

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amyvid 800 MBq/ml injekční roztok
Amyvid 1 900 MBq/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amyvid 800 MBq/ml injekční roztok

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje v den a čas kalibrace (time of calibration - ToC) 800 MBq florbetapirum-(¹⁸F).

Aktivita obsažená v jedné injekční lahvičce se pohybuje v rozpětí od 800 MBq do 12 000 MBq v ToC.

Amyvid 1 900 MBq/ml injekční roztok

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje v ToC 1 900 MBq florbetapirum-(¹⁸F).

Aktivita obsažená v jedné injekční lahvičce se pohybuje v rozpětí od 1 900 MBq do 28 500 MBq v ToC.

Fluor-(¹⁸F) se s poločasem přibližně 110 minut rozpadá na stabilní kyslík-(¹⁸O) vyzářením pozitronu s energií 634 keV, a následným vyzářením anihilačních fotonů s energií 511 keV.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna dávka obsahuje až 790 mg ethanolu a 37 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Přípravek Amyvid je radiofarmakum indikované pro vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) k zobrazení denzity β -amyloidních neuritických plaků v mozku dospělých pacientů s kognitivní poruchou, kteří jsou vyšetřováni z hlediska možného onemocnění Alzheimerovou chorobou (AD) anebo jiných příčin kognitivní poruchy. Přípravek Amyvid by měl být používán ve spojení s klinickým vyšetřením.

Negativní PET sken obsahuje velmi malé množství plaků nebo žádné plaky, což je stav, který neodpovídá diagnóze AD. Pro omezení v interpretaci pozitivního skenu viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

PET sken pomocí florbetapirumu-(¹⁸F) by měl být vyžádán pouze lékařem se zkušenostmi v léčbě neurodegenerativních poruch.

Snímky získané pomocí přípravku Amyvid by měli interpretovat pouze hodnotitelé vyškolení v hodnocení PET snímků s florbetapirem-(¹⁸F). V případech, kdy nelze přesně zjistit polohu šedé hmoty a rozhraní šedé a bílé hmoty na PET skenu se u pacientů doporučuje současně zaznamenaný snímek zhotovený počítačovou tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MR), aby vznikl kombinovaný snímek PET-CT nebo PET-MR (viz bod 4.4. Interpretace snímku).

Dávkování

Doporučená dávka pro dospělého s tělesnou hmotností 70 kg je 370 MBq florbetapiru-(¹⁸F). Objem injekce by neměl být menší než 1 ml a ne větší než 10 ml.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší populace

Není třeba upravovat dávku v závislosti na věku.

Porucha funkce ledvin a jater

Je třeba pečlivě posoudit aktivitu, která má být podána, protože u těchto pacientů může dojít k zvýšené expozici záření. Viz část 4.4.

Nebyly provedeny extenzivní studie dávkového rozmezí a úpravy dávek léčivého přípravku u normálních a speciálních populací. Farmakokinetika florbetapiru-(¹⁸F) u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla stanovena.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Amyvid u pediatrické populace.

Způsob podání

Přípravek Amyvid je určen k intravenóznímu podání a k vícedávkovému použití.

Aktivita florbetapiru-(¹⁸F) musí být těsně před podáním změřena aktivimetrem (kalibrátor dávky).

Dávka se podává jako injekce intravenózního bolusu, po kterém následuje propláchnutí injekce roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) k zajištění podání celé dávky.

Aplikace florbetapiru-(¹⁸F) prostřednictvím krátkého intravenózního katetru (přibližně 4 cm a méně) snižuje potenciální adsorpci účinné látky do katetru.

Aplikace florbetapiru-(¹⁸F) musí být intravenózní, aby nedošlo k ozáření v důsledku lokální extravazace a aby nedošlo k obrazovým artefaktům.

Zhotovení snímků

Doporučuje se zhotovit 10minutový PET snímek přibližně 30 až 50 minut po intravenózní injekci přípravku Amyvid. Pacienti by měli být uloženi v poloze na zádech s umístěním hlavy v zorném poli PET skeneru tak, aby byl vycentrován mozek, včetně mozečku. K omezení pohybů hlavy je možno použít pásky nebo jiné flexibilní upnutí hlavy. Rekonstrukce by měla zahrnovat korekci atenuace s výslednou velikostí transaxiálních pixelů mezi 2,0 a 3,0 mm.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinnou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Omezení při použití

Pozitivní sken není sám osobě dostatečný pro stanovení diagnózy AD nebo jiných kognitivních poruch, protože depozita neuritických plaků v šedé hmotě mohou být přítomna u asymptomatických starších osob a u některých neurodegenerativních demencí (Alzheimerova choroba, demence s Lewyho tělísky, demence při Parkinsonově nemoci).

Pro omezení při použití u pacientů s mírnou kognitivní poruchou (mild cognitive impairment - MCI) viz bod 5.1.

Účinnost přípravku Amyvid pro predikci vývoje AD nebo pro monitorování odpovědi na léčbu nebyla prokázána (viz bod 5.1).

Některé skeny mohou být obtížně interpretovatelné v důsledku obrazového šumu, atrofie se ztenčeným pásem kortexu (cortical ribbon) nebo v důsledku rozmazání obrazu, což může vést k chybám při interpretaci. V případech, kdy nelze přesně zjistit umístění šedé hmoty nebo rozhraní šedé a bílé hmoty na PET skenu a je k dispozici současně zaznamenaný snímek zhotovený počítačovou tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MR), měl by hodnotitel posoudit kombinovaný snímek PET-CT nebo PET-MR, aby se vyjasnil vztah mezi radioaktivitou v PET a anatomii šedé hmoty.

V některých případech bylo zjištěno zvýšené vychytávání v extracerebrálních strukturách, jako jsou slinné žlázy, kůže, svaly a kosti (viz bod 5.2). Posouzení sagitálních obrazů a současně získaných snímků z CT nebo MR může pomoci rozlišit okcipitální kost od okcipitální šedé hmoty.

Zdůvodnění individuálního přínosu/rizika

U každého pacienta musí být expozice záření odůvodněna pravděpodobným přínosem. Aplikovaná aktivita by měla být v každém případě co možná nejnižší, která ještě umožní získat požadované diagnostické informace.

Porucha funkce ledvin a jater

U těchto pacientů je třeba pečlivě zvážit poměr přínos/riziko, protože může dojít k zvýšené expozici záření. Florbetapir-(¹⁸F) je vylučován primárně hepatobiliárním systémem a u pacientů s poruchou funkce jater je možnost zvýšené expozice záření (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Pro informace o použití u této populace viz body 4.2 nebo 5.1.

