1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amyvid® 800 MBq/ml Injektionslösung
Amyvid® 1 900 MBq/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amyvid® 800 MBq/ml Injektionslösung

Jeder ml Injektionslösung enthält 800 MBq Florbetapir (^{18}F) zum Kalibrierzeitpunkt.
Die Radioaktivität pro Durchstechflasche liegt im Bereich von 800 MBq bis 12 000 MBq zum Kalibrierzeitpunkt.

Amyvid® 1 900 MBq/ml Injektionslösung

Jeder ml Injektionslösung enthält 1 900 MBq Florbetapir (^{18}F) zum Kalibrierzeitpunkt.
Die Radioaktivität pro Durchstechflasche liegt im Bereich von 1 900 MBq bis 28 500 MBq zum Kalibrierzeitpunkt.

Fluor-18 zerfällt mit einer Halbwertszeit von etwa 110 Minuten in stabilen Sauerstoff-18 unter Positronenemission mit einer Energie von 634 keV und anschließender Emission von Annihilierungsphotonen mit einer Energie von 511 keV.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält bis zu 790 mg Ethanol und 37 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Amyvid ist ein radioaktives Arzneimittel für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Darstellung der Dichte neuritischer β-Amyloid Plaques im Gehirn erwachsener Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung, die auf Alzheimer-Demenz (AD) oder andere Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen untersucht werden. Amyvid sollte in Verbindung mit einer klinischen Untersuchung eingesetzt werden.

Eine negative Aufnahme zeigt wenige bis keine Plaques und spricht gegen eine AD-Diagnose. Zu Einschränkungen in der Interpretation einer positiven Aufnahme siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine PET-Aufnahme mit Florbetapir (^{18}F) sollte nur von Medizinern veranlasst werden, die mit neurodegenerativen Erkrankungen vertraut sind.

Amyvid-Aufnahmen sollten nur von in der Interpretation von Florbetapir (^{18}F) PET-Aufnahmen erfahrenen Auswertern beurteilt werden. Bei Unsicherheiten hinsichtlich der Lokalisation der grauen Substanz und der Grenze von grauer zu weißer Substanz in der PET-Aufnahme wird empfohlen, kürzlich ko-registrierte CT- oder Magnetresonanz-Tomographie (MRT)-Aufnahmen des Patienten für ein fusioniertes PET-CT oder PET-MRT-Bild heranzuziehen (siehe Abschnitt 4.4 Interpretation der Amyvid-Aufnahmen).

Dosierung

Die empfohlene Aktivität für einen 70 kg schweren Erwachsenen beträgt 370 MBq Florbetapir (^{18}F). Das Volumen der Injektion soll nicht kleiner sein als 1 ml und 10 ml nicht überschreiten.

Besondere Patientengruppen

Ältere
Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung
Eine sorgfältige Abwägung der anzuwendenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Für dieses Arzneimittel wurden keine ausführlichen Studien zu Dosisbereich und Dosisanpassung bei normalen und besonderen Patientengruppen durchgeführt. Die Pharmakokinetik von Florbetapir (^{18}F) bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Amyvid bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Amyvid ist zur intravenösen Anwendung und zur Mehrfachentnahme bestimmt.

Die Florbetapir (^{18}F)-Aktivität muss unmittelbar vor der Anwendung mit einem Aktivimeter (Dosis-Kalibrator) gemessen werden.

Die Aktivität wird intravenös als Bolus injiziert, gefolgt von einer Spülung mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, um die Gabe der vollständigen Aktivität sicherzustellen.

Die Injektion von Florbetapir (^{18}F) über einen kurzen intravenösen Katheter (etwa 4 cm oder kürzer) minimiert die potentielle Adsorption des Wirkstoffs am Katheter.

Die Injektion von Florbetapir (^{18}F) muss streng intravenös erfolgen, um eine Strahlenexposition aufgrund eines lokalen Extravasats sowie Artefakte bei der Bildgebung zu vermeiden.

Bildakquisition
Eine 10-minütige PET-Aufnahme sollte etwa 30 bis 50 Minuten nach der intravenösen Gabe von Amyvid beginnen. Die Patienten sollten dabei auf dem Rücken liegen, wobei der Kopf so positioniert wird, dass das Gehirn und auch das Cerebellum im Bildbereich des PET zentriert sind. Zur Verminderung von Kopfbewegungen können Bänder oder andere flexible Gurte verwendet werden. Bei der Rekonstruktion sollte eine Schwächungskorrektur erfolgen, sodass sich eine transaxiale Pixelgröße zwischen 2,0 und 3,0 mm ergibt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einschränkungen der Anwendbarkeit

Eine positive Aufnahme alleine bedeutet keine gesicherte Diagnose AD oder einer anderen kognitiven Funktionsstörung, da Ablagerungen neuritischer Plaques in der grauen Substanz bei asymptomatischen älteren Patienten und einigen neurodegenerativen Erkrankungen (Alzheimer-Demenz, Lewy-Körper-Demenz, Parkinson'sche Erkrankung) auftreten können.

