

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amyvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор
Amyvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Amyvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор

Всеки милилитър (ml) инжекционен разтвор съдържа флорбетапир (florbetapir) (^{18}F) 800 MBq към датата и часа на калибриране (time of calibration, ToC).

Активността на флакон е в диапазона от 800 MBq до 12 000 MBq към ToC.

Amyvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор

Всеки милилитър (ml) инжекционен разтвор съдържа флорбетапир (florbetapir) (^{18}F) 1 900 MBq ToC.

Активността на флакон е в диапазона от 1 900 MBq до 28 500 MBq към ToC.

Флуор (^{18}F) се разпада до стабилен кислород (^{18}O) с полуживот приблизително 110 минути чрез позитронно излъчване с енергия 634 keV, последвано от аниhilационно излъчване на фотони с енергия 511 keV.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка доза съдържа до 790 mg етанол и 37 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

Amyvid е радиофармацевтик, показан за позитронно емисионно томографско (ПЕТ) (Positron Emission Tomography, PET) изобразяване на плътността на β -амилоидните невритни плаки в мозъка на възрастни пациенти с когнитивни нарушения, които са оценявани за болестта на Алцхаймер (БА) и други причини за когнитивно нарушение. Amyvid трябва да се използва на базата на клинична оценка.

Отрицателният резултат от сканирането показва пръснати плаки или тяхната липса, което не е в съответствие с диагнозата БА. За ограниченията при интерпретацията на положителния резултат от сканирането вижте точка 4.4 и точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ПЕТ-сканирането с флорбетапир (^{18}F) трябва да се иска само от лекари с опит в клиничното лечение на невродегенеративни нарушения.

Изображенията с Амувид трябва да се интерпретират само от лекари, обучени в разчитането на ПЕТ-изображения с флорбетапир (^{18}F). В случай на съмнение относно локализацията на сивото вещество и границата между сивото и бялото вещество на ПЕТ-изображението, се препоръчва по същото време да се направи компютърно-томографско (КТ) изображение или магнитно-резонансно (МР) изображение на пациента, за да се получи комбинирано ПЕТ-КТ или ПЕТ-МР изображение (вж. точка 4.4 Интерпретация на изображението).

Дозировка

Препоръчителната активност за възрастен с телесно тегло 70 kg е 370 MBq флорбетапир (^{18}F). Инжекцираният обем не трябва да е по-малък от 1 ml и да превишава 10 ml.

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата на базата на възрастта.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Изисква се внимателна преценка на активността, която ще се прилага, тъй като е възможна повишена експозиция на радиация при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Не са провеждани задълбочени проучвания с лекарствения продукт по отношение на дозовия диапазон и коригиране на дозата при обичайната популация и специални популации. Фармакокинетиката на флорбетапир (^{18}F) при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е установена.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Амувид в педиатричната популация.

Начин на приложение

Амувид е за интравенозно приложение и за многократно приложение.

Активността на флорбетапир (^{18}F) се измерва с активиметър (калибратор на дозата) непосредствено преди инжектирането.

Дозата се прилага посредством интравенозна болус инжекция, последвана от промивка с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се гарантира цялостна доставка на дозата.

Инжектирането на флорбетапир (^{18}F) през къс интравенозен катетър (приблизително 4 cm или по-къс) свежда до минимум възможността за абсорбция на активното вещество от катетъра.

Инжектирането на флорбетапир (^{18}F) трябва да бъде интравенозно, за да се избегне облъчване в резултат на локална екстравазация, както и артефакти на изображението.

Получаване на изображение

10-минутно ПЕТ-изображение трябва да се получи приблизително 30 до 50 минути след интравенозното инжектиране на Амувид. Пациентите трябва да са в легнало положение по гръб с глава, позиционирана така, че мозъкът, включително малкият мозък, да е центриран в зрителното поле на ПЕТ-скенера. За да се намали движението на главата може да се използва

лента или други гъвкави ограничители за главата. Реконструкцията трябва да включва корекция на затихването с произтичащ трансаксиален размер на пискелите между 2,0 и 3,0 mm.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Ограничения за употреба

Положителният резултат от сканирането не е достатъчен за поставяне на диагноза БА или друго когнитивно нарушение, тъй като отлагане на невритни плаки в сивото вещество може да се наблюдава при бессимптомни възрастни и при някои невродегенеративни деменции (БА, деменция с телца на Lewy, деменция при болестта на Паркинсон).

За ограниченията за употреба при пациенти с леко когнитивно нарушение (mild cognitive impairment, MCI), вижте точка 5.1.

Не е установена ефикасността на Amyvid за прогнозиране на развитието на БА или за мониториране на повлияването от лечението (вж. точка 5.1).

Някои резултати от сканирането може да са трудни за интерпретация, поради шум в изображението, атрофия с изтъняване на кортикалната ивица или неясно изображение, което може да доведе до грешки в интерпретацията. В случаите, в които съществува несигурност относно локализацията на сивото вещество и относно границата сиво/бяло вещество на ПЕТ-изображението, и има направено по същото време компютърно-томографско (КТ) или магнитно-резонансно (МР) изображение, интерпретиращият трябва внимателно да разгледа комбинираното ПЕТ-КТ или ПЕТ-МР изображение, за да изясни връзката между радиоактивността на ПЕТ и анатомията на сивото вещество.

В някои случаи е идентифициран повишен ъптейк от екстрацеребрални структури, като слюнчени жлези, кожа, мускули и кости (вж. точка 5.2). Разглеждането на сагиталните изображения и на направените по същото време КТ- или МР-изображения може да помогне за разграничаване на окципиталната кост от разположеното окципитално сиво вещество.

Обосновка на индивидуалното съотношение полза/риск

За всеки пациент радиационната експозиция трябва да е оправдана от вероятната полза. Приложената активност трябва при всеки случай да бъде толкова ниска, колкото е разумно постижимо, за да се получи необходимата диагностична информация.

