

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Amyvid 800 MBq/ml, oplossing voor injectie  
Amyvid 1.900 MBq/ml, oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Amyvid 800 MBq/ml, oplossing voor injectie

Elke ml oplossing voor injectie bevat 800 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) op de datum en tijdstip van kalibratie.

De radioactiviteit per injectieflacon varieert van 800 MBq tot 12.000 MBq op de datum en tijdstip van kalibratie.

### Amyvid 1.900 MBq/ml, oplossing voor injectie

Elke ml oplossing voor injectie bevat 1900 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) op de datum en tijdstip van kalibratie.

De radioactiviteit per injectieflacon varieert van 1.900 MBq tot 28.500 MBq op de datum en tijdstip van kalibratie.

Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) vervalst tot stabiel zuurstof ( $^{18}\text{O}$ ) met een halfwaardetijd van ongeveer 110 minuten door afgifte van een positronstraling van 634 keV, gevolgd door fotonische annihilatiestraling van 511 keV.

### Hulpstof met bekend effect

Elke dosis bevat maximaal 790 mg ethanol en 37 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Amyvid is een radiofarmacon en geïndiceerd voor positronemissietomografie- (PET-) beeldvorming van de dichtheid van  $\beta$ -amyloïde neuritische plaques in de hersenen van volwassen patiënten met cognitieve stoornis, die geëvalueerd worden op verdenking van de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van cognitieve stoornis. Amyvid dient in combinatie met een klinische evaluatie gebruikt te worden.

Een negatieve scan wijst op weinig of geen plaques, wat niet consistent is met een diagnose van AD. Voor de beperkingen van de interpretatie van een positieve scan, zie rubriek 4.4 en 5.1.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Een PET-scan met florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) mag alleen worden aangevraagd door artsen gekwalificeerd op het gebied van klinische behandeling van neurodegeneratieve stoornissen.

Amyvid-beelden dienen alleen geïnterpreteerd te worden door beoordelaars die getraind zijn in de interpretatie van PET-beelden met florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ). Als er onzekerheid is over de locatie van de grijze stof en over de rand van de grijze en witte stof in de PET-scan is een recente tegelijkertijd geregistreerde CT-scan (Computertomogram) of een MR-beeld (Magnetische Resonantie) van de patiënt aan te bevelen om een samengesteld PET-CT-beeld of PET-MR-beeld te krijgen (zie rubriek 4.4, Beeldinterpretatie).

### Dosering:

De aanbevolen hoeveelheid radioactiviteit voor een volwassene van 70 kg is 370 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ). Het volume van de injectie mag niet minder dan 1 ml zijn en niet meer dan 10 ml.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Er wordt geen dosisaanpassing gebaseerd op leeftijd aanbevolen.

#### *Nier- en leverfunctiestoornis:*

Het is noodzakelijk de toe te dienen radioactiviteit nauwkeurig te overwegen omdat bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is (zie rubriek 4.4).

Er zijn met het geneesmiddel bij normale en speciale populaties geen uitgebreide studies gedaan naar de dosisspreiding en -aanpassing. De farmacokinetiek van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen is niet gekarakteriseerd.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Amyvid bij pediatrische patiënten.

### Wijze van toediening

Amyvid is bestemd voor intraveneus gebruik en voor meerdere doseringen.

De radioactiviteit van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) moet direct vóór de injectie worden gemeten met een radioactiviteitsmeter (dosiscalibrator).

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

Injectie van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) via een korte intraveneuze katheter (ongeveer 4 cm of minder) vermindert de mogelijke adsorptie van de werkzame stof door de katheter.

Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) moet intraveneus worden toegediend zowel om straling ten gevolge van lokale extravasatie te vermijden als om artefacten in de beelden te voorkomen.

### *Beeldverwerving*

Ongeveer 30 tot 50 minuten na intraveneuze injectie van Amyvid dient een 10-minuten PET-beeld gemaakt te worden. 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 tape of andere flexibele hoofdbanden worden gereduceerd. Reconstructie dient verzwakkingscorrectie met resulterende transaxiale pixelgrootten tussen 2,0 en 3,0 mm te omvatten.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Beperkingen van het gebruik

Een positieve scan alleen stelt een diagnose AD of een andere cognitieve stoornis niet onomstotelijk vast omdat afzetting van neuritische plaques in grijze stof aanwezig kan zijn bij ouderen zonder symptomen en bij sommige neurodegeneratieve dementieën (ziekte van Alzheimer, Lewy body-dementie, dementie door de ziekte van Parkinson).

Voor beperkingen van gebruik bij patiënten met een milde cognitieve stoornis (MCI), zie rubriek 5.1.

De effectiviteit van Amyvid bij het voorspellen van de ontwikkeling van AD of voor het monitoren van respons op behandeling is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Sommige scans kunnen moeilijk te interpreteren zijn vanwege beeldruis, atrofie met een verdunde corticale schors of beeldonscherpte, die tot interpretatiefouten kunnen leiden. Voor gevallen waarin er onzekerheid is voor wat betreft de locatie van de grijze stof of de rand van de grijze/witte stof op de PET-scan en wanneer een tegelijk geregistreerd recent CT- of MR-beeld beschikbaar is, dient degene die de scan interpreteert het samengestelde PET-CT- of PET-MR-beeld te onderzoeken om de relatie van de PET-radioactiviteit en de anatomie van de grijze stof te verhelderen.

Er is in enkele gevallen een verhoogde opname waargenomen in extracerebrale structuren zoals speekselklieren, huid, spieren en botten (zie rubriek 5.2). Onderzoek van sagittale beelden en tegelijkertijd geregistreerde CT- of MR-beelden kunnen helpen om een onderscheid te maken tussen achterhoofdsbot en grijze stof in het achterhoofd.

#### Rechtvaardiging van het individuele nut/risico

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling te rechtvaardigen zijn ten opzichte van het waarschijnlijk nut. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag gehouden worden als redelijkerwijs aannemelijk is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

#### Nier- en leverfunctiestoornis

De verhouding tussen nut en risico dient voor deze patiënten zorgvuldig overwogen te worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) wordt voornamelijk uitgescheiden via het hepatobiliair systeem en patiënten met leverfunctiestoornissen kunnen een verhoogde blootstelling aan straling hebben (zie rubriek 4.2).