Zu Einschränkungen der Anwendbarkeit bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI), siehe Abschnitt 5.1.

Eine Wirksamkeit von Amyvid zur Vorhersage der Entwicklung einer AD oder zur Überwachung eines Therapieansprechens wurde bislang nicht gezeigt.

Einige Aufnahmen können aufgrund von Bildrauschen, Atrophie mit einhergehendem dünneren Kortex oder Bildunschärfe schwierig zu interpretieren sein, was zu falschen Ergebnissen bei der Auswertung der Aufnahmen führen kann. In Fällen, in denen Unsicherheit hinsichtlich der Lokalisierung der grauen Substanz und der Abgrenzung der grauen von der weißen Substanz in der PET-Aufnahme besteht und eine Aufnahme einer kürzlich ko-registrierten CT oder MRT vorliegt, sollte der Auswerter ein fusioniertes PET-CT- oder PET-MRT-Bild heranziehen, um die räumliche Beziehung der PET-Radioaktivität zur Anatomie der grauen Substanz abzuklären.

In einigen Fällen wurde eine erhöhte Anreicherung in extrazerebralen Strukturen, wie Speicheldrüsen, Haut, Muskeln und Knochen festgestellt (siehe Abschnitt 5.2). Die Verwendung sagittaler Aufnahmen und von ko-registrierten CT- oder MRT-Aufnahmen kann bei der Abgrenzung des Hinterhauptbeins von der okzipitalen grauen Substanz hilfreich sein.

Individuelle Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses

Bei jedem Patienten muss die Strahlenexposition durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie möglich gehalten werden, und darf nicht höher bemessen werden, als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses erforderlich, da die Strahlenexposition erhöht sein kann. Florbetapir (^{18}F) wird primär über das hepatobiliäre System ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion besteht die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitte 4.2 oder 5.1.

Interpretation der Amyvid-Aufnahmen

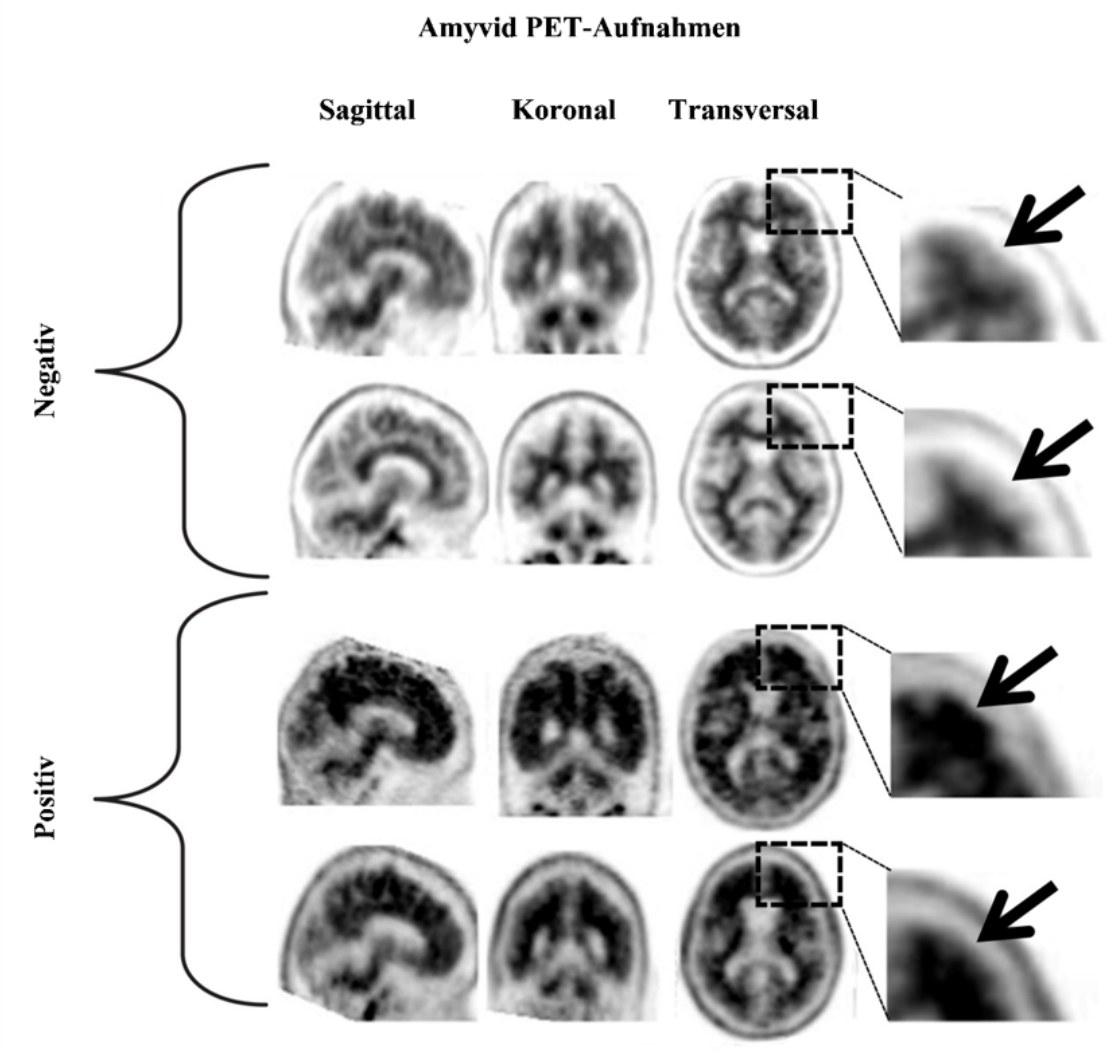
Amyvid-Aufnahmen sollten nur von für die Interpretation von PET-Aufnahmen mit Florbetapir (^{18}F) geschulten Auswertern interpretiert werden. Eine negative Aufnahme zeigt keine oder eine geringe Dichte kortikaler β-Amyloid Plaques, eine positive Aufnahme zeigt eine mittlere bis hohe Dichte. Bei der Bestimmung der Dichte von β-Amyloid Plaques im Gehirn wurden Interpretationsfehler, einschließlich falsch negativer Befunde, beobachtet.

