amyvid 1900 MBq/ml soluție injectabilă

Fiecare ml de soluție injectabilă conține florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 1900 MBq, la DoC. Activitatea asigurată de un flacon variază între 1900 MBq și 28500 MBq, la DoC.

Fluorul( $^{18}\text{F}$ ) se descompune în oxigen stabil ( $^{18}\text{O}$ ) cu un timp de înjumătățire de aproximativ 110 minute printr-o emisie pozitronică de 634 keV, urmată de o radiație fonică de anihilare de 511 keV.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține 790 mg de etanol și 37 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă.

Soluție transparentă, incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Acest medicament este utilizat doar pentru diagnosticare.

Amyvid este un produs radio-farmaceutic indicat pentru tomografia prin emisie de pozitroni (PET) a densității neuronale de beta-amiloid la nivelul creierului pacienților adulți cu afecțiune cognitivă care sunt testați pentru boala Alzheimer (AD) și alte cauze de afecțiune cognitivă. Amyvid trebuie utilizat împreună cu o evaluare clinică.

O scanare negativă indică faptul că există plăci dispersate sau că nu există deloc plăci, fapt care nu poate reprezenta un diagnostic relevant pentru AD. Pentru limitările privind interpretarea unei scanări pozitive, vezi punctele 4.4 și 5.1.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Amyvid va fi utilizat numai de personalul calificat care deține autorizație guvernamentală pentru administrarea și gestionarea radionuclizilor, într-un cadru clinic stabilit.

Scanarea PET cu florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) trebuie solicitată de medicii specializați în abordarea terapeutică a tulburărilor neuro-degenerative.

Imaginile obținute cu Amyvid trebuie interpretate doar de către specialiști instruiți în interpretarea imaginilor PET cu florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ). O scanare recentă co-înregistrată a pacientului, de tip tomografie computerizată (CT) sau rezonanță magnetică (MR), efectuată pentru a obține o imagine combinată PET-CT sau PET-MR este recomandată atunci când nu este certă locația materiei cenușii și a limitei dintre materia cenușie/albă în scanarea PET (vezi punctul 4.4. Interpretarea imaginii).

### Doze

Activitatea recomandată pentru un adult cu greutatea de 70 kg este florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 370 MBq. Volumul de soluție administrată injectabil nu va fi mai mic de 1 ml și nu va depăși 10 ml.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu se recomandă o ajustare a dozei în funcție de vârstă.

#### *Insuficiență renală și insuficiență hepatică*

Se va acorda o atenție specială activității ce va fi administrată, având în vedere că există posibilitatea unei expuneri mari la radiații la acești pacienți (vezi punctul 4.4).

Nu s-au realizat studii complexe privind schema terapeutică și ajustarea dozelor medicamentului la grupele de pacienți sănătoși și grupele speciale de pacienți. Farmacocinetica florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ) la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică nu a fost caracterizată.

#### *Copii și adolescenți*

Utilizarea Amyvid la copii și adolescent nu este relevantă.

### Mod de administrare

Amyvid este pentru administrare intravenoasă și administrare de doze repetate

Activitatea florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ) trebuie măsurată cu un activimetru (calibrator de dozare) chiar înainte de injectare.

Doza este administrată prin injecție intravenoasă în bolus, urmată de administrarea de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a asigura utilizarea completă a dozei.

Injectarea florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ) printr-un cateter intravenos scurt (de aproximativ 4 cm sau mai puțin) reduce la minim riscul de adsorbție a substanței active la nivelul cateterului.

Injectarea florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ) trebuie să se facă intravenos, pentru a evita iradierea determinată de extravazarea locală, precum și artefactele de imagistică.

#### *Obținerea imaginii*

O imagine PET de 10 minute se poate obține începând cu aproximativ 30 - 50 minute după administrarea intravenoasă de Amyvid. Pacienții vor sta în poziție de supinație, cu capul poziționat astfel încât creierul să fie în poziție centrală, inclusiv cerebelul, în câmpul de vizualizare al PET. Se poate reduce mișcarea capului utilizând bandă sau alte dispozitive flexibile de fixare a capului. Reconstrucția va include corecția atenuării cu dimensiuni rezultate ale pixelilor transaxiali între 2,0 și 3,0 mm.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienții menționați la punctul 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Restricții de utilizare

O scanare pozitivă nu stabilește un diagnostic de AD, întrucât poate exista o depunere de plăci nevritice în materia cenușie la vârstnicii asimptomatici și în unele cazuri de demențe neuro-degenerative (boala Alzheimer, demența cu corpi Lewy, demența asociată bolii Parkinson).

Pentru restricții de utilizare la pacienții cu deficiență cognitivă ușoară (MCI), vezi punctul 5.1.

Eficacitatea Amyvid în împiedicarea dezvoltării AD sau a răspunsului de monitorizare la terapie nu a fost stabilită (vezi punctul 5.1).

Unele scanări pot fi dificil de interpretat din cauza imaginii eronate, atrofiei cu un cordon cortical subțiat sau a estompării imaginii, ceea ce ar putea cauza erori de interpretare. Atunci când nu este certă localizarea materiei cenușii și a limitei dintre materiile cenușie/albă pe scanarea PET și când există o tomografie computerizată (CT) sau cu rezonanță magnetică (MR) recentă, co-înregistrată, cel care interpretează va examina scanarea combinată PET-CT sau PET-MR pentru a clarifica raportul dintre radioactivitatea PET și dispunerea anatomică a materiei cenușii.

O asimilare mărită a fost identificată în structurile extra cerebrale, cum sunt glandele salivare, pielea, mușchi și oase în unele cazuri (vezi punctul 5.2). Examinarea imaginilor sagitale și a imaginilor co-înregistrate CT sau MR poate ajuta la distingerea osului occipital de materia cenușie occipitală.

#### Justificare individuală a raportului beneficiu/risc

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie justificată de un posibil beneficiu. Activitatea administrată trebuie, în orice caz, să fie cât mai mică posibil pentru a obține informațiile de diagnosticare necesare.

#### Insuficiență renală și insuficiență hepatică

Se va acorda atenție specială raportului beneficiu/risc la acești pacienți, deoarece este posibilă expunerea mare la radiații. Florbetapirul ( $^{18}\text{F}$ ) este excretat în special prin sistemul hepatobiliar, iar pacienții cu insuficiență hepatică prezintă potențial de expunere mare la radiații (vezi punctul 4.2).

#### Copii și adolescenți

Pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2 sau 5.1.