## Pediatrische patiënten

Zie de rubrieken 4.2 of 5.1 voor informatie over het gebruik bij pediatrische patiënten.

## Interpretatie van de Amyvid-beelden

Amyvid-beelden dienen alleen geïnterpreteerd te worden door beoordelaars die getraind zijn in de interpretatie van PET-beelden met florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ). Een negatieve scan indiceert weinig of geen dichtheid van corticale  $\beta$ -amyloïde plaques. Een positieve scan indiceert een matige of hoge dichtheid. Er zijn bij de schatting van de  $\beta$ -amyloïde neuritische plaques in de hersenen beeldinterpretatiefouten inclusief vals-negatieven gezien.

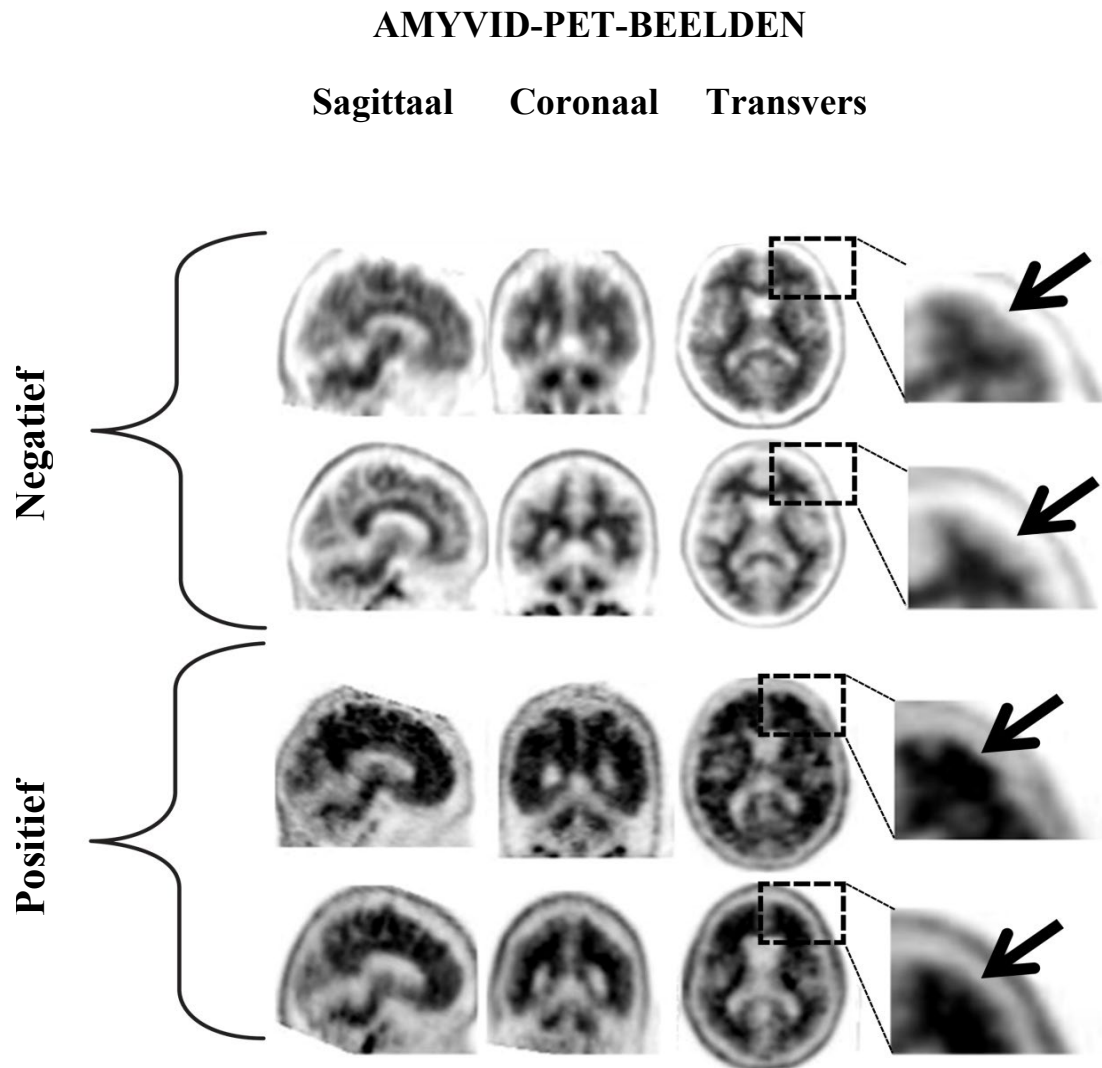
Beoordeling van beelden dient primair in de transaxiale oriëntatie te gebeuren met indien nodig toegang tot de sagittale en coronale vlakken. Aanbevolen wordt dat beoordeling van beelden alle transaxiale doorsneden van de hersens omvatten, gebruik makend van een zwart-wit schaal met de maximale intensiteit van de schaal ingesteld op de maximale intensiteit van alle hersenpixels.

Interpretatie van het beeld als negatief of positief wordt gedaan door de radioactiviteit in de corticale grijze stof visueel te vergelijken met de radioactiviteit in de aangrenzende witte stof (zie figuur 1.)

Negatieve scans hebben meer radioactiviteit in de witte stof dan in de grijze stof en geven heldere grijs-witte contrasten. Positieve scans zullen ofwel:

- a) twee of meer hersengebieden (elk groter dan een enkele corticale gyrus) hebben met een gereduceerd of afwezig grijs-wit contrast; dit is de meest voorkomende verschijningsvorm van een positieve scan; ofwel
- b) een of meer gebieden hebben waar in de grijze stof radioactiviteit intens is en duidelijk de radioactiviteit in aangrenzende witte stof overstijgt.