Die Auswertung der Bilder sollte überwiegend im transaxialen Schnitt erfolgen, mit der Möglichkeit, bei Bedarf sagittale und koronale Darstellungen hinzuzuziehen. Es wird empfohlen, bei der Auswertung alle transaxialen Gehirnschnitte zu berücksichtigen. Dabei ist eine Schwarz-Weiß-Skala zu verwenden, bei der die maximale Skalen-Intensität auf die maximale Intensität aller Gehirn-Pixel eingestellt wird.

Die Bewertung des Bildes als negativ oder positiv erfolgt anhand des visuellen Vergleichs der Aktivität in der kortikalen grauen Substanz mit der Aktivität in der angrenzenden weißen Substanz (siehe Abbildung 1).

Bei negativen Aufnahmen ist die Aktivität in der weißen Substanz größer als in der grauen Substanz, wodurch ein deutlicher Grau-Weiß-Kontrast entsteht. Positive Aufnahmen zeigen entweder:
a) Zwei oder mehrere Gehirnareale (jedes größer als ein einzelner kortikaler Gyrus), in denen der Grau-Weiß-Kontrast vermindert ist oder fehlt. Dies ist das häufigste Bild einer positiven Aufnahme; oder
b) Einen oder mehrere Bereiche, mit intensiver Aktivität der grauen Substanz, die die Aktivität in der angrenzenden weißen Substanz eindeutig übersteigt.

Abbildung 1: Amyvid PET-Aufnahmen mit Beispielen für negative Aufnahmen (die beiden oberen Reihen) und positive Aufnahmen (die beiden unteren Reihen). Von links nach rechts werden sagittale, koronale und transversale PET Bildschnitte gezeigt. Das Bild ganz rechts zeigt einen vergrößerten Ausschnitt des im Kasten gezeigten Gehirn-Areals. Die beiden oberen Pfeile zeigen auf einen normal erhaltenen Grau-Weiß-Kontrast, bei dem die kortikale Aktivität geringer ist als die in der angrenzenden weißen Substanz. Die beiden unteren Pfeile zeigen auf Bereiche mit vermindertem Grau-Weiß-Kontrast bei gesteigerter kortikaler Aktivität, die mit der Aktivität in der angrenzenden weißen Substanz vergleichbar ist.



Zusätzliche Verwendung quantitativer Informationen für die Bildinterpretation:
Die zusätzliche Nutzung quantitativer Informationen aus der Amyloid PET zur Unterstützung der visuellen Bildinterpretation sollte nur durch Diagnostiker erfolgen, die in der Anwendung dieser Vorgehensweise geschult wurden, inklusive der Auswahl der geeigneten unterstützenden Software. Die Einbeziehung der mittels CE-zertifizierter Software erhobenen quantitativen Informationen zusätzlich zur visuellen Interpretation kann die Genauigkeit der Befundung verbessern. Die Aufnahme sollte zunächst visuell interpretiert werden, anschließend die Quantifizierung nach den Herstelleranweisungen durchgeführt (inklusive der Qualitätsüberprüfung des Quantifizierungsprozesses), und dann sollte die Quantifizierung des Scans mit den typischen Grenzwerten für negative und positive Scans verglichen werden. Falls die Ergebnisse der Quantifizierung inkonsistent mit denen der initialen visuellen Interpretation sind:

1. Die räumliche Normalisierung sollte erneut überprüft und der Scan an das Template angepasst werden, um die Genauigkeit der Eingrenzung der interessierenden Bereiche (*Regions of interest* / ROIs) zu bestätigen. Nach Liquor oder Knochen innerhalb der ROIs sollte gesucht, sowie mögliche Auswirkungen von Atrophie oder Erweiterung der Ventrikel auf die Quantifizierung überprüft werden.
2. Die Grundlage für eine initial positive oder negative visuelle Bewertung sollte überprüft werden:
    a. Wurde die Aufnahme initial visuell als Amyloid-positiv und nach Quantifizierung negativ bewertet sollte erwogen werden, ob die visuell positive Interpretation möglicherweise auf einer Tracer-Retention in Regionen außerhalb derjenigen ROIs basiert, die zur mittleren kortikalen *standardised uptake value ratio* (SUVR) beitragen.
    b. Wurde die Aufnahme initial visuell als Amyloid-negativ und nach Quantifizierung als positiv bewertet, sollten diejenigen Bereiche geprüft werden, die den ROIs mit erhöhtem SUVR entsprechen, um festzustellen, ob es einen Verlust an grau/weiß-Kontrast in diesen Bereichen gibt.
3. Die Kleinhirnregion sollte überprüft werden, um die Anpassung der ROI und den grau/weiß Kontrast zu bestätigen, der einen Standard für den visuellen Vergleich zum Kortex darstellt. Mögliche Strukturanomalien, die die Quantifizierung der Kleinhirnregionen beeinflussen könnten, sollten dabei beachtet werden.
4. Eine finale Interpretation des Scans sollte basierend auf der finalen visuellen Bewertung nach Durchführung der oben genannten Lösungs-Schritte 1 bis 3 erfolgen.

Nach der Durchführung

Enger Kontakt mit Kindern und schwangeren Frauen sollte in den ersten 24 Stunden nach der Injektion vermieden werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 37 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 1,85 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 790 mg Alkohol (Ethanol) in jeder 10 ml Dosis, was 11,3 mg/kg entspricht (bei Verabreichung an einen Erwachsenen mit 70 kg). Die Menge in 10 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 20 ml Bier oder 8 ml Wein.
Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *in vivo* Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Andere Arzneimittel, die häufig bei Patienten mit AD eingesetzt werden, zeigten keine Interferenz mit der Bindung von Florbetapir (^{18}F) an β-Amyloid Plaques bei *in vitro* durchgeführten Bindungsstudien.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls es vorgesehen ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, ist es wichtig festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Bei Ausbleiben der Menstruation sollte von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, solange nichts Anderes bewiesen ist. Wenn die Möglichkeit einer Schwangerschaft unklar ist (bei Ausbleiben der Monatsblutung, sehr unregelmäßiger Periode etc.), sollten der Patientin alternative Untersuchungsmethoden angeboten werden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden (sofern es solche gibt).

Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Fötus. In der Schwangerschaft sollten daher nur essentielle Untersuchungen durchgeführt werden, wenn der wahrscheinliche Nutzen das Risiko für Mutter und Fötus weit übersteigt.
Es wurden keine Studien bei Schwangeren durchgeführt. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität von Florbetapir (^{18}F) vor (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Florbetapir (^{18}F) in die Muttermilch übergeht. Vor der Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels an eine stillende Mutter sollte geprüft werden, ob eine Verschiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode möglich ist, und ob im Hinblick auf die Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das am besten geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde. Wenn die Anwendung unerlässlich ist, muss das Stillen 24 Stunden lang unterbrochen und die abgegebene Milch verworfen werden.

In den ersten 24 Stunden nach der Injektion muss der enge Kontakt zu Kindern eingeschränkt werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Amyvid hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Amyvid basiert auf der Anwendung bei 26 979 Teilnehmern in klinischen Studien.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden, sind unten nach Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit [b]
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie	
Gefäßerkrankungen		Flush	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle [a]	Ausschlag an der Infusionsstelle	

[a] Reaktion an der Injektionsstelle, wie blauer Fleck an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Extravasation an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Reizung an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, blauer Fleck an der Infusionsstelle, Extravasat an der Infusionsstelle, Reaktion an der Infusionsstelle, Hämatom an der Infusionsstelle und Schmerzen an der Infusionsstelle.

[b] Nebenwirkung nach Markteinführung. Häufigkeitsbewertung aufgrund von Expositionen nach Markteinführung. Symptome können Ausschlag, Erythem, Pruritus, geschwollenes Gesicht, Zungenödem und Verengung der Atemwege beinhalten.