#### Interpretarea imaginilor obținute cu Amyvid

Imaginile obținute cu Amyvid trebuie interpretate doar de specialiști în interpretarea imaginilor PET cu florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ). O scanare negativă indică dispersarea plăcilor sau lipsă a densității plăcilor corticale de beta amiloid. O scanare pozitivă indică o densitate între moderată și frecventă. S-au observat erori de interpretare a imaginilor în estimarea densității plăcilor cerebrale nevritice de beta amiloid, inclusiv rezultate fals negative.

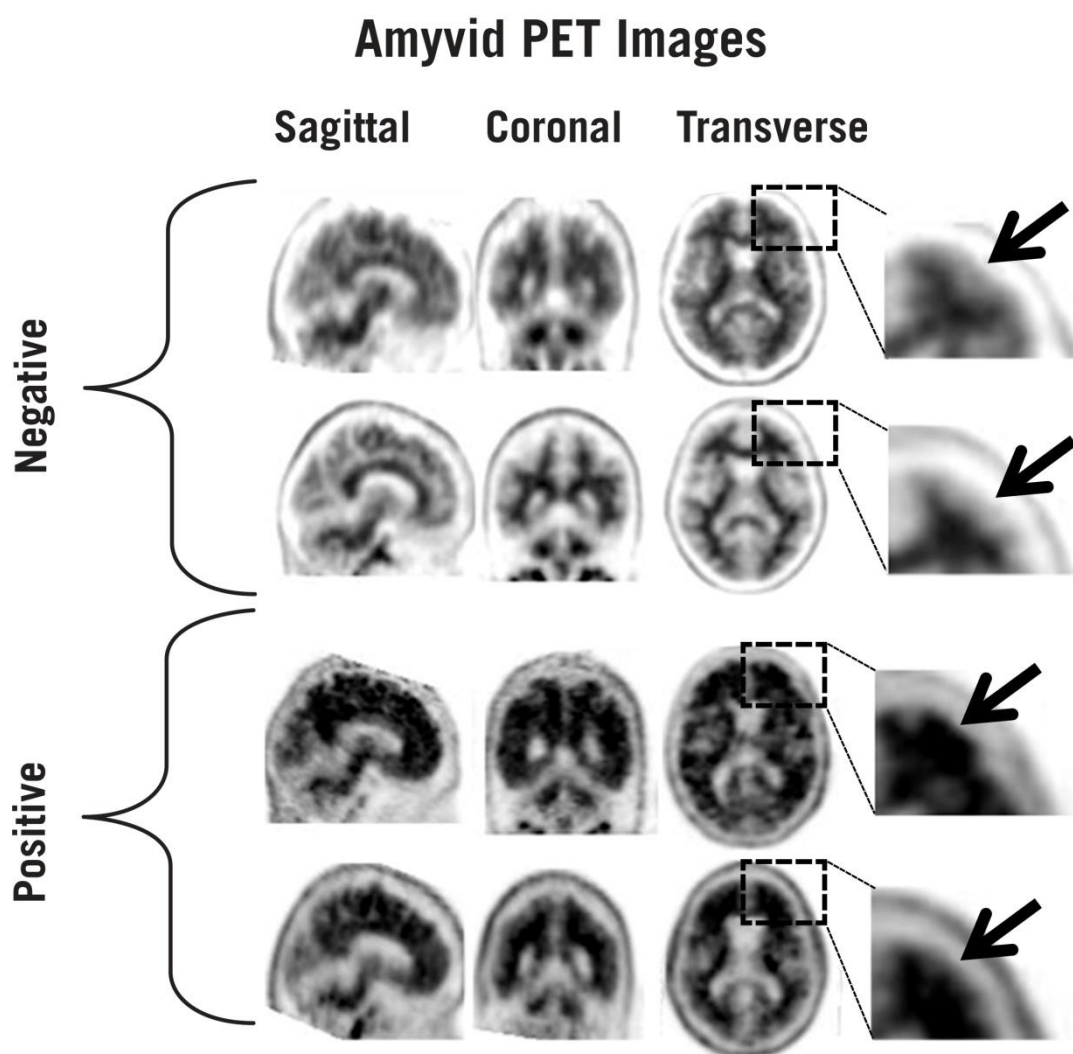
Evaluarea imaginilor se va face sub orientare transaxială în principal, cu acces, dacă este cazul, la planurile sagitale și coronale. Se recomandă ca evaluarea imaginilor să includă toate secțiunile transaxiale ale creierului folosind o scală alb-negru cu intensitatea maximă a acesteia setată la intensitatea maximă a pixelilor care reproduc activitatea cerebrală.

Interpretarea imaginii ca negativă sau pozitivă se realizează comparând vizual activitatea la nivelul materiei cenușii cu activitatea materiei albe adiacente (vezi Figura 1).

Scanările negative denotă o activitate intensă la nivelul materiei albe comparativ cu cea cenușie, creând un contrast cenușiu-alb clar. Scanările pozitive vor avea:

- Două sau mai multe zone cerebrale (fiecare mai mare decât un girus cortical) în care contrastul cenușiu-alb este redus sau absent. Aceasta este cel mai frecvent rezultat al unei scanări pozitive;
- Una sau mai multe zone în care activitatea la nivelul materiei cenușii este intensă și depășește în mod clar activitatea la nivelul materiei albe adiacente.

**Figura 1: Cazurile de imagini PET obținute cu Amyvid care indică exemple de scanări negative (cele două rânduri de sus) și scanări pozitive (cele două rânduri de jos). Panourile de la stânga la dreapta indică secțiunile sagitale, coronale și transversale ale imaginii PET. Ultimul panou din dreapta indică o imagine mărită a zonei creierului în casetă. Cele două săgeți de sus indică un contrast cenușiu-alb normal păstrat, cu activitate corticală mai mică decât cea a materiei albe adiacente. Cele două săgeți de jos indică zone cu contrast cenușiu-alb redus, care este comparabil cu activitatea materiei albe adiacente.**



*Utilizarea adjuvantă a informațiilor cantitative pentru interpretarea imaginii:*

Informațiile cantitative amiloid PET ar trebui utilizate ca adjuvant doar de către personal pregătit în aplicarea informațiilor cantitative pentru îmbunătățirea interpretării imaginii vizuale, care va

recomanda și programele software potrivite pentru aceste metode. Încorporarea informațiilor cantitative generate de software pentru cuantificarea imaginilor CE-marcate ca metoda adjuvantă interpretării vizuale poate îmbunătăți acuratețea rezultatelor. Personalul trebuie să interpreteze vizual imaginea și apoi să facă verificări cantitative conform instrucțiunilor producătorului, inclusiv asigurarea calității acestui process și să compare rezultatele cantitative cu valorile standard medii ale imaginilor negative și pozitive. Dacă rezultatele cantitative nu sunt corelate cu interpretarea vizuală inițială:

1. Verificați din nou normalizarea spațială și aranjarea scan-ului în șablon pentru a confirma acuratețea plasării zonelor de interes (ROI-regions of interest), urmăriți prezența LCR sau a țesutului osos în perimetrul ROI, și evaluați potențialul impact al atrofiei sau ventriculomegaliei asupra interpretării cantitative
2. Verificați din nou bazele determinării vizuale pozitive sau negative:
  - a. În cazul unei interpretări vizuale inițial pozitive pentru amiloid, dar cu cuantificare negativă trebuie apreciat dacă interpretarea pozitivă nu se datorează unei captări a substanței de contrast în alte zone decât regiunile de interes care ar putea contribui la modificarea valorii standardizate de captare medie a corticalei cerebrale (SUVR).
  - b. În cazul unei citiri inițiale vizuale amiloid negative, dar cu cuantificare pozitivă, examinați regiunile corespunzătoare zonelor de interes cu valori crescute ale SUVR pentru a determina dacă există o reducere a contrastului gri/alb în aceste zone.
3. Examinați regiunea cerebeloasă pentru a vă asigura de acuratețea stabilirii zonelor de interes și a nivelului contrastului gri/alb, care sunt considerate un standard pentru comparația vizuală cu cortexul. Luați în considerare posibilele anomalii structurale ce ar putea influența cuantificarea regiunii cerebeloase.
4. Realizați o interpretare finală a ultimei imagini obținute după urmarea pașilor 1-3 de mai sus.

#### După procedură

Contactul apropiat cu copii mici sau gravide trebuie restricționat în primele 24 de ore de la injectare.

#### Sodiu

Acest medicament conține până la 37 mg de sodiu pentru o doză, echivalent cu aproximativ 1,85 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

#### Alcool etilic

Acest medicament conține 790 mg de etanol (alcool etilic) pentru o doză de 10 ml, echivalent cu 11,3 mg/kg (administrată unui adult de 70 de kg). Cantitatea de alcool per doză pentru acest medicament este echivalent cu mai puțin de 20 ml de bere sau 8 ml de vin. Cantitatea de alcool din acest medicament nu are vreun efect perceptibil asupra pacienților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii de interacțiune *in vivo*.

Studiile de legare efectuate *in vitro* nu au indicat o interferență a legării florbetapirului (<sup>18</sup>F) la nivelul plăcilor de beta-amiloid în prezența altor medicamente uzuale administrate pacienților cu AD.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femeile aflate la vârsta fertilă

Atunci când se intenționează administrarea de medicamente radiofarmaceutice unei femei aflate la vârsta fertilă este important de stabilit dacă aceasta este gravidă sau nu. Orice femeie căreia i-a

întârziat menstruația poate fi presupusă a fi gravidă, până când se dovedește contrariul. Dacă există dubii cu privire la o sarcină potențială (dacă femeii i-a întârziat menstruația, dacă menstruația este foarte neregulată etc.), pacientei trebuie să i se ofere tehnici alternative, care nu utilizează radiația ionizantă (dacă există).

### Sarcina

Procedurile care utilizează radionuclizi efectuate la gravide implică, de asemenea, o doză de radiație asupra fătului. Prin urmare, numai investigațiile esențiale vor fi efectuate în timpul sarcinii, atunci când beneficiul potențial depășește cu mult riscul la care sunt supuși mama și fătul.

Nu s-au efectuat studii la gravide. Nu s-au desfășurat studii la animale pentru a investiga efectele cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere ale florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ) (vezi punctul 5.3).

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă florbetapirul ( $^{18}\text{F}$ ) este excretat în laptele uman în timpul alăptării. Înainte de a administra medicamente radio-farmaceutice unei femei care alăptează se va lua în considerare posibilitatea întârzierii administrării de radionuclide până la momentul în care aceasta întrerupe alăptatul și alegerea celei mai adecvate categorii de medicamente radio-farmaceutice, ținând cont de activitatea de excreție în laptele uman. Dacă administrarea este considerată necesară, alăptarea va fi întreruptă timp de 24 de ore și se va renunța la alăptările la cerere.

Contactul apropiat cu copii mici trebuie restricționat în primele 24 de ore de la injecție.

### Fertilitate

Nu s-au realizat studii privind efectele asupra fertilității.

## **4.7 Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Amyvid nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Amyvid se bazează pe administrarea sa la 2105 pacienți în cadrul studiilor clinice.

### Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența este definită după cum urmează foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Deși în realitate reacțiile adverse pot apărea la frecvențe mai mici decât cele indicate mai jos, dimensiunea bazei de date sursă nu a permis alocarea de categorii de frecvențe mai mici decât categoria “mai puțin frecvente” ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Disgeuzie
Tulburări vasculare		Eritem facial tranzitor
Tulburări gastro-intestinale		Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacție la locul injectării <sup>a</sup> Eritem tranzitor la locul infuzării

<sup>a</sup> Reacția la locul injectării include hemoragie la locul de injectare, iritație la locul de injectare și durere la locul injectării

Expunerea la radiația ionizantă este asociată cu inducerea de neoplasme și cu potențial de dezvoltare a malformațiilor congenitale. Întrucât doza efectivă este 7 mSv când este administrată activitatea recomandată de florbetapir (<sup>18</sup>F) 370 MBq, este de așteptat ca aceste reacții adverse să survină cu o probabilitate redusă.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Având în vedere cantitatea redusă de florbetapir (<sup>18</sup>F) în fiecare doză, nu se estimează că supradozajul va produce efecte farmacologice. În cazul administrării unei supradoze de radiații, doza absorbită de pacient trebuie redusă, acolo unde este posibil, prin creșterea eliminării radionuclizilor din corp prin micțiune și defecare frecvente. Poate fi utilă estimarea dozei efective care a fost administrată.