**Figuur 1: Amyvid-PET-gevallen die voorbeelden laten zien van negatieve scans (bovenste twee rijen) en positieve scans (onderste twee rijen). Van links naar rechts zien we sagittale, coronale en transverse PET-beelddoorsneden. De uiterst rechtse rij laat vergrote beelden van het hersengebied in het vierkant zien. De bovenste twee pijlen wijzen naar een normaal gebleven grijs-wit contrast met de corticale radioactiviteit minder dan de aangrenzende witte stof. De onderste twee pijlen wijzen naar gebieden van verminderd grijs-wit contrast met verhoogde corticale radioactiviteit die vergelijkbaar is met de radioactiviteit in de aangrenzende witte stof.**



#### *Aanvullend gebruik van kwantitatieve informatie voor interpretatie van de beelden:*

Aanvullend gebruik van kwantitatieve amyloïd PET-informatie dient alleen toegepast te worden door beoordelaars die getraind zijn in de toepassing van kwantitatieve informatie om de visuele beeldinterpretatie te ondersteunen; daaronder vallen aanbevelingen voor de selectie van passende software om de methodes te ondersteunen. Integratie van kwantitatieve informatie gegenereerd door CE-gemarkeerde software voor beeldkwantitering als aanvulling op de visuele interpretatiemethode kan de nauwkeurigheid van de beoordelaar verbeteren. Beoordelaars dienen de scan visueel te interpreteren en vervolgens de kwantitering uit te voeren volgens de instructies van de fabrikant, waaronder kwaliteitschecks van het kwantitatieve proces, en zij dienen kwantitering van de scan te vergelijken met de normale waarden voor negatieve en positieve scans. Indien het resultaat van de kwantitering niet consistent is met de oorspronkelijke visuele interpretatie:

1. De ruimtelijke normalisatie en de aanpassing van de scan aan de template dient nogmaals gecontroleerd te worden om de nauwkeurigheid te bevestigen van de plaatsing van de gebieden die van belang zijn (*regions of interest*, ROI's); zoek naar CSV of bot binnen de ROI en evalueer de mogelijke impact van atrofie of ventriculomegalie op de kwantitering.
2. De basis om een visueel positieve of negatieve beoordeling te maken dient geëvalueerd te worden:
  - a. In geval van een amyloïd-positieve initiële visuele beoordeling en negatieve kwantitering dient de arts te overwegen of de positieve visuele interpretatie gebaseerd kan zijn op retentie van tracer in gebieden buiten de ROI's die bijdragen aan de corticale gemiddelde gestandaardiseerde opnamewaarde ratio (*standardised uptake value ratio*, SUVR).
  - b. In geval van een amyloïd-negatieve initiële visuele beoordeling en een amyloïd-positieve kwantitering dienen de gebieden overeenkomend met de ROI's met verhoogde SUVR onderzocht te worden om te bepalen of er een verlies is van contrast tussen grijze en witte stof in deze gebieden.
3. Het gebied van het cerebellum dient onderzocht te worden om de aanpassing van de ROI en het niveau van het contrast tussen grijze en witte stof te bevestigen, wat een standaard voor de visuele vergelijking met de cortex aangeeft. Mogelijke structurele anomalieën die de kwantitering van het gebied van het cerebellum kunnen beïnvloeden dienen in overweging genomen te worden.
4. Een uiteindelijke interpretatie van de scan dient te gebeuren op basis van de uiteindelijke visuele beoordeling na de resolutiestappen 1 – 3 hierboven uitgevoerd te hebben.

#### Na de procedure

Nauw contact met kinderen en zwangere vrouwen dient gedurende 24 uur na de injectie beperkt te worden.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat maximaal 37 mg natrium per dosis, dit komt overeen met 1,85% 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, hetgeen equivalent is 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 met minder dan 20 ml bier of 8 ml wijn. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen waarneembaar effect.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen *in vivo* interactiestudies uitgevoerd.

*In vitro* bindingsstudies lieten bij aanwezigheid van andere gebruikelijke geneesmiddelen die door AD-patiënten gebruikt worden, geen interferentie zien van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )-binding aan  $\beta$ -amyloïde plaques.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wanneer men het voornemen heeft radiofarmaca toe te dienen aan een vrouw die zwanger kan worden, is het belangrijk vast te stellen of zij zwanger is of niet. Van elke vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat zij zwanger is tenzij het tegendeel bewezen is. 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.

### Zwangerschap

Radionuclideprocedures uitgevoerd bij zwangere vrouwen brengen met zich mee dat ook de foetus een stralingsdosis krijgt. Daarom dienen alleen essentiële onderzoeken tijdens de zwangerschap te worden uitgevoerd, als het mogelijke nut het risico voor moeder en kind verre overtreffen.

Er zijn geen studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er zijn geen dierstudies uitgevoerd om de effecten van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) op de reproductie te onderzoeken (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) tijdens de borstvoedingperiode in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voordat radiofarmaca worden toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft, dient overwogen te worden of de toediening van radionuclide kan worden uitgesteld totdat de moeder is gestopt met het geven van borstvoeding. Ook dient overwogen te worden wat het meest geschikte radiofarmacon is, waarbij de uitscheiding van radioactiviteit in de moedermelk in ogenschouw genomen moet worden. Als de toediening noodzakelijk geacht wordt, dient de borstvoeding gedurende 24 uur onderbroken te worden en de afgekolfde voeding te worden weggegooid.

Nauw contact met kinderen dient gedurende 24 uur na injectie beperkt te worden.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies gedaan.

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

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



## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Amyvid is gebaseerd op toediening aan 2.105 patienten in klinische onderzoeken.

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Terwijl ze in werkelijkheid bij lagere frequenties dan hieronder aangegeven kunnen voorkomen, was de omvang van de brondatabase niet groot genoeg om frequentiecategorieën lager dan de categorie soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) toe te kennen.

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn	Dysgeusie
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Blozen
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		Misselijkheid
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Pruritus Urticaria
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Reacties op de injectieplaats <sup>a</sup> Uitslag op de infusieplaats

<sup>a</sup> Reacties op de injectieplaats zijn onder andere bloedingen, irritatie en pijn op de injectieplaats

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met de inductie van kanker en met de mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis 7 mSv is als de aanbevolen radioactiviteit van 370 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) wordt toegediend is er naar verwachting een lage kans dat deze bijwerkingen voorkomen.