Ionisierende Strahlen können Krebserkrankungen und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Dosis nach Verabreichung der empfohlenen Aktivität von 370 MBq Florbetapir (^{18}F) 7 mSv beträgt, sind diese Effekte mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: https://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Aufgrund der geringen pro Dosis eingesetzten Substanzmenge sind bei Überdosierung keine pharmakologischen Wirkungen von Florbetapir (^{18}F) zu erwarten. Bei radioaktiver Überdosierung sollte die vom Patienten absorbierte Dosis durch Steigerung der Ausscheidung des Radionuklids reduziert werden, wenn möglich durch häufige Entleerung der Blase und des Darms. Es kann hilfreich sein, die verabreichte effektive Dosis abzuschätzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, zentrales Nervensystem, ATC-Code: V09AX05

Wirkmechanismus

Florbetapir (^{18}F) bindet an neuritische β-Amyloid Plaques. Bindungsstudien unter Verwendung herkömmlicher neuropathologischer Färbungsverfahren bei Gehirnen von Verstorbenen mit AD zeigten *in vitro* eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,0001$) zwischen der Bindung von Florbetapir (^{18}F) und der Ablagerung von β-Amyloid-Aggregaten. Bei Patienten am Lebensende wurde die Korrelation der *in vivo* Anreicherung von Florbetapir (^{18}F) in der grauen Substanz mit der postmortalen β-Amyloid-Gesamtmenge bestimmt. Die Messung der β-Amyloid-Gesamtmenge erfolgte mit dem 4G8-Anti-Amyloid Antikörper, der β-Amyloid sowohl in neuritischen, als auch diffusen Plaques markiert. Eine mögliche *in vivo* Bindung von Florbetapir (^{18}F) an andere β-Amyloid Strukturen oder andere Hirnstrukturen oder Rezeptoren ist derzeit nicht erforscht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei den niedrigen in Amyvid enthaltenen chemischen Konzentrationen hat Florbetapir (^{18}F) keine messbare pharmakologische Aktivität.

In den abgeschlossenen klinischen Studien wurde die Aufnahme von Florbetapir (^{18}F) in 6 zuvor festgelegten kortikalen Hirnbereichen (Precuneus, frontaler Kortex, anteriores und posteriores Cingulum, parietaler und temporaler Kortex) unter Verwendung von Standard Uptake Values (SUV) quantitativ bestimmt. Die durchschnittlichen SUV-Quotienten (Kortex im Verhältnis zum Cerebellum) waren bei Patienten mit AD höher als bei gesunden Probanden. Die durchschnittlichen kortikalen zu cerebellaren SUV-Quotienten bei Patienten mit AD zeigten kontinuierliche substanzielle Anstiege vom Zeitpunkt 0 bis 30 Minuten nach der Injektion, bei nur geringen darauf folgenden Veränderungen bis 90 Minuten nach der Injektion. Bei Patienten, die häufig bei AD eingesetzte Arzneimittel einnahmen, zeigten sich bei den SUV-Quotienten keine Unterschiede im Vergleich zu denen, die keine solche Arzneimittel einnahmen.

Klinische Wirksamkeit

Zur Bestimmung der diagnostischen Wirksamkeit von Amyvid wurde eine Zulassungsstudie mit 59 Patienten am Lebensende durchgeführt, wobei die Dichte kortikaler neuritischer Plaques (keine oder geringe Dichte vs. mittlere oder hohe Dichte) ermittelt wurde. Die Ergebnisse der PET-Untersuchung wurden mit der maximalen Dichte neuritischer Plaques in Schnitten des frontalen, temporalen oder parietalen Kortex nach Autopsie des Patienten innerhalb von 24 Monaten nach der PET-Aufnahme verglichen. Der kognitive Status der Patienten konnte nicht verlässlich bestimmt werden. Eine verblindete Auswertung der PET-Aufnahmen durch fünf Nuklearmediziner bei allen 59 Patienten ergab sich mehrheitlich eine Sensitivität von 92 % (95 % CI: 78 - 98 %) und eine Spezifität von 100 % (95 % CI: 80 - 100 %). In einer Studie mit 47 jünger als 40 Jahre alten gesunden Probanden, von denen angenommen wurde, dass Sie keine β-Amyloid Plaques hatten, waren alle Amyvid PET-Aufnahmen negativ.

Die Sensitivität und Spezifität der Bestimmung der Dichte kortikaler neuritischer Plaques mit Amyvid wurde zusätzlich in zwei weiteren Studien untersucht, bei denen unterschiedliche Gruppen von Auswertern die Bilder einiger Patienten aus der Zulassungsstudie beurteilten, von denen eine Autopsie vorlag. Die Ergebnisse entsprachen denen aus der Zulassungsstudie. Die Übereinstimmung zwischen den Auswertern, beurteilt mit Hilfe der Fleiss' Kappa-Werte, reichte von 0,75 bis 0,85.

In einer Longitudinal-Studie wurde bei 142 Patienten (klinisch diagnostiziert als leichte kognitive Beeinträchtigung [MCI], AD oder kognitiv normal) zu Beginn eine Florbetapir (^{18}F) PET-Aufnahme durchgeführt. Die Patienten wurden dann 3 Jahre beobachtet, um den Zusammenhang zwischen der Amyvid-Bildgebung und der Veränderung des diagnostischen Status auszuwerten.

