▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

VIZAMYL 400 MBq/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Injektionslösung enthält 400 MBq Flutemetamol (^{18}F) am Tag und zur Uhrzeit der Kalibrierung.
Die Aktivität pro Durchstechflasche kann zwischen 400 MBq und 4000 MBq oder zwischen 400 MBq und 6000 MBq am Tag und zur Uhrzeit der Kalibrierung liegen.
Fluor (^{18}F) zerfällt mit einer Halbwertzeit von etwa 110 Minuten zu stabilem Sauerstoff (^{18}O) unter Positronenemissionsstrahlung von 634 keV, gefolgt von Photonenannihilationsstrahlung von 511 keV.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jeder Milliliter Lösung enthält 55,2 mg Ethanol und 4,1 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.
VIZAMYL ist ein radiopharmazeutisches Arzneimittel für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Darstellung der Dichte neuritischer β-Amyloid-Plaques im Gehirn erwachsener Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung, die auf die Alzheimer-Krankheit (Alzheimer's Disease; AD) und auf andere Ursachen von kognitiver Beeinträchtigung untersucht werden. VIZAMYL sollte in Verbindung mit einer klinischen Untersuchung angewendet werden.
Ein negativer Scan zeigt wenige bis keine Plaques, was nicht mit einer Diagnose von AD konsistent ist. Zu Einschränkungen bei der Interpretation eines positiven Scans siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine PET-Aufnahme mit Flutemetamol (^{18}F) sollte durch einen Arzt angefordert werden, der in der klinischen Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen erfahren ist.
VIZAMYL-Bilder sollten nur von in der Interpretation von Flutemetamol (^{18}F) PET-Bildern geschulten Auswertern beurteilt werden. In Fällen, bei denen Unsicherheit hinsichtlich der Lokalisation von grauer Substanz und der Grenze von grauer zu weißer Substanz in der PET- Aufnahme besteht, wird empfohlen, kürzlich erfolgte Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanz (MR)-Aufnahmen des Patienten heranzuziehen, um fusionierte PET-CT oder PET- MR Bilder zu erhalten (siehe Abschnitt 4.4 Interpretation der VIZAMYL-Bilder).

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Aktivität für einen Erwachsenen beträgt 185 MBq Flutemetamol (^{18}F), intravenös angewendet (als Bolus innerhalb von etwa 40 Sekunden). Das Injektionsvolumen sollte nicht kleiner sein als 1 ml und 10 ml nicht überschreiten.

Besondere Patientengruppen

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

Ältere Patienten

Es wird keine altersabhängige Dosisanpassung empfohlen.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

VIZAMYL wurde nicht bei Patienten mit erheblicher Nieren- oder Leberfunktionsstörung untersucht. Die anzuwendende Aktivität ist sorgfältig abzuwägen, da es bei diesen Patienten möglicherweise zu einer erhöhten Strahlenbelastung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von VIZAMYL bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

VIZAMYL ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.
Die Aktivität von Flutemetamol (^{18}F) muss unmittelbar vor der Anwendung mit einem Aktivitätsmessgerät gemessen werden.
Die Injektion von VIZAMYL über einen kurzen intravenösen Katheter (ca. 12,5 cm oder weniger) minimiert die potenzielle Adsorption des Wirkstoffs am Katheter.
VIZAMYL ist zur Mehrfachentnahme bestimmt. Es darf nicht verdünnt werden.
Die Dosis wird durch intravenöse Bolusinjektion innerhalb von etwa 40 Sekunden gegeben. Bei Verwendung eines intravenösen Zugangs ist nach der Injektion mit 5 ml bis 15 ml steriler Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) nachzuspülen, um die vollständige Gabe der Dosis sicherzustellen. Die Injektion von Flutemetamol (^{18}F)

muss intravenös erfolgen, um eine Strahlenbelastung aufgrund lokaler Extravasation sowie Artefakte bei der Bildgebung zu vermeiden.

Bildakquisition

Die VIZAMYL-Aufnahmen sollten 90 Minuten nach Injektion beginnen und im 3-D-Modus eines PET-Scanners mit adäquater Datenkorrektur erfasst werden. Der Patient ist in Rückenlage so zu positionieren, dass sein Gehirn (einschließlich des Kleinhirns) in einem einzigen Sichtfeld liegt. Der auf einer Kopfstütze abgelegte Kopf des Patienten sollte so geneigt sein, dass die AC-PC-Ebene von vorderer Kommissur und hinterer Kommissur rechtwinklig zur Achse des PET-Scanners liegt. Zur Verminderung von Kopfbewegungen können ein Band oder flexible Kopfstützen verwendet werden.