### 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 florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) in iedere dosis zal een overdosis naar verwachting geen farmacologische effecten veroorzaken. In geval van toediening van een stralingsoverdosering 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 helpen de effectieve dosis die werd toegepast te schatten.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel, ATC-code: V09AX05

#### Werkingsmechanisme

Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) bindt zich aan  $\beta$ -amyloïde neuritische plaques. Bindingsstudies, die post mortem de traditionele neuropathologische kleuringsmethoden gebruiken in de hersenen van AD-patiënten, toonden statistisch significante ( $p < 0,0001$ ) correlaties aan tussen *in vitro* florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )-binding en  $\beta$ -amyloïde-aggregatie-afzetting. *In vivo* werden bij patiënten aan het eind van hun leven correlaties bepaald tussen florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )-opname in de corticale grijze stof en de totale  $\beta$ -amyloïdelast, gebruikmakend van 4G8 anti-amyloïd antilichaam dat  $\beta$ -amyloïde kleurt dat zowel in neuritische als in diffuse plaques gevonden wordt. De *in vivo* binding van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) aan andere  $\beta$ -amyloïde structuren of andere hersenstructuren of receptoren blijft onbekend.

#### Farmacodynamische effecten

Bij de lage chemische concentraties die in Amyvid aanwezig zijn, heeft florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) geen detecteerbare farmacologische activiteit.

In afgeronde klinische onderzoeken werd de opname van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) in 6 van te voren gedefinieerde corticale gebieden van de hersenen (precuneus, frontaal, anterieur cingularis, posterieur cingularis, pariëtaal en temporaal) kwantitatief gemeten met gebruikmaking van Gestandaardiseerde Opnamewaarden (Standardised Uptake Values = SUV). De corticale gemiddelde SUV-ratio's (SUVR's, in verhouding tot het cerebellum) zijn bij AD-patiënten hoger vergeleken met die van gezonde vrijwilligers. De gemiddelde corticale ten opzichte van cerebellaire SUVR-waarden bij AD-patiënten laten aanhoudend substantiële verhogingen zien van tijdstip nul tot 30 minuten na toediening, met alleen kleine wijzigingen tot 90 minuten na de injectie. Er werden geen verschillen in SUVR-resultaten waargenomen bij personen die de gebruikelijke AD-behandelingen ondergingen vergeleken met degenen die geen AD-behandeling kregen.

#### Klinische werkzaamheid

Een kernstudie waarin 59 patiënten aan het eind van hun leven geïncludeerd waren, was bedoeld om de diagnostische prestatie van Amyvid om de corticale neuritische plaquedichtheid (geen of weinig versus matig of hoog) te detecteren. De PET-resultaten werden vergeleken met de maximale neuritische plaquedichtheid gemeten in delen van de frontale, temporale of pariëtale cortex bij de autopsie van de patiënt binnen 24 maanden na de PET-scan. De cognitieve status van de patiënten kon niet op betrouwbare wijze worden gemeten. Bij alle 59 personen resulteerde een geblindeerde beoordeling van de PET door 5 nucleair geneeskundigen in een bij meerderheid beoordeelde sensitiviteit van 92% (95% BI: 78-98%) en specificiteit van 100% (95% BI: 80-100%). In een studie van 47 jonge (< 40 jaar oud) gezonde vrijwilligers, er van uitgaand dat ze  $\beta$ -amyloïde vrij zijn, waren alle PET-scans negatief.

Sensitiviteit en specificiteit van Amyvid om corticale neuritische plaquedichtheid te detecteren werd verder onderzocht in twee aanvullende studies, waarin verschillende koppels

van beoordelaars de beelden interpreteren van enkele personen die in de kernstudie werden gevolgd tot en met de autopsie. De resultaten van deze studies sloten nauw aan op de resultaten zoals die in de kernstudie werden verkregen. De interbeoordelaarovereenkomst, bepaald met Fleiss' kappa-waarden, liep uiteen van 0,75 tot 0,85.

In een longitudinale studie ondergingen 142 personen (klinisch gediagnosticeerd als MCI, AD of cognitief normaal) florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )-PET-scans in de uitgangssituatie en werden gedurende 3 jaar gevolgd om de relatie tussen Amyvid-beelden en veranderingen in status van de diagnose te evalueren.

Diagnostische resultaatwaarden van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )-PET zijn hieronder in tabelvorm te vinden.

	<i>Overeenstemming met MCI als diagnose in de uitgangssituatie N=51</i>	<i>Overeenstemming met klinische AD als diagnose in de uitgangssituatie N=31</i>
Sensitiviteit	19/51 = 37,3% (95% BI: 24,1-51,9%)	21/31 = 67,7% (95% BI: 51,3-84,2%)
Specificiteit	<i>Gebruikmakend van non- MCI-cases (cognitief normaal &amp; klinische AD)</i> 69/100 = 69,0% (95% BI: 59,9-78,1%)	<i>Gebruikmakend van non- AD-cases (cognitief normaal &amp; MCI)</i> 91/120 = 75,8% (95% BI: 68,2-83,5%)
Positieve waarschijnlijkheidsratio	1,20 (95% BI: 0,76-1,91)	2,80 (95% BI: 1,88-4,18)

Van de patiënten die aan het begin van de studie klinisch gediagnosticeerd zijn met MCI, werd 36 maanden later bij 9 (19%) patiënten klinische AD vastgesteld. Van de 17 MCI-patiënten die een positieve PET-scan hadden, werden 36 maanden later 6 (35%) patiënten gediagnosticeerd met klinisch waarschijnlijke AD vergeleken met 3 (10%) van de 30 patiënten met een negatieve scan. Sensitiviteit van Amyvid-scans die de MCI-conversie naar AD laten zien in 9 converters was 66,7% (95% BI: 35-88%), specificiteit in 38 non-converters was 71,0% (95% BI: 55-83%) en de positieve waarschijnlijkheidsratio was 2,31 (95% BI: 1,2-4,5). De opzet van deze studie staat niet toe om schattingen van het risico van MCI-progressie naar klinische AD te maken.