Бъбречно увреждане и чернодробно увреждане

Необходима е внимателна преценка на съотношението полза/риск при тези пациенти, тъй като е възможна повишена радиационна експозиция. Флорбетапир (^{18}F) се екскретира главно чрез хепатобилиарната система и при пациенти с чернодробно увреждане съществува възможност за повишена радиационна експозиция (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

За информация относно употребата в педиатричната популация вижте точка 4.2 или точка 5.1.

Интерпретация на изображенията с Amyvid

Изображенията с Amyvid трябва да се интерпретират само от лекари, обучени в разчитането на ПЕТ-изображения с флорбетапир (^{18}F). Отрицателният резултат от сканирането показва пръснати кортикални β -амилоидни плаки или липса на плътност. Положителният резултат от сканирането показва зони на плътност с умерена до голяма честота. Наблюдавани са грешки в интерпретацията при оценката на плътността на β -амилоидните невритни плаки в мозъка, включително фалшиво отрицателни резултати.

Прегледът на изображенията трябва преди всичко да е с трансаксиална ориентация с достъп до сагиталната и короналната равнини, ако е необходимо. Препоръчва се прегледът на изображенията да включва всички трансаксиални срезове на мозъка с помощта на черно-бяла скала с максимален интензитет на скалата, настроен на максималния интензитет на всички мозъчни пиксели.

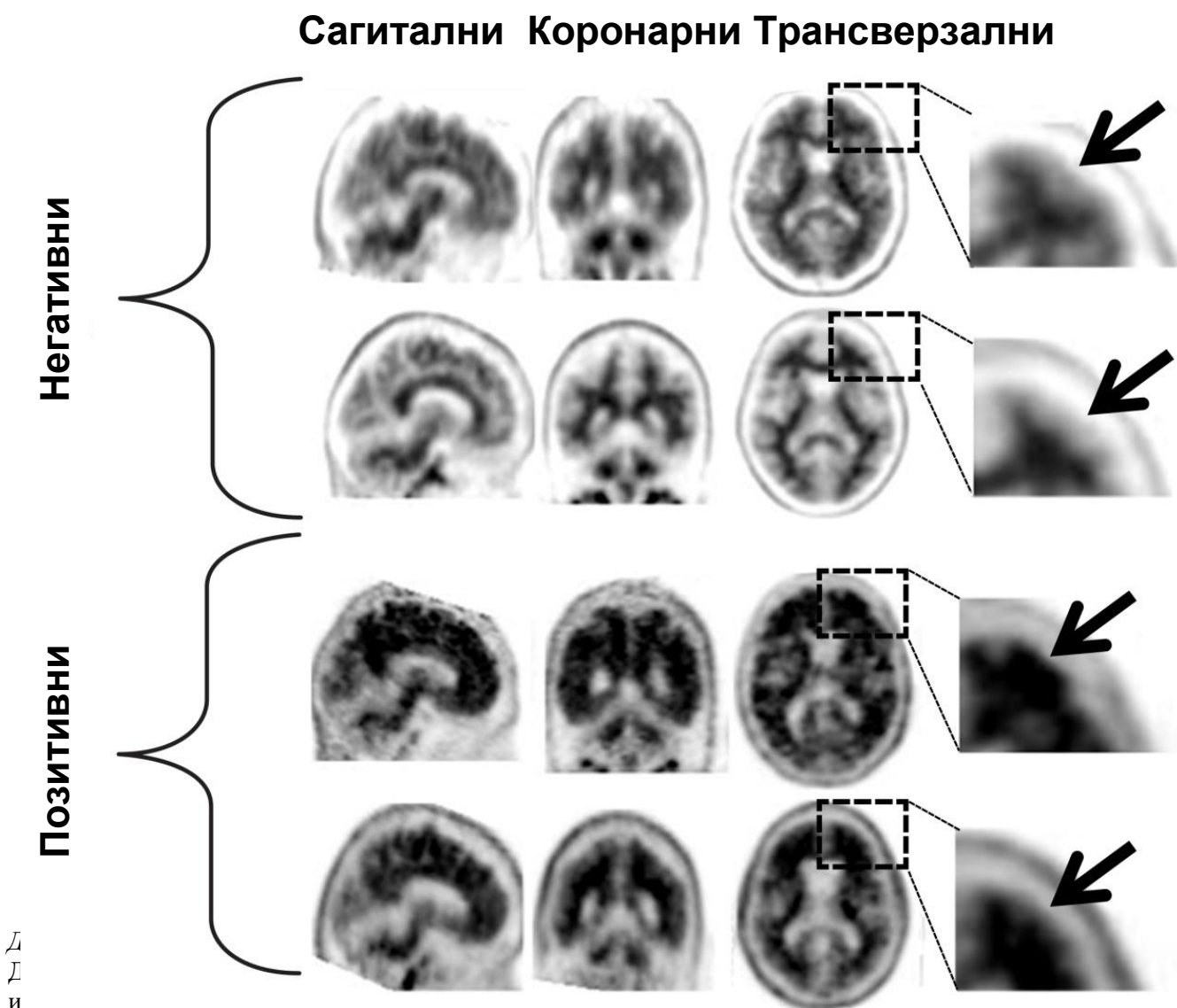
Интерпретацията на изображението като отрицателен или положителен резултат се прави чрез визуално сравняване на активността в кортикалното сиво вещество с активността в прилежащото бяло вещество (вж. фигура 1).

При отрицателни резултати от сканирането има по-голяма активност в бялото вещество, отколкото в сивото вещество, което създава отчетлив сиво-бял контраст. При положителни резултати от сканирането ще има едно от двете:

- а) Две или повече зони на мозъка (всяка по-голяма от една кортикална гънка), в които сиво-белият контраст е намален или липсва. Така най-често изглежда положителният резултат от сканирането; или
- б) Една или повече зони, в които активността на сивото вещество е интензивна и очевидно превишава активността на прилежащото бяло вещество.