Interpretace snímků získaných pomocí přípravku Amyvid

Snímky získané pomocí přípravku Amyvid by měli interpretovat pouze posuzovatelé vyškolení v hodnocení PET snímků s florbetapirem-(¹⁸F). Negativní sken zobrazuje velmi malé množství nebo žádné kortikální β -amyloidní plaky. Pozitivní sken zobrazuje střední až častou denzitu. Byly pozorovány chyby v odhadech denzity mozkových neuritických β -amyloidních plaků včetně falešně negativních výsledků.

Hodnocení snímků by mělo probíhat hlavně v transaxiální orientaci, je však třeba mít přístup také k sagitální a koronální rovině. Doporučuje se, aby hodnocení snímků zahrnovalo všechny axiální řezy mozku s použitím černobílé stupnice, při maximální intenzitě stupnice nastavené na maximální intenzitu všech mozkových pixelů.

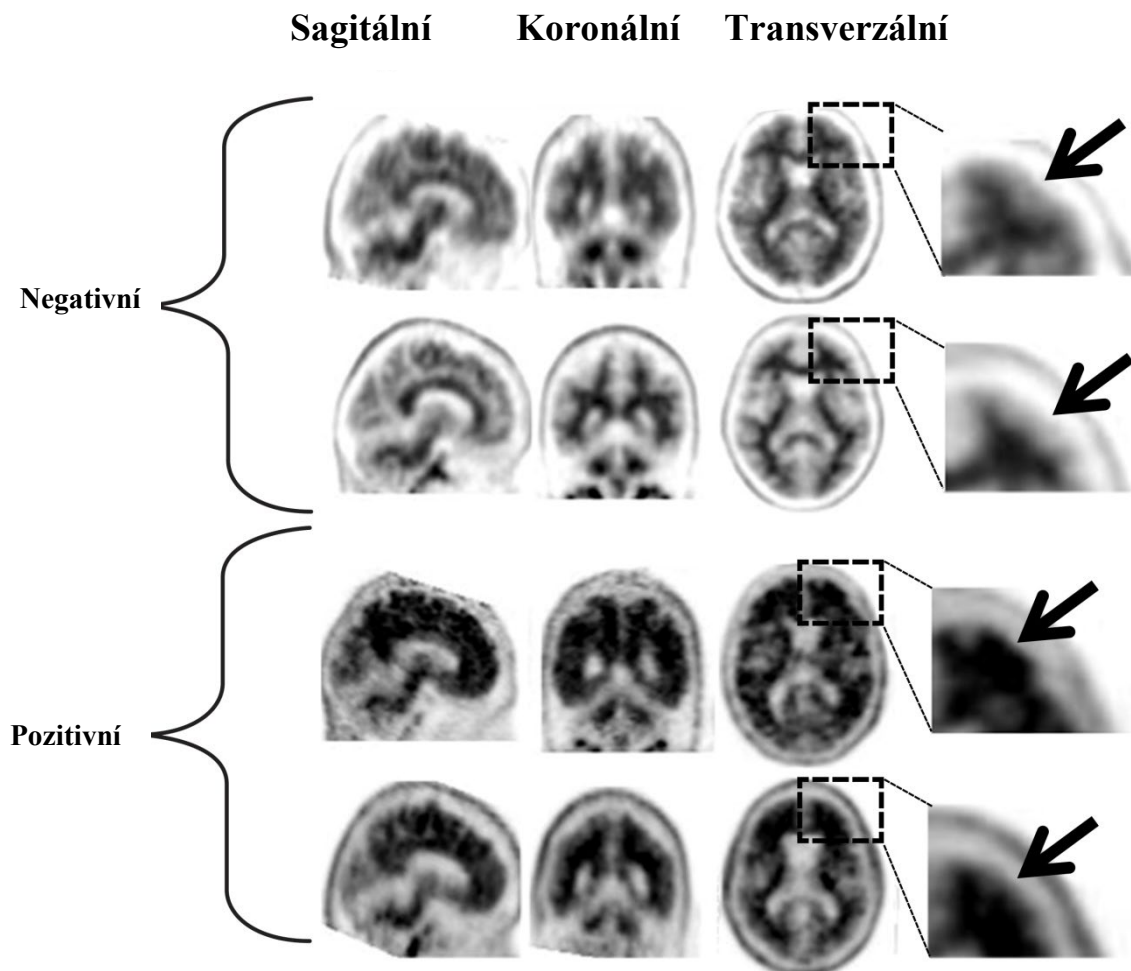
Interpretace negativity nebo positivity snímku se provádí vizuálním porovnáním aktivity v šedé hmotě mozkové kůry s aktivitou přilehlé bílé hmoty mozkové (viz obrázek 1).

Negativní skeny mají vyšší aktivitu v bílé hmotě než v šedé hmotě, což vytváří jasný šedo-bílý kontrast. Pozitivní sken bude mít buď:

- Dvě nebo více mozkových oblastí (každá větší než jeden kortikální gyrus), v nichž je snížený nebo chybějící šedo-bílý kontrast. Toto je nejčastější vzhled pozitivního skenu; nebo:
- Jednu nebo více oblastí, v nichž je aktivita šedé hmoty intenzivní a jasně převyšuje aktivitu v přilehlé bílé hmotě.

Obrázek 1: Případy vyšetření PET při použití přípravku Amyvid ukazují příklady negativních skenů (dvě horní řady) a pozitivních skenů (dolní dvě řady). Panely ve směru zleva doprava ukazují sagitální, koronální a transverzální řezy na PET snímcích. Poslední panel vpravo ukazuje zvětšený obraz mozkové oblasti v rámečku. Dvě šipky nahoře ukazují místo normálně zachovaného šedo-bílého kontrastu s kortikální aktivitou, která je nižší než aktivita přilehlé bílé hmoty. Dvě dolní šipky ukazují oblasti sníženého šedo-bílého kontrastu se zvýšenou kortikální aktivitou, která je srovnatelná s aktivitou přilehlé bílé hmoty.