#### *Aanvullend gebruik van kwantitatieve informatie voor interpretatie van de beelden*

De haalbaarheid en betrouwbaarheid van het gebruik van CE-gemarkeerde kwantitatieve software als een aanvulling op klinische kwalitatieve interpretatie werd onderzocht in twee onderzoeken die gebruik maakten van drie verschillende commercieel beschikbare kwantitatieve softwarepakketten. De deelnemende beoordelaars evalueerden eerst een set van 96 PET-scans, waaronder 46 scans met een door autopsie bewezen standaard, gebruik makend van de visuele kwalitatieve beoordelingsmethode om een baseline vast te stellen en werden vervolgens gevraagd dezelfde set van scans te herevalueren met of zonder toegang tot kwantitatieve software-informatie. Voor alle deelnemende beoordelaars die toegang hadden tot kwantitatieve informatie verbeterde de gemiddelde nauwkeurigheid van de beoordelaar voor de met een door autopsie bewezen standaard scans van 90,1% bij baseline tot 93,1% (p-waarde <0,0001), zonder waargenomen vermindering van gevoeligheid of specificiteit.

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Amyvid in alle subgroepen van pediatrische patiënten omdat er geen intentie is het bij pediatrische patiënten te gebruiken.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) wordt binnen enkele minuten na de injectie in het lichaam gedistribueerd en wordt dan snel gemetaboliseerd.

### Opname in de organen

De maximale opname van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) in de hersenen vindt plaats binnen enkele minuten na injectie, gevolgd door een snelle klaring in de hersenen gedurende de eerste 30 minuten na injectie. De organen met de hoogste blootstelling zijn de eliminatie-organen, voornamelijk de galblaas, lever en darmen.

Gezonde controlepersonen laten relatief lage niveaus van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )-retentie zien in de cortex en het cerebellum. Analyse van de verschillende gebieden laten een enigszins hoger niveau van retentie zien in de nucleus caudatus, putamen en hippocampus. Het hoogste opnameniveau is in gebieden die voornamelijk bestaan uit witte stof (pons en centrum semiovale). Bij personen met AD laten de corticale gebieden en het putamen significant hogere opname zien vergeleken met controlepersonen. Zowel bij personen met AD als bij controlepersonen is er een lage retentie in het cerebellum en de hippocampus en hoge retentie in pons en centrum semiovale.

De biofysische basis van de retentie van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) in de witte stof in de levende menselijke hersenen kan niet definitief worden verklaard. Er wordt verondersteld dat tragere klaring van het radiofarmacon kan bijdragen aan de retentie in witte stof omdat de regionale cerebrale bloedstroom in witte stof minder dan de helft is van die in de cortex. Er is in enkele gevallen een opname waargenomen in extracerebrale structuren zoals hoofdhuid, speekselklieren, spieren en botten van de schedel. De oorzaak van die opname is niet bekend maar zou kunnen worden toegeschreven aan de ophoping van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) of van een van zijn radioactieve metabolieten of door radioactiviteit van het bloed.

### Eliminatie

Eliminatie verloopt primair door klaring via de lever en uitscheiding in de galblaas en de darmen. Ook is enige accumulatie/uitscheiding in de urineblaas waargenomen. Radioactiviteit in de urine is aanwezig als polaire metabolieten van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ).

### Halfwaardetijd

Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) wordt na intraveneuze toediening snel geklaard uit de circulatie. Minder dan 5% van de geïnjecteerde  $^{18}\text{F}$ -radioactiviteit blijft 20 minuten na toediening in het bloed en minder dan 2% is aanwezig 45 minuten na toediening. Het restant  $^{18}\text{F}$  dat gedurende de 30-90 minuten van de beeldvorming in de circulatie aanwezig is, is voornamelijk in de vorm van de polaire  $^{18}\text{F}$ -vorm. De radioactieve halfwaardetijd van  $^{18}\text{F}$  is 110 minuten.

## Nier- en leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornis is niet gekarakteriseerd.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Toxicologie bij dieren en veiligheidsfarmacologie

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, waarbij florbetapir [de niet-radioactieve vorm van florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )] werd gebruikt. Bij ratten werd een studie met enkelvoudige doses uitgevoerd en er werd vastgesteld dat de NOAEL (no observable adverse effect level) ten minste 100 keer de maximale humane dosering is. De mogelijke toxiciteit van 28 dagen herhaalde intraveneuze injecties van florbetapir werd getest bij ratten en honden. Men ontdekte dat de NOAEL ten minste 25 keer de maximale humane dosis was.

In een *in vitro* bacteriële omgekeerde-mutatietest (Ames-test) werden verhogingen in het aantal revertante kolonies waargenomen in 2 van de 5 stammen die aan florbetapir waren blootgesteld. In een *in vitro* studie betreffende chromosomale afwijkingen met gecultiveerde humane perifere lymfocytencellen verhoogde florbetapir het percentage cellen met structurele afwijkingen na drie uur blootstelling met of zonder activering niet; 22 uur blootstelling veroorzaakte echter een verhoging in structurele afwijkingen bij alle geteste concentraties. Mogelijke *in vivo* genotoxiciteit van florbetapir werd geëvalueerd in een micronucleusstudie bij ratten. In dit onderzoek verhoogde florbetapir het aantal micronucleische polychromatische erythrocyten bij het hoogst bereikbare dosisniveau, 372  $\mu\text{g/kg/dag}$ , niet als het tweemaal daags op drie opeenvolgende dagen gegeven werd. Deze dosis is ongeveer 500 maal de maximale humane dosis en liet geen bewijs voor mutageniteit zien.

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

Er zijn met florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) geen diertoxicologische en veiligheidsfarmacologische studies uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ethanol, watervrij  
Natriumascorbaat  
Natriumchloride  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Amyvid 800 MBq/ml, oplossing voor injectie

7,5 uur na de datum en tijdstip van kalibratie.

#### Amyvid 1.900 MBq/ml, oplossing voor injectie

10 uur na de datum en tijdstip van kalibratie.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

Bewaren van radiofarmaca dient te gebeuren in overeenstemming met de nationale regelgeving betreffende radioactieve materialen.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amyvid wordt geleverd in 10 ml of 15 ml injectieflacons van type I helder boorsilicaatglas met FluroTec-gecoate chloorbutyl elastomeer stoppen en aluminium verzegeling.