Фигура 1: Случаи на ПЕТ с Amyvid, показващи примери на отрицателни резултати от сканирането (горните два реда) и на положителни резултати от сканирането (долните два реда). От ляво надясно панелите показват сагитални, коронални и трансверзални срезове на ПЕТ-изображения. Последният панел вдясно показва увеличена снимка на зоната на мозъка в карето. Горните две стрелки посочват нормален запазен сиво-бял контраст с кортикална активност, по-малка от тази на прилежащото бяло вещество. Долните две стрелки показват зоните на намален сиво-бял контраст с повишена кортикална активност, която е сравнима с активността на прилежащото бяло вещество.

ПЕТ-изображения с Amyvid



на визуалната интерпретация на изображенията, включително препоръки за избор на подходящ софтуер за подпомагане на методите. Включването на количествената информация, генерирана от софтуер за количествено определяне с SE маркировка, като допълнение към метода за визуална интерпретация, може да подобри прецизността при разчитане на изображението. Лекарите трябва да интерпретират визуално изображението, след това да извършат количествено определяне съгласно инструкциите на производителя, включително проверки за качество на процеса за количествено определяне, и да сравнят количественото определяне на изображението с типичните граници за отрицателни и положителни изображения. Ако

резултатът от количественото определяне противоречи на първоначалната визуална интерпретация:

1. Нормализирането на пространството и напасването на изображението към шаблона трябва отново да се провери, за да се потвърди прецизността на разполагането на зоните, представляващи интерес (regions of interest, ROIs), търсенето за гръбначномозъчна течност или кост в рамките на ROI, и за да се оцени възможното въздействие на атрофия или вентрикуломегалия върху количественото определяне.
2. Основанието да се направи визуално положително или отрицателно определяне трябва да бъде преразгледано:
 - а. В случай на положително първоначално визуално разчитане и отрицателно количествено определяне на амилоид, лекарят трябва да обмисли дали положителната визуална интерпретация може да се базира на задържане на радиоизотопа в зони извън ROIs, което допринася за средното кортикално съотношение на стандартизираните стойности на ъптейк (standardised uptake value ratio, SUVR).
 - б. В случай на отрицателно първоначално визуално разчитане и положително количествено определяне за амилоид, зоните, съответстващи на ROIs с повишено SUVR, трябва да се оценят, за да се определи дали в тези зони има загуба на сиво/бял контраст.
3. Зоната на малкия мозък трябва да се изследва, за да се потвърди напасването на ROI и нивото на сиво/бял контраст, което осигурява стандарт за визуално сравнение с мозъчната кора. Трябва да се имат предвид възможни структурни аномалии, които могат да повлияят количественото определяне на зоната на малкия мозък.
4. Заклучителна интерпретация на изображението трябва да се направи на базата на окончателното визуално разчитане, след провеждане на по-горните стъпки за анализ 1-3.

След процедурата

Близкият контакт с кърмачета и бременни жени трябва да бъде ограничен през първите 24 часа след инжектирането.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа до 37 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 1.85 % от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Етанол

Този лекарствен продукт съдържа 790 mg алкохол (етанол) във всяка доза от 10 ml, което се равнява на 11,3 mg/kg (приложена на възрастен с тегло 70 kg). Количеството в 10 ml от този лекарствен продукт е еквивалентно на по-малко от 20 ml бира или 8 ml вино.

Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има някакви забележими ефекти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията *in vivo*.

In vitro проучвания за свързване не показват влияние върху свързването на флорбетапир (¹⁸F) с β-амилоидните плаки в присъствието на други лекарствени продукти, обичайно приемани от пациентите с БА.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Когато е планирано приложение на радиофармацевтик на жена с детероден потенциал, е важно да се установи, дали жената е бременна или не. Всяка жена с пропусната менструация трябва да се приема за бременна, докато не се докаже противното. Ако има съмнение за потенциална бременност (ако жената има пропусната менструация, ако менструалният цикъл е нередовен и т.н.), на пациентката трябва да се предложат алтернативни техники без използването на йонизираща радиация (ако има такива).

Бременност

Процедурите с радионуклиди, провеждани върху бременни жени, включват също радиационна доза и за фетуса. Следователно по време на бременност трябва да се провеждат само крайно необходими изследвания, когато вероятната полза далеч надхвърля риска, на който са изложени майката и фетуса.

Не са провеждани проучвания при бременни жени. Не са провеждани проучвания при животни за изследване на ефектите на флорбетапир (^{18}F) върху репродукцията (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали флорбетапир (^{18}F) се екскретира в кърмата по време на кърмене. Преди да се прилагат радиофармацевтици на кърмеща майка, трябва да се обмисли възможността за отлагане на приложението, докато майката спре да кърми, и доколко е направен най-подходящият избор на радиофармацевтик, като се има предвид отделянето на радиоактивен материал в кърмата. Ако се прецени, че приложението е необходимо, кърменето трябва да се прекъсне за 24 часа и изцедената кърма да се изхвърля.

Близкият контакт с кърмачета трябва да бъде ограничен през първите 24 часа след инжектирането.

Фертилитет

Не са извършвани проучвания по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Amyvid не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Amyvid се базира на неговото приложение на 2 105 пациенти в клинични проучвания.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

Честотите са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Въпреки че в действителност те може да се появят с по-ниска честота отколкото е показано по-долу, размерът на изходната база данни не позволява задаване на честотни категории, по-ниски от категорията „нечести” ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$).