PET snímky získané pomocí přípravku Amyvid



Přídavné použití kvantitativních informací pro interpretaci snímku:

Přídavné použití kvantitativních informací PET snímku amyloidu by měli používat pouze specialisté proškolení v aplikování kvantitativních informací za účelem usnadnění vizuální interpretace snímku, včetně doporučení pro výběr vhodného softwaru k podpoře těchto metod. Zapojení kvantitativních informací generovaných softwarem pro kvantifikaci snímků s označením CE jakožto pomůcky pro

metodu vizuální interpretace může zlepšit přesnost analýzy snímků. Specialisté by měli snímek vizuálně interpretovat, pak provést kvantifikaci podle pokynů výrobce, včetně kontrol kvality kvantifikačního procesu, a porovnat kvantifikaci skenu s typickými rozsahy pro negativní a pozitivní skeny. Pokud není výsledek kvantifikace konzistentní s úvodní vizuální interpretací:

1. Má se zkontrolovat prostorová normalizace a nastavení skenu do šablony k potvrzení přesnosti umístění oblastí zájmu (region of interest - ROI), vyhledání CSF nebo kosti v rámci ROI a vyhodnotit potenciální dopad atrofie nebo ventrikulomegalie na kvantifikaci.
2. Má se prověřit základ pro vizuální pozitivní nebo negativní stanovení:
 - a. V případě pozitivního úvodního zjištění amyloidu na snímku a negativní kvantifikace má lékař zvážit, zda by mohla být pozitivní vizuální interpretace založena na retenci indikátoru v oblastech mimo ROI, která přispívá k průměrnému kortikálnímu poměru standardizovaných hodnot vychytávání (standardised uptake value ratio - SUVR).
 - b. V případě negativního úvodního zjištění amyloidu na snímku a pozitivní kvantifikace se mají prověřit oblasti odpovídající ROI se zvýšeným SUVR ke stanovení, zda je v těchto oblastech ztráta šedého/bílého kontrastu.
3. Oblast mozečku se má prověřit k potvrzení souladu ROI a míry šedého/bílého kontrastu, který poskytuje standard pro vizuální srovnání s kůrou. Mají se zvážit možné strukturální anomálie, které by mohly ovlivnit kvantifikaci oblasti mozečku.
4. Závěrečná interpretace skenu má být založena na závěrečném vizuálním posouzení snímku po provedení rozhodujících kroků 1-3 výše.

Po vyšetření

V průběhu prvních 24 hodin po injekci by měl být omezen blízký kontakt s malými dětmi a těhotnými ženami.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje až 37 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 1,85 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 790 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 10 ml dávce, což je ekvivalent 11,3 mg/kg (podaného dospělému o hmotnosti 70 kg). Množství v 10 ml tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 20 ml piva nebo 8 ml vína.

Málé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nebude mít žádný znatelný účinek

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí *in vivo*.

Vazebné studie *in vitro* neprokázaly ovlivnění vazby florbetapiru-(¹⁸F) k β -amyloidním plakům v přítomnosti dalších obvyklých léčivých přípravků užívaných pacienty s AD.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

V případě plánovaného podání radiofarmak ženě, která může otěhotnět, je důležité zjistit, zda je nebo není těhotná. U každé ženy, u které se nedostavilo pravidelné menstruační krvácení, je třeba předpokládat, že je těhotná, a to do doby, než se prokáže, že není. V případě pochybností o možném těhotenství u této ženy (pokud se u ní nedostavilo pravidelné menstruační krvácení, pokud jsou menstruační krvácení velmi nepravidelná atd.), by pacientce měly být nabídnuty alternativní techniky nepoužívající ionizující záření (pokud jsou k dispozici).

Těhotenství

Vyšetření používající radionuklidy, prováděné u těhotných žen, jsou spojeny s dávkou záření, které je vystaven také plod. V průběhu těhotenství by tedy měla být prováděna pouze nezbytně nutná vyšetření, kdy je pravděpodobný přínos mnohem větší než riziko, kterému jsou vystaveny matka a plod.

Nebyly provedeny žádné studie u těhotných žen. Nebyly provedeny žádné studie u zvířat, které by zkoumaly účinky florbetapiru-(¹⁸F) na reprodukční funkce (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda je florbetapir-(¹⁸F) v průběhu kojení vylučován do mateřského mléka. Před podáním radiofarmak matce, která kojí, je třeba uvážit možnost pozdějšího podání radionuklidu, tj. vyčkání do doby, kdy matka ukončí kojení, a je třeba také uvážit, jaké nejvhodnější radiofarmakum vzhledem k sekreci aktivity do mateřského mléka. Je-li podání považováno za nezbytné, mělo by být kojení přerušeno na 24 hodin a odsáté mléko by mělo být zlikvidováno.

V průběhu počátečních 24 hodin po injekci je třeba vyloučit úzký kontakt s malými dětmi.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie dopadu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amyvid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku Amyvid je založen na jeho podání 2105 subjektům v klinických studiích.

Tabulkové shrnutí údajů o nežádoucích účincích

Frekvence četnosti nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). I když se nežádoucí účinky mohou ve skutečnosti vyskytnout v nižších frekvencích, než je uvedeno níže, neumožnila velikost zdrojové databáze provést přiřazení kategorií frekvencí nižších (méně častých, resp. vzácnějších) než je kategorie „méně časté“ ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Dysgeuzie (porucha chuti)
Cévní poruchy		Návaly horka
Gastrointestinální poruchy		Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Pruritus, Kopřivka (urticaria)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě aplikace injekce ^a Kožní vyrážka v místě podání infuze

^a reakce v místě aplikace injekce zahrnují krvácení v místě injekce, podráždění v místě injekce a bolest v místě injekce

Expozice ionizujícímu záření je spojena s rozvojem zhoubných nádorů a s rizikem vzniku dědičných vad. Při podání doporučené aktivity 370 MBq florbetapiru-(¹⁸F) je odhad efektivní dávky přibližně 7 mSv, a proto se očekává, že se tyto nežádoucí účinky objeví s nízkou pravděpodobností.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Vzhledem k malému množství florbetapiru-(¹⁸F) v každé dávce se neočekává, že předávkování povede k farmakologickým účinkům. V případě předávkování ozářením by měla být dávka vstřebaná pacientem pokud možno snížena zvýšením eliminace radionuklidu z těla častým močením a častou defekací. Může být užitečné odhadnout velikost dávky, která byla aplikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická radiofarmaka, centrální nervový systém, ATC kód: V09AX05

Mechanismus účinku

Florbetapir-(¹⁸F) se váže na neuritické β -amyloidní plaky. Studie vazby látek používající tradiční neuropatologické metody barvení mozků zemřelých pacientů s AD prokázaly statisticky významné ($p < 0,0001$) korelace mezi vazbou florbetapiru-(¹⁸F) *in vitro* a depozity shluků β -amyloidu. *In vivo* byla u pacientů v terminální fázi života posuzována korelace mezi vychytáváním florbetapiru-(¹⁸F) v kortikální šedé hmotě a celkovým množstvím β -amyloidu za použití anti-amyloidní protilátky 4G8, která barví β -amyloid jak v neuritických, tak i difúzních placích. Vazba florbetapiru-(¹⁸F) *in vivo* na jiné β -amyloidní struktury nebo na jiné části mozku nebo receptory zůstává neznámá.

