

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amyvid 800 MBq/ml soluzione iniettabile
Amyvid 1.900 MBq/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amyvid 800 MBq/ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 800 MBq di florbetapir (¹⁸F) alla data e ora di calibrazione (ToC, *Time of Calibration*).

L'attività per flaconcino varia da 800 MBq a 12.000 MBq al ToC.

Amyvid 1.900 MBq/ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 1.900 MBq di florbetapir (¹⁸F) al ToC.

L'attività per flaconcino varia da 1.900 MBq a 28.500 MBq al ToC.

Il fluoro (¹⁸F) decade in ossigeno stabile (¹⁸O) con un'emivita di circa 110 minuti emettendo una radiazione di positroni di 634 keV, seguita da radiazione da annichilazione fotonica di 511 keV.

Eccipiente con effetti noti

Ogni dose contiene fino a 790 mg di etanolo e 37 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Amyvid è un radiofarmaco indicato per rilevare con la tomografia ad emissione di positroni (PET) le immagini della densità delle placche neuritiche di β -amiloide nel cervello di pazienti adulti con decadimento cognitivo che vengono valutati per la malattia di Alzheimer (AD) e altre cause di decadimento cognitivo. Amyvid deve essere usato congiuntamente alla valutazione clinica.

Una scansione negativa indica la presenza di poche placche o l'assenza di placche, il che non è coerente con una diagnosi di AD. Per i limiti nell'interpretazione di una scansione positiva vedere i paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una scansione PET con florbetapir deve essere richiesta da medici con esperienza nella gestione clinica delle patologie neurodegenerative.

Le immagini ottenute con Amyvid devono essere interpretate solo da valutatori che hanno effettuato un training su come interpretare le immagini della PET con florbetapir (^{18}F). Nei casi in cui con la scansione PET è difficile localizzare la sostanza grigia e il margine della sostanza bianca/grigia, si raccomanda un esame recente con tomografia computerizzata (TC) o con risonanza magnetica (RM), co-registrato con l'esame PET, per ottenere un'immagine combinata PET-TC o PET-RM (vedere il paragrafo 4.4 Interpretazione delle immagini).

Posologia

L'attività raccomandata per un adulto che pesa 70 kg è 370 MBq di florbetapir (^{18}F). Il volume dell'iniezione non deve essere inferiore a 1 ml e non superare 10 ml.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è raccomandato un aggiustamento della dose in base all'età.

Insufficienza renale ed epatica

E' necessaria una valutazione attenta dell'attività da somministrare perché in questi pazienti è possibile che l'esposizione alle radiazioni risulti maggiore. (vedere il paragrafo 4.4).

Non sono stati eseguiti studi estesi per determinare il range o l'aggiustamento della dose con questo medicinale nelle popolazioni normali e speciali. Le farmacocinetiche di florbetapir (^{18}F) in pazienti con insufficienza renale o epatica non sono state caratterizzate.

Popolazione pediatrica

Non c'è un uso rilevante di Amyvid nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Amyvid è per uso endovenoso e multidose.

L'attività di florbetapir (^{18}F) deve essere misurata con un calibratore di dose immediatamente prima dell'iniezione.

La dose è somministrata per iniezione endovenosa in bolo, seguita da un lavaggio con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per assicurare la somministrazione completa della dose.

L'iniezione di florbetapir (^{18}F) attraverso un catetere endovenoso corto (approssimativamente di 4 cm o meno) minimizza il potenziale assorbimento del principio attivo da parte del catetere.

L'iniezione di florbetapir (^{18}F) deve essere endovenosa per evitare l'irradiazione dovuta a travaso locale, così come la rilevazione di immagini artefatte.

Acquisizione delle immagini

Un'immagine PET di 10 minuti deve essere acquisita circa 30-50 minuti dopo l'iniezione endovenosa di Amyvid. I pazienti devono stare supini con la testa posizionata in modo tale da centrare il cervello, incluso il cervelletto, nel campo visivo dello scanner della PET. Per ridurre il movimento della testa possono essere impiegati un nastro o altri poggiatesta flessibili. La ricostruzione deve includere la correzione per l'attenuazione per avere pixel trasassiali delle dimensioni comprese tra 2,0 e 3,0 mm.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Limitazioni di utilizzo

Una scansione positiva non è sufficiente da sola a stabilire una diagnosi di AD o di un altro disturbo cognitivo poiché nei pazienti anziani asintomatici e in alcune demenze neurodegenerative (malattia di Alzheimer, demenza da corpi di Lewy, demenza da malattia di Parkinson) possono essere presenti depositi di placche neuritiche nella sostanza grigia.