Системо-органен клас	Чести	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Дисгеузия
Съдови нарушения		Зачервяване на лицето
Стомашно-чревни нарушения		Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инжектиране ^a Обрив на мястото на инфузия

^a Реакция на мястото на инжектиране включва кръвоизлив на мястото на инжектиране, дразнене на мястото на инжектиране и болка на мястото на инжектиране

Експозицията на йонизираща радиация е свързана с индуциране на рак и потенциал за развитие на наследствени дефекти. Тъй като ефективната доза е 7 mSv, когато се прилага препоръчителната активност от 370 MBq флорбетапир (¹⁸F), вероятността от поява на тези нежелани реакции се очаква да е малка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Поради малкото количество на флорбетапир (¹⁸F) във всяка доза, не се очаква предозирането да доведе до фармакологични ефекти. В случаи на приложение на свръхдоза радиоактивност, абсорбираната доза от пациента трябва да се намали, когато е възможно, посредством повишаване на елиминирането на радионуклида от организма чрез често уриниране и дефекация. Може да е полезно да се оцени ефективната доза, която е приложена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диагностичен радиофармацевтик, централна нервна система, АТС код: V09AX05

Механизъм на действие

Флорбетапир (¹⁸F) се свързва с β -амилоидните невритни плаки. Проучванията за свързване, които използват традиционни методи за оцветяване на препарати от нервна тъкан постмортално при мозъци на пациенти с БА, показват статистически значими ($p < 0,0001$) корелации между *in vitro* свързването на флорбетапир (¹⁸F) и отлагането на β -амилоидните агрегати. *In vivo*, при терминално болни, е оценена връзката между ъптейк на флорбетапир (¹⁸F) в кортикалното сиво вещество и общото натоварване с β -амилоид с помощта на 4G8 антиамилоидни антитела, които оцветяват β -амилоида, както в невритните, така и в дифузните плаки. *In vivo* свързването на флорбетапир (¹⁸F) с други структури, съдържащи β -амилоид, или с други мозъчни структури или рецептори остава неизвестно.

Фармакодинамични ефекти

При ниските химични концентрации на флорбетапир (^{18}F) в Amyvid, няма никаква доловима фармакологична активност.

В завършени клинични проучвания ъптейка на флорбетапир (^{18}F) в 6 предварително определени кортикални зони на мозъка (прекунеус, фронтална, предна цингуларна, задна цингуларна, париетална и темпорална) се измерва количествено посредством стандартизирани стойности на ъптейк (standardised uptake values, SUV). Средното кортикално съотношение SUV (SUVRs, в сравнение с малкия мозък) е по-високо при пациенти с БА в сравнение със стойностите при здрави доброволци. Средните кортикални към тези на малкия мозък SUVr стойности при пациенти с БА показват непрекъснато значително повишение от време нула в течение на 30 минути след приложението, само с малки промени след това до 90 минути след инжектирането. Не са отбелязани разлики в резултатите за SUVr при пациентите, получаващи обичайни терапии за БА, в сравнение с пациентите, които не приемат лечения за БА.

Клинична ефикасност

Основно проучване при 59 терминално болни има за цел да установи диагностичната надеждност на Amyvid за откриване на плътността на кортикални невритни плаки (липсващи или пръснати спрямо умерено или често срещани). Резултатите от ПЕТ са сравнени с максималната плътност на невритни плаки, измерена на срезове на фронталната, темпоралната или париеталната мозъчна кора при аутопсията на пациента в рамките на 24 месеца след ПЕТ-сканирането. Когнитивният статус на пациентите не може да бъде надеждно оценен. При всичките 59 пациенти е извършено заслепено разчитане на ПЕТ от 5 лекари по нуклеарна медицина, като резултатът при повечето е с чувствителност на разчитането 92% (95% ДИ: 78-98%) и специфичност 100% (95% ДИ: 80-100%). В проучване при 47 млади (< 40-годишна възраст) здрави доброволци, за които се предполага, че нямат натрупвания на β -амилоид, всичките ПЕТ-изображения с Amyvid са отрицателни.

Освен това чувствителността и специфичността на Amyvid за откриване на плътност на кортикални невритни плаки е изследвана в две допълнителни проучвания, в които различни групи от специалисти интерпретират изображенията на някои пациенти от основното проучване след аутопсията. Техните резултати тясно съответстват на резултатите, получени в хода на основното проучване. Съответствието между интерпретиращите, при използване на Fleiss' карпа стойности, е в диапазона от 0,75 до 0,85.

В лонгитудинално проучване, 142 пациенти (диагностицирани клинично с леко когнитивно нарушение [МСІ], БА или като когнитивно нормални) са подложени на изходно ПЕТ-сканиране с флорбетапир (^{18}F) и са проследени за 3 години за оценка на връзката между изображението с Amyvid и промените в диагностичния статус.

Стойностите на диагностичната надеждност на ПЕТ с флорбетапир (^{18}F) са показани в табличен вид по-долу:

	Съответствие с изходната диагноза МСИ N=51	Съответствие с изходната диагноза клинично проявена БА N=31
Чувствителност	19/51 = 37,3% (95% ДИ: 24,1-51,9%)	21/31 = 67,7% (95% ДИ: 51,3-84,2%)
Специфичност	<i>С използване на случаите без МСИ (когнитивно нормални и клинично проявена БА)</i> 69/100 = 69,0% (95% ДИ: 59,9-78,1%)	<i>С използване на случаите без БА (когнитивно нормални и МСИ)</i> 91/120 = 75,8% (95% ДИ: 68,2-83,5%)
Положително съотношение на вероятностите	1,20 (95% ДИ:0,76-1,91)	2,80 (95% ДИ: 1,88-.4,18)

От пациентите, които клинично са диагностицирани с МСИ при влизане в проучването, 9 (19%) преминават в клинично проявена БА 36 месеца по-късно. От 17-те пациенти с МСИ, които имат положителен ПЕТ-резултат, 6-ма (35%) са диагностицирани с клинично вероятна БА 36 месеца по-късно в сравнение с 3-ма (10%) от 30, които имат отрицателен ПЕТ-резултат.

Чувствителността на сканирането с Амувид да показва честотата на преминаване на МСИ в БА при 9-те пациенти, при които е наблюдавано преминаване, е 66,7% (95% ДИ: 35-88%), специфичността при 38-те, при които не е наблюдавано преминаване, е 71,0% (95% ДИ: 55-83%), а положителното съотношение на вероятностите е 2,31 (95% ДИ: 1,2-4,5). Дизайнът на това проучване не позволява да се оцени риска за прогресия на МСИ в клинично проявена БА.