Es wird eine iterative oder gefilterte Rückprojektions-Rekonstruktion mit einer Schichtdicke von 2 bis 4 mm und einer axialen Matrixgröße von 128 x 128 mit Pixelgrößen von etwa 2 mm empfohlen. Ein Glättungsfilter kann mit einer vollen Halbwertsbreite (Full Width Half Maximum; FWHM) von bis zu 5 mm im Nachhinein angewendet werden. Dabei sollte die Filter-FWHM so gewählt werden, dass das Signal-Rausch-Verhältnis optimiert und die Schärfe des rekonstruierten Bildes beibehalten wird. Die Aufnahmezeit beträgt normalerweise 20 Minuten.

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

Mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen

Beim Auftreten von hypersensitiven oder anaphylaktischen Reaktionen muss die Anwendung des Arzneimittels sofort abgebrochen und gegebenenfalls eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall Sofortmaßnahmen ergreifen zu können, müssen die notwendigen Arzneimittel und Ausrüstung, wie etwa ein Endotrachealtubus und ein Beatmungsgerät, griffbereit sein.

Individuelle Begründung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses

Bei jedem Patienten muss die Strahlenbelastung durch den zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt sein. Die zum Erreichen der erforderlichen diagnostischen Information angwendete Aktivität sollte in jedem Fall so niedrig wie möglich bemessen werden.

Nieren-/Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses erforderlich, da es zu einer erhöhten Strahlenbelastung kommen kann. Flutemetamol (^{18}F) wird primär über das hepatobiliäre System ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann es zu einer erhöhten Strahlenbelastung kommen. Siehe Abschnitt 4.2.

Kinder und Jugendliche

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

Interpretation der VIZAMYL-Bilder

VIZAMYL-Bilder sollten nur von in der Interpretation von PET-Bildern mit Flutemetamol (^{18}F) geschulten Auswertern beurteilt werden. Ein negativer Scan zeigt keine oder eine geringe Dichte kortikaler neuritischer β-Amyloid-Plaques. Ein positiver Scan zeigt eine mittlere bis hohe Dichte. Bei der Bestimmung der Dichte neuritischer β-Amyloid-Plaques im Gehirn wurden Interpretationsfehler, einschließlich falsch negativer und falsch positiver Befunde, beobachtet.

PET-Bilder sollten mithilfe einer Sokoloff-, Regenbogen- oder Spektrum-Farbskala ausgewertet werden. Der Auswerter sollte die Signalstärke in der kortikalen grauen Substanz mit der maximalen Signalstärke in der weißen Substanz vergleichen. Die Bilder sollten systematisch ausgewertet werden (siehe Abbildung 1). Beginnend auf Ebene des Pons (p) wird nach oben gescrollt über

- Die Frontallappen und anteriores Cingulum (f, ac, axiale Ansicht)
- Posteriores Cingulum und Precuneus (pc, sagittale Ansicht)
- Temporo-parietale Aspekte einschließlich Insula (in, axiale Ansicht und tp-in, koronare Ansicht)
- Laterale Temporallappen (lt, axiale Ansicht)
- Striatalregion (s, axiale Ansicht)

Die Interpretation der Bilder erfolgt visuell durch Vergleich der Aktivität in der kortikalen grauen Substanz mit der Aktivität der angrenzenden kortikalen weißen Substanz.

- Das Muster einer Region wird als negativ (normal) angesehen, wenn das Tracersignal in den kortikalen Regionen niedrig ist (d.h. deutlich niedrigere Signalintensität im Vergleich zur angrenzenden weißen Substanz und ähnliche Intensität wie in den Regionen des Kleinhirns, die viel graue Substanz aufweisen). Auf den Bildern ist das Signal in Regionen grauer Substanz nicht vollständig abwesend, da Tracerbindung in angrenzenden Regionen weißer Substanz aufgrund von PET-Partialvolumen-Auflösungseffekten die Regionen grauer Substanz beeinflusst.
- Eine Region wird als positiv (abnormal) angesehen, wenn das Tracersignal in den Kortikalregionen hoch erscheint (d. h. etwa gleiche oder höhere Signalintensität als die angrenzende weiße Substanz und höhere Signalintensität als die Regionen des Kleinhirns, die viel graue Substanz aufweisen).
- Wenn einer dieser Bereiche deutlich positiv (abnormal) ist, sollte das Bild als positiv (abnormal) klassifiziert werden. Anderenfalls sollte es als negativ (normal) klassifiziert werden.