Farmakodynamické účinky

Při nízkých chemických koncentracích přítomných v přípravku Amyvid nemá florbetapir-(¹⁸F) žádnou zjištěnou farmakologickou aktivitu.

V dokončených klinických studiích bylo prováděno kvantitativní měření vychytávání florbetapiru-(¹⁸F) v 6 předdefinovaných oblastech mozkové kůry (precuneus, frontální oblast, anteriorní cingulum, posteriorní cingulum, parietální a temporální oblast), které bylo měřeno pomocí standardizovaných hodnot vychytávání (standardised uptake values, SUV). Poměry průměrné kortikální SUV (SUVR, ve srovnání s mozečkem) jsou u pacientů s AD vyšší než tyto poměry u zdravých dobrovolníků. Průměrné hodnoty kortikálního SUVR ve srovnání s mozečkem u pacientů s AD ukazují kontinuální a podstatná zvýšení od času nula až do 30 minut po podání, s pouze malými změnami poté až do 90. minuty od podání injekce. U subjektů s obvyklou léčbou pro AD nebyly pozorovány žádné rozdíly ve výsledných hodnotách SUVR ve srovnání se subjekty, kteří žádnou léčbu pro AD nedostávali.

Klinická účinnost

Pivovní studie u 59 pacientů v terminální fázi života byla zaměřena na stanovení diagnostické účinnosti přípravku Amyvid v detekci denzity kortikálních neuritických plaků (žádná nebo řídká oproti střední nebo časté). Výsledky PET zobrazení byly srovnány s maximální denzitou neuritických plaků v řezech frontální, temporální nebo parietální kůry při autopsii provedené u pacientů do 24 měsíců po PET vyšetření.

Stav kognitivních funkcí pacientů nemohl být spolehlivě měřen. U všech 59 subjektů vedlo zaslepené hodnocení snímků provedené 5 lékaři specialisty v nukleární medicíně ve většině případů k senzitivitě odečtu (read sensitivity) 92 % (95% CI: 78–98 %) a specificitě 100 % (95% CI: 80–100 %). Ve studii u 47 mladých (<40 let) zdravých dobrovolníků, u nichž byla předpokládána nepřítomnost β -amyloidu, byly všechny PET snímky s přípravkem Amyvid negativní.

Senzitivita a specificita detekce kortikálního neuritického plaku přípravkem Amyvid byla dále hodnocena ve dvou studiích, v nichž různé skupiny hodnotitelů interpretovali snímky od subjektů sledovaných až do pitvy v pivovní studii. Jejich výsledky úzce korelovaly s výsledky získanými v pivovní studii. Shoda mezi hodnotiteli hodnocená pomocí hodnot Fleissovy kappa byla v rozpětí od 0,75 do 0,85.

V longitudinální studii dále 142 pacientů (klinicky diagnostikováni jako MCI, AD, nebo s normálními kognitivními funkcemi) podstoupilo základní PET vyšetření s florbetapirem-¹⁸F) a bylo sledováno po dobu 3 let, aby byl vyhodnocen vztah mezi zobrazením pomocí přípravku Amyvid a změnami diagnostického stavu.

Diagnostická účinnost PET vyšetření s florbetapirem-¹⁸F) je uvedena v tabulce níže:

	<i>Souhlas s počáteční diagnózou MCI N=51</i>	<i>Souhlas s počáteční diagnózou klinické AD N=31</i>
Senzitivita	19/51 = 37,3% (95% CI: 24,1-51,9%)	21/31 = 67,7% (95% CI: 51,3-84,2%)
Specificita	<i>Použití non-MCI případů (kognitivně normální & klinická AD)</i> 69/100 = 69,0% (95% CI: 59,9-78,1%)	<i>Použití non-AD případů (kognitivně normální & MCI)</i> 91/120 = 75,8% (95% CI: 68,2-83,5%)
Pozitivní pravděpodobnostní poměr (Positive likelihood ratio)	1,20 (95% CI: 0,76-1,91)	2,80 (95% CI: 1,88-4,18)

U 9 (19%) pacientů, kteří byli klinicky diagnostikováni jako MCI při vstupu do studie, došlo o 36 měsíců později ke konverzi na klinickou AD. 6 ze 17 (35 %) pacientů s MCI, u kterých byl pozitivní PET sken, bylo o 36 měsíců později diagnostikováno s klinicky pravděpodobnou AD ve srovnání s 3 pacienty z 30 (10 %), u kterých byl sken negativní. Senzitivita skenu s přípravkem Amyvid k prokázání poměru konverze z MCI do AD u 9 konvertovaných pacientů byla 66,7 % (95% CI: 35-88 %), specificita u 38 nekonvertovaných pacientů byla 71,0 % (95% CI: 55-83 %) a pozitivní pravděpodobnostní poměr (positive likelihood ratio) byl 2,31 (95% CI: 1,2-4,5). Design této studie nedovoluje stanovení rizika progresu z MCI do klinické AD.

Přídavné použití kvantitativních informací pro interpretaci snímků

Proveditelnost a spolehlivost použití kvantitativního softwaru s označením CE jakožto pomůcky pro klinickou kvalitativní interpretaci byla zkoumána ve dvou studiích s využitím tří různých komerčně dostupných balíčků kvantifikačního softwaru. Zúčastnění specialisté na analýzu snímků nejprve hodnotili sadu 96 PET skenů, včetně 46 skenů porovnatelných s výsledky pitvy (autopsy standard of truth), s využitím vizuální metody kvalitativního vyhodnocení ke stanovení základu a byli následně

požádání o opětovné vyhodnocení stejné sady skenů s přístupem k informacím z kvantitativního softwaru nebo bez něj. U všech zúčastněných specialistů, kteří měli přístup ke kvantitativním informacím, se průměrná přesnost analýzy skenů porovnatelných s výsledky pitvy (autopsy standard of truth) zlepšila z 90,1 % na začátku hodnocení na 93,1 % (p-hodnota < 0,0001), bez jakéhokoliv pozorovaného snížení senzitivity nebo specificity.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky upustila od povinnosti předložit výsledky studií použití přípravku Amyvid u všech podskupin v rámci pediatrické populace vzhledem k tomu, že se nepředpokládá použití u pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Florbetapir-(¹⁸F) se během několika minut po podání injekce distribuuje do celého organismu a je následně rychle metabolizován.