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: diagnostic radio-farmaceutic, sistem nervos central, codul ATC: V09AX05

#### Mecanism de acțiune

Florbetapirul (<sup>18</sup>F) se fixează la nivelul plăcilor nevritice de beta amiloid. Studiile postmortem de evidențiere a legării de substrat pe creiere afectate de BA, care au utilizat metodele neuropatologice tradiționale de colorație, au demonstrat corelări cu semnificație statistică ( $p < 0,0001$ ) între legarea *in vitro* a florbetapirului (<sup>18</sup>F) și depunerea agregată de beta-amiloid. *In vivo*, la pacienții cu boală în stadiu final corelația a fost evaluată comparând absorbția florbetapirului (<sup>18</sup>F) în materia cenușie corticală și sarcina totală de beta amiloid, folosind anticorp antiamiloid 4G8 care lasă urme în beta amiloidul găsit atât în plăcile nevritice, cât și în plăcile difuze. Fixarea *in vivo* a florbetapirului (<sup>18</sup>F) de alte structuri de beta amiloid sau de alte structuri cerebrale sau receptori rămâne necunoscută.

#### Efecte farmacodinamice

În concentrațiile chimice reduse prezente în Amyvid, florbetapirul (<sup>18</sup>F) nu are o activitate farmacologică detectabilă.



În studiile clinice finalizate, asimilarea florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ) în 6 zone corticale cerebrale predefinite (precuneus, lob frontal, cortex cingular anterior, cortex cingular posterior, lob parietal și lob temporal) a fost măsurată cantitativ, folosind valori standardizate de captare (SUV). Valorile medii de captare la nivel cortical VSC (raport VSC, comparativ cu cerebelul) sunt mai mari la pacienții cu BA în comparație cu subiecții voluntari sănătoși. La pacienții cu BA, valorile medii ale raportului de captare la nivelul cortexului și cerebelului, RVSC, arată creșteri substanțiale continue de la momentul zero la 30 de minute post-administrare, și apoi doar modificări minore până la 90 de minute de la administrare. Nu au fost observate diferențe în rezultatele SUVR la subiecții cu AD care utilizează tratamente uzuale, față de cei netratați.

### Eficacitate clinică

Un studiu pivot efectuat la 59 pacienți cu boală în stadiu final a urmărit stabilirea eficacității Amyvid în diagnosticare, pentru detectarea densității plăcilor nevritice corticale (lipsă a plăcilor sau plăci dispersate comparativ cu densitate moderată sau frecventă). Rezultatele PET au fost comparate cu densitatea maximă a plăcilor nevritice, măsurată pe secțiunile de cortex frontal, temporal sau parietal la autopsierea pacientului în decurs de 24 luni de la scanarea PET. Stadiul cognitiv al subiecților nu a putut fi măsurat cu exactitate. La toți cei 59 de subiecți, o citire PET mascată, efectuată de către 5 medici specialiști în medicină nucleară, a determinat o sensibilitate a citirii de 92% la majoritatea (ÎÎ 95% : 78-98%) și specificitate de 100% (ÎÎ 95%: 80-100%). Într-un studiu efectuat la 47 de voluntari tineri sănătoși (<40 ani), la care s-a presupus lipsa plăcilor de beta amiloid, toate scanările PET cu Amyvid au fost negative.

Precizia și specificitatea Amyvid de a detecta densitatea plăcilor nevritice corticale a fost investigată ulterior în două studii suplimentare, în care grupuri diferite de cititori au interpretat imaginile de la unii subiecți urmăriți până la autopsie în studiul pivot. Rezultatele pentru aceste studii au fost apropiate celor obținute în studiul pivot. Acordul inter-evaluatori cu valori Fleiss kappa a variat între 0,75 și 0,85.

Într-un studiu longitudinal, la 142 subiecți (diagnosticați clinic cu MCI, AD sau normali cognitiv) s-au efectuat scanări PET cu florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) la momentul inițial, aceștia fiind urmăriți timp de 3 ani, pentru a evalua relația dintre imagistica obținută cu Amyvid și modificările observate în stadiul de diagnosticare.

Folosind diagnosticul clinic de bază ca standard de referință, valorile florbetapirului pentru performanța diagnosticării ( $^{18}\text{F}$ ) PET sunt redată în tabelul de mai jos:

	<i>În concordanță cu diagnosticul de DCU de la momentul inițial</i> N=51	<i>În concordanță cu diagnosticul clinic de BA</i> N=31
Sensibilitate	19/51 = 37,3% (ÎÎ 95%: 24,1-51,9%)	21/31 = 67,7% (ÎÎ 95%: 51,3-84,2%)
Specificitate	<i>Utilizând cazuri non-DCU (cognitiv normal și BA clinică)</i> 69/100 = 69,0% (ÎÎ 95%: 59,9-78,1%)	<i>Utilizând cazuri non-BA (cognitiv normal și DCU)</i> 91/120 = 75,8% (ÎÎ 95%: 68,2-83,5%)
Raport de probabilitate pozitivă	1,20 (ÎÎ 95%: 0,76-1,91 )	2,80 (ÎÎ 95%: 1,88-4,18)

Dintre pacienții diagnosticați clinic cu MCI la începutul studiului, 9 (19%) au fost diagnosticați clinic după 36 luni cu AD. Dintre cei 17 pacienți cu MCI care au prezentat o scanare PET pozitivă, 6 (35%) au fost diagnosticați cu probabilitate de AD după 36 luni, față de 3 (10%) din cei 30 care au avut o scanare negativă. Sensibilitatea scanării cu Amyvid în indicarea raportului de trecere de la DCU la BA la 9 cazuri de conversie a diagnosticului a fost de 66,7% (ÎÎ 95%: 35-88%), specificitatea la 38 cazuri de non-conversie a fost de 71,0% (ÎÎ 95%: 55-83%), iar raportul de

probabilitate pozitivă a fost de 2,31 (Î 95%: 1,2-4,5). Designul studiului nu permite estimarea riscului de progresie de la DCU la BA clinic manifestă.

#### *Utilizarea adjuvantă a informațiilor cantitative pentru interpretarea imaginii*

Fezabilitate și acuratețea software-ului utilizat în determinarea cantitativă CE-marcată ca metodă adjuvantă la interpretarea clinică calitativă a fost urmărită în 2 studii folosind 3 programe software comerciale disponibile pentru analizări cantitative. Personalul medical implicat a evaluat initial un set de 96 PET scan-uri, incluzând 46 de scan-uri. Personalul interpretator participant a evaluat initial un set de 96 de PET scan-uri, incluzând 46 PET scan-uri analizate și prin necropsie, considerată „standardul de aur”, utilizând metoda citirii vizuale cantitative pentru a stabili momentul initial și li s-a solicitat apoi să re-citească aceleași scan-uri cu sau fără acces la programul informatic utilizat pentru interpretarea cantitativă. Participanții care au avut acces la informația cantitativă au prezentat o acuratețe a rezultatelor obținute, versus standardul reprezentat de necropsie, crescută de la 90,1% la baseline la 93,1% (valoarea  $p < 0,0001$ ), fără a se observa reducerea sensibilității sau specificității.