Die Werte für die diagnostische Wirksamkeit von Florbetapir (^{18}F) PET-Untersuchungen sind im Folgenden tabellarisch dargestellt:

	Übereinstimmung mit der Diagnose MCI bei Studienbeginn	*Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose AD bei Studienbeginn*
	N = 51	N = 31
Sensitivität	19/51 = 37,3 % (95 % CI: 24,1 - 51,9 %)	21/31 = 67,7 % (95 % CI: 51,3 - 84,2 %)
Spezifität	*Berechnet aus Fällen ohne MCI-Diagnose (kognitiv normal & klinische AD)* 69/100 = 69,0 % (95 % CI: 59,9 - 78,1 %)	*Berechnet aus Fällen ohne AD-Diagnose (kognitiv normal & MCI)* 91/120 = 75,8 % (95 % CI: 68,2 - 83,5 %)
Positive *likelihood ratio*	1,20 (95 % CI: 0,76 - 1,91)	2,80 (95 % CI: 1,88 - 4,18)

Von denjenigen Patienten, die zu Studienbeginn eine klinische MCI Diagnose hatten, wurde bei 9 (19 %) 36 Monate später eine klinische AD Diagnose gestellt. Von den 17 MCI-Patienten mit positiver PET-Aufnahme wurden 36 Monate später 6 (35 %) mit wahrscheinlicher klinischer AD diagnostiziert, im Vergleich zu 3 (10 %) von 30 MCI-Patienten mit einer negativen Aufnahme. Die Sensitivität der Amyvid-Aufnahme zum Aufzeigen der Progression von MCI zu AD bei 9 Patienten lag bei 66,7 % (95 % CI: 35 - 88 %), die Spezifität bei 38 Patienten, die keine AD entwickelt haben, betrug 71,0 % (95 % CI: 55 - 83 %) und die *positive likelihood ratio* war 2,31 (95 % CI: 1,2 - 4,5). Das Studiendesign erlaubt keine Abschätzung des Risikos für die Progression von MCI zu einer klinischen AD Diagnose.

Zusätzliche Anwendung der quantitativen Informationen für die Bildinterpretation:
Die Durchführbarkeit und Zuverlässigkeit der Verwendung von CE-zertifizierter Quantifizierungs-Software als Ergänzung zur klini-

schen qualitativen Interpretation wurde in zwei Studien mit drei verschiedenen, kommerziell erhältlichen Quantifizierungs-Softwarepaketen untersucht. Teilnehmende Befunder evaluierten einen Satz von 96 PET-Scans, darunter 46 Scans mit bekanntem Autopsiebefund als Referenz, mittels der visuellen qualitativen Untersuchung, um eine Baseline festzulegen. Anschließend wurde derselbe Satz von Scans mit oder ohne Hilfe der Quantifizierungs-Software neu bewertet. Bei allen Befundern, die Zugang zu den quantitativen Informationen hatten, verbesserte sich die durchschnittliche Treffgenauigkeit bei den Scans mit bekanntem Autopsiebefund von 90,1 % bei *baseline* auf 93,1 % (p-Wert < 0,0001) ohne erkennbarer Abnahme der Sensitivität oder Spezifität.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Amyvid eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt, da es bei Kindern und Jugendlichen keine Anwendung findet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Florbetapir (^{18}F) wird nach der Injektion innerhalb von einigen Minuten im Körper verteilt und dann rasch metabolisiert.

Aufnahme in die Organe

Die maximale Aufnahme von Florbetapir (^{18}F) als Tracer in das Gehirn erfolgt innerhalb von einigen Minuten nach der Injektion, gefolgt von einer raschen Gehirn-Clearance innerhalb der ersten 30 Minuten nach Injektion. Die Organe mit der größten Exposition sind die Ausscheidungsorgane, hauptsächlich die Gallenblase, die Leber und der Darm.

Gesunde Probanden zeigten eine relativ niedrige Florbetapir (^{18}F)-Anreicherung im Kortex und Cerebellum. Untersuchungen verschiedener Hirnbereiche zeigten eine leicht erhöhte Tracer- Anreicherung in Nucleus caudatus, Putamen und Hippocampus. Die höchsten Anreicherungs-Werte zeigen sich in Hirnarealen, die hauptsächlich aus weißer Substanz bestehen (Pons und Centrum semiovale). Patienten mit AD zeigten eine signifikant erhöhte Aufnahme in Kortexregionen und ins Putamen im Vergleich zu gesunden Probanden. Bei AD-Patienten erfolgt, wie bei gesunden Probanden, eine geringe Tracer-Akkumulation im Cerebellum und Hippocampus und eine hohe Tracer-Akkumulation in Pons und Centrum semiovale.