Допълнително използване на количествена информация за интерпретация на изображенията
Целесъобразността и надеждността на използването на софтуер за количествено определяне с СЕ маркировка, като допълнение към клиничната интерпретация на качеството, са оценени в две проучвания, използващи три различни достъпни на пазара софтуерни пакета за количествено определяне. Участващите лекари оценяват първо серия с 96 ПЕТ-изображения, включващи 46 изображения със стандарт на истина – аутопсия, като използват метод за визуално качествено разчитане за установяване на изходно ниво, и впоследствие са помолени да оценят повторно същата серия с изображения със или без достъп до софтуерната количествена информация. При всички участващи лекари, имащи достъп до количествената информация, средната прецизност на разчитане на изображенията със стандарт на истина – аутопсия, е подобрена от 90,1% на изходно ниво до 93,1% (p-стойност <0,0001), без да се наблюдава намаление нито на чувствителността, нито на специфичността.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Амувид във всички подгрупи на педиатричната популация, тъй като не е предвидена употреба в педиатричната популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Флорбеттапир (¹⁸F) се разпределя в цялото тяло в течение на няколко минути след инжектирането, а след това се метаболизира бързо.

Ъптейк от органите

Максимален ъптейк на флорбеттапир (¹⁸F) от мозъка се наблюдава в рамките на няколко минути след инжектирането, последвано от бърз мозъчен клирънс през първите 30 минути след

инжектирането. Органите с най-голяма експозиция са тези, които участват в елиминирането, главно жлъчният мехур, черният дроб и червата.

Здрави контроли показват относително ниски нива на задържане на флорбетапир (^{18}F) в кората и малкия мозък. Анализът по зони показва малко по-високи нива на задържане в нуклеус каудатус, путамен и хипокампуса. Най-високото ниво на ъптейк е в зоните, съставени главно от бяло мозъчно вещество (понс и семиовален център). При пациенти с БА кортикалните зони и путамена показват значително по-висок ъптейк в сравнение с контролите. При пациенти с БА, както при контролите, има оскъдно задържане в малкия мозък и хипокампа и голямо задържане в понса и семиовалния център.

Биофизичното основание за задържане на флорбетапир (^{18}F) от бялото мозъчно вещество в жив човешки мозък не може окончателно да се обясни. Предполага се, че по-бавният клирънс на радиофармацевтика може би допринася за задържането в бялото вещество, тъй като локалният мозъчен кръвоток в бялото вещество е по-малък от половината на този в мозъчната кора. В някои случаи е установен също ъптейк в екстрацеребрални структури, като скалп, слюнчени жлези, мускули и кости на черепа. Причината за този ъптейк не е известна, но може да се дължи на кумулиране на флорбетапир (^{18}F) или на някои от неговите радиоактивни метаболити, или на радиоактивността на кръвта.

Елиминиране

Елиминирането настъпва главно чрез клирънс през черния дроб и екскреция в жлъчния мехур и червата. Известно кумулиране/екскреция се наблюдава също в пикочния мехур. Радиоактивността в урината се дължи на полярни метаболити на флорбетапир (^{18}F).

Полуживот

Флорбетапир (^{18}F) много бързо се очиства от циркулацията след интравенозно инжектиране. По-малко от 5% от инжектираната ^{18}F -радиоактивност остава в кръвта 20 минути след приложението и по-малко от 2% се проявява 45 минути след приложението. Остащият ^{18}F в циркулацията в течение на 30-90 минутния прозорец за получаване на изображението е главно под формата на полярни ^{18}F радикали. Времето на полуразпад на ^{18}F е 110 минути.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Фармакокинетиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е определена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологични проучвания за токсичност и безопасност при животни

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност при еднократно и многократно прилагане, при които е използван флорбетапир [нерадиоактивната форма на флорбетапир (^{18}F)]. При плъхове е проведено проучване за остра токсичност на дозите и е определено, че NOAEL (по observable adverse effect level – ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е поне 100 пъти максималната доза при хора. При плъхове и кучета е изпитвана потенциалната токсичност при 28-дневно многократно интравенозно приложение на флорбетапир и е установено, че NOAEL е поне 25 пъти максималната доза при хора.

При *in vitro* тест за обратимост на мутациите при бактерии (тест на Ames) е наблюдавано увеличение на броя на ревертирали колонии при 2 от 5 щама, които са подложени на експозиция с флорбетапир. В *in vitro* проучване за хромозомни аберации с култивирани човешки лимфоцитни клетки от периферна кръв, флорбетапир не увеличава процента на клетките със структурни аберации след 3-часова експозиция със или без активация; 22-часова експозиция, обаче, води до увеличение в структурните аберации при всички тествани

концентрации. Потенциалната генотоксичност на флорбетапир *in vivo* е оценена чрез микронуклеарен тест при плъхове. При този тест флорбетапир не увеличава броя на микронуклеарните полихроматични еритроцити при най-високото постижимо ниво на дозата от 372 µg/kg/дневно при приложение два пъти дневно за 3 последователни дни. Тази доза е приблизително 500 пъти максималната доза при хора и не показва данни за мутагенност.

Не са провеждани проучвания при животни за изследване на възможните дългосрочни ефекти на флорбетапир (¹⁸F) по отношение на канцерогенност, фертилитет или репродуктивна токсичност.

Не са провеждани фармакологични проучвания за токсичност и безопасност при животни с флорбетапир (¹⁸F).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол, безводен
Натриев аскорбат
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Amyvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор

7,5 часа от ToC.

Amyvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор

10 часа от ToC.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални температурни условия на съхранение.