Per le limitazioni di utilizzo nei pazienti con deterioramento cognitivo lieve (MCI), vedere il paragrafo 5.1.

L'efficacia di Amyvid nel prevedere lo sviluppo di AD o monitorare la risposta alla terapia non è stata stabilita (vedere il paragrafo 5.1).

Alcune scansioni possono essere di difficile interpretazione a causa del rumore di fondo dell'immagine, della marcata atrofia con assottigliamento corticale o dell'immagine sfocata che possono portare ad errori di interpretazione. Nei casi in cui è difficile individuare con le scansioni PET la sede della sostanza grigia e il margine della sostanza bianca/grigia, ed è disponibile un'immagine recente di TC o di RM registrata contemporaneamente all'esame PET, chi effettua l'interpretazione deve esaminare l'immagine combinata della PET-TC o della PET-RM per chiarire la correlazione tra il reperto della PET e l'anatomia della sostanza grigia.

In alcuni casi è stata identificata un'aumentata captazione in strutture extracerebrali quali le ghiandole salivari, la cute, i muscoli e le ossa (vedere il paragrafo 5.2). L'esame delle immagini sagittali e le immagini della TC o della RM registrate contemporaneamente possono aiutare a distinguere l'osso occipitale dalla sostanza grigia occipitale.

Giustificazione di un rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente l'esposizione a radiazioni deve essere giustificata sulla base dei possibili benefici. L'attività somministrata deve, in ogni caso, essere la più bassa possibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Insufficienza renale e insufficienza epatica

Per questi pazienti è necessaria un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio poiché è possibile che l'esposizione alle radiazioni risulti aumentata. Florbetapir (¹⁸F) è escreto principalmente attraverso il sistema epatobiliare e per i pazienti con insufficienza epatica esiste la possibilità di un'aumentata esposizione alle radiazioni. (vedere il paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere i paragrafi 4.2 o 5.1.

Interpretazione delle immagini con Amyvid

Le immagini con Amyvid devono essere interpretate solo da valutatori che hanno effettuato il training su come interpretare le immagini della PET con florbetapir (¹⁸F). Una scansione negativa indica una densità scarsa o assente di placche neuritiche corticali di β -amiloide. Una scansione positiva indica una densità da moderata a frequente. Sono stati osservati errori di interpretazione dell'immagine nella valutazione della densità delle placche neuritiche cerebrali di β -amiloide, inclusi dei falsi negativi.

La valutazione delle immagini deve essere eseguita principalmente nell'orientamento transassiale e, quando

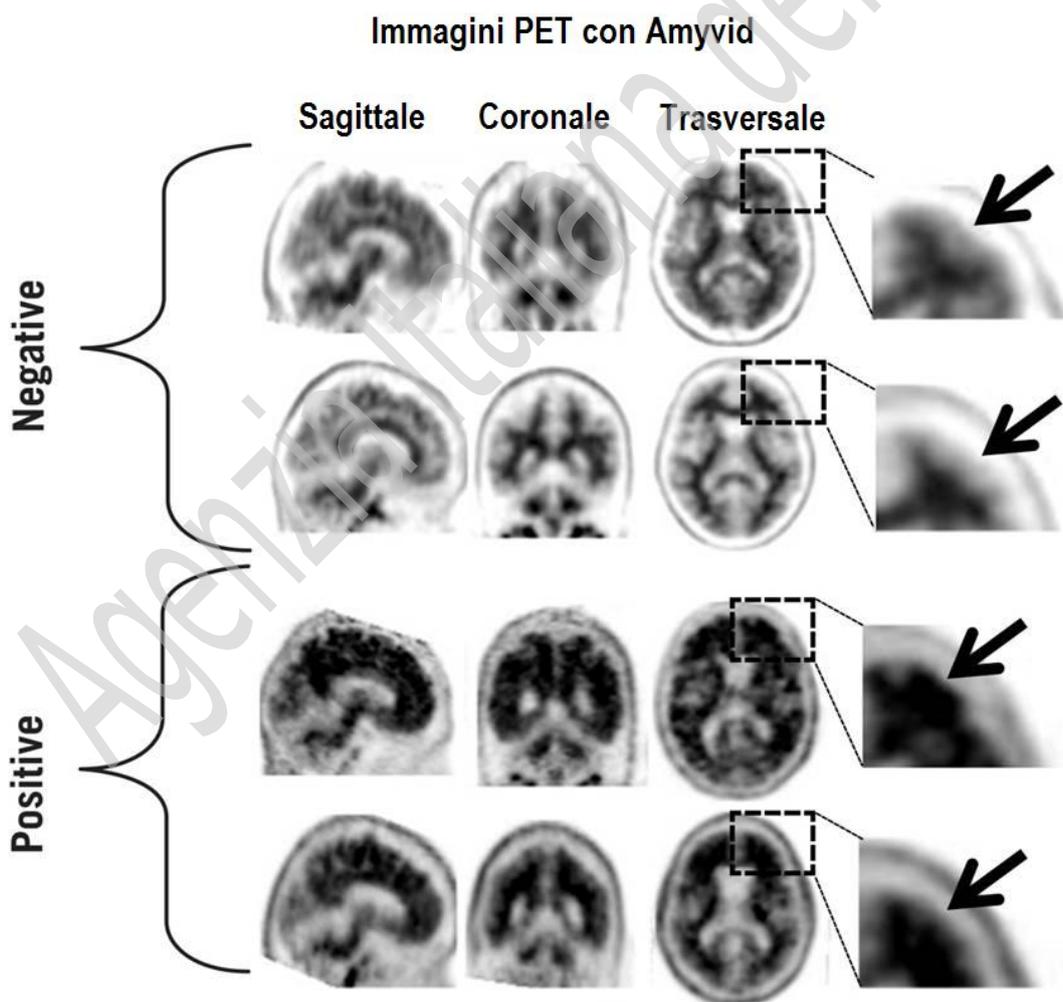
necessario, anche sui piani sagittale e coronale. Si raccomanda che la valutazione delle immagini includa tutte le sezioni transassiali del cervello usando una scala in bianco e nero con l'intensità massima della scala impostata alla massima intensità di pixel su tutto il cervello.