Der biophysikalische Grund für die höhere Anreicherung von Florbetapir (^{18}F) in der weißen Substanz im Gehirn lebender Menschen ist nicht vollständig bekannt. Es wird vermutet, dass die langsamere Clearance des radioaktiven Arzneimittels zur höheren Anreicherung in der weißen Substanz beiträgt, da die Durchblutung in der weißen Substanz weniger als halb so groß ist, als im Kortex. In manchen Fällen wurde auch eine Anreicherung in extrazerebralen Strukturen nachgewiesen, wie z. B. Kopfhaut, Speicheldrüsen, Muskeln und Schädelknochen. Der Grund hierfür ist nicht bekannt, könnte aber auf eine Anreicherung von Florbetapir (^{18}F) oder eines seiner radioaktiven Metabolite oder auf Radioaktivität im Blut zurückzuführen sein.

Elimination

Die Elimination erfolgt überwiegend über die Leber mit Exkretion in Gallenblase und Darm. Eine geringe Anreicherung und Exkretion kann auch in der Harnblase beobachtet werden. Die Radioaktivität im Urin besteht aus polaren Metaboliten von Florbetapir (^{18}F).

Halbwertszeit

Florbetapir (^{18}F) wird nach der intravenösen Injektion sehr rasch aus dem Blutkreislauf eliminiert. Weniger als 5 % der injizierten ^{18}F Radioaktivität verbleiben 20 Minuten nach der Anwendung noch im Blut, 45 Minuten nach der Injektion sind es weniger als 2 %. Bei dem ^{18}F, das während des zeitlichen Aufnahmefensters von 30 bis 90 Minuten im Blutkreislauf verbleibt, handelt es sich hauptsächlich um polare ^{18}F-Formen. Die radioaktive Halbwertszeit von ^{18}F beträgt 110 Minuten.

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tiertoxikologie und Sicherheitspharmakologie

Nicht-klinische Daten auf Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie sowie zur Toxizität nach Einzel- und Mehrfachgabe, in denen Florbetapir [die nicht-radioaktive Form von Florbetapir (^{18}F)] angewendet wurde, deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin. In einer Akut-Studie zur Dosierung wurde bei Ratten der NOAEL (*No Observable Adverse Effect level*) auf mindestens das 100-fache der maximalen menschlichen Dosis bestimmt. Die potentielle Toxizität über 28 Tage bei wiederholter intravenöser Injektion von Florbetapir wurde bei Ratten und Hunden untersucht, der gefundene NOAEL betrug mindestens das 25-fache der maximalen menschlichen Dosis.

In einem *in vitro* durchgeführten Bakterientest zur Rückmutation (Ames-Test) wurde bei 2 von 5 Bakterienstämmen, die Florbetapir ausgesetzt waren, ein Anstieg der Anzahl revertanter Kolonien festgestellt. In einer *in vitro* durchgeführten Chromosomen-Aberrations-Studie an gezüchteten menschlichen peripheren Lymphozyten-Zellen führte Florbetapir bei 3-stündiger Exposition mit oder ohne Aktivierung nicht zu einem Anstieg des Anteils der Zellen mit strukturellen Aberrationen, jedoch führte eine Exposition über 22 Stunden zu einem Anstieg struktureller Aberrationen bei allen getesteten Konzentrationen. Die potentielle Genotoxizität von Florbetapir wurde *in vivo* bei Ratten in einer Mikronukleus-Studie untersucht. Beim höchsten erreichbaren Dosis-Level von 372 µg/kg/Tag, bei zweimal täglicher Gabe über drei Tage hinweg, zeigte sich unter Florbetapir kein Anstieg in der Anzahl

kleinkerniger polychromatischer Erythrozyten. Diese Dosis, die etwa dem 500-fachen der maximalen menschlichen Dosis entspricht, zeigte keine Hinweise auf Mutagenität.

Tierexperimentelle Studien zur Untersuchung der möglichen langfristigen Effekte von Florbetapir (^{18}F) auf Karzinogenität, Fertilität oder Reproduktion wurden nicht durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Tiertoxizität und Sicherheitspharmakologie mit Florbetapir (^{18}F) durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol
Natriumascorbat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Amyvid® 800 MBq/ml Injektionslösung

7,5 Stunden ab dem Kalibrierzeitpunkt

Amyvid® 1 900 MBq/ml Injektionslösung

10 Stunden ab dem Kalibrierzeitpunkt

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Radioaktive Arzneimittel müssen in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen für radioaktive Substanzen gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Amyvid wird in 10 ml oder 15 ml Durchstechflaschen aus klarem Typ I Borosilikatglas, die mit einem FluroTec-beschichteten Gummistopfen aus Chlorobutyl und mit Aluminiumsiegel verschlossen sind, zur Verfügung gestellt.

Amyvid® 800 MBq/ml Injektionslösung

Eine Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 10 ml Fassungsvermögen enthält 1 bis 10 ml Lösung, entsprechend 800 bis 8 000 MBq zum Kalibrierzeitpunkt.
Eine Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 15 ml Fassungsvermögen enthält 1 bis 15 ml Lösung, entsprechend 800 bis 12 000 MBq zum Kalibrierzeitpunkt.