Съхранението на радиофармацевтиците трябва да е в съответствие с националните разпоредби за радиоактивни материали.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Amyvid се предлага във флакони от 10 ml или 15 ml от безцветно боросиликатно стъкло тип I със запушалки от хлоробутилова гума с FluroTec покритие и алуминиеви обкатки.

Amyvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор

Един многодозов флакон с вместимост 10 ml съдържа 1 до 10 ml разтвор, който съответства на 800 до 8 000 MBq към ToC.

Един многодозов флакон с вместимост 15 ml съдържа 1 до 15 ml разтвор, който съответства на 800 до 12 000 MBq към ToC.

Amyvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор

Един многодозов флакон с вместимост 10 ml съдържа 1 до 10 ml разтвор, който съответства на 1 900 до 19 000 MBq към ToC.

Един многодозов флакон с вместимост 15 ml съдържа 1 до 15 ml разтвор, който съответства на 1 900 до 28 500 MBq към ToC.

В резултат на разликите в процеса на производство е възможно флаконите от някои партии на продукта да са дистрибутирани с пунктирани гумени запушалки.

Всеки флакон е затворен в екраниращ контейнер с подходяща дебелина, за да се сведе до минимум външната радиационна експозиция.

Опаковка: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предупреждения

Радиофармацевтиците трябва да се получават, използват и прилагат само от упълномощени лица в предназначена за това клинична среда. Тяхното получаване, съхранение, използване, пренасяне и изхвърляне са предмет на разпоредби и/или съответни лицензи от компетентна официална организация.

Радиофармацевтиците трябва да бъдат приготвяни по начин, който отговаря както на радиационната безопасност, така и на фармацевтичните изисквания за качество. Трябва да бъдат взети подходящи мерки за асептика.

Ако целостта на флакона е нарушена, той не трябва да се използва.

Процедурите, свързани с приложението, трябва да се провеждат по такъв начин, че да се сведе до минимум рискът от контаминация на лекарствения продукт и облъчване на обслужващите лица. Задължително е адекватното екраниране.

Приложението на радиофармацевтици създава рискове за други хора (включително медицински специалисти, които са бременни) от външна радиация или контаминация от разливане на урина, повърнати материи и други. По тази причина трябва да се вземат мерки за предпазване от радиация в съответствие с местните изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V.
Rapendorpseweg 83
3528 VJ Utrecht
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 януари 2013 г.

Дата на последно подновяване: 21 септември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

В табличен вид по-долу са представени изчислените абсорбирани дози радиация за органите и тъканите на средностатистически възрастен пациент (70 kg) на 370 MBq флорбетапир (^{18}F) с помощта на стандартни методи за дозиметрични изчисления (ICRP том 30). Не е правено допускане относно изпразването на пикочния мехур.

Орган/тъкан	Абсорбирана доза на приложена активност ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
	средна доза
Надбъбречни жлези	13,6
Мозък	10,0
Млечни жлези	6,2
Стена на жлъчния мехур	143,0
Стена на дебелото черво в долните отдели	27,8
Тънко черво	65,5
Стена на стомаха	11,7
Стена на дебелото черво в горните отдели	74,4
Стена на сърцето	12,7
Бъбреци	13,0
Черен дроб	64,4
Бял дроб	8,5
Мускули	8,6
Яйчници	17,6
Панкреас	14,4
Червен костен мозък	14,3
Остеогенни клетки	27,6
Кожа	5,9
Слезка	8,9
Тестиси	6,8
Тимус	7,3
Щитовидна жлеза	6,8
Стена на пикочния мехур	27,1
Матка	15,6
Цяло тяло	11,6
Ефективна доза [$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$]^a	18,6

^a Предполагам фактор за качество (Q) 1 за превръщане на абсорбираната доза в ефективна доза за ^{18}F .

Ефективната доза, получена в резултат на приложението на доза от 370 MBq за възрастен пациент с телесно тегло 70 kg, е около 7 mSv. Ако едновременно се извършва КТ-сканиране, като част от PET-процедурата, експозицията на йонизиращо лъчение ще нарасне в размер, който зависи от настройките, използвани за получаване на КТ-изображението. За приложена активност от 370 MBq обичайната радиационна доза за прицелния орган (мозък) е 3,7 mGy.

За приложена активност от 370 MBq обичайните радиационни дози, доставени до важните органи – жлъчен мехур, стена на дебело черво в горните отдели, стена на дебело черво в долните отдели, тънко черво и черен дроб, са съответно 53 mGy, 27,5 mGy, 10,3 mGy, 24,2 mGy и 23,8 mGy.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Начин на приготвяне

Преди употреба опаковката трябва да бъде проверена и да се измери активността посредством активиметър.

Изтеглянето трябва да се извършва в асептични условия. Флаконите не трябва да се отварят преди дезинфекциране на запушалката, разтворът трябва да се изтегли през запушалката с помощта на спринцовка за еднократно приложение, която е снабдена с подходяща екранираща защита, и стерилна игла за еднократна употреба или като се използва одобрена за употреба автоматизирана система за приложение. Трябва да се използват само полипропиленови/ HDPE спринцовки. Ако целостта на флакона е нарушена, продуктът не трябва да се използва.

Amyvid може да се разрежда в асептични условия с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) до максимално разреждане от 1:5. Разределеният продукт трябва да се използва в рамките на 4 часа след разреждането.

Контрол на качеството

Разтворът трябва да се инспектира визуално преди приложение. Трябва да се използват само бистри разтвори, несъдържащи видими частици.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Advanced Accelerator Applications (Italy), S.r.l.
Via Piero Maroncelli 40
47014 Meldola (FC)
Италия

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.
Polígono Industrial la Cuesta-Sector 3. Parcelas 1 y 2
La Almunia de Doña Godina, 50100 Zaragoza
Испания

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представени в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува окончателната обучителна програма с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че след обсъждане и постигане на съгласие с националните компетентни органи във всяка държава членка, в която се продава Amyvid, към момента на пускане на пазара и след това всички лекари, които се очаква да използват Amyvid, ще имат достъп до курс на обучение, за да се гарантира правилна и надеждна интерпретация на ПЕТ-изображенията.