L'interpretazione dell'immagine come negativa o positiva viene effettuata confrontando visivamente l'attività della sostanza grigia corticale con l'attività della sostanza bianca adiacente (vedere la Figura 1).

Scansioni negative hanno più attività nella sostanza bianca che nella sostanza grigia, creando un evidente contrasto grigia-bianca. Scansioni positive avranno:

- Due o più aree del cervello (ciascuna più larga di una singola circonvoluzione corticale) in cui il contrasto grigia-bianca è ridotto o assente. Questo è il modo in cui appare più comunemente una scansione positiva; oppure:
- Una o più aree in cui l'attività della sostanza grigia è intensa e supera in modo evidente l'attività della sostanza bianca adiacente.

Figura 1: Immagini PET con Amyvid che mostrano esempi di scansioni negative (le due righe in alto) e di scansioni positive (le due righe in basso). Le figure da sinistra a destra mostrano le immagini PET relative alla sezione sagittale, coronale e trasversale. L'ultima figura a destra mostra l'immagine ingrandita dell'area del cervello evidenziata nel rettangolo. Le due frecce in alto indicano il normale contrasto grigia-bianca preservato con un'attività corticale inferiore a quella della sostanza bianca adiacente. Le due frecce in basso indicano aree con un ridotto contrasto grigia-bianca e un'aumentata attività corticale che è paragonabile all'attività della sostanza bianca adiacente.



Uso aggiuntivo delle informazioni quantitative per l'interpretazione dell'immagine:

L'uso aggiuntivo delle informazioni quantitative della PET per la sostanza amiloide deve essere fatto solo da

valutatori che hanno effettuato il training sull'applicazione delle informazioni quantitative a supporto dell'interpretazione visiva dell'immagine, incluse le raccomandazioni per la selezione di un software adatto a supportare i metodi. L'inserimento di informazioni quantitative generate da un software per immagini quantitative, con marchio CE, in aggiunta al metodo di interpretazione visiva può migliorare l'accuratezza di coloro che effettuano la valutazione. Questi devono interpretare visivamente la scansione, quindi eseguire la valutazione quantitativa in accordo alle istruzioni del produttore, compresi i controlli di qualità del processo di valutazione quantitativa, e confrontare la valutazione quantitativa della scansione con i range caratteristici delle scansioni negative e positive. Se il risultato della valutazione quantitativa non è coerente con l'interpretazione visiva iniziale:

1. Devono essere ricontrollati la normalizzazione spaziale e l'adattamento della scansione con il modello predefinito per confermare la precisione del posizionamento delle regioni di interesse (ROI), cercare il liquido cerebrospinale (CSF) o la componente ossea all'interno delle ROI e valutare il potenziale impatto dell'atrofia e della ventricolomegalia sulla valutazione quantitativa.
2. Deve essere rivista la situazione basale per eseguire una valutazione visiva positiva o negativa:
 - a. Nel caso di una valutazione visiva iniziale dell'amiloide positiva e una valutazione quantitativa negativa, il medico deve considerare se l'interpretazione visiva positiva possa essere basata sulla ritenzione del tracciante nelle regioni al di fuori delle ROI che contribuiscono al rapporto medio del valore di captazione standardizzato (SUVR) corticale.
 - b. Nel caso di una valutazione visiva iniziale dell'amiloide negativa e una valutazione quantitativa dell'amiloide positiva, devono essere esaminate le regioni corrispondenti alle ROI con un SUVR elevato per determinare se vi è una perdita del contrasto grigia/bianca in queste aree.
3. Deve essere esaminata la regione del cervelletto per confermare la misura delle ROI e il livello del contrasto grigia/bianca, fornendo in questo modo uno standard di riferimento per il confronto visivo con la corteccia. Devono essere considerate eventuali anomalie strutturali che potrebbero influenzare la valutazione quantitativa della regione cerebellare.
4. Deve essere eseguita un'interpretazione finale della scansione in base alla valutazione visiva finale dopo aver eseguito gli step risolutivi da 1 a 3 sopra descritti.

Dopo l'esame

Nelle prime 24 ore successive all'iniezione, il contatto ravvicinato con bambini e donne in gravidanza deve essere limitato.

Sodio

Questo medicinale contiene fino a 37 mg di sodio per dose, equivalente a 1,85% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Etanolo

Questo medicinale contiene 790 mg di alcol (etanolo) in ogni dose di 10 ml, che è equivalente a 11,3 mg/kg (somministrati a un adulto di 70 kg). La quantità in 10 ml di questo medicinale è equivalente a meno di 20 ml di birra o 8 ml di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione *in vivo*.

Studi di legame *in vitro* non hanno mostrato interferenze del legame di florbetapir (¹⁸F) alle placche di β-amiloide in presenza degli altri medicinali comunemente assunti dai pazienti con AD.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando è prevista la somministrazione di radiofarmaci ad una donna potenzialmente fertile, è importante determinare se è o non è in stato di gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, etc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (qualora ve ne siano).

Gravidanza

Le metodiche che utilizzano radionuclidi impiegate su donne in stato di gravidanza generano radiazioni che coinvolgono il feto. Pertanto, durante la gravidanza devono essere eseguiti soltanto gli esami ritenuti essenziali, quando il probabile beneficio supera di gran lunga il rischio per la madre e per il feto. Non sono stati condotti studi nelle donne in stato di gravidanza. Non sono stati eseguiti studi negli animali per valutare gli effetti di florbetapir (^{18}F) sulla riproduzione (vedere il paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se florbetapir (^{18}F) sia escreto nel latte umano durante l'allattamento. Prima della somministrazione di radiofarmaci a una madre che sta allattando al seno si deve valutare la possibilità di ritardare la somministrazione del radionuclide fino a quando la madre abbia terminato l'allattamento al seno e considerare se sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo presente l'eliminazione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento deve essere interrotto per 24 ore e il latte prodotto deve essere eliminato.

Nelle prime 24 ore successive all'iniezione, il contatto ravvicinato con bambini deve essere limitato.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Amyvid non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Amyvid si basa sulla sua somministrazione a 2.105 soggetti negli studi clinici.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nella realtà le reazioni avverse potrebbero verificarsi con una frequenza anche inferiore a quella riportata di seguito, ma la dimensione del database da cui sono stati ottenuti i dati non ha permesso di assegnare le categorie di frequenza inferiore alla categoria "non comune" ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Disgeusia
Patologie vascolari		Vampate di calore
Patologie gastrointestinali		Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione in corrispondenza del sito di iniezione ^a Rash a livello del sito di infusione

^a Reazione in corrispondenza del sito di iniezione include emorragia, irritazione e dolore in corrispondenza del sito d'iniezione

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poiché, quando viene somministrata l'attività raccomandata di 370 MBq di florbetapir (¹⁸F), la dose efficace è 7 mSv, queste reazioni avverse sono attese con una bassa probabilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Data la piccola quantità di florbetapir (¹⁸F) in ogni dose, il sovradosaggio non dovrebbe provocare effetti farmacologici. Nel caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta se possibile aumentando l'eliminazione del radionuclide dal corpo con una frequente minzione e defecazione. Potrebbe essere utile calcolare la dose efficace che è stata impiegata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaceutici diagnostici, sistema nervoso centrale, Codice ATC: V09AX05.

Meccanismo d'azione

Florbetapir (¹⁸F) si lega alle placche neuritiche di β -amiloide. Gli studi di legame che usano i tradizionali metodi di colorazione neuropatologica su cervelli con AD post-mortem hanno dimostrato una correlazione statisticamente significativa ($p < 0.0001$) tra il legame di florbetapir (¹⁸F) *in vitro* e il deposito di aggregati β -amiloidei. *In vivo*, la correlazione tra la captazione di florbetapir (¹⁸F) nella sostanza grigia corticale e la quantità totale di β -amiloide è stata valutata in pazienti in fin di vita usando l'anticorpo anti-amiloide 4G8 che evidenzia la β -amiloide trovata sia nelle placche neuritiche che diffuse. Il legame *in vivo* di florbetapir (¹⁸F) ad altre strutture β -amiloide o ad altre strutture o recettori cerebrali rimane sconosciuto.