#### Populație pediatrică

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la obligativitatea de a prezenta rezultatele studiilor efectuate cu Amyvid la toate subgrupurile de populație pediatrică, întrucât nu se intențază utilizarea la populația pediatrică.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Distribuție

Florbetapirul ( $^{18}\text{F}$ ) este distribuit în organism în câteva minute de la administrarea injectabilă și, ulterior, este metabolizat rapid.

### Metabolizare

Asimilarea maximă la nivelul creierului a florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ) are loc în câteva minute de la administrarea injectabilă, fiind urmată de un clearance cerebral rapid în decursul primelor 30 de minute de la administrare. Organele care prezintă cea mai mare expunere sunt organele cu funcții de eliminare, în special vezica biliară, ficatul și intestinele.

La subiecții sănătoși au fost evidențiate valori relativ scăzute de reținere a florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ) la nivelul cortexului și cerebelului. Analizele regionale indică valori de reținere ușor mai mari în zona caudală a cortexului, putamenului și hipocampusului. Cel mai înalt nivel de absorbție se regăsește în regiunile compuse în principal din materie albă (punte și centrul semioval). La subiecții cu AD, regiunile corticale și putamenul indică o absorbție semnificativ mai mare comparativ cu grupul decontrol. La subiecții cu AD, ca și la cei din grupul de control, există o retenție scăzută la nivelul cerebelului și hipocampusului și o retenție mare la nivelul punții și centrului semioval.

Baza biofizică a retenției florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ) în materia albă din creierul uman viu nu poate fi definitiv explicată. S-a emis ipoteza că o eliminare mai lentă a substanței radiofarmaceutice poate contribui la reținerea la nivelul materiei albe, întrucât fluxul sanguin cerebral regional în materia albă este mai mic decât jumătate din cel de la nivelul întregului cortex. Absorbția a fost identificată în unele cazuri și în structurile extra-cerebrale, cum sunt scalp, glande salivare, mușchi și oase craniene. Cauza acestei absorbții nu este cunoscută, dar poate fi determinată de acumularea florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ) sau a oricăruia dintre metaboliții săi radioactivi sau radioactivității sângelui.

### Eliminare

Eliminarea are loc în special prin clearance hepatic și excreție prin vezica biliară și intestine. O oarecare acumulare/excreție este observată și în vezica urinară. Radioactivitatea în urină este prezentă sub formă de metaboliți polari ai florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ ).

### Timpul de înjumătățire

După administrarea intravenoasă, florbetapirul ( $^{18}\text{F}$ ) se elimină foarte rapidă din circulație. Mai puțin de 5% din radioactivitatea injectată  $^{18}\text{F}$  rămâne în sânge până la 20 de minute după administrare și în mai puțin de 2% din cazuri este prezentă până la 45 de minute de la administrare.  $^{18}\text{F}$  rezidual în circulația sistemică, prezent în fereastra imagistică la 30-90 de minute după administrare, este în special sub forma unor metaboliți polari ai  $^{18}\text{F}$ . Timpul de înjumătățire radioactivă a  $^{18}\text{F}$  este de 110 minute.

### Insuficiență renală/insuficiență hepatică

Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică nu a fost caracterizată.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Toxicologie și siguranță farmacologică la animale

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după administrarea de doze unice sau repetate, în cadrul cărora s-a administrat florbetapir [forma non-radioactivă a florbetapirului ( $^{18}\text{F}$ )]. Un studiu cu privire la toxicitatea după administrarea de doze unice a fost efectuat la șobolani, iar valoarea NOAEL (valoarea dozei la care nu se observă reacții adverse) a fost stabilită a fi de cel puțin 100 de ori mai mare decât doza maximă administrată la om. Toxicitatea potențială după administrările intravenoase repetate de florbetapir timp de 28 de zile a fost testată la șobolani și câini, iar valoarea NOAEL a fost stabilită a fi de cel puțin 25 de ori mai mare decât doza maximă administrată la om.

Într-un test bacterian de mutație inversă (testul Ames) efectuat *in vitro* au fost observate creșteri ale numărului de colonii care prezintă mutații inverse la 2 din 5 tulpini expuse la florbetapir. Într-un studiu de aberație cromozomială efectuat *in vitro* pe limfocite umane periferice, florbetapirul nu a crescut procentul de celule cu aberații structurale la o expunere de 3 ore cu sau fără activare; totuși, o expunere de 22 de ore a produs o creștere a aberațiilor structurale la toate concentrațiile testate. Genotoxicitatea potențială *in vivo* a florbetapirului a fost evaluată într-un studiu micronucleic efectuat la șobolani. În această evaluare, florbetapirul nu a crescut numărul eritrocitelor policromatice micronucleate la cea mai mare doză de 372  $\mu\text{g/kg}$  și zi, atunci când a fost administrat de două ori pe zi, 3 zile consecutiv. Această doză este de aproximativ 500 de ori mai mare decât doza maximă administrată la om și nu a prezentat mutagenitate.

Nu s-au efectuat studii cu florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) la animale pentru a investiga carcinogenitatea potențială pe termen lung, efectele asupra fertilității sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Nu s-au efectuat studii toxicologie și farmacologice de siguranță cu florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Etanol, anhidru  
Ascorbat de sodiu  
Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu va fi amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Termen de valabilitate**

#### Amyvid 800 MBq/ml soluție injectabilă

7,5 ore de la DoC

#### Amyvid 1900 MBq/ml soluție injectabilă

10 ore de la DoC.

### **6.4 Precauții speciale privind depozitarea**

Acest medicament nu necesită condiții speciale privind temperatura de păstrare.

Depozitarea produselor radio-farmaceutice se va face în conformitate cu normele naționale privind materialele radioactive.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Amyvid este furnizat în flacoane din sticlă transparentă borosilică tip I, cu capacitatea de 10 ml sau 15 ml, prevăzute cu dopuri elastomerice din clorobutil FluroTec și garnituri din aluminiu.

#### Amyvid 800 MBq/ml soluție injectabilă

Un flacon multidoză cu capacitatea 10 ml conține între 1 și 10 ml de soluție, pentru asigurarea unei valori de radioactivitate de la 800 până la 8000 MBq la DoC.

Un flacon multidoză cu capacitatea de 15 ml conține între 1 și 15 ml de soluție, pentru asigurarea unei valori de radioactivitate de la 800 până la 12000 MBq la DoC.