Курсът на обучение за лекари трябва да съдържа следните основни елементи:

- Информация за амилоидната патология при болестта на Алцхаймер; съответна информация за Amyvid като ПЕТ-изотопен индикатор на β -amyloid, включително одобреното показание според КХП, ограниченията за употреба на Amyvid, грешките при интерпретация, информация за безопасността и резултатите от клинични проучвания, които дават информация за диагностичната употреба на Amyvid
- Обзор на критериите за разчитане на ПЕТ, включително метод на разглеждане на изображението, критерии за интерпретация и изображения, показващи двойната методология на разчитане
- Материалът трябва да включва демонстрация на случаи на ПЕТ с Amyvid с правилна интерпретация на ПЕТ-изображения от лекар с опит; ПЕТ-изображения с Amyvid за самооценка; и процедура за самостоятелно повишаване на квалификацията, която да бъде предложена на всеки, който се обучава. Обучението трябва да включва достатъчен брой очевидно положителни и отрицателни случаи, както и случаи с междинно ниво. Случаите трябва да са хистопатологично потвърдени, ако е възможно.
- Опитът и квалификацията на обучаващите, както при електронното, така и при персоналното обучение, трябва да са гарантирани.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ЕКРАНИРАЩИЯ КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amyvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор
флорбетапир (¹⁸F)

2. ОБЯВАВЕНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 800 MBq флорбетапир (¹⁸F) към датата и часа на калибриране (ToC).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Безводен етанол, натриев аскорбат, натриев хлорид, вода за инжекции.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон
Обем: {Z} ml
Активност: {Y} MBq в {Z} ml
ToC: {ДД/ММ/ГГГГ} {чч:мм} {часови пояс}
Флакон №

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Многократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО



Радиоактивен материал

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Германия

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Италия

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Испания

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Франция

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД/ММ/ГГГГ} {чч:мм} {часови пояс}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 VJ Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Amyvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор
флорбетапир (^{18}F)
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ToC + 7,5 ч

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot
Флакон №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

$\leq 12\ 000$ MBq към ToC (вижте външната опаковка)

6. ДРУГО



Радиоактивен материал

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Германия

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Италия

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Испания

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Франция

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ЕКРАНИРАЩИЯ КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amyvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор
флорбетапир (¹⁸F)

2. ОБЯВАВЕНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 1 900 MBq флорбетапир (¹⁸F) към датата и часа на калибриране (ToC).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Безводен етанол, натриев аскорбат, натриев хлорид, вода за инжекции
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон
Обем: {Z} ml
Активност: {Y} MBq в {Z} ml
ToC: {ДД/ММ/ГГГГ} {чч:мм} {часови пояс}
Флакон №

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Многократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО



Радиоактивен материал

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Германия

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Италия

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Испания

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Франция

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД/ММ/ГГГГ} {чч:мм} {часови пояс}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 VJ Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Amyvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор
флорбетапир (¹⁸F)
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ToC + 10 ч

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot
Флакон №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

≤ 28 500 MBq към ToC (вижте външната опаковка)

6. ДРУГО



Радиоактивен материал

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Германия

Advanced Accelerator Applications, 47014, Meldola, Италия

Advanced Accelerator Applications, 50100, Zaragoza, Испания

PETNET Solutions SAS 91090, Lisses, Франция

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Amyvid 1 900 MBq/ml инжекционен разтвор Amyvid 800 MBq/ml инжекционен разтвор флорбетапир (florbetapir) (¹⁸F)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви приложат това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ще ръководи процедурата.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар по нуклеарна медицина. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Amyvid и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди използване на Amyvid
3. Как ще се използва Amyvid
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Amyvid
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Amyvid и за какво се използва

Това лекарство е радиофармацевтичен продукт, предназначен само за диагностични цели.

Amyvid съдържа активното вещество флорбетапир (¹⁸F).

Amyvid се прилага на възрастни хора, които имат проблеми с паметта, така че лекарите да могат да извършат вид сканиране на мозъка, наречено ПЕТ-сканиране. Amyvid, заедно с други функционални изследвания на мозъка, може да помогне на Вашия лекар да открие причината за проблемите с Вашата памет. ПЕТ-сканирането с Amyvid може да помогне на Вашия лекар да определи, дали имате или не β -амилоидни плаки в мозъка. β -амилоидните плаки представляват натрупвания в мозъка на хора с болестта на Алцхаймер, но може също така да присъстват и в мозъка на хора с други видове деменция

Вие трябва да обсъдите резултатите от изследването с лекаря, поискал сканирането.

Употребата на Amyvid включва излагане на малки количества радиация. Вашият лекуващ лекар и лекарят по нуклеарна медицина са счели, че ползата от тази процедура с радиофармацевтик е по-голяма от риска от излагането на радиация.

2. Какво трябва да знаете, преди използване на Amyvid

Amyvid не трябва да се използва

- ако сте алергични към флорбетапир (¹⁸F) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар по нуклеарна медицина, преди да Ви бъде приложен Amyvid, ако:

- имате проблеми с бъбреците
- имате проблеми с черния дроб

- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- кърмите

Деца и юноши

Amyvid не е предназначен за употреба при деца и юноши.

Други лекарства и Amyvid

Информирайте Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, тъй като те може да попречат на тълкуването на изображенията, получени при сканирането на мозъка.

Бременност и кърмене

Трябва да информирате лекаря по нуклеарна медицина преди да Ви бъде приложен Amyvid, ако е възможно да сте бременна, ако имате пропусната менструация или ако кърмите. Когато се съмнявате, е важно да се консултирате с Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ще ръководи процедурата.

Ако сте бременна

Лекарят по нуклеарна медицина ще Ви приложи това лекарство по време на бременността само, ако очакваната полза надвишава рисковете.