Effetti farmacodinamici

Alle basse concentrazioni chimiche presenti in Amyvid, florbetapir (¹⁸F) non ha una attività farmacologica rilevabile.

Negli studi clinici completati, la captazione di florbetapir (¹⁸F) in 6 aree corticali predefinite del cervello (precuneo, frontale, cingolato anteriore, cingolato posteriore, parietale e temporale) è stata misurata quantitativamente usando come indice il valore di captazione standardizzato (SUV, *Standardised Uptake Value*). I rapporti medi dei SUV corticali (SUVR, relativi al cervelletto) sono più alti nei pazienti con AD rispetto a quelli dei soggetti volontari sani. I valori medi dei SUVR corticali rispetto a quelli cerebellari nei pazienti con AD mostrano sostanziali aumenti continui dal tempo zero nei 30 minuti dopo la somministrazione e successivamente, con solo delle piccole variazioni, fino a 90 minuti dopo la somministrazione.

Non sono state notate differenze nei risultati in termini di SUVR nei soggetti che assumevano i comuni trattamenti per l'AD rispetto a quelli che non li assumevano.

Efficacia clinica

E' stato eseguito uno studio pivotal su 59 pazienti in fin di vita con l'obiettivo di stabilire la performance diagnostica di Amyvid nel rilevare la densità delle placche neuritiche corticali (densità assente o scarsa vs densità moderata o frequente). I risultati della PET sono stati confrontati con la più alta densità di placche neuritiche misurata sulle sezioni della corteccia frontale, temporale o parietale di pazienti sottoposti ad autopsia nei 24 mesi successivi alla scansione PET. Non è stato possibile misurare in modo affidabile lo stato cognitivo dei soggetti. In tutti i 59 soggetti, la valutazione della PET in cieco da parte di 5 medici nucleari ha dato come risultato nella maggior parte dei casi una sensibilità di lettura del 92% (95% IC: 78-98%) e una specificità del 100% (95% IC: 80-100%). In uno studio su 47 volontari sani giovani (di età inferiore a 40 anni), che si presumeva essere privi di depositi β-amiloidi, tutte le scansioni PET con Amyvid sono state negative.

La sensibilità e la specificità di Amyvid nel rilevare la densità delle placche neuritiche corticali sono state ulteriormente valutate in due altri studi in cui differenti gruppi di valutatori hanno interpretato le immagini di alcuni soggetti poi sottoposti ad esame autoptico nello studio pivotal. I risultati di questi studi sono stati analoghi ai risultati ottenuti nello studio pivotal. La consistenza tra i valutatori, usando valori della kappa di Fleiss, variava da 0.75 a 0.85.

In uno studio longitudinale, 142 soggetti (con diagnosi clinica di MCI, AD o cognitivamente normali) sono stati sottoposti alle scansioni PET con florbetapir (¹⁸F) all'inizio dello studio e poi sono stati seguiti per 3 anni per valutare la relazione tra le immagini ottenute con Amyvid e le variazioni dello stato diagnostico.

I valori di performance diagnostica della PET con florbetapir (¹⁸F) sono riportati nella tabella di seguito:

	<i>Accordo con la diagnosi di MCI all'inizio dello studio</i>	<i>Accordo con la diagnosi di AD clinicamente manifesta all'inizio dello studio</i>
	N=51	N=31
Sensibilità	19/51 = 37,3% (95% IC: 24,1-51,9%)	21/31 = 67,7% (95% IC: 51,3-84,2%)
Specificità	<i>Utilizzando casi non-MCI (cognitivamente normali & con AD clinicamente manifesta)</i> 69/100 = 69,0% (95% IC: 59,9-78,1%)	<i>Utilizzando casi non-AD (cognitivamente normali & con MCI)</i> 91/120 = 75,8% (95% IC: 68,2-83,5%)
Quoziente di probabilità positivo	1,20 (95% IC: 0,76-1,91)	2,80 (95% IC: 1,88-4,18)

Dei pazienti che all'inizio dello studio avevano avuto una diagnosi clinica di MCI, 9 (19%) sono passati ad AD clinicamente manifesta dopo 36 mesi. Dei 17 pazienti con MCI che hanno avuto una scansione PET positiva, 6 (35%) hanno avuto una diagnosi di probabile AD clinicamente manifesta dopo 36 mesi rispetto a 3 (10%) dei 30 pazienti che hanno avuto una scansione negativa. La sensibilità della scansione con Amyvid nel rilevare la percentuale di passaggio da MCI ad AD nei 9 pazienti è stata del 66,7% (95% IC: 35-88%), la specificità nei 38 pazienti che non hanno avuto questa evoluzione è stata del 71,0% (95% IC: 55-83%) e il quoziente di probabilità positivo è stato di 2.31 (95% IC: 1.2-4.5%). Il disegno di questo studio non permette di stimare il rischio di evoluzione da MCI ad AD clinicamente manifesta.