Vychytávání v orgánech

K maximálnímu vychytávání florbetapiru-(¹⁸F) v mozku dochází během několika minut po podání injekce, s následným rychlým vyplavením z mozku během prvních 30 minut po podání injekce. Orgány s nejvyšší expozicí jsou orgány, v nichž dochází k eliminaci z organismu, zejména žlučník, játra a střeva.

U zdravých kontrol jsou pozorovány poměrně nízké hladiny retence florbetapiru-(¹⁸F) v mozkové kůře a v mozečku. Regionální analýzy mozku ukazují mírně vyšší úroveň retence v nucleus caudatum, putamen a v hipokampu. Nejvyšší míra vychytávání je pozorována v oblastech, které jsou tvořeny především bílou hmotou (pons Varoli a centrum semiovale). U subjektů s AD byly pozorovány významně vyšší hodnoty vychytávání v kortikálních oblastech a v putamen než u kontrol. U subjektů s AD dochází, stejně jako u kontrol, k nízké retenci v mozečku a v hipokampu a k vysoké retenci v pons Varoli a v centrum semiovale.

Biofyzikální podklad retence florbetapiru-(¹⁸F) v bílé hmotě v živém lidském mozku není možno spolehlivě vysvětlit. Předpokládá se, že k retenci v bílé hmotě může přispívat pomalejší clearance radiofarmaka, protože v bílé hmotě je regionální mozkové prokrvení méně než poloviční oproti mozkové kůře. V některých případech bylo vychytávání pozorováno také v extracerebrálních strukturách, jako je kůže na hlavě, slinné žlázy, svaly a lebeční kost. Důvod tohoto vychytávání není známý, ale může být způsoben akumulací florbetapiru-(¹⁸F), některého z jeho radioaktivních metabolitů anebo krevní radioaktivitou.

Eliminace

K eliminaci dochází hlavně cestou clearance játry a vylučováním do žlučníku a střev. Je také pozorována určitá akumulace/vylučování cestou močového měchýře. Radioaktivita v moči je přítomna ve formě polárních metabolitů florbetapiru-(¹⁸F).

Poločas

Florbetapir-(¹⁸F) je po intravenózní injekci velmi rychle odstraněn z krevního oběhu. Do 20. minuty po podání zůstává v krvi méně než 5 % radioaktivity injikované ve formě fluoru-(¹⁸F), a do 45. minuty po podání jsou přítomna méně než 2 %. Reziduální fluor-(¹⁸F) v krevním oběhu v průběhu 30-90minutového zobrazovacího období je přítomen hlavně ve formě polárních sloučenin fluoru-(¹⁸F). Radioaktivní poločas fluoru-(¹⁸F) je 110 minut.

Porucha funkce ledvin/jater

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie u zvířat a bezpečnostní farmakologie

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po jednorázovém i opakovaném podání, v nichž byl použit florbetapir [neradioaktivní forma florbetapiru- (^{18}F)], nezjistily žádná speciální rizika pro lidi. Studie s akutními dávkami byla provedena u potkanů, a bylo stanoveno, že NOAEL (no observable adverse effect level, žádná pozorovatelná úroveň nežádoucích účinků) je nejméně 100krát vyšší než maximální dávka u lidí. Potenciální toxicita spojená s podáváním denních opakovaných intravenózních injekcí florbetapiru po dobu 28 dnů byla testována u potkanů a psů, a bylo zjištěno, že NOAEL je nejméně 25krát vyšší než maximální dávka u lidí.

Při testu reverzních bakteriálních mutací *in vitro* (Ames test) bylo pozorováno zvýšení počtu revertujících kolonií u 2 z 5 kmenů exponovaných florbetapiru. Ve studii chromozomálních aberací *in vitro* s kultivovanými lidskými periferními lymfocyty nevedl florbetapir ke zvýšení procentního podílu buněk se strukturálními aberacemi při 3hodinové expozici s aktivací nebo bez aktivace; expozice trvající 22 hodin však vyvolala zvýšení strukturálních aberací při všech testovaných koncentracích. Potenciální genotoxicita florbetapiru *in vivo* byla hodnocena ve studii mikrojader (micronucleus study) u potkanů. V tomto testu nevedl florbetapir při podávání dvakrát denně po 3 po sobě jdoucí dny při nejvyšší dosažitelné dávce 372 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ ke zvýšení počtu polychromatických erytrocytů s mikrojádry. Tato dávka je přibližně 500krát vyšší než maximální dávka u lidí, a nebyly při ní zjištěny žádné známky mutagenicity.

Nebyly provedeny žádné studie s florbetapirem- (^{18}F) u zvířat hodnotící potenciální dlouhodobou karcinogenicitu, fertilitu nebo účinky florbetapiru- (^{18}F) na reprodukci.

S florbetapirem- (^{18}F) nebyly na zvířatech provedeny žádné toxikologické studie ani studie bezpečnostní farmakologie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol
Natrium-askorbát
Chlorid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Amyvid 800 MBq/ml injekční roztok

7,5 hodiny od ToC

Amyvid 1 900 MBq/ml injekční roztok

10 hodin od ToC

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte radiofarmaka v souladu národními právními úpravami pro radioaktivní materiály.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Amyvid je dodáván v lahvičkách z čirého borosilikátového skla (typ I) o objemu 10 ml nebo 15 ml s chlorobutylovými elastomerovými zátkami pokrytými povlakem FluoroTec a hliníkovými uzávěry.

Amyvid 800 MBq/ml injekční roztok

Jedna lahvička pro více dávek s kapacitou 10 ml obsahuje 1 až 10 ml roztoku, což odpovídá 800 až 8 000 MBq v ToC.

Jedna lahvička pro více dávek s kapacitou 15 ml obsahuje 1 až 15 ml roztoku, což odpovídá 800 až 12 000 MBq v ToC.