Ако кърмите

Трябва да спрете кърменето за 24 часа след инжектирането, а изцедената кърма трябва да се изхвърли. Възобновяването на кърменето трябва да е съгласувано с лекаря по нуклеарна медицина, който ще ръководи процедурата.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар по нуклеарна медицина преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Amyvid няма да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини.

Amyvid съдържа етанол и натрий

Това лекарство съдържа 790 mg алкохол (етанол) във всяка доза от 10 ml, което се равнява на 11,3 mg/kg (приложена на възрастен с тегло 70 kg). Количеството в 10 ml от това лекарство е еквивалентно на по-малко от 20 ml бира или 8 ml вино.

Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има някакви забележими ефекти.

Това лекарство съдържа също до 37 mg натрий (основен компонент на готварска сол) във всяка доза. Това се равнява на 1,85% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как ще се използва Amyvid

Съществуват строги закони за употребата, работата със и изхвърлянето на радиофармацевтици. Amyvid ще се използва само в специално контролирани зони. С това лекарство ще се работи и то ще Ви бъде приложено само от хора, които са обучени и квалифицирани да го използват безопасно. Тези лица ще положат специални грижи за безопасната употреба на това лекарство и ще Ви информират за своите действия.

Доза

Лекарят по нуклеарна медицина, ръководещ процедурата, ще вземе решение относно количеството на Amyvid, което да се използва във Вашия случай. Това ще бъде най-малкото количество, което е необходимо, за да се получи желаната информация.

Обикновено препоръчителното количество за възрастни е 370 MBq. Мегабекерел (MBq) е единицата за измерване на радиоактивност.

Приложение на Amyvid и провеждане на процедурата

Amyvid се прилага като инжекция във вената Ви (интравенозна инжекция), последвана от промивка с инжекционен разтвор на натриев хлорид, за да се гарантира пълното доставяне на дозата.

Една инжекция обикновено е достатъчна, за да се проведе сканирането, от което се нуждае Вашият лекар.

Продължителност на процедурата

Вашият лекар по нуклеарна медицина ще Ви информира за обичайната продължителност на процедурата. Сканирането на мозъка обикновено се прави около 30 до 50 минути след инжектирането на Amyvid.

След прилагането на Amyvid, Вие трябва да

Избягвате всякакъв близък контакт с малки деца и бременни жени за 24 часа след инжекцията.

Лекарят по нуклеарна медицина ще Ви информира, ако е необходимо да вземете специални предпазни мерки след получаването на това лекарство. Свържете се с Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако имате някакви въпроси.

Ако получите повече от необходимата доза Amyvid

Предозирането е малко вероятно, защото Вие ще получите само единична доза Amyvid, точно контролирана от лекаря по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата. Въпреки това, в случай на предозиране, Вие ще получите подходящо лечение. По-специално, лекарят по нуклеарна медицина, отговорен за процедурата, може да вземе мерки за повишаване на уринирането и ходенето по голяма нужда, за да се помогне за отстраняването на радиоактивността от организма Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Amyvid, попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следната нежелана реакция на Amyvid е **честа** (може да засегне до 1 на 10 души):

- главоболие

Следните нежелани реакции на Amyvid са **нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души).

- гадене,
- променен вкус,
- зачервяване на лицето,
- сърбеж,
- обрив, кървене или болка на мястото на инжектиране или обрив на други места.

Този радиофармацевтик ще освободи малки количества йонизираща радиация, свързана с най-нисък риск от рак и наследствени аномалии (т.е. генетични заболявания). Вижте също точка 1.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар по нуклеарна медицина. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за**

съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Amyvid

Няма да Ви се налага да съхранявате това лекарство. За съхранението на това лекарство в подходящи помещения носи отговорност специалист. Съхранението на радиофармацевтици ще бъде в съответствие с националните разпоредби за радиоактивните материали.

Следващата информация е предназначена само за специалиста.

Amyvid не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху етикета на екраниращия контейнер след „Годен до“:

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Amyvid

- Активното вещество е флорбетапир (^{18}F).
Amyvid 1 900 MBq/ml: 1 ml от инжекционния разтвор съдържа 1 900 MBq флорбетапир (^{18}F) към датата и часа на калибриране.
Amyvid 800 MBq/ml: 1 ml от инжекционния разтвор съдържа 800 MBq флорбетапир (^{18}F) към датата и часа на калибриране.
- Другите съставки са безводен етанол, натриев аскорбат, натриев хлорид, вода за инжекции (вижте точка 2 „Amyvid съдържа етанол и натрий“).

Как изглежда Amyvid и какво съдържа опаковката

Amyvid е бистър безцветен инжекционен разтвор. Той се предлага в прозрачни стъклени флакони от 10 ml или 15 ml.

Опаковки

Amyvid 1 900 MBq/ml: Един многодозов флакон с вместимост от 10 ml съдържа от 1 до 10 ml разтвор, който съответства на 1 900 до 19 000 MBq към датата и часа на калибриране.

Един многодозов флакон с вместимост от 15 ml съдържа от 1 до 15 ml разтвор, който съответства на 1 900 до 28 500 MBq към датата и часа на калибриране.

Amyvid 800 MBq/ml: Един многодозов флакон с вместимост от 10 ml, който съдържа от 1 до 10 ml разтвор, който съответства на 800 до 8 000 MBq към датата и часа на калибриране.

Един многодозов флакон с вместимост от 15 ml, който съдържа от 1 до 15 ml разтвор, съответства на 800 до 12 000 MBq към датата и часа на калибриране.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

За информация относно производителя, вижте етикета на флакона и екраниращия контейнер.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Тηλ: +357 22 715000

Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1661 4377

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Пълната КХП за Amuviv е предоставена като отделен документ в опаковката на лекарствения продукт с цел да се осигури на медицинските специалисти друга допълнителна научна и практическа информация относно приложението и употребата на този радиофармацевтик.

Моля, направете справка с КХП {КХП трябва да е включена в кутията}.