#### Amyvid 800 MBq/ml, oplossing voor injectie

Eén multidoseringsinjectieflacon met een capaciteit van 10 ml bevat 1 tot 10 ml oplossing overeenkomend met 800 tot 8.000 MBq op de datum en tijdstip van kalibratie.

Eén multidoseringsinjectieflacon met een capaciteit van 15 ml bevat 1 tot 15 ml oplossing overeenkomend met 800 tot 12.000 MBq op de datum en tijdstip van kalibratie.

#### Amyvid 1.900 MBq/ml, oplossing voor injectie

Eén multidoseringsinjectieflacon met een capaciteit van 10 ml bevat 1 tot 10 ml oplossing overeenkomend met 1.900 tot 19.000 MBq op de datum en tijdstip van kalibratie.

Eén multidoseringsinjectieflacon met een capaciteit van 15 ml bevat 1 tot 15 ml oplossing overeenkomend met 1.900 tot 28.500 MBq op de datum en tijdstip van kalibratie.

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, gebruikt en toegediend. Ontvangst, opslag, gebruik, overdracht en vernietiging zijn onderworpen aan regelgeving en/of van toepassing zijnde vergunningen van de bevoegde officiële organisatie.

Radiofarmaca dienen klaargemaakt te worden op een manier die voldoet aan eisen van zowel stralingsveiligheid als farmaceutische kwaliteit. Er dienen geschikte aseptische voorzorgen in acht genomen te worden.

De injectieflacon mag niet worden gebruikt als deze beschadigd is.

Bij de toediening dienen procedures in acht te worden genomen om het contaminatierisico van het geneesmiddel en de straling ten opzichte van de behandelaar te minimaliseren. Adequate afschermende maatregelen zijn verplicht.

De toediening van radiofarmaca creëert risico's voor andere mensen (waaronder zwangere zorgverleners) door externe straling of contaminatie door resten urine, braaksel enzovoort. Daarom dienen er voorzorgsmaatregelen voor stralingsbescherming genomen te worden conform nationale regelgeving.

Al het ongebruikte geneesmiddel 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/1/12/805/001

EU/1/12/805/002

EU/1/12/805/003

EU/1/12/805/004

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2013

Datum van laatste verlenging: 21 september 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## 11. DOSIMETRIE

De geschatte geabsorbeerde stralingsdoses voor organen en weefsels van een gemiddelde volwassen patiënt (70 kg) per 370 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ), gebruik makend van standaardmethoden voor dosimetrieberekeningen (ICRP volume 30) staat hieronder getabelleerd. Er zijn geen aannamen gedaan wat betreft lediging van de urineblaas.

Orgaan/weefsel	Geabsorbeerde dosis per toegediende radioactiviteit ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ )
	Gemiddeld
Bijnieren	13,6
Hersenen	10,0
Borsten	6,2
Galblaaswand	143,0
Wand van de onderste dikke darm	27,8
Dunne darm	65,5
Maagwand	11,7
Wand van de bovenste dikke darm	74,4
Hartwand	12,7
Nieren	13,0
Lever	64,4
Longen	8,5
Spieren	8,6
Eierstokken	17,6
Pancreas	14,4
Rood beenmerg	14,3
Osteogene cellen	27,6
Huid	5,9
Milt	8,9
Testes	6,8
Thymus	7,3
Schildklier	6,8
Urineblaaswand	27,1
Uterus	15,6
Hele lichaam	11,6
<b>Effectieve Dosis [<math>\mu\text{Sv}/\text{MBq}</math>]<sup>a</sup></b>	<b>18,6</b>

<sup>a</sup> Aangenomen kwaliteitsfactor (Q) van 1 voor omzetting van geabsorbeerde dosis naar effectieve dosis voor  $^{18}\text{F}$ .

De effectieve dosis na toediening van een dosis van 370 MBq voor een volwassene van 70 kg is ongeveer 7 mSv. Als gelijktijdig een CT-scan wordt uitgevoerd als onderdeel van de PET-procedure zal de blootstelling aan ioniserende straling toenemen met een hoeveelheid die afhangt van de opzet die bij het verkrijgen van de CT-scan gebruikt wordt. Bij een toegediende activiteit van 370 MBq is de kenmerkende stralingsdosis voor het doelorgaan (de hersenen) 3,7 mGy.

Voor een toegediende hoeveelheid radioactiviteit van 370 MBq zijn de kenmerkende stralingsdoses die aan de kritische organen galblaas, wand van de bovenste dikke darm, wand van de onderste dikke darm, dunne darm en lever worden geleverd respectievelijk 53 mGy, 27,5 mGy, 10,3 mGy, 24,2 mGy en 23,8 mGy.



## **12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN**

### Bereidingswijze

De verpakking moet voor gebruik gecontroleerd worden en de activiteit moet gemeten worden met een radioactiviteitsmeter.

Indien vloeistof uit de flacon moet worden opgetrokken dient dit te gebeuren onder aseptische omstandigheden. De injectieflacons mogen niet worden opengemaakt vóór het desinfecteren van de stop. De oplossing dient via de stop te worden opgetrokken met behulp van een injectiespuit voor eenmalig gebruik met een geschikte beschermende laag en een disposable steriele naald of met behulp van een toegestaan automatisch toedieningssysteem. Er mogen alleen polypropyleen/HDPE-spuiten gebruikt worden. Als de injectieflacon is beschadigd mag het product niet gebruikt worden.

Amyvid mag onder aseptische omstandigheden worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie tot een maximale verdunning van 1:5. Het verdunde product dient binnen 4 uur na verdunning gebruikt te worden.

### Kwaliteitscontrole

De oplossing dient voor gebruik visueel gecontroleerd te worden. Er dienen alleen heldere oplossingen, vrij van zichtbare deeltjes gebruikt te worden.

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

## **BIJLAGE II**

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

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

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

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te 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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen 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.

## **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.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient in iedere lidstaat vóór de lancering het uiteindelijke educatieprogramma met de nationale registratieautoriteit overeen te komen.

Na de discussies en de overeenstemming met de nationale registratieautoriteit in iedere lidstaat waar Amyvid op de markt gebracht wordt, dient de vergunninghouder te waarborgen dat, bij de lancering en na de lancering, alle artsen van wie verwacht wordt dat ze Amyvid gaan gebruiken, toegang hebben tot een trainingscursus om een accurate en betrouwbare interpretatie van de PET-beelden te waarborgen.