Amyvid 1 900 MBq/ml injekční roztok

Jedna lahvička pro více dávek s kapacitou 10 ml obsahuje 1 až 10 ml roztoku, což odpovídá 1 900 až 19 000 MBq v ToC.

Jedna lahvička pro více dávek s kapacitou 15 ml obsahuje 1 až 15 ml roztoku, což odpovídá 1 900 až 28 500 MBq v ToC.

V důsledku rozdílů ve výrobním procesu je možné, že lahvičky některých šarží jsou distribuovány s propíchnutými pryžovými zátkami.

Každá lahvička je umístěna ve stíněné nádobě odpovídající tloušťky k omezení expozice okolí záření na minimum.

Velikost balení: 1 lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecné upozornění

Radiofarmaka by měly přijímat, používat a podávat pouze oprávněné pověřené osoby za určených klinických podmínek. Jejich příjem, uskladnění, použití, přeprava a likvidace podléhají předpisům a/nebo odpovídajícím schválením (licencím) vydaným kompetentním státním úřadem.

Radiofarmaka by měla být připravována způsobem, který je v souladu s požadavky radiační bezpečnosti a farmaceutické kvality. Je třeba učinit odpovídající aseptická bezpečnostní opatření.

Lahvička nesmí být použita, pokud je narušena její celistvost.

Postupy při podávání by měly být prováděny tak, aby bylo riziko kontaminace léčivého přípravku a riziko ozáření obsluhujících osob omezeno na minimum. Je povinné použití odpovídajícího stínění/ochrany.

Podávání radiofarmak je spojeno s rizikem pro další osoby (včetně těhotných zdravotnických pracovníků) ze zevního ozáření nebo z kontaminace v důsledku rozlití moče, zvratků atd. Je proto

nezbytné učinit bezpečnostní opatření pro ochranu před zářením v souladu s národními právními předpisy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. ledna 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Odhad absorbovaných dávek ionizujícího záření v orgánech a tkáních u průměrného dospělého pacienta (70 kg) pro 370 MBq florbetapiru-¹⁸F) při použití standardních metod dozimetrických výpočtů (ICRP vol. 30) je uveden níže v tabulce. Nebyly učiněny žádné předpoklady ohledně vyprázdnění močového měchýře.

Orgán/tkáň	Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity (μ Gy/MBq)
	Průměr
Nadledviny	13,6
Mozek	10,0
Prsy	6,2
Stěna žlučníku	143,0
Stěna dolní části tlustého střeva	27,8
Tenké střevo	65,5
Stěna žaludku	11,7
Stěna horní části tlustého střeva	74,4
Srdeční stěna	12,7
Ledviny	13,0
Játra	64,4
Plíce	8,5
Svaly	8,6
Vaječníky	17,6

Orgán/tkáň	Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
	Průměr
Slinivka	14,4
Červená kostní dřev	14,3
Kostní buňky	27,6
Kůže	5,9
Slezina	8,9
Varlata	6,8
Brzlík	7,3
Štítná žláza	6,8
Stěna močového měchýře	27,1
Děloha	15,6
Celé tělo	11,6
Účinná dávka [$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$]^a	18,6

^a Předpokládán faktor kvality (Q) 1 pro konverzi absorbované dávky na účinnou dávku pro fluor-18.

Účinná dávka po podání dávky 370 MBq pro dospělé osobu s tělesnou hmotností 70 kg je přibližně 7 mSv. Pokud je simultánně prováděno CT snímkování jako součást PET procedury, zvýší se expozice ionizujícímu záření o množství závislé na nastavení použité při získání CT. Pro podanou aktivitu 370 MBq je typická dávka záření do cílového orgánu (mozku) 3,7 mGy.

Pro podanou aktivitu 370 MBq jsou typické dávky záření do kritických orgánů 53 mGy pro žlučník, 27,5 mGy pro stěnu horní části tlustého střeva, 10,3 mGy pro stěnu dolní části tlustého střeva, 24,2 mGy pro tenké střevo a 23,8 mGy pro játra.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Způsob přípravy

Před použitím musí být balení zkontrolováno a aktivita musí být odpovídajícím způsobem změřena aktivimetrem.

Odběry by měly být provedeny za aseptických podmínek. Lahvičky nesmí být otevřeny před dezinfekcí zátky, roztok by měl být odebrán přes zátku pomocí injekční stříkačky na jedno použití vybavené vhodným ochranným stíněním a sterilní jehlou na jedno použití, nebo pomocí schváleného automatizovaného aplikačního systému. Použijte pouze polypropylenové/HDPE injekční stříkačky. Pokud je narušena celistvost lahvičky, přípravek nesmí být použit.

Přípravek Amyvid může být asepticky naředěn roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce v maximálním ředícím poměru 1:5. Naředěný roztok musí být použit do 4 hodin po naředění,

Kontrola kvality

Před použitím musí být roztok vizuálně zkontrolován. Muže být použit pouze bezbarvý roztok bez viditelných částic.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel registračního rozhodnutí před uvedením na trh odsouhlasí v každém členském státě s národní regulační autoritou vzdělávací program.

Držitel registračního rozhodnutí po diskuzi a souhlasu národní regulační autority v každém členském státě, ve kterém je přípravek Amyvid uváděn na trh, zajistí, že všichni lékaři, u kterých se očekává

použití přípravku Amyvid, mají v okamžiku prvního uvedení přípravku na trh i později přístup ke školicímu kurzu tak, aby byla zajištěna přesná a spolehlivá interpretace PET snímků.

Školící kurz pro lékaře by měl obsahovat tyto klíčové součásti:

- Informace o patologii amyloidu u Alzheimerovy choroby, relevantní informace o přípravku Amyvid, jakožto indikátoru β -amyloidu při PET vyšetření včetně schválené indikace v souladu s SmPC, omezení použití přípravku Amyvid, chyby v interpretaci, bezpečnostní informace a výsledky klinických studií informujících o diagnostickém použití přípravku Amyvid.
- Přehled kritérií interpretace PET vyšetření včetně metody posouzení snímku, kritérií interpretace a obrázky demonstrující metodologii binárního hodnocení.
- Materiál má zahrnovat demonstrační případy PET snímku za pomoci přípravku Amyvid se správnou interpretací PET snímků zkušeným hodnotitelem, každému účastníkovi by měly být poskytnuty Amyvid PET snímky pro vlastní hodnocení a další samostatné zvyšování kvalifikace. Školení by mělo zahrnovat dostatečný počet jasně pozitivních a negativních případů, a také případů střední úrovně. Případy by měly být, pokud možno, histopatologicky potvrzeny.
- Musí být zajištěna odbornost a kvalifikace školitelů jak pro školení elektronická, tak pro školení s osobní účastí.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OZNAČENÍ (ŠTÍTEK) NA OCHRANNÉM OBALU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amyvid 800 MBq/ml injekční roztok
florbetapirum-(¹⁸F)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 ml injekčního roztoku obsahuje v den a čas kalibrace (ToC) florbetapirum-(¹⁸F) 800 MBq.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Bezvodý ethanol, natrium-askorbát, chlorid sodný, voda pro injekci.
Pro další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 lahvička
Objem: {Z} ml
Aktivita: {Y} MBq v {Z} ml
ToC: {DD/MM/YYYY} {hh:mm} {časová zóna}
Lahvička č.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání
Vícedávkové balení