Uso aggiuntivo delle informazioni quantitative per l'interpretazione dell'immagine

La fattibilità e l'affidabilità dell'utilizzo di un software per informazioni quantitative, con marchio CE, in aggiunta alla interpretazione clinica qualitativa sono state valutate in due studi utilizzando tre diversi pacchetti di software per informazioni quantitative disponibili in commercio. I partecipanti che hanno effettuato la valutazione hanno prima valutato una serie di 96 scansioni PET, tra cui 46 scansioni con autopsia come evidenza standard (*standard of truth*), utilizzando il metodo di valutazione qualitativa visiva per stabilire un basale e successivamente sono stati invitati a rivalutare lo stesso insieme di scansioni con o senza accesso al software per informazioni quantitative. Tra tutti i partecipanti che hanno effettuato la valutazione con accesso alle informazioni quantitative, l'accuratezza media del valutatore per le scansioni con autopsia come evidenza standard è migliorata passando dal 90,1% al basale al 93,1% (p-value <0,0001), senza aver osservato alcuna diminuzione né nella sensibilità né nella specificità.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Amyvid in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica poiché non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Florbetapir (¹⁸F) si distribuisce nell'organismo entro alcuni minuti dall'iniezione e poi è rapidamente metabolizzato.

Captazione a livello degli organi

La massima captazione di florbetapir (¹⁸F) a livello encefalico si verifica entro alcuni minuti dall'iniezione, seguita da una rapida clearance a livello encefalico nei primi 30 minuti successivi all'iniezione. Gli organi di maggiore esposizione sono gli organi di eliminazione, principalmente la colecisti, il fegato e l'intestino.

I soggetti di controllo sani mostrano livelli di accumulo relativamente bassi di florbetapir (¹⁸F) a livello della corteccia e del cervelletto. Analisi regionali mostrano livelli leggermente più alti di accumulo nel caudato, nel putamen e nell'ippocampo. Il livello più alto di captazione si verifica nelle regioni composte principalmente da sostanza bianca (ponte e centro semiovale). Nei soggetti con AD, le regioni corticali e il putamen mostrano una captazione significativamente maggiore rispetto ai soggetti di controllo. Nei soggetti con AD, come nei soggetti di controllo, c'è un ridotto accumulo nel cervelletto e nell'ippocampo e un elevato accumulo nel ponte e nel centro semiovale.

Le basi biofisiche dell'accumulo di florbetapir (¹⁸F) nella sostanza bianca del cervello umano vivente non possono essere ancora del tutto spiegate. Si ipotizza che una clearance inferiore del radiofarmaco possa contribuire all'accumulo nella sostanza bianca poiché il flusso ematico cerebrale regionale nella sostanza bianca è meno della metà di quello nella corteccia. In alcuni casi è stata identificata un'augmentata captazione in strutture extracerebrali quali il cuoio capelluto, le ghiandole salivari, i muscoli e le ossa del cranio. La ragione di questa captazione non è nota, ma potrebbe essere dovuta all'accumulo di florbetapir (¹⁸F) o di qualche suo metabolita radioattivo o alla radioattività presente nel sangue.

Eliminazione

L'eliminazione avviene principalmente per clearance epatica ed escrezione nella colecisti e nell'intestino. Un certo accumulo/escrezione è osservato anche nella vescica. Nelle urine la radioattività è presente sotto forma di metaboliti polari di florbetapir (^{18}F).

Emivita

Florbetapir (^{18}F) scompare molto rapidamente dal circolo sanguigno dopo l'iniezione endovenosa. Meno del 5% della radioattività ^{18}F iniettata rimane nel sangue 20 minuti dopo la somministrazione e meno del 2% è presente 45 minuti dopo la somministrazione. Il fluoro ^{18}F residuo in circolo durante la finestra di 30-90 minuti di rilevamento delle immagini è principalmente nelle forme polari del ^{18}F . L'emivita radioattiva del ^{18}F è 110 minuti.