De trainingscursus voor artsen dienen de volgende sleutelementen te bevatten:

- Informatie over de pathologie van amyloïd bij de ziekte van Alzheimer; relevante informatie over Amyvid als een  $\beta$ -amyloïde PET-tracer, inclusief de goedgekeurde indicatie volgens de Samenvatting van de productkenmerken, beperkingen van het gebruik van Amyvid, interpretatiefouten, veiligheidsinformatie en de resultaten van klinische onderzoeken naar het diagnostisch gebruik van Amyvid.
- Bespreking van de PET-beoordelingscriteria, inclusief wijze van beeldbeoordeling, criteria voor interpretatie en beelden die de binaire beoordelingsmethodologie laten zien.
- Het materiaal dient Amyvid-PET-demonstratiegevallen te bevatten met de juiste PET-scaninterpretatie door een ervaren beoordelaar, Amyvid-PETscans voor zelfbeoordeling en een procedure van zelfkwalificatie, aan te bieden aan iedere trainee. De training dient een voldoende aantal duidelijk positieve en negatieve gevallen te bevatten alsook gevallen van een daar tussenin liggend niveau. Gevallen dienen indien mogelijk histopathologisch te worden bevestigd.
- Expertise en kwalificatie van trainers van zowel elektronische als persoonlijke training dient gewaarborgd te zijn.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**  
**ETIKET OP BESCHERMENDE VERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Amyvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie  
florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke ml oplossing voor injectie bevat 800 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) op datum en tijdstip van kalibratie (ToC).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Watervrije ethanol, natriumascorbaat, natriumchloride, water voor injecties.  
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

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

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Intraveneus gebruik  
Multidosis

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN  
HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN  
GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



Radioactief materiaal

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Duitsland

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frankrijk

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

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

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

Alle ongebruikte materialen dienen in overeenstemming met lokale voorschriften te worden afgevoerd.

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE  
GEGEVENS**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

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

Amyvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie  
florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp: ToC + 7,5 uur

**4. PARTIJNUMMER**

Lot  
Injectieflacon nr.

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

$\leq 12.000$  MBq op ToC (zie buitenverpakking)

**6. OVERIGE**



Radioactief materiaal

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Duitsland

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frankrijk

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**  
**ETIKET OP BESCHERMENDE VERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Amyvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie  
florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke ml oplossing voor injectie bevat 1.900 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) op datum en tijdstip van kalibratie (ToC).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Watervrije ethanol, natriumascorbaat, natriumchloride, water voor injecties.  
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

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

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Intraveneus gebruik  
Multidosis

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



Radioactief materiaal

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Duitsland

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frankrijk

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

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

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

Alle ongebruikte materialen dienen in overeenstemming met lokale voorschriften te worden afgevoerd.

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

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

Amyvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie  
florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp: ToC + 10 uur

**4. PARTIJNUMMER**

Lot  
Injectieflacon nr.

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

$\leq 28.500$  MBq op ToC (zie buitenverpakking)

**6. OVERIGE**



Radioactief materiaal

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Duitsland

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Frankrijk

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Amyvid 1.900 MBq/ml oplossing voor injectie Amyvid 800 MBq/ml oplossing voor injectie florbetapir (<sup>18</sup>F)**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u gegeven wordt 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 veel 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. Waarvoor wordt Amyvid gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Waarvoor wordt Amyvid gebruikt?**

Dit geneesmiddel is een radiofarmaceutisch product, dat alleen gebruikt wordt voor het stellen van een diagnose.

Amyvid bevat het werkzame bestanddeel florbetapir (<sup>18</sup>F).

Amyvid wordt gegeven aan volwassenen met geheugenproblemen, zodat artsen een soort hersenscan kunnen uitvoeren, die PET-scan genoemd wordt. Amyvid kan samen met andere hersenfunctietesten uw arts helpen met het vinden van de oorzaak van uw geheugenproblemen. Een Amyvid PET-scan kan uw arts helpen te bepalen of u  $\beta$ -amyloïde plaques in uw hersenen heeft of niet.  $\beta$ -amyloïde plaques zijn ophopingen in de hersenen van mensen met de ziekte van Alzheimer (vorm van dementie) maar kunnen ook aanwezig zijn in de hersenen van mensen met andere vormen van dementie. U moet de resultaten van de test bespreken met de arts die de scan heeft aangevraagd.

Het gebruik van Amyvid betekent dat u aan kleine hoeveelheden radioactiviteit wordt blootgesteld. Uw arts en de nucleair geneeskundige zijn van mening dat het nut van deze procedure met een radioactief geneesmiddel groter is dan het risico van blootstelling aan straling.

#### **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 één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.



### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw nucleair geneeskundige voordat dit middel aan u gegeven wordt als u:

- problemen heeft met uw nieren
- problemen heeft met uw lever
- zwanger bent of denkt dat u zwanger bent
- borstvoeding geeft

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Amyvid is niet bedoeld voor gebruik door kinderen of jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Amyvid nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw nucleair geneeskundige, want ze kunnen invloed hebben op de interpretatie van de beelden die door de hersenscan zijn verkregen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Voordat aan u Amyvid wordt gegeven moet u uw nucleair geneeskundige informeren dat u zwanger kan zijn, als u een menstruatie hebt overgeslagen of als u borstvoeding geeft. Als u twijfelt is het belangrijk de nucleair geneeskundige te raadplegen die zal toezien op de procedure.

Als u zwanger bent

Als u zwanger bent zal de nucleair geneeskundige u dit middel alleen geven als het verwachte nut groter is dan de risico's.

Als u borstvoeding geeft

U moet gedurende 24 uur na de injectie stoppen met de borstvoeding en de afgekolfde moedermelk moet worden weggegooid. U mag weer met de borstvoeding beginnen in overleg met de nucleair geneeskundige die zal toezien op de procedure.

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 aan u gegeven wordt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Amyvid heeft geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen machines te gebruiken.