Eine Atrophie kann in vielen Bereichen des Gehirns vorliegen und die Bildauswertung erschweren, da ein Verlust grauer Substanz zu einer reduzierten Traceranreicherung führt, wodurch es schwieriger wird, einen positiven Scan zu erkennen. Es wird dringend empfohlen, MRT- oder CT-Bilder, wenn verfügbar, als Hilfestellung bei der Interpretation des VIZAMYL-Bildes heranzuziehen, insbesondere wenn eine Atrophie vermutet wird.

Abbildung 1

VIZAMYL-PET-Fälle mit Beispielen eines negativen Flutemetamol (^{18}F) PET-Scans (links) und eines positiven Scans (rechts). Gezeigt werden die axiale Darstellung (erste Reihe), sagittale Darstellung (zweite Reihe) und koronare Darstellung (dritte Reihe).

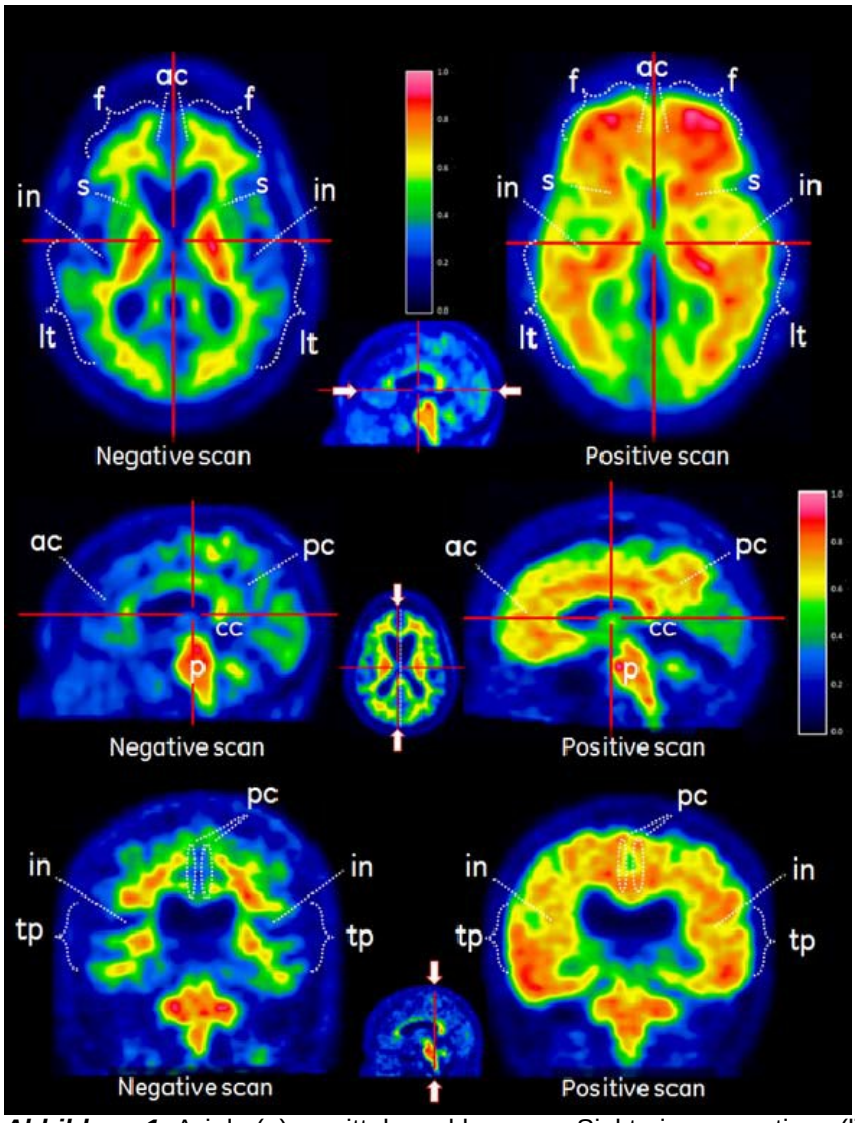

Abbildung 1. Axiale (a), sagittale und koronare Sicht eines negativen (links) und positiven (rechts) Flutemetamol (^{18}F) Scans).

Die negativen Scans zeigen ein sulkales/gyrales Muster der weißen Substanz. Die sulkalen und gyralen Muster sind in den positiven Scans rechts nicht erkennbar. Zu beachten ist, dass auf den positiven Scans die Intensität in den Bereichen der grauen Substanz höher ist (> 60% des Maximums) im Vergleich zu den negativen Scans, und dass die Intensität in einer scharfen konvexen Kante zum Rand strahlt. Die negativen Scans zeigen eine spitz zulaufende Intensität zu den Randbereichen des Gewebes hin. Zu beachten sind auch die medialen Bereiche, in denen höhere Intensitäten in der grauen Substanz auf den positiven Bildern rechts zu sehen sind.