Amyvid® 1 900 MBq/ml Injektionslösung

Eine Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 10 ml Fassungsvermögen enthält 1 bis 10 ml Lösung, entsprechend 1 900 bis 19 000 MBq zum Kalibrierzeitpunkt.
Eine Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 15 ml Fassungsvermögen enthält 1 bis 15 ml Lösung, entsprechend 1 900 bis 28 500 MBq zum Kalibrierzeitpunkt.

Aufgrund von Unterschieden im Herstellungsprozess können Durchstechflaschen einiger Arzneimittelchargen mit durchstochenem Gummistopfen ausgeliefert werden.

Jede Durchstechflasche befindet sich in einem abgeschirmten Behältnis mit einer adäquaten Wandstärke, um die Strahlenbelastung nach außen zu minimieren.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeiner Warnhinweis

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur durch von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten kontrollierten nuklearmedizinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Der Empfang, die Lagerung, die Handhabung sowie der Transfer und die Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und der Aufsicht der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Angemessene aseptische Bedingungen müssen eingehalten werden.

Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn ihre Unversehrtheit nicht gewährleistet ist.

Die Verabreichung des Arzneimittels sollte so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination durch das Arzneimittel sowie einer Strahlenexposition des Anwenders auf ein Minimum reduziert werden. Geeignete Abschirmungsmaßnahmen sind zwingend erforderlich.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen (einschließlich schwangerem medizinischem Fachpersonal) aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung bzw. durch Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. DOSIMETRIE

Die geschätzte Strahlendosis, die von den Organen und Geweben eines durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg) nach Gabe von 370 MBq Florbetapir (^{18}F) unter Verwendung einer Standardmethode zur Bestimmung der Dosimetrie (ICRP 30) absorbiert wird, ist nachfolgend tabellarisch dargestellt. Für die Blasenentleerung wurden keine Annahmen getroffen.

	Absorbierte Dosis pro angewendeter Aktivität (µGy/MBq)
Organ/Gewebe	**Durchschnitt**
Nebennieren	13,6
Gehirn	10,0
Mammae	6,2
Gallenblasenwand	143,0
Untere Dickdarmwand	27,8
Dünndarm	65,5
Magenwand	11,7
Obere Dickdarmwand	74,4
Herzwand	12,7
Nieren	13,0
Leber	64,4
Lunge	8,5
Muskeln	8,6
Ovarien	17,6
Pankreas	14,4
Rotes Knochenmark	14,3
Osteogene Zellen	27,6
Haut	5,9
Milz	8,9
Hoden	6,8
Thymus	7,3

Organ/Gewebe	Absorbierte Dosis pro angewendeter Aktivität (µGy/MBq) Durchschnitt
Schilddrüse	6,8
Harnblasenwand	27,1
Uterus	15,6
Gesamtkörper	11,6
Effektive Dosis *[µSv/MBq]*[a]	**18,6**

[a] Angenommener Qualitätsfaktor (Q) von 1 für die Umrechnung der absorbierten Dosis in die effektive Dosis für ^{18}F.

Die effektive Dosis beträgt etwa 7 mSv nach Gabe einer Aktivität von 370 MBq bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg. Wenn im Rahmen der PET-Aufnahme gleichzeitig ein CT durchgeführt wird, erhöht sich die Strahlenbelastung in Abhängigkeit von den für die CT-Aufnahme gemachten Einstellungen. Bei einer verabreichten Aktivität von 370 MBq beträgt die absorbierte Dosis am Zielorgan Gehirn 3,7 mGy.

Für eine verabreichte Aktivität von 370 MBq beträgt die an kritischen Organen absorbierte Dosis 53 mGy an der Gallenblase, 27,5 mGy an der oberen Dickdarmwand, 10,3 mGy an der unteren Dickdarmwand, 24,2 mGy am Dünndarm und 23,8 mGy an der Leber.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Zubereitung

Die Packung muss vor der Anwendung überprüft und die Aktivität muss mit einem Aktivimeter bestimmt werden.

Der Inhalt sollte unter aseptischen Bedingungen entnommen werden. Die Durchstechflasche darf nicht vor der Desinfektion des Stopfens geöffnet werden, und die Lösung muss durch den Stopfen hindurch mittels steriler Einwegspritze mit einer geeigneten Schutzabschirmung und sterilen Einwegnadeln oder mit einem dafür freigegebenen automatischen Anwendungssystem entnommen werden. Es dürfen nur Polypropylen/HDPE-Spritzen verwendet werden. Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn ihre Unversehrtheit nicht gewährleistet ist.

Amyvid kann unter aseptischen Bedingungen mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke bis zu einem Verhältnis von maximal 1:5 verdünnt werden. Verdünntes Arzneimittel muss innerhalb von 4 Stunden nach der Verdünnung verwendet werden.

Qualitätskontrolle

Die Lösung muss vor der Anwendung visuell überprüft werden. Es dürfen nur farblose Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, verwendet werden.

13. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

14. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2 – 4
D-61352 Bad Homburg
Tel. +49-(0) 6172 273 2222