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ



Radioaktivní materiál

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Německo

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Francie

8. POUŽITELNOST

EXP: {DD/MM/RRRR} {hh:mm} {časová zóna}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý materiál by měl být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

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

13. ČÍSLO ŠARŽE (A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU)

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÝCH VNITŘNÍCH JEDNOTKÁCH BALENÍ
OZNAČENÍ NA LAHVÍČCE**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amyvid 800 MBq/ml injekční roztok
florbetapirum-⁽¹⁸⁾F
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP: ToC + 7,5 hodiny

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot
Lahvička č.

5. OBSAH PODLE HMOTNOSTI, PODLE OBJEMU NEBO PODLE JEDNOTEK

≤ 12 000 MBq v čase ToC (viz vnější obal)

6. JINÉ



Radioaktivní materiál

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Německo
PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Francie

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OZNAČENÍ (ŠTÍTEK) NA OCHRANNÉM OBALU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amyvid 1 900 MBq/ml injekční roztok
florbetapirum-(¹⁸F)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 ml injekčního roztoku obsahuje v den a čas kalibrace (ToC) florbetapirum-(¹⁸F) 1 900 MBq.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Bezvodý ethanol, natrium-askorbát, chlorid sodný, voda pro injekci.
Pro další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 lahvička
Objem: {Z} ml
Aktivita: {Y} MBq v {Z} ml
ToC: {DD/MM/YYYY} {hh:mm} {časová zóna}
Lahvička č.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání
Vícedávkové balení

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ



Radioaktivní materiál

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Německo

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Francie

8. POUŽITELNOST

EXP: {DD/MM/RRRR} {hh:mm} {časová zóna}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý materiál by měl být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

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

13. ČÍSLO ŠARŽE (A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU)

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÝCH VNITŘNÍCH JEDNOTKÁCH BALENÍ
OZNAČENÍ NA LAHVIČCE**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amyvid 1 900 MBq/ml injekční roztok
florbetapirum-(¹⁸F)
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP: ToC + 10 hodin

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot
Lahvička č.

5. OBSAH PODLE HMOTNOSTI, PODLE OBJEMU NEBO PODLE JEDNOTEK

≤ 28 500 MBq v čase ToC (viz vnější obal)

6. JINÉ



Radioaktivní materiál

Advanced Accelerator Applications, 53121, Bonn, Německo

PETNET Solutions SAS, 91090, Lisses, Francie

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Amyvid 1 900 MBq/ml injekční roztok Amyvid 800 MBq/ml injekční roztok florbetapirum-(¹⁸F)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře specialisty pro nukleární medicínu, který bude řídit provádění plánovaného vyšetření.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři specialistovi pro nukleární medicínu. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Amyvid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Amyvid podán
3. Jak se přípravek Amyvid používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Amyvid uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Amyvid a k čemu se používá

Tento přípravek je radiofarmakum k použití pouze pro stanovení diagnózy.

Přípravek Amyvid obsahuje aktivní látku florbetapir-(¹⁸F).

Přípravek Amyvid se podává dospělým s problémy s pamětí, aby mohl lékař provést vyšetření mozku nazývané PET snímkování. Amyvid, společně s dalšími vyšetřeními funkce mozku, může pomoci Vašemu lékaři najít příčinu Vašich problémů s pamětí. PET snímek zhotovený pomocí přípravku Amyvid pomůže Vašemu lékaři určit, zda máte nebo nemáte v mozku tzv. β-amyloidní plaky. β-amyloidní plaky jsou usazeniny přítomné v mozcích lidí s Alzheimerovou nemocí, ale mohou být přítomné také v mozku lidí s jinými typy demence. Výsledky testu byste měl(a) konzultovat s lékařem, který si tento test vyžádal.

Použití přípravku Amyvid je spojeno s vystavením vyšetřované osoby působení malého množství radioaktivity. Váš lékař a lékař nukleární medicíny dospěli k závěru, že přínos tohoto vyšetření s použitím radiofarmaka převažuje nad rizikem spojeným s vystavením záření.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Amyvid podán

Přípravek Amyvid nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na florbetapir-(¹⁸F) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Amyvid se poraďte se svým lékařem nukleární medicíny, pokud:

- máte potíže s ledvinami
- máte potíže s játry
- jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná
- pokud kojíte

Děti a dospívající

Přípravek Amyvid není určen k použití u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek Amyvid

Informujte svého lékaře nukleární medicíny o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, protože by mohly ovlivnit hodnocení snímků, získaných snímkováním mozku.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nukleární medicíny dříve, než vám bude přípravek Amyvid podán. Pokud máte pochybnosti, je důležité se poradit s lékařem nukleární medicíny, který bude dohlížet na průběh vyšetření.

Jestliže jste těhotná

Lékař nukleární medicíny Vám tento přípravek podá v průběhu těhotenství, pouze pokud se očekává, že přínos převáží nad možnými riziky.

Jestliže kojíte

Musíte přestat kojit po dobu 24 hodin po podání injekce, a vytlačené mateřské mléko by mělo být zlikvidováno. Kojení by mělo být opět zahájeno až po dohodě s lékařem nukleární medicíny, který bude dohlížet na průběh vyšetření.

Jestliže jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se s lékařem nukleární medicíny dříve, než vám bude tento přípravek podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Amyvid neovlivní nepříznivě Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Amyvid obsahuje ethanol a sodík

Tento přípravek obsahuje 790 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 10 ml dávce, což odpovídá 11,3 mg/kg (podaného dospělému o hmotnosti 70 kg). Množství v 10 ml tohoto léku odpovídá méně než 20 ml piva nebo 8 ml vína.