Legende: Graue Substanz – **f** frontales und **ac** anteriores Cingulum, **pc** posteriores Cingulum und Precuneus, **lt** lateral temporal, **tp** temporo-parietal und **in** Insula, **s** Striatum. Weiße Substanz – **p** Pons und **cc** Corpus callosum.

Anwendungsbeschränkungen

Eine Diagnose der AD oder einer anderen kognitiven Störung kann nicht allein anhand eines positiven Scans erfolgen, da Ablagerungen neuritischer Plaques in der grauen Substanz sowohl bei asymptomatischen älteren Patienten als auch bei einigen neurodegenerativen Demenzen (Alzheimer- Krankheit, aber auch Lewy-Körperchen-Demenz und Parkinson-Demenz) auftreten können.

Für Anwendungsbeschränkungen bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) siehe Abschnitt 5.1.
Die Wirksamkeit von Flutemetamol (^{18}F) zur Vorhersage der Entwicklung einer AD oder zur Überwachung eines Ansprechens auf eine Therapie wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).
Manche Scans können aufgrund von Bildrauschen, Atrophie mit einem ausgedünnten kortikalen Band oder Bewegungsunschärfe schwierig zu interpretieren sein und möglicherweise zu Fehlern bei der Auswertung führen. Für Fälle, bei denen Unsicherheit hinsichtlich der Lokalisation der grauen Substanz und Abgrenzung von grauer zu weißer Substanz in der PET-Aufnahme besteht und ein koregistriertes aktuelles CT-oder MR-Bild vorhanden ist, sollte der Auswerter das fusionierte PET- CT- oder PET-MR-Bild heranziehen, um die Beziehung zwischen der PET-Anreicherung und der Anatomie der grauen Substanz abzuklären.

Nach der Untersuchung

Enger Kontakt mit Kleinkindern und schwangeren Frauen sollte während der ersten 24 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

Spezielle Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält (7 vol %) Ethanol (Alkohol), d. h. bis zu 552 mg (etwa 0,7 ml) pro Dosis. Diese Menge kann ein gesundheitliches Risiko für Patienten sein, die unter Alkoholismus leiden. Ist bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.
Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,8 mmol (oder 41 mg) Natrium pro Dosis. Es könnte notwendig sein, dies bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät zu berücksichtigen.
Für Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Gefahren für die Umwelt siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu pharmakodynamischen Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten durchgeführt, um festzustellen, inwieweit, sofern vorhanden, die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel die VIZAMYL-Bildergebnisse verändern könnte.
Es wurden keine in vivo-Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.
In vitro-Bindungsstudien zeigten keine Beeinflussung der Flutemetamol (^{18}F)-Bindung an β-Amyloid- Plaques bei Vorliegen anderer Arzneimittel, die üblicherweise von AD-Patienten eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn eine Anwendung von Radiopharmazeutika bei einer Frau im gebärfähigen Alter vorgesehen ist, ist es wichtig festzustellen, ob diese schwanger ist oder nicht. Sofern die Menstruation ausgeblieben ist, ist von einer Schwangerschaft auszugehen, bis das Gegenteil bewiesen ist. Wenn Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft bestehen (wenn eine Menstruation der Frau ausgeblieben ist, die Periode unregelmäßig ist, usw.), sollten der Patientin alternative Untersuchungsmethoden ohne ionisierende Strahlung (sofern verfügbar) angeboten werden.

Schwangerschaft

Es wurden keine Studien bei schwangeren Frauen durchgeführt. Es wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Flutemetamol (^{18}F) auf die Reproduktion zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.3).
Untersuchungen mit Radionukliden an Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Fötus. Nur essentielle Untersuchungen sollten deshalb während der Schwangerschaft durchgeführt werden, bei denen der wahrscheinliche Nutzen das Risiko für Mutter und Fötus bei Weitem überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Flutemetamol (^{18}F) beim Stillen in die Muttermilch übergeht. Vor der Anwendung von Radiopharmazeutika an eine stillende Mutter sollte abgewogen werden, ob eine Aufschiebung der Anwendung des Radionuklids möglich ist, bis die Mutter abgestillt hat, und welches Radiopharmazeutikum im Hinblick auf die Radioaktivitätsausscheidung über die Muttermilch am besten geeignet ist. Wenn die Anwendung für notwendig erachtet wird, muss das Stillen für 24 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Milch verworfen werden.
Enger Kontakt mit Säuglingen sollte während der ersten 24 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