Insufficienza renale/epatica

Le farmacocinetiche in pazienti con insufficienza renale o epatica non sono state caratterizzate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia animale e sicurezza farmacologica

I dati non clinici rivelano che non c'è un rischio specifico per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità a dose singola e ripetuta, nei quali è stato usato florbetapir [la forma non radioattiva di florbetapir (^{18}F)]. Uno studio con una dose acuta è stato eseguito nei ratti ed è stato determinato che il NOAEL (No Observed Adverse Effect Level - la dose senza effetto avverso osservabile) è almeno 100 volte la massima dose per l'uomo. La tossicità potenziale di iniezioni endovenose di florbetapir ripetute per 28 giorni è stata valutata nei ratti e nei cani beagle ed il NOAEL è stato almeno 25 volte la massima dose per l'uomo.

In un test di reversione della mutazione (test di Ames) su batteri *in vitro*, sono stati osservati aumenti del numero delle colonie revertite in 2 dei 5 ceppi esposti a florbetapir. In uno studio *in vitro* di aberrazione cromosomica con culture di cellule linfocitarie periferiche umane, florbetapir non ha causato un aumento della percentuale di cellule con aberrazione cromosomica dopo 3 ore di esposizione, con o senza attivazione; tuttavia, un'esposizione per 22 ore ha prodotto un aumento delle aberrazioni cromosomiche in tutte le concentrazioni testate. La tossicità genomica potenziale *in vivo* di florbetapir è stata valutata in uno studio sui micronuclei dei ratti. Con questo metodo, florbetapir non ha determinato un aumento del numero degli eritrociti policromatici micronucleati al più alto livello di dose ottenibile, 372 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi. Questa dose è circa 500 volte la dose umana massima e non ha mostrato evidenze di mutazioni geniche.

Non sono stati effettuati studi su animali per valutare la cancerogenicità potenziale a lungo termine, la fertilità o gli effetti di florbetapir (^{18}F) sulla riproduzione.

Non sono stati effettuati studi di tossicologia animale e sicurezza farmacologica con florbetapir (^{18}F).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro
Sodio ascorbato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Amyvid-800 MBq/ml soluzione iniettabile

7.5 ore dal ToC

Amyvid-1.900 MBq/ml soluzione iniettabile

10 ore dal ToC

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

La conservazione dei radiofarmaci deve avvenire in conformità con le normative nazionali in materia di prodotti radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Amyvid è fornito in flaconcini trasparenti di vetro di Tipo I borosilicato da 10 ml o 15 ml con tappi di elastomero clorobutilico rivestito con FluroTec e ghiere di alluminio.

Amyvid-800 MBq/ml soluzione iniettabile

Un flaconcino multidose della capacità di 10 ml contiene da 1 a 10 ml di soluzione, corrispondenti a 800 – 8.000 MBq al ToC.

Un flaconcino multidose della capacità di 15 ml contiene da 1 a 15 ml di soluzione, corrispondenti a 800 – 12.000 MBq al ToC.

Amyvid-1.900 MBq/ml soluzione iniettabile

Un flaconcino multidose della capacità di 10 ml contiene da 1 a 10 ml di soluzione, corrispondenti a 1.900 – 19.000 MBq al ToC.

Un flaconcino multidose della capacità di 15 ml contiene da 1 a 15 ml di soluzione, corrispondenti a 1.900 – 28.500 MBq al ToC.

A seguito delle differenze del processo di produzione, è possibile che i flaconcini di alcuni lotti di prodotto siano distribuiti con tappi di gomma forati.

Ogni flaconcino è racchiuso in un contenitore schermato di spessore adeguato per minimizzare l'esposizione alle radiazioni esterne.

Confezione: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza generale

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato all'interno di apposite strutture cliniche. Il loro ricevimento, conservazione, uso, trasferimento e smaltimento sono soggetti alle norme e/o alle opportune autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti.

I prodotti radiofarmaceutici devono essere preparati secondo modalità che soddisfino i requisiti sia in materia di sicurezza radiologica sia di qualità farmaceutica. Devono essere adottate precauzioni di asepsi appropriate.

Se l'integrità del flaconcino è compromessa, questo non deve essere usato.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da rendere minimo il rischio di contaminazione del prodotto medicinale e di irradiazione degli operatori. E' obbligatoria un'adeguata protezione.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone (incluso il personale sanitario in stato di gravidanza) dovuti alla radiazione esterna o alla contaminazione per versamento di urine, vomito, etc. Pertanto devono essere adottate le dovute precauzioni di protezione dalle radiazioni in conformità con la normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 14 gennaio 2013
Data del rinnovo più recente: 21 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Le dosi calcolate di radiazioni assorbite, da organi e tessuti, da un paziente adulto di corporatura media (70 kg) dopo la somministrazione di 370 MBq di florbetapir (^{18}F) usando i metodi standard per il calcolo della dosimetria (ICRP Volume 30) sono elencate nella tabella di seguito. Non sono state fatte assunzioni sullo svuotamento della vescica.