#### Amyvid 1900 MBq/ml soluție injectabilă

Un flacon multidoză cu capacitatea de 10 ml conține între 1 și 10 ml de soluție, pentru asigurarea unei valori de radioactivitate de la 1900 până la 19000 MBq la DoC.

Un flacon multidoză cu capacitatea de 15 ml conține între 1 și 15 ml de soluție, pentru asigurarea unei valori de radioactivitate de la 1900 până la 28500 MBq la DoC.

Ca urmare a diferențelor în procesul de fabricație, este posibil ca flacoanele din anumite loturi de medicament să fie distribuite cu dopuri din cauciuc, punctionate.

Fiecare flacon este închis într-un recipient protejat, cu o grosime adecvată pentru a reduce expunerea externă la radiații.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

### **6.6 Precauții speciale privind depozitarea finală și alte manipulări**

#### Precauții generale

Produsele radio-farmaceutice trebuie recepționate, manipulate și administrate numai de persoane autorizate, în unități clinice. Recepția, depozitarea, utilizarea, transferul și eliminarea acestora sunt reglementate de normele și/sau licențele organizațiilor oficiale competente.

Produsele radio-farmaceutice vor fi pregătite astfel încât să respecte atât normele privind siguranța radiației cât și pe cele privind calitatea farmaceutică. Se vor lua precauții aseptice adecvate.

Dacă integritatea flaconului este compromisă, acesta nu va fi utilizat.

Procedurile de administrare vor fi efectuate cu minimizarea riscului de contaminare a medicamentului și de iradiere a operatorilor. Protecția adecvată este obligatorie.

Administrarea produselor radio-farmaceutice creează riscuri pentru alte persoane (inclusiv pentru gravidele din cadrul personalului medical), de la radiația externă sau contaminare până la urmele de radioactivitate din urină, vărsături etc. Prin urmare vor fi luate măsuri de precauție pentru protecția anti-radiații, conform normelor naționale.

Orice produs sau reziduuri materiale nefolosite vor fi eliminate în conformitate cu normele locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZĂRII**

Data primei autorizări: 14 Ianuarie 2013  
Data ultimei reînnoiri: 21 Septembrie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

## **11. DOZIMETRIE**

Dozele estimate de radiații absorbite în organe și țesuturi la un pacient adult cu greutate medie (70 kg) pentru doza de florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 370 MBq de folosind metode standard pentru calcule de dozimetrie (Volum ICRP 30) sunt prezentate în tabelul de mai jos. Nu s-au făcut presupuneri privind golirea vezicii urinare.

<b>Organ/țesut</b>	<b>Doza absorbită per activitate administrată (μGy/MBq)</b>
	<b>Mediu</b>
Glandă suprarenală	13,6
Creier	10,0
Sâni	6,2
Peretele vezicii biliare	143,0
Peretele intestinului gros inferior	27,8
Intestin subțire	65,5
Perete abdominal	11,7
Peretele intestinului gros superior	74,4
Perete cardiac	12,7
Rinichi	13,0
Ficat	64,4
Plămâni	8,5
Mușchi	8,6
Ovare	17,6
Pancreas	14,4
Măduva osoasă roșie	14,3
Celule osteogene	27,6
Piele	5,9
Splină	8,9
Testicule	6,8
Timus	7,3
Tiroidă	6,8
Peretele vezicii urinare	27,1
Uter	15,6
Total corp	11,6
<b>Doză efectivă [μSv/MBq]<sup>a</sup></b>	<b>18,6</b>

<sup>a</sup> Factorul presupus de calitate (Q) de 1 pentru conversia dozei absorbite în doza efectivă pentru <sup>18</sup>F.

Doza efectivă rezultată din administrarea unei doze de 370 MBq la un adult cu greutate de 70 kg este de aproximativ 7 mSv. Dacă o scanare CT se realizează simultan ca parte a procedurii PET, expunerea la radiația de ionizare va crește corespunzător cu setările utilizate pentru obținerea CT. Pentru o activitate administrată de 370 MBq, doza tipică de radiații pentru organele țintă (creier) este de 3,7 mGy.

Pentru o activitate administrată de 370 MBq, dozele de radiație tipică administrate organelor critice, vezică biliară, peretele intestinului gros superior, peretele intestinului gros inferior, intestin subțire și ficat sunt de 53 mGy, 27,5 mGy, 10,3 mGy, 24,2 mGy și, respectiv, 23,8 mGy.

## 12. INSTRUCȚIUNI PENTRU PREPARAREA PRODUSELOR RADIO-FARMACEUTICE

### Mod de preparare

Ambalajul trebuie verificat înainte de utilizare, iar activitatea se va măsura cu ajutorul unui activimetru.

Extragerea se va face în condiții aseptice. Flacoanele nu trebuie deschise înainte de dezinfectarea dopurilor, soluția trebuind extrasă prin dop cu ajutorul unei seringi pentru o singură administrare prevăzută cu ecran protectiv adecvat și ac steril de unică folosință sau al unui sistem autorizat de administrare automată. Nu se vor folosi decât seringi din polipropilenă/PEİD. Dacă integritatea flaconului este compromisă, medicamentul nu va fi utilizat.

Amyvid poate fi diluat în condiții aseptice cu soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) cu o diluție maximă de 1:5. Medicamentul diluat trebuie utilizat în decurs de 4 ore de la diluare.

#### Controlul calității

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de a fi folosită. Nu se vor folosi decât soluții limpezi, fără particule vizibile.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe pagina web a Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI UTILIZAREA EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI**



## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul medicamentului trebuie să conțină numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă. (Vezi Anexa 1: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI UTILIZAREA EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI**

- **Plan de management al riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile de farmacovigilență detaliate în PMR prezentat în Modulul 1.8.2. al Autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de minimizare a riscului**

Înainte de a lansa, în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să accepte programul final educațional agreat cu autoritatea națională competentă.

DAPP trebuie să se asigure că, în urma discuțiilor și acordului cu autoritățile naționale competente din fiecare stat membru în care este comercializat Amyvid, la lansare și după lansare, toți medicii care sunt de așteptat să utilizeze Amyvid vor avea acces la un curs de formare pentru a se asigura interpretarea corectă și fiabilă a imaginilor PET.