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

VIZAMYL hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
VIZAMYL kann allerdings vorübergehendes Benommenheitsgefühl und Schwindelgefühl hervorrufen. Daher sollten Patienten nach der Anwendung von VIZAMYL kein Fahrzeug führen, komplexe Maschinen bedienen oder andere, möglicherweise gefährliche Tätigkeiten ausüben, bis diese Reaktionen komplett abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das gesamte Sicherheitsprofil von VIZAMYL basiert auf Daten aus der Anwendung an 761 Studienteilnehmern.
Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.
Die folgenden Nebenwirkungen sind nachstehend in Tabelle 1 aufgeführt:
Tabelle 1 Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklassen	***Häufig***	***Gelegentlich***
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktoide Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen		Angstgefühl
Erkrankungen des Nervensystems		Benommenheit Kopfschmerz Hypästhesie Hypotonie Geschmacksstörung Tremor
Augenerkrankungen		Schwellung des Auges
Ohr- und Labyrintherkrankungen		Vertigo
Herzerkrankungen		Herzklopfen
Gefäßerkrankungen	Erröten	Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Medastinums		Dyspnoe Hyperventilation Rachenirritation
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Dyspepsie Abdominale Beschwerden Beschwerden im Mundraum Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Faziale Hypästhesie Juckreiz Hautausschlag Spannungsgefühl der Haut Gesichtsschwellung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen Muskelverspannungen Muskuloskeletale Schmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden in der Brust	Hitzegefühl Asthenie Müdigkeit Krankheitsgefühl Kältegefühl Schmerzen an der Injektionsstelle Ödem Fieber
Untersuchungen	Erhöhter Blutdruck	Erniedrigter Blutzuckerspiegel Erhöhte Blutlaktat- Dehydrogenase Erhöhter Neutrophilenwert Erhöhte Atemfrequenz

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wird mit der Entwicklung von Krebserkrankungen und einem Potenzial für die Entwicklung von Erbgutveränderungen in Verbindung gebracht. Die effektive Dosis bei Anwendung der maximal empfohlenen Aktivität von 185 MBq Flutemetamol (^{18}F) liegt bei etwa 5,9 mSv. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser unerwünschten Ereignisse wird als gering eingeschätzt.
Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen können als Symptome und Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion

auf VIZAMYL oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) auftreten: Schwellung des Auges/Gesichts, Blässe, Dyspnoe, Rachenirritation, Erbrechen, Hautausschlag, Juckreiz, Spannungsgefühl der Haut, Engegefühl der Brust (siehe Abschnitt 4.4).

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, zentrales Nervensystem, ATC-Code: V09AX04

Wirkmechanismus

Flutemetamol (^{18}F) bindet an neuritische β-Amyloid-Plaques im Gehirn.

In vitro bindet Flutemetamol (^{18}F) an neuritische β-Amyloid-Plaques im Gehirn, bei vernachlässigbarer Bindung an neurofibrilläre Bündel. Daten weisen darauf hin, dass Flutemetamol (^{18}F) klassische (kernhaltige) und diffuse β-Amyloid-Ablagerungen und neuritische Plaques kennzeichnen kann. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Flutemetamol (^{18}F) an lösliche Formen von Abeta bindet.

Bei In-vivo-Studien mit Patienten in der Lebensendphase wurde die quantitative Korrelation zwischen der Flutemetamol (^{18}F)-Aufnahme in der kortikalen grauen Substanz und der gesamten β-Amyloid- Anreicherung in Autopsieprobenmittels Verwendung des 4G8 Anti-Amyloid Antikörpers, der sowohl in neuritischen als auch in diffusen Plaques gefundenes ß-Amyloid sichtbar macht, ermittelt. In vivo kann Flutemetamol (^{18}F) diffuse ß-Amyloid-Plaques nachweisen, wenn sie häufig auftreten. Die in- vivo Bindung von Flutemetamol (^{18}F) an andere ß-Amyloid-Strukturen oder andere Gehirnstrukturen oder -rezeptoren ist unbekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei den geringen Konzentrationen, wie sie in VIZAMYL vorliegen, zeigt Flutemetamol (^{18}F) keine nachweisbare pharmakodynamische Aktivität.

Die Aufnahme und Verteilung von Flutemetamol (^{18}F) im Gehirn wurde nicht in einer spezifischen Studie zur Auswertung der Pharmakodynamik evaluiert. In zwei vergleichbaren Studien zur Biodistribution und einer klinischen Phase-II-Studie zeigten sich in PET-Bildern in den meisten untersuchten Hirnbereichen Unterschiede zwischen Patienten mit wahrscheinlicher AD und gesunden Probanden hinsichtlich der mittleren quantitativen Aufnahmewerte.