Organo/tessuto	Dose assorbita per attività somministrata ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
	Media
Ghiandole surrenali	13,6
Cervello	10,0
Mammelle	6,2
Parete della colecisti	143,0
Parete dell'intestino crasso inferiore	27,8
Intestino tenue	65,5
Parete dello stomaco	11,7
Parete dell'intestino crasso superiore	74,4
Parete del cuore	12,7
Reni	13,0
Fegato	64,4
Polmoni	8,5
Muscoli	8,6
Ovaie	17,6
Pancreas	14,4
Midollo osseo	14,3
Cellule osteogeniche	27,6
Cute	5,9
Milza	8,9
Testicoli	6,8
Timo	7,3
Tiroide	6,8
Parete della vescica	27,1
Utero	15,6
Corpo in toto	11,6
Dose Efficace [$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$]^a	18,6

^a Coefficiente di qualità (Q) assunto pari a 1 per la conversione dalla dose assorbita alla dose efficace di ^{18}F .

La dose efficace che risulta dalla somministrazione di una dose di 370 MBq per un adulto che pesa 70 kg è circa 7 mSv. Se contemporaneamente viene eseguita una scansione TC come parte della procedura della PET, l'esposizione alla radiazione ionizzante aumenterà in misura dipendente dalle impostazioni utilizzate per l'acquisizione della TC. Per un'attività somministrata di 370 MBq, la dose di radiazioni standard erogata all'organo target (cervello) è 3,7 mGy.

Per un'attività somministrata di 370 MBq, le dosi di radiazioni standard erogate agli organi critici, colecisti, parete dell'intestino crasso superiore, parete dell'intestino crasso inferiore, intestino tenue e fegato sono state rispettivamente 53 mGy, 27,5 mGy, 10,3 mGy, 24,2 mGy e 23,8 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Metodo di preparazione

La confezione deve essere controllata prima dell'uso e l'attività misurata usando un calibratore di dose.

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni asettiche. I flaconcini non devono essere aperti prima di aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo utilizzando una siringa monodose dotata di un'adeguata schermatura di protezione e un ago sterile monouso oppure utilizzando un sistema automatico di somministrazione autorizzato. Devono essere usate solamente siringhe di propilene/HDPE. Se l'integrità del flaconcino è compromessa, il prodotto non deve essere usato.

Amyvid può essere diluito in condizioni asettiche con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) fino a una diluizione massima di 1:5. Il prodotto diluito deve essere usato entro 4 ore dalla diluizione.

Controllo qualità

La soluzione deve essere controllata visivamente prima della somministrazione. Devono essere usate solo soluzioni limpide, senza particelle visibili.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ogni Stato Membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il programma educativo definitivo con l'Autorità Nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in seguito a discussioni ed accordi con l'Autorità Nazionale competente in ogni Stato Membro in cui Amyvid viene commercializzato, al momento del lancio e dopo il lancio, tutti i medici che utilizzeranno Amyvid abbiano accesso ad un corso di formazione, al fine di garantire un'interpretazione accurata ed affidabile delle immagini PET.

Il corso di formazione per i medici deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni sulla patologia da sostanza amiloide nella Malattia di Alzheimer, informazioni importanti sull'impiego di Amyvid come tracciante PET per la sostanza β -amiloide, inclusa l'indicazione approvata riportata sul RCP, limiti all'impiego di Amyvid, errori d'interpretazione, informazioni sul profilo di sicurezza e i risultati degli studi clinici con le informazioni per l'impiego diagnostico di Amyvid.
- Analisi dei criteri di lettura dell'immagine PET, incluso il metodo di esame dell'immagine, i criteri per l'interpretazione, e le immagini che mostrano la metodologia della lettura binaria.
- Il materiale deve includere casi dimostrativi dell'immagine PET con Amyvid con la corretta interpretazione della scansione PET effettuata da un esperto; scansioni PET con Amyvid per l'auto-valutazione; e una procedura di auto-qualifica da consegnare a ogni persona che effettua il corso di formazione. La formazione deve comprendere un numero sufficiente di casi chiaramente positivi e negativi, così come casi di livello intermedio. Se possibile, i casi devono essere confermati con esame istopatologico.
- Deve essere garantita l'esperienza e la qualificazione del personale che conduce il corso di formazione, sia se svolto in versione elettronica che dal vivo.