Cursul de formare pentru medici trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Informații cu privire la patologia amiloidă în boala Alzheimer; informații relevante cu privire la Amyvid ca un marcator PET  $\beta$ -amiloid, inclusiv indicația aprobată în conformitate cu RCP, limitările de utilizare Amyvid, erorile de interpretare, informații de siguranță, precum și rezultatele studiilor clinice de informare privind utilizarea Amyvid în diagnosticare.
- Revizuirea criteriilor de interpretare PET, inclusiv metoda de revizuire a imaginii, criterii de interpretare, precum și imagini care demonstrează metodologia de citire binară
- Materialul trebuie să includă cazuri demonstrative de imagistică PET cu Amyvid cu interpretarea corectă PET de scanare de către un cititor cu experiență; scanare Amyvid-PET pentru auto-evaluare, precum și o procedură de auto-calificare, pentru a fi oferite fiecărui cursant. Formarea trebuie să includă un număr suficient de cazuri în mod clar pozitive și negative, precum și cazuri intermediare la nivel înalt. Dacă este posibil, trebui să fie disponibile cazuri confirmate histopatologic,.
- Expertiza și calificarea formatorilor trebuie asigurată.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****ETICHETA****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amyvid 800 MBq/ml soluție injectabilă  
florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de soluție injectabilă conține florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 800 MBq, la data și ora calibrării (DoC).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Etanol anhidru, ascorbat de sodiu, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă  
1 flacon  
Volum: {Z} ml  
Activitate: {Y} MBq în {Z} ml  
DoC: {ZZ/LL/AAAA} {hh:mm} {Fus orar}  
Nr. flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă  
Multidoză

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea sau îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Material radioactiv

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Germania

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP{ZZ/LL/AAAA}{hh:mm}{Fus orar}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITAREA FINALĂ A PRODUSELOR MEDICINALE NEFOLOSITE SAU A DEȘEURILOR MATERIALE DERIVATE DIN ASTFEL DE PRODUSE MEDICINALE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice material nefolosit va fi eliminat în conformitate cu normele locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificarea pentru neincluderea în Braille a fost acceptată

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Amyvid 800 MBq/ml soluție injectabilă  
florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: DoC + 7,5 ore

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot  
Nr.flacon

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

$\leq 12000$  MBq la DoC (vezi ambalajul exterior)

**6. ALTE INFORMAȚII**



Medicament radioactiv

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Germania

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Franța

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****ETICHETA****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amyvid 1900 MBq/ml soluție injectabilă  
florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de soluție injectabilă conține florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 1900 MBq, la data și ora calibrării (DoC).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Etanol anhidru, ascorbat de sodiu, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă  
1 flacon  
Volum: {Z} ml  
DoC: {ZZ/LL/AAAA}{hh:mm}{Fus orar}  
Nr. flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă  
Multidoză

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea sau îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Material radioactiv

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Germania

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Franța



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {ZZ/LL/AAAA} {hh:mm} {Fus orar}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITAREA FINALĂ A PRODUSELOR MEDICINALE NEFOLOSITE SAU A DEȘEURILOR MATERIALE DERIVATE DIN ASTFEL DE PRODUSE MEDICINALE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice material nefolosit va fi eliminat în conformitate cu normele locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificarea pentru neincluderea în Braille a fost acceptată

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Amyvid 1900 MBq/ml soluție injectabilă  
florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: DoC + 10 ore

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot  
Nr. flacon

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

$\leq 28500 \text{ MBq la DoC}$  (vezi ambalajul exterior)

**6. ALTE INFORMAȚII**



Medicament radioactiv

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Germania

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, France

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Amyvid 1900 MBq/ml soluție injectabilă Amyvid 800 MBq/ml soluție injectabilă florbetapir (<sup>18</sup>F)**

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. Poate fi necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți și alte întrebări vă rugăm să vă adresați medicul de medicină nucleară care va supraveghea procedura.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului de medicină nucleară. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct.4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Amyvid și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a fi utilizat Amyvid
3. Cum se va utiliza Amyvid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Amyvid
6. Conținutul ambalajului și informații

#### **1. Ce este Amyvid și pentru ce se utilizează**

Acest medicament este un produs radio-farmaceutic folosit exclusiv pentru diagnosticare.

Amyvid conține substanța activă florbetapir (<sup>18</sup>F).

Amyvid se administrează adulților cu probleme de memorie, astfel încât medicii să poată realiza un tip de scanare a creierului, denumită scanare PET. Amyvid, împreună cu alte teste ale funcției cerebrale pot ajuta medicul să identifice motivul pierderilor dumneavoastră de memorie. O scanare PET cu Amyvid, poate ajuta medicul să stabilească dacă aveți sau nu plăci de beta amiloid în creier. Plăcile de beta amiloid sunt acumulări prezente în creierul persoanelor suferind de Alzheimer, dar pot fi prezente și în creierul persoanelor suferind de alte forme de demență. Trebuie să discutați rezultatele testului cu medicul care a solicitat scanarea.

Utilizarea Amyvid implică expunerea la cantități reduse de radioactivitate. Medicul dumneavoastră și medicul de medicină nucleară au considerat că beneficiile acestei proceduri efectuate cu produsul radio-farmaceutic depășesc riscurile expunerii la radiații.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Amyvid**

##### **Amyvid nu se va utiliza**

- dacă sunteți alergic(ă) la florbetapir (<sup>18</sup>F) sau la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la punctul 6).

##### **Precauții și atenționări**

Informați-l pe medicul de medicină nucleară înainte de a vi se administra Amyvid dacă:

- aveți probleme ale rinichilor
- aveți probleme ale ficatului
- sunteți gravidă sau credeți că este posibil să fiți gravidă
- alăptați

### **Copii și adolescenți**

Amyvid nu este destinat utilizării la copii și adolescenți.

### **Amyvid împreună cu alte medicamente**

Informați-l pe medicul de medicină nucleară dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente deoarece acestea ar putea interfera cu interpretarea imaginilor obținute în urma scanării creierului .

### **Sarcina și alăptarea**

Trebuie să îl informați pe medicul de medicină nucleară înainte de a vă administra Amyvid dacă există posibilitatea de a fi gravidă, dacă v-a întârziat menstruația sau dacă alăptați. Dacă aveți dubii, este important să discutați cu medicul de medicină nucleară care va supraveghea procedura.

Dacă sunteți gravidă

Medicul de medicină nucleară va administra acest medicament în timpul sarcinii numai dacă beneficiul estimat depășește riscurile.