### **Amyvid bevat ethanol en natrium**

Dit geneesmiddel bevat 790 mg alcohol (ethanol) in elke dosis van 10 ml hetgeen equivalent is met 11,3 mg/kg (toegediend aan een volwassene van 70 kg). De hoeveelheid in 10 ml van dit geneesmiddel is equivalent met minder dan 20 ml bier of 8 ml wijn.

De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen waarneembare effecten.

Dit geneesmiddel bevat ook maximaal 37 mg natrium (het belangrijkste bestanddeel van kook/tafelzout) in elke dosis. Dit komt overeen met 1,85% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

## **3. Hoe wordt dit middel gebruikt?**

Er zijn strikte wetten over gebruik, verwerking en vernietiging van radiofarmaceutische producten. Amyvid zal alleen gebruikt worden in speciale gecontroleerde ruimten. Dit geneesmiddel zal alleen worden gehanteerd en aan u worden gegeven door personen die

speciaal zijn getraind en gekwalificeerd om het veilig te gebruiken. Deze mensen zullen speciale voorzorgen voor een veilig gebruik van dit geneesmiddel nemen en zullen u op de hoogte houden van wat zij doen.

### **Dosis**

De nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure zal beslissen welke hoeveelheid Amyvid in uw geval gebruikt gaat worden. Het zal de kleinste hoeveelheid zijn die nodig is om de gewenste informatie te krijgen.

De gebruikelijke hoeveelheid aanbevolen voor een volwassene is 370 MBq. MBq (megabecquerel) is de eenheid die gebruikt wordt om de radioactiviteit uit te drukken.

### **Toediening van Amyvid en wijze van uitvoering van de procedure**

Amyvid wordt gegeven als injectie in uw ader (intraveneuze injectie) gevolgd door een hoeveelheid natriumchlorideoplossing om er zeker van te zijn dat u de volledige dosis krijgt.

Eén injectie is gewoonlijk voldoende om de scan die uw arts nodig heeft uit te voeren.

### **Lengte van de procedure**

Uw nucleair geneeskundige zal u informeren over de gebruikelijke duur van de procedure. Een hersenscan wordt gewoonlijk ongeveer 30 tot 50 minuten na de Amyvidinjectie uitgevoerd.

### **Na de toediening van Amyvid moet u**

gedurende 24 uur na de injectie nauw contact met jonge kinderen en zwangere vrouwen vermijden.

De nucleair geneeskundige zal u informeren of u speciale voorzorgen moet treffen nadat u dit geneesmiddel gekregen heeft. Neem contact op met uw nucleair geneeskundige als u vragen heeft.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Een overdosis is onwaarschijnlijk omdat u slechts één dosis Amyvid krijgt toegediend die nauwkeurig wordt gecontroleerd door de nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure. Als u echter een overdosis krijgt zult u de juiste behandeling hiervoor krijgen. In het bijzonder zal de nucleair geneeskundige die belast is met de procedure manieren toepassen om de urinestroom en stoelgang te stimuleren om de radioactiviteit uit uw lichaam te helpen verwijderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? 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.

De volgende bijwerking van Amyvid komt **vaak** voor (kan voorkomen bij 1 op de 10 patiënten):

- hoofdpijn

De volgende bijwerkingen van Amyvid komen **soms** voor (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 patiënten):

- misselijkheid
- veranderde smaak

- blozen
- jeuk
- huiduitslag, bloeding of pijn op de injectieplaats of huiduitslag op andere plekken.

Dit radiofarmaceutisch middel zal kleine hoeveelheden ioniserende straling afgeven, die in verband worden gebracht met het laagste risico op kanker en erfelijke afwijkingen (bijv. genetische ziekten). Zie ook rubriek 1.

### **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 wordt dit middel bewaard?**

U zult dit geneesmiddel niet hoeven te bewaren. Dit middel wordt bewaard onder verantwoordelijkheid van de specialist in daarvoor geschikte ruimten. Bewaren van radiofarmaceutische middelen zal plaatsvinden in overeenstemming met nationale regelgeving voor radioactieve materialen.

De volgende informatie is alleen voor de specialist bedoeld:

Amyvid mag niet gebruikt worden na de vervaldatum die op het etiket van de beschermende buitenverpakking staat na EXP.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ).  
Amyvid 1.900 MBq/ml: 1 ml oplossing voor injectie bevat 1.900 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) op datum en tijdstip van kalibratie.  
Amyvid 800 MBq/ml: 1 ml oplossing voor injectie bevat 800 MBq florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) op datum en tijdstip van kalibratie.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrije ethanol, natriumascorbaat, natriumchloride, water voor injecties (zie rubriek 2 Amyvid bevat ethanol en natrium).

### **Hoe ziet Amyvid eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Amyvid is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie. Het wordt geleverd in een doorzichtige, glazen injectieflacon van 10 ml of 15 ml.

#### ***Verpakkingsgrootte:***

Amyvid 1.900 MBq/ml: 1 multidoseringsinjectieflacon van 10 ml bevat 1 tot 10 ml oplossing, overeenkomend met 1.900 tot 19.000 MBq op datum en tijdstip van kalibratie.

Een multidoseringsinjectieflacon van 15 ml bevat 1 tot 15 ml oplossing, overeenkomend met 1.900 tot 28.500 MBq op datum en tijdstip van kalibratie.

Amyvid 800 MBq/ml: 1 multidoseringsinjectieflacon van 10 ml bevat 1 tot 10 ml oplossing, overeenkomend met 800 tot 8.000 MBq op datum en tijdstip van kalibratie.

Een multidoseringsinjectieflacon van 15 ml bevat 1 tot 15 ml oplossing, overeenkomend met 800 tot 12.000 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**

Zie voor informatie over de fabrikant de injectieflacon en het etiket op de beschermende verpakking.

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

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

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

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**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

**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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

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

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

De volledige Samenvatting van de productkenmerken van Amyvid wordt als afzonderlijk document in de verpakking bijgesloten, teneinde medisch personeel andere additionele wetenschappelijke en praktische informatie over de toediening en het gebruik van dit radiologisch middel te verstrekken.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken {de Samenvatting van de productkenmerken dient in de verpakking te zijn bijgesloten}.