Klinische Wirksamkeit

Eine Pivot-Studie mit 68 Patienten in der Lebensendphase zielte darauf ab, die diagnostische Wirksamkeit von Flutemetamol (^{18}F) zum Nachweis der Dichte neuritischer Plaques in der Hirnrinde zu bewerten. Die PET-Ergebnisse wurden mit der Dichte neuritischer Plaques verglichen, die in Sektionen von 8 zuvor definierten Hirnregionen bei der Autopsie der Patienten gemessen wurden. Die histopathologischen Regionen schlossen die CERAD Regionen ein, waren jedoch nicht auf diese beschränkt. Der kognitive Status der Patienten wurde nicht erfasst. Für die 68 Patienten ergab die auf Patientenlevel verblindete visuelle PET-Auswertung durch 5 verblindete Auswerter eine mehrheitliche Auswertungs-Sensitivität von 86% (95% KI: 72%; 95%) und eine Spezifität von 92% (95% KI: 74%; 99%).

Die Sensitivität und Spezifität von Flutemetamol (^{18}F) zur Abschätzung der ß-Amyloid-Ablagerung wurden darüber hinaus in einer zusätzlichen Studie untersucht, in der 5 andere, elektronisch geschulte, verblindete Auswerter die Bilder der gleichen 68 Patienten der Pivot-Studie, die die Patienten bis zur Autopsie nachverfolgte, interpretierten. Es wurde die Histopathologie der Pivot-Studie verwendet.

Dabei ergab die mehrheitliche Auswertungeine Sensitivität von 93% (95% KI: 81%; 99%) und eine Spezifität von 84% (95% KI: 64%; 96%).

In einer Studie mit wiederholter Bildauswertung, die die Patientenpopulation der Pivot-Studie durch den Einschluß von 38 weiteren autopsierten Patienten erweiterte (insgesamt 106 Patienten), lagen Sensitivität und Spezifität für den Nachweis einer mittleren-hohen Dichte neuritischer β-Amyloid- Plaques in der primären Auswertung bei 91% (95 % KI: 82%; 96%) und 90% (95% KI: 74%; 98%), basierend auf der mehrheitlicher Auswertung (d.h. die Bildinterpretation wurde von mindestens 3 von 5 Auswertern nach elektronischer Schulung erreicht).

In einer sekundären Auswertung, die als Goldstandard die Region mit der maximalen neuritischen Plaque-Beteiligung von den 3 ursprünglich von CERAD empfohlenen neokortikalen Regionen heranzog, lagen die Sensitivität und die Spezifität bei 92% (95% KI: 83%; 97%) und 88% (95% KI: 71.0%; 97%).

In einer Longitudinalstudie wurden 232 Patienten mit der klinischen Diagnose einer amnestisch leichten kog-

nitiven Beeinträchtigung (amnestische MCI, aMCI) einer PET-Bildgebung mit Flutemetamol (^{18}F) unterzogen und 36 Monate nachverfolgt, um das Verhältnis zwischen Flutemetamol (^{18}F)-Bildgebung und Änderungen im diagnostischen Status zu beurteilen. 98 (42%) der 232 Patienten hatten abnormale (positive) Flutemetamol (^{18}F) Scans. Von den 232 eingeschlossenen Patienten hatten 224 mindestens eine zusätzliche Beurteilung nach der Bildgebung durch das unabhängige Gremium und wurden in die Auswertung eingeschlossen. Bei der Nachuntersuchung nach 36 Monaten waren 81 (35%) in eine klinische AD konvertiert.Von den 97 aMCI Patienten mit einem positiven PET-Scan und mindestens einer Beurteilung durch das Gremium wurden nach 36 Monaten 52 (54%) als in eine klinische AD konvertiert klassifiziert. Im Vergleich hierzu waren es nur 29 (23%) von 127 Patienten mit negativem Scan und mindestens einer Auswertung durch das Gremium. Nach 36 Monaten lag die Sensitivität von Flutemetamol (^{18}F) für die Vorhersage einer Konversion von aMCI in eine AD für 81 Konvertierer bei 64% (95% KI: 54%;75%), die Spezifität für 143 Nicht-Konvertierer bei 69% (95% KI: 60%; 76%). Basierend auf der mehrheitlichen Auswertung lagen die positive und die negative Likelihood-Ratio (Wahrscheinlichkeitsquotient) bei 2,04 bzw. 0,52. Das Design dieser Studie erlaubt keine Risikoabschätzung des Fortschreitens von MCI zur klinischen AD.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Flutemetamol (^{18}F) in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt, da die Erkrankung oder der Zustand für den das spezifische Arzneimittel bestimmt ist, nur bei Erwachsenen auftritt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Flutemetamol (^{18}F) wird innerhalb weniger Minuten nach der Injektion im Körper verteilt. Nach 20 Minuten verbleiben etwa 20% des Wirkstoffs Flutemetamol (^{18}F) im Kreislauf. Dieser Wert fällt nach 180 Minuten auf 10% ab**.**

Aufnahme in die Organe

Die maximale Aufnahme von Flutemetamol (^{18}F) in das Gehirn von etwa 7% der injizierten Dosis erfolgt innerhalb von zwei Minuten nach Anwendung. Es folgt in den ersten 90 Minuten (der empfohlene Zeitpunkt für den Aufnahmebeginn) eine rasche Clearance aus dem Gehirn, gefolgt von einer mehr stufenweisen Clearance. Die fünf Organe/Gewebe mit den höchsten kumulierten Aktivitäten waren die Dünndarmwand, die Leber, die Harnblasen-, Dickdarm- und die Gallenblasenwand.

Gesunde Kontrollgruppen zeigen eine geringe Retention von Flutemetamol (^{18}F) im zerebralen Kortex. Die höchste Aufnahme ist im Pons und anderen Regionen weißer Substanz zu beobachten. Bei Patienten mit AD ist die Aufnahme in den Kortikal- und Striatalregionen signifikant höher als in den Kortikalregionen der Kontrollgruppe. Sowohl bei Patienten mit AD als auch bei Kontrollgruppen besteht eine hohe Retention im Pons und anderen Bereichen weißer Substanz.

Die biophysikalischen Grundlagen der Retention von Flutemetamol (^{18}F) in weißer Substanz im lebenden menschlichen Gehirn wurden nicht definitiv geklärt. Es besteht die Hypothese, dass die Löslichkeit des Radiopharmazeutikums im Fettanteil des Gehirngewebes mit zur Retention in weißer Substanz beitragen könnte.

Elimination und Halbwertzeit

Flutemetamol (^{18}F) wird schnell aus dem Kreislauf ausgeschieden (über Darm- und Harntrakt).

20 Minuten nach Injektion lagen 75%, nach 180 Minuten 90% der Radioaktivität im Plasma in Form polarer Metaboliten vor. Die Elimination von Flutemetamol (^{18}F) erfolgt zu ca. 37% renal und zu 52% hepatobiliär. Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit liegt bei 4,5 Stunden, während die radioaktive Halbwertszeit von Flutemetamol (^{18}F) 110 Minuten beträgt.

Nieren-/Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionstörung wurde nicht beschrieben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Anwendung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Flutemetamol (^{18}F) war bei in vitro-Genotoxizitätstests mit Bakterien und Säugetierzellen positiv, jedoch in drei verschiedenen in vivo-Studien mit ausreichend hohen Dosierungen negativ. Ein klinisch relevantes mutagenes Potenzial gilt daher als sehr unwahrscheinlich.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität und Reproduktionstoxizität mit Flutemetamol (^{18}F) durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Ethanol
Polysorbat 80
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
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
8 Stunden ab dem Tag und der Uhrzeit der Kalibrierung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Die Lagerung von Radiopharmazeutika muss gemäß den nationalen Vorschriften für radioaktive Materialien erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
VIZAMYL wird in 10-ml- und 15-ml-Durchstechflaschen aus Glas Typ I mit Halobutylkautschuk- Stopfen und Aluminiumbördelkappe geliefert.

Packungsgröße
Eine Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 10-ml Fassungsvermögen enthält 1 bis 10 ml Lösung, was 400 bis 4000 MBq am Tag und zur Uhrzeit der Kalibrierung entspricht.
Eine Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 15-ml Fassungsvermögen enthält 1 bis 15 ml Lösung, was 400 bis 6000 MBq am Tag und zur Uhrzeit der Kalibrierung entspricht.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Als Ergebnis des Fertigungsprozesses werden einige Durchstechflaschen mit punktiertem Kautschukstopfen geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen nicht geöffnet werden bevor der Stopfen desinfiziert wurde. Die Lösung wird dann entweder mit einer Einzeldosisspritze mit geeignetem Schutzschild und steriler Einwegnadel oder unter Verwendung eines zugelassenen automatischen Verabreichungssystems über den Stopfen entnommen. Wenn die Unversehrtheit der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Allgemeiner Warnhinweis
Radiopharmazeutika dürfen nur durch von dazu berechtigten Personen in speziell dafür vorgesehenen klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Der Empfang, die Lagerung, Anwendung, Transfer und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und der Aufsicht der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen.
Radiopharmazeutika dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden.
VIZAMYL ist ein radioaktives Arzneimittel, das Positronen abgibt, die durch Annihilation mit Elektronen Gammastrahlen produzieren. Bei der Handhabung müssen Sicherheitsmaßnahmen getroffen werden, um die Strahlenbelastung des klinischen Personals und der Patienten zu minimieren. VIZAMYL ist nur unter der Kontrolle von Ärzten zu verwenden, die aufgrund ihrer speziellen Ausbildung qualifiziert sind und Erfahrung in der sicheren Handhabung von Radionukliden besitzen. Die Erfahrung und Ausbildung dieser Ärzte muss von der für Radiopharmazeutika zuständigen Behörde anerkannt sein. Zur Minimierung der Strahlenbelastung der Blase sollte jeder Patient vor Anwendung von VIZAMYL zu einer ausreichenden Hydrierung angehalten werden, um ein häufiges Entleeren der Harnblase zu ermöglichen. Halten Sie den Patienten an, vor und nach der Bildgebung mit VIZAMYL sowie in den folgenden 24 Stunden häufig die Blase zu entleeren.
Wenn die Unversehrtheit der Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Herstellung dieses Produkts beeinträchtigt ist, darf diese nicht verwendet werden.
Die Anwendung sollte so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination durch das Arzneimittel sowie einer Strahlenbelastung der Anwender auf ein Minimum reduziert werden. Geeignete Abschirmungsmaßnahmen sind zwingend erforderlich.
Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen 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.

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

7. Inhaber der Zulassung
GE Healthcare Limited
Amersham Place
Little Chalfont
Buckinghamshire HP7 9NA
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer
EU/1/14/941/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. August 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

11. Dosimetrie

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Dosimetrie, die mithilfe der OLINDA/EXM (Organ Level INternal Dose Assessment/Exponential Modeling) Software errechnet wurde. Tabelle 2 zeigt die geschätzte absorbierte Strahlendosis bei Erwachsenen nach intravenöser Injektion von VIZAMYL. Die Werte wurden unter Annahme einer Harnblasenentleerung in 3,5-Stunden Intervallen sowie unter Verwendung humaner Biodistributionsdaten und der OLINDA/EXM Software berechnet.

Tabelle 2 Geschätzte absorbierte Strahlendosis durch intravenöse Injektion von VIZAMYL (Erwachsene)

Organ/Gewebe	***Absorbierte Dosis pro angewendete Aktivität [mGy/MBq]***
Nebennieren	0,013
Gehirn	0,011
Brust	0,005
Wand der Gallenblase	0,287
Herz	0,014
Nieren	0,031
Leber	0,057
Wand des unteren Dickdarms	0,042
Lunge	0,016
Muskulatur	0,009
Osteogene Zellen	0,011
Ovarien	0,025
Pankreas	0,015
Rotes Knochenmark	0,013
Haut	0,005
Wand des Dünndarms	0,102
Milz	0,015
Magen	0,012
Testes	0,008
Thymus	0,006
Schilddrüse	0,006
Wand des oberen Dickdarm	0,117
Harnblase	0,145
Uterus	0,025
Übrige Organe	0,012
Effektive Dosis (mSv/MBq)	***0,032***

Die effektive Dosis für Erwachsene, die sich aus einer Anwendung einer maximal empfohlenen Aktivität von 185 MBq bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg ergibt, liegt bei etwa 5,9 mSv. Bei einer angewendeten Aktivität von 185 MBq beträgt die typische Strahlendosis im Zielorgan (Gehirn) 2,0 mGy. Wenn im Rahmen der PET-Untersuchung gleichzeitig ein CT-Scan durchgeführt wird, erhöht sich die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung gemäß den für die CT-Bildakquisition verwendeten Einstellungen.

Bei einer angewendeten Aktivität von 185 MBq betragen die typischen, absorbierten Strahlendosen an den kritischen Organen Gallenblase, Harnblasenwand, Wand des oberen Dickdarms, Wand des unteren Dickdarms, Dünndarm und Leber jeweils 53,1 mGy, 26,8 mGy, 21,8 mGy, 7,8 mGy, 18,9 mGy und 10,5 mGy.

12. Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln

Methode der Zubereitung

Die Packung muss vor der Verwendung überprüft und die Aktivität mit einem Aktivitätsmessgerät gemessen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung, siehe Abschnitt 6.6. Flutemetamol (^{18}F) darf nicht verdünnt werden.

Qualitätskontrolle

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu übrprüfen. Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden, die frei von erkennbaren Partikeln sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (siehe Abschnitt 6.6).