Dacă alăptați

Trebuie să întrerupeți alăptarea timp de 24 ore de la injectare, iar laptele matern extras cu ajutorul pompei se va arunca. Reluarea alăptării se va face după discuția cu medicul de medicină nucleară care a supravegheat procedura.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că este posibil să fiți gravidă sau planificați să aveți un copil cereți sfatul medicului de medicină nucleară înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Amyvid nu vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Amyvid conține etanol și sodiu**

Acest medicament conține 790 mg de etanol (alcool etilic) pentru o doză de 10 ml, echivalent cu 11,3 mg/kg (administrată unui adult de 70 de kg). Cantitatea de alcool per doză pentru acest medicament este echivalent cu mai puțin de 20 ml de bere sau 8 ml de vin.

Cantitatea de alcool din acest medicament nu are vreun efect perceptibil asupra pacienților.

Acest medicament conține până la 37 mg de sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă). Această cantitate este echivalentă cu aproximativ 1,85 % din doza maximă zilnică recomandată pentru un adult.

## **3. Cum se va utiliza Amyvid**

Există legi stricte privind folosirea, manipularea și eliminarea produselor radiofarmaceutice.

Amyvid va fi folosit numai în zone speciale controlate. Acest medicament va fi manipulat și dat spre folosință numai persoanelor care sunt instruite și calificate pentru o folosire sigură. Aceste persoane vor lua măsuri speciale pentru utilizarea în siguranță a acestui medicament și vă vor informa cu privire la acțiunile lor.

### **Doză**

Medicul de medicină nucleară care supraveghează procedura va decide cu privire la cantitatea de Amyvid ce trebuie utilizată în cazul dumneavoastră. Aceasta va fi cantitatea minimă necesară pentru a obține informațiile dorite.

Cantitatea recomandată de obicei pentru un adult este de 370 MBq. Megabecquerel (MBq ) este unitatea folosită pentru a exprima radioactivitatea.

### **Administrarea Amyvid și efectuarea procedurii**

Amyvid se administrează ca injecție în venă (injecție intravenoasă) urmată de administrarea de soluție de clorură de sodiu, pentru a asigura utilizarea completă a dozei.

De obicei, este suficientă o injecție pentru a efectua scanarea de care are nevoie medicul dumneavoastră.

### **Durata procedurii**

Medicul dumneavoastră de medicină nucleară vă va informa despre durata normală a procedurii. O scanare a creierului se face, de obicei, în decurs de 30-50 de minute de la administrarea injecției cu Amyvid.

### **După administrarea Amyvid trebuie să**

Evitați contactul cu copii sau gravide timp de 24 de ore de la injecție.

Medicul de medicină nucleară vă va informa dacă trebuie să luați măsuri speciale după administrarea acestui medicament. Discutați cu medicul de medicină nucleară dacă aveți întrebări.

### **Dacă vi s-a administrat mai mult Amyvid decât trebuie**

Supradozajul este puțin probabil, întrucât nu vi se va administra decât o singură doză de Amyvid stabilită precis și controlată de medicul de medicină nucleară care supervizează procedura. Totuși, în caz de supradozaj, vi se va administra tratamentul corespunzător. În mod special, medicul de medicină nucleară responsabil de procedură poate lua în calcul modalitățile de creștere a tranzitului urinei și materiilor fecale, pentru a ajuta la eliminarea radioactivității din organism.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea Amyvid, vă rugăm să îl întrebați pe medicul de medicină nucleară care supervizează procedura.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarea reacție adversă la Amyvid este **frecventă** (poate afecta 1 din 10 persoane):

- durere de cap

Următoarele reacții adverse la Amyvid sunt **mai puțin frecvente** (pot afecta 1 din 100 de persoane).

- greață,
- modificări ale gustului,
- înroșire a pielii,
- mâncărimi,
- iritații, sângerare sau durere la locul administrării injecției sau iritație în alte locuri.

Acest produs radio-farmaceutic poate determina emisia unor cantități mici de radiație ionizantă asociată cu riscul cel mai redus de cancer și anomalii ereditare (adică boli genetice). Vezi și punctul 1.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă prezentați orice reacții adverse discutați cu medicul de medicină nucleară. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Amyvid**

Nu este necesar să păstrați acest medicament. Depozitarea acestui medicament este responsabilitatea specialistului din unitățile adecvate. Păstrarea produselor radio-farmaceutice se face în conformitate cu normele naționale privind materialele radioactive.

Informațiile de mai jos sunt destinate numai personalului medical.  
Amyvid nu se va utiliza după data de expirare înscrisă pe etichetă, după EXP.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Amyvid**

- Substanța activă este florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ).  
Amyvid 1900 MBq/ml: 1 ml de soluție injectabilă conține 1900 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) la data și ora calibrării.  
Amyvid 800 MBq/ml: 1 ml de soluție injectabilă conține 800 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) la data și ora calibrării.
- Alte componente sunt etanol anhidru, ascorbat de sodiu, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile (vezi și punctul 2 – “Amyvid conține etanol și sodiu”).

### **Cum arată Amyvid și conținutul ambalajului**

Amyvid este o soluție injectabilă limpede și incoloră. Este furnizată în flacoane din sticlă transparentă, cu capacitatea de 10 ml sau 15 ml.

### **Mărimea ambalajului**

Amyvid 1900 MBq/ml: un flacon multidoză cu capacitatea de 10 ml ce conține 1 până la 10 ml de soluție, ce corespunde la 1900 – 19000 MBq la data și ora calibrării.

Un flacon multidoză cu capacitatea de 15 ml ce conține 1 până la 15 ml de soluție, ce corespunde la 1900 – 28500 MBq la data și ora calibrării.

Amyvid 800 MBq/ml: un flacon multidoză cu capacitatea de 10 ml ce conține 1 până la 10 ml de soluție, ce corespunde la 800 – 8000 MBq la data și ora calibrării.

Un flacon multidoză cu capacitatea de 15 ml ce conține 1 până la 15 ml de soluție, ce corespunde la 800 – 12000 MBq la data și ora calibrării.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

Pentru informații despre fabricant, a se vedea eticheta flaconului sau a ambalajului.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață din țara dumneavoastră.

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

Eli Lilly Lituva  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

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

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**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 (0) 22 440 33 00

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**  
Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

**Acest prospect a fost revizuit la {LL/AAAA}.**

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe pagina web a Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

-----  
Informațiile de mai jos sunt destinate numai personalului medical:

Rezumatul complet al caracteristicilor produsului al Amyvid este oferit ca document separat în ambalaj, cu scopul de a oferi personalului medical informații științifice și practice suplimentare cu privire la administrarea și utilizarea acestui produs radio-farmaceutic.  
Vă rugăm consultați Rezumatul caracteristicilor produsului {Rezumatul va fi inclus în cutie}.