Málé množství alkoholu v tomto léku nebude mít žádný znatelný účinek

Tento přípravek obsahuje až 37 mg sodíku v jedné dávce (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné dávce. To odpovídá 1,85 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Amyvid používá

Pro používání přípravků obsahujících radiofarmaka, pro manipulaci s nimi a pro jejich likvidaci platí přísné předpisy. Přípravek Amyvid bude použit pouze ve speciálně kontrolovaných prostorách. S tímto přípravkem budou manipulovat a Vám jej budou podávat pouze osoby, které byly vyškoleny a mají dostatečnou kvalifikaci pro jeho bezpečné používání. Tyto osoby budou věnovat velkou pozornost bezpečnému použití tohoto přípravku a budou Vás informovat o tom, co dělají.

Dávka

Lékař nukleární medicíny, který bude dohlížet na průběh vyšetření, rozhodne, jaké množství přípravku Amyvid bude ve Vašem případě použito. Bude to nejmenší možné množství, které bude dostatečné pro získání požadovaných informací.

Obvykle doporučené množství u dospělé osoby, je 370 MBq. Megabecquerel (MBq) je jednotka, která se používá k vyjádření radioaktivity.

Podání přípravku Amyvid a provedení vyšetření

Přípravek Amyvid se podává v injekci do Vaší žíly (intravenózní injekce). Po podání této injekce se provede propláchnutí injekce roztokem chloridu sodného, aby se zajistilo podání celé dávky.

Jedna injekce je obvykle dostatečná pro provedení vyšetření, které Váš lékař potřebuje.

Trvání vyšetření

Lékař nukleární medicíny Vás bude informovat o obvyklém trvání vyšetření. Snímkování mozku se většinou provede přibližně 30 až 50 minut po podání injekce přípravku Amyvid.

Po podání přípravku Amyvid byste měl(a) postupovat následovně:

Vyhýbejte se po dobu 24 hodin po podání injekce jakémukoli kontaktu s malými dětmi a těhotnými ženami.

Lékař nukleární medicíny Vás bude informovat, pokud bude nutné, abyste po podání tohoto léku podnikl(a) nějaká zvláštní bezpečnostní opatření. Máte-li jakékoli otázky, obraťte se na svého lékaře nukleární medicíny.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Amyvid, než mělo být

Předávkování je nepravděpodobné, protože dostanete pouze jednu dávku přípravku Amyvid, kterou bude přesně kontrolovat lékař nukleární medicíny, který bude dohlížet na průběh vyšetření. Nicméně v případě, že dojde k předávkování, Vám bude poskytnuto náležité ošetření. Lékař nukleární medicíny, který bude dohlížet na průběh vyšetření, především může podniknout kroky, které zajistí zvýšení množství (objemu) vyloučené moče nebo stolice, aby se urychlilo odstranění radioaktivity z Vašeho těla.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití přípravku Amyvid, zeptejte se svého lékaře nukleární medicíny, který bude dohlížet na průběh vyšetření.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinek přípravku Amyvid je **častý** (může postihnout až 1 z 10 osob):

- bolest hlavy

Následující nežádoucí účinky přípravku Amyvid jsou **málo časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob):

- pocit na zvracení (nevolnost),
- změněná chuť v ústech,
- návaly horka,
- svědění,
- vyrážka, krvácení nebo bolest v místě, kde je podána injekce, nebo vyrážka v jiných místech.

Toto radiofarmakum povede k tomu, že budete vystaven(a) malému množství ionizujícího záření, které je spojeno s minimálním rizikem vzniku zhoubného nádoru nebo dědičných abnormalit (tj. genetických onemocnění). Viz také část 1.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nukleární medicíny. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Amyvid uchovávat

Nebude nutné, abyste tento přípravek uchovával(a). Za uchovávání tohoto přípravku je odpovědný specialista, který jej uchovává v prostorách, které jsou k tomuto účelu určeny. Uchovávání radiofarmak bude provedeno v souladu s národními právními předpisy týkajícími se radioaktivních materiálů.

Následující informace jsou určeny pouze pro odborníky.

Přípravek Amyvid nesmí být použit po uplynutí data, které je uvedeno na štítku na ochranném obalu za označením EXP:

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Amyvid obsahuje:

- Léčivou látkou je florbetapirum-(¹⁸F).
Amyvid 1 900 Mbq/ml: 1 ml injekčního roztoku obsahuje k datu a času kalibrace 1 900 MBq florbetapiru-(¹⁸F).
Amyvid 800 Mbq/ml: 1 ml injekčního roztoku obsahuje k datu a času kalibrace 800 MBq florbetapiru-(¹⁸F).
- Dalšími složkami jsou bezvodý ethanol, natrium-askorbát, chlorid sodný, voda pro injekci (Viz bod 2 „Přípravek Amyvid obsahuje ethanol a sodík”).

Jak přípravek Amyvid vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Amyvid je čirý bezbarvý injekční roztok. Je dodáván ve skleněné injekční lahvičce o objemu 10 ml nebo 15 ml.

Velikost balení:

Amyvid 1 900 MBq/ml: Jedna vícedávková injekční lahvička o objemu 10 ml obsahující 1 až 10 ml roztoku, odpovídající 1 900 až 19 000 MBq k datu a času kalibrace.

Jedna vícedávková injekční lahvička o objemu 15 ml obsahující 1 až 15 ml roztoku, odpovídající 1 900 až 28 500 MBq k datu a času kalibrace.

Amyvid 800 MBq/ml: Jedna vícedávková injekční lahvička o objemu 10 ml obsahující 1 až 10 ml roztoku, odpovídající 800 až 8 000 MBq k datu a času kalibrace.

Jedna vícedávková injekční lahvička o objemu 15 ml obsahující 1 až 15 ml roztoku, odpovídající 800 až 12 000 MBq k datu a času kalibrace.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pro informace o výrobcí, viz injekční lahvička a označení (štítek) na ochranném obalu.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A PārstāvniecībaLatvijā
Tel: +371 67364000

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na internetové stránce Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Úplný SmPC přípravku Amyvid je přiložen v samostatném dokumentu v balení léčivého přípravku, s cílem poskytnout zdravotnickým pracovníkům další vědecké a praktické informace o podávání a používání tohoto radiofarmaka.

Prostudujte prosím přiložený SmPC {SmPC by měl být vložen do